



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61871 (13) C2

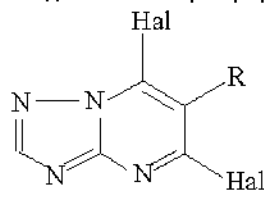
(51) 7 A01N43/90, C07D487/04

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФУНГІЦИДНА КОМПОЗИЦІЯ, ПОХІДНІ ТРІАЗОЛОПІРИМІДИНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА СПОСІБ БОРОТЬБИ З ГРИБКАМИ

1

(21) 95083957
(22) 03 03 1994
(24) 15 12 2003
(86) PCT/EP94/00635, 03 03 1994
(31) 93103464 9
(32) 04 03 1993
(33) EP
(46) 15 12 2003, Бюл. № 12, 2003 р
(72) Пеес Клаус-Юрген, DE, Бехер Хайнц-Манфред, DE
(73) ШЕЛЛ ІНТЕРНЕТШНЛ РІСЕРЧ МААТСХАППІЙ Б В, NL
(56) EP 0141317, A, 15 05 1985
Y Maksumi et al Chemical Abstract, Columbus, Ohio, US, v 61, no 3, 1964, abstract no 2941g
(57) 1 Фунгіцидна композиція, включаюча производное триазолопиримидина в качестве активного компонента и носитель, отличающаяся тем, что в качестве указанного производного содержит 0,5-95% мас триазолопиримидинового соединения общей формулы I



в которой

R представляет собой C₁-C₆ алкильную, C₁-C₆ алкоксигруппу, C₃-C₈ циклоалкильную группу, фенил, замещенный 1-3 заместителями, выбранными из атомов галогена, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ галогеналкила, C₁-C₄ алкокси, C₁-C₄ галогеналкокси, галогенсульфонил, фенила, фенокси и бензилоксигрупп, фенилоксигруппу, замещенную атомом галогена или C₁-C₄ алкилом, нафтил или тиенил, Hal представляет собой Cl или Br

2 Фунгіцидна композиція по п 1, отличающаяся тем, что заместитель R представляет собой пропил, бутил, этокси, циклопентил, циклогексил, фторфенил, хлорфенил, бромфенил, дихлорфенил, хлорфторфенил, метилфенил, пропилфенил, бутилфенил, диметилфенил, трифторметилфенил, метоксифенил, этоксифенил, диметоксифенил, диэтоксифенил, триметоксифенил, трифтор-

2

метоксифенил, хлорсульфонилфенил, бифенил, феноксифенил, бензилоксифенил, фторфенокси, хлорфенокси, метилфенокси, диметилфенокси, нафтил или тиенил

3 Фунгіцидна композиція по п 1, отличающаяся тем, что триазолопиримидин представляет собой соединение формулы I, где

R представляет собой 2-хлорфенил, а оба заместителя Hal представляют собой атом хлора,

R представляет собой 2-хлорфенил, а оба заместителя Hal представляют собой атом брома,

R представляет собой 4-этоксифенил, а оба заместителя Hal представляют собой атом хлора,

R представляет собой 3-метоксифенил, а оба заместителя Hal представляют собой атом хлора,

R представляет собой 2-метоксифенил, а оба заместителя Hal представляют собой атом хлора,

R представляет собой 2-хлорсульфонилфенил, а оба заместителя Hal представляют собой атом хлора,

R представляет собой 3-трифторметилфенил, а оба заместителя Hal представляют собой атом хлора,

R представляет собой 4-изопропилфенил, а оба заместителя Hal представляют собой атом хлора,

R представляет собой 4-трифторметоксифенил, а оба заместителя Hal представляют собой атом хлора,

R представляет собой нафт-2-ил, а оба заместителя Hal представляют собой атом хлора,

R представляет собой 4-фторфенил, а оба заместителя Hal представляют собой атом хлора,

R представляет собой 4-феноксифенил, а оба заместителя Hal представляют собой атом хлора,

R представляет собой 4-бифенил, а оба заместителя Hal представляют собой атом хлора,

R представляет собой 3,4-диметоксифенил, а оба заместителя Hal представляют собой атом хлора,

R представляет собой 4-бензилоксифенил, а оба заместителя Hal представляют собой атом хлора,

R представляет собой 2-фторфенил, а оба заместителя Hal представляют собой атом хлора,

R представляет собой 3-фторфенил, а оба заместителя Hal представляют собой атом хлора,

R представляет собой 2-бромфенил, а оба заместителя Hal представляют собой атом хлора,

R представляет собой 2-бромфенил, а оба заместителя Hal представляют собой атом хлора,

(13) C2

(11) 61871

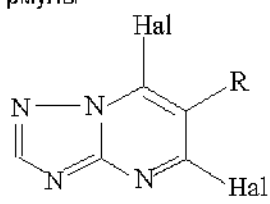
(19) UA

[illegible]

R представляет собой 2,6-диметилфеноксигруппу, а оба заместителя Hal представляют собой атом хлора,
R представляет собой 3-метилфеноксигруппу, а оба заместителя Hal представляют собой атом хлора,
R представляет собой этоксигруппу, а оба заместителя Hal представляют собой атом хлора,
R представляет собой изопропил, а оба заместителя Hal представляют собой атом хлора, или
R представляет собой изобут-3-ил, а оба заместителя Hal представляют собой атом хлора

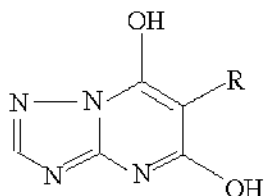
4 Фунгицидная композиция по пп 1-3, отличающаяся тем, что содержит по меньшей мере два носителя, по меньшей мере один из которых представляет собой поверхностно-активное вещество

5 Производные триазолопиримидина общей формулы



в которой
R представляет собой C₁-C₆ алкильную, C₁-C₆ алкоксигруппу, C₃-C₈ циклоалкильную группу, фенилоксигруппу, замещенную атомом галогена или C₁-C₄ алкилом, тиенил,
Hal представляет собой Cl или Br, при условии, что когда заместитель R представляет собой метильную группу, то обе группы заместителя Hal не являются атомами хлора
6 Производное триазолопиримидина по п 5, отличающееся тем, что
R представляет собой тиен-2-ил, а оба заместителя Hal представляют собой атом хлора,
R представляет собой тиен-3-ил, а оба заместителя Hal представляют собой атом хлора,
R представляет собой цикlopентил, а оба заместителя Hal представляют собой атом хлора,
R представляет собой циклогексил, а оба заместителя Hal представляют собой атом хлора,
R представляет собой 2-фторфеноксигруппу, а оба заместителя Hal представляют собой атом хлора,
R представляет собой 2-метилфеноксигруппу, а оба заместителя Hal представляют собой атом хлора,
R представляет собой 2-хлорфеноксигруппу, а оба заместителя Hal представляют собой атом хлора,
R представляет собой 2,6-диметилфеноксигруппу, а оба заместителя Hal представляют собой атом хлора,
R представляет собой 3-метилфеноксигруппу, а оба заместителя Hal представляют собой атом хлора,
R представляет собой этоксигруппу, а оба заместителя Hal представляют собой атом хлора,
R представляет собой изопропил, а оба заместителя Hal представляют собой атом хлора, или
R представляет собой изобут-3-ил, а оба заместителя Hal представляют собой атом хлора

7 Способ получения производных триазолопиримидина формулы I, определенных в пп 5 и 6, отличающийся тем, что соединение общей формулы

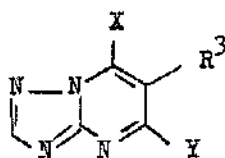


в котором заместитель R принимает значения, определенные в пп 5 и 6,

Это изобретение относится к некоторым дигатриазолопиримидина, некоторые из которых являются новыми, способам их получения, композициям, содержащим такие соединения и их использованию в качестве фунгицидов

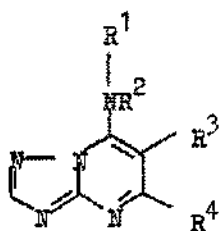
Chemical Abstracts (1964), 61 2941 раскрывает получение 5,7-дихлоро-6-ниетил-1,2,4-триазоло[1,5-а] пиримидина нагреванием 5,7-дигидрокси-6-ниетил-1,2,4-триазоло [1,5-а] пиримидина с хлорокисью фосфора в течение 4 часов при 100°C Однако, нет указания на то, что какое-либо из этих соединений обладает биологической активностью

Европейская заявка заявителя №92204097,7 (EP-A-0550113), раскрывает соединения общей формулы



(A)

в которой R³ представляет возможно замещенную арильную группу и X и Y оба представляет атом хлора или атом брома, как промежуточные соединения в получении фунгицидно активных производных триазолопиримидина общей формулы



(B)

в которой R¹ представляет возможно замещенную алкильную, алкенильную, алкинильную, циклоалкильную, бициклоалкильную или гетероциклическую группу, R² представляет атом водорода или алкильную группу, или R¹ и R² вместе с атомом азота представляют возможно замещенное гетероциклическое кольцо R³ имеет значение, определенное выше, и R⁴ представляет водород или атом галогена или группу NR⁵R⁶, где R⁵ представляет атом водорода или группу amino, алкильную, циклоалкильную или бициклоалкильную и R⁶

реагирует с хлорирующим или бромлирующим агентом

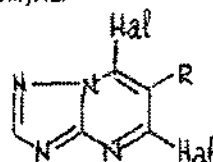
8 Способ борьбы с грибами в локусе, отличающийся тем, что включает его обработку производным триазолопиримидина, как определено в любом из пп 5 или 6, или композицией по пп 1-4

9 Способ по п 8, отличающийся тем, что под локусом подразумеваются растения, подверженные или подвергнувшиеся грибковому заражению

10 Соединение по пп 5 и 6, отличающееся тем, что обладает фунгицидной активностью

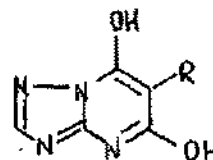
представляет собой водород или алкил Однако в документе нет указания на наличие фунгицидной активности

Предметом данного изобретения являются новые производные триазолопиримидина общей формулы



(I)

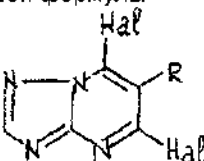
в которой R представляет собой C₁-C₆ алкильную, C₁-C₆ алкокси-группу, C₃-C₈ циклоалкильную группу, фенилокси-группу, замещенную атомом галогена или C₁-C₄ алкилом, тиенил, Hal представляет собой Cl или Br, при условии, что когда заместитель R представляет собой метильную группу, то обе группы заместителя Hal не являются атомами хлора, а также способ их получения взаимодействием соединения общей формулы



(II)

в котором заместитель R принимает значения, определенные выше с хлорирующим или бромлирующим агентом

Другим аспектом изобретения является фунгицидная композиция, включающая производное триазолопиримидина в качестве активного компонента и носитель, отличающаяся тем, что в качестве указанного производного содержит 0,5-95%мас триазолопиримидинового соединения общей формулы



(I)

в которой

R представляет собой C₁-C₈ алкильную, C₁-C₆ алкокс-группу, C₃-C₈ циклоалкильную группу/ фенил, замещенный 1-3 заместителями, выбранн-

ми из атомов галогена, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ галогеналкила, C₁-C₄ алкокси, C₁-C₄ галогеналкокси, галогенсульфонил, фенила, фенокси и бензил-оксигрупп,

фенил-оксигруппу, замещенную атомом галогена или C₁-C₄ алкилом, нафтил или тиенил, NaI представляет собой Cl или Br и

способ борьбы с грибами в локусе, включающий его обработку производным триазолопиримидина, как определено выше, или композицией, включающей указанное производное и определенной выше. Под локусом подразумеваются растения, подверженные или подвергнувшиеся грибковому заражению

Носителем в композиции по изобретению может быть любой материал, с которым составляется активный ингредиент, чтобы облегчить применение в обрабатываемом очаге (локусе), который, например, является растением, семенами или почвой, или чтобы облегчить хранение, транспортировку или обращение. Носитель может быть твердым или жидким, включая материал, который в обычных условиях газообразен, но может сжиматься до образования жидкости, при этом используется любой из обычно применяемых носителей в получении фунгицидных композиций

Подходящие твердые носители включают природные и синтетические глины и силикаты, например, природные кремнеземы, такие, как диатомовые земли, силикаты магния, например, тальки, магний-алюминевые силикаты, например, аттапульгиты и вермикулиты, - силикаты алюминия, например, каолиниты, монтмориллониты и слюды, карбонат кальция, сульфат кальция, сульфат аммония, синтетические гидрированные оксиды кремния и синтетические силикаты кальция или алюминия, элементы, например, уголь и сера, природные и синтетические смолы, например, кумароновые смолы, поливинилхлорид, и стиреновые полимеры и сополимеры, твердые полихлорофенолы, битумы, воски, например, пчелиный воск, парафиновый воск, и хлорированные минеральные воски, и твердые удобрения, например, суперфосфаты

Подходящие жидкие носители включают воду, спирты, например, изопропанол и гликоли, кетоны, например, ацетон, метил-этиловый кетон, метил-изобутиловый кетон и циклогексанон, эфиры, ароматические или алифатические углеводороды, например, бензол, толуол и ксилол, петролейные фракции, например, керосин и легкие минеральные масла, хлорированные углеводороды, например, тетрахлор-метан, перхлорэтилен и трихлорэтан. Приемлемы также смеси различных жидкостей

Фунгицидные композиции часто формируются и транспортируются в концентрированной форме, которая потом разбавляется пользователем непосредственно перед применением. Наличие небольших количеств носителя, который представляет собой ПАВ, облегчает этот способ разбавления. Поэтому лучше, чтобы хотя бы одним носителем в композиции по изобретению было ПАВ. Например, композиция может содержать, по меньшей мере, два носителя, по меньшей мере, один из которых является ПАВ

ПАВ может быть эмульгирующим, диспергирующим или смачивающим агентом, оно может быть неионным или ионным. Примеры подходящих ПАВ включают натриевые или кальциевые соли полиакриловых кислот и сульфокислоты лигнина, продукты конденсации жирных кислот или алифатические амиды или амины, содержащие по меньшей мере 12 атомов углерода в молекуле с этилен оксидом и/или пропилен оксидом, эфиры жирных кислот и глицерина, сорбита, сахарозы или пентаэритрита, их конденсаты этилен оксидом и/или пропилен оксидом, продукты конденсации спиртов жирного ряда или алкил фенолов, например, п-октилфенол или п-октилкрезол, этилен оксидом и/или пропилен оксидом, сульфаты или сульфонаты этих продуктов конденсации, соли щелочных или щелочноземельных металлов, предпочтительно, соли натрия, эфиры серной или сульфат-кислоты, содержащие, по меньшей мере, 10 атомов углерода в молекуле, например, натрий лаурил сульфат, вторалкил сульфаты натрия, натриевые соли сульфированного касторового масла и натрия алкилированные сульфонаты, такие, как додецилбензол сульфат, и полимеры этилен оксида и сополимеры этиленоксида и пропилен оксида

Композиции изобретения могут быть сформулированы, например, как смачиваемые порошки, dustы, гранулы, растворы, эмульгирующиеся концентраты, эмульсии, суспензионные концентраты и аэрозоли. Смачиваемые порошки обычно содержат 25, 50 или 75вес% активного ингредиента и в дополнение к твердому инертному носителю содержит обычно 3-10вес% диспергирующего агента и при необходимости 0-10вес% стабилизатора и/или других добавок, таких, как пенетранты или связующие вещества. Dustы обычно формируются в виде пылевого концентрата с составом, аналогичным составу смачиваемого порошка, но без дисперсанта, и могут разбавляться на поле другим твердым носителем, чтобы получить композицию, содержащую 0,5-10вес% активного ингредиента. Размер гранул составляет обычно 10-100 BS меш (1,676-0,152мм), и они производятся технологией агломерации или пропитки. Обычно гранулы содержат 0,5-75вес% активного ингредиента и 0-10вес% добавок, таких, как стабилизаторы, ПАВ, модификаторы медленного высвобождения и связующие агенты. Так называемые сухие текучие порошки состоят из относительно небольших гранул с относительно высокой концентрацией активного ингредиента. Эмульгирующиеся концентраты обычно содержат в дополнение к растворителю и при необходимости соразвителю, 1-50вес%/об. активного ингредиента, 2-20вес%/об. эмульгаторов и 0-20вес%/об. других добавок, таких, как стабилизаторы, пенетранты и ингибиторы коррозии. В состав суспензионных концентратов, чтобы получить стабильный не осаждающийся текучий продукт, входят 10-75вес% активного ингредиента, 0,5-15вес% диспергирующих агентов, 0,1-10вес% суспендирующих агентов, таких, как защитные коллоиды и тиксотропные агенты, 0-10вес% других присадок, таких, как препятствующие образованию пены, ингибиторы коррозии, стабилизаторы, пенетранты

и загустители, и вода или органическая жидкость, в которой активный ингредиент практически нерастворим, некоторые твердые органические вещества или неорганические соли могут присутствовать растворенными в препарате, чтобы воспрепятствовать осаждению или в качестве антифризов для воды.

Водные дисперсии и эмульсии, например, композиции, полученные разбавлением смачиваемого порошка или концентрата по изобретению водой, также входят в объем изобретения. Указанные эмульсии могут быть типа вода-в-масле или масло-в-воде и могут иметь консистенцию майонеза.

Композиции изобретения могут содержать и другие ингредиенты, например, другие соединения, обладающие гербицидными, инсектицидными или фунгицидными свойствами.

Особый интерес в увеличении срока защитной активности соединений изобретения представляет использование носителя, который обеспечит медленное высвобождение фунгицидных соединений в среду растения, нуждающегося в защите. Такие препараты с медленным высвобождением могут вводиться в почву у корней виноградной лозы или могут включать адгезивный компонент, позволяющий применять их непосредственно на стебель лозы.

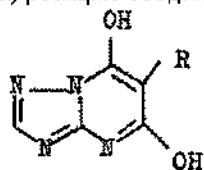
Некоторые из соединений формулы I, как определено выше, являются новыми. Соответственно, изобретение предусматривает также и соединение общей формулы I, как ранее указывалось с оговорками, что

(i) если R представляет арильную группу возможно замещенную, обе группы Hal не представляют атом хлора или атом брома, и

(ii) если R представляет метильную группу, обе группы Hal не представляют атом хлора.

Далее настоящее изобретение предлагает способ получения соединения формулы I, как определено выше, который включает

а) реакцию соединения общей формулы



(II)

в которой R - как определено выше, с хлорирующим или бромлирующим агентом, чтобы получить соединение формулы I, в котором Hal представляет атом хлора или брома,

б) при желании, реакцию соединения формулы I, полученного на стадии (а), с фторирующим агентом, чтобы получить соединение формулы I, в котором Hal представляет атом фтора, и

с) при желании, реакцию соединения формулы I, полученного на стадии (а), с NH_3 , и затем с диодометаном в присутствии диазотирующего агента, чтобы получить соединение формулы I, в которой, по меньшей мере, один Hal представляет атом йода.

Способ стадии (а) можно проводить в присутствии растворителя. Подходящие растворители включают галогенированные углеводороды такие,

как дихлорметан. Кроме того, избыток хлорирующего или бромлирующего агента может служить растворителем. Подходящие хлорирующие агенты включают оксихлорид, трихлорид и пентахлорид фосфора. Подходящие бромлирующие агенты включают оксидбромид, три-бромид и пентабромид фосфора. Реакция проводится при температуре в диапазоне от 0°C до температуры рефлюкса реакционной смеси, предпочтительная температура реакции составляет от 20°C до температуры рефлюкса реакционной смеси.

Способ стадии (б) проводится в присутствии растворителя. Подходящие растворители включают сульфолан, диметилформамид или смесь ацетонитрила и краун-эфира. Если в качестве растворителя используется сульфолан или диметилформамид, в качестве сорастворителя хорошо использовать толуол, с целью дегидратирования фторирующего агента. Реакция обычно проводится при температуре в диапазоне от комнатной температуры (около 15°C) до температуры флегмы реакционной смеси, предпочтительная температура реакции составляет от 40°C до температуры флегмации реакционной смеси. Подходящие фторирующие агенты включают фториды щелочных металлов, особенно фторид калия, пентафторид сурьмы и трифторид диэтиламиносеры.

Реакция с NH_3 в способе стадии (с) проводится в присутствии растворителя. Подходящие растворители включают эфиры, такие, как диоксан, диэтиловый эфир и тетрагидрофуран, галогенированные углеводороды, такие, как дихлорметан, и, особенно, толуол. Реакция хорошо осуществляется при температуре в диапазоне от 20°C до температуры флегмы реакционной смеси, предпочтительная температура реакции составляет от 40°C до температуры флегмы реакционной смеси. Желательно также, чтобы реакция проводилась в присутствии основания и избыток NH_3 может служить основанием. Диазотирующим агентом, используемым в стадии (с) может быть любой алкиловый эфир азотистой кислоты, при этом лучше брать изопентил нитрит. Если используется алкиловый эфир азотной кислоты, он может служить сорастворителем с диодометаном. Эта реакция проводится при температуре от 80°C до 120°C , а лучше от 70°C до 110°C . Обе стадии в способе стадии (с) можно проводить в одном реакторе.

Соединения формулы II можно получить реакцией 3-амино-1,2,4-триазола с соответствующим эфиром малоновой кислоты в щелочных условиях по способу Y Makisumi, Chem Pharm Bull 9, 801, (1961).

Далее изобретение предлагает использование в качестве фунгицида соединения общей формулы I, как указано выше, или композиции, как указано выше, и способ борьбы с грибами в очаге (покусе), который включает обработку очага, который может быть, например, растениями, подверженными воздействию грибов, семенами таких растений или средой, в которой растут эти растения, или будут расти, таким соединением или композицией. Культуры, которые можно защищать от грибов, включают виноградную лозу, зерновые, такие, как пшеница, овес, яблоны и томаты. Срок защиты обычно зависит от отдельного вы-

бранного соединения и от многих внешних факторов, таких, как климат, воздействие которого обычно смягчается использованием подходящего препарата

Далее изобретение иллюстрируется следующими примерами

Пример 1

Получение 5,7-дихлоро-6-(2-хлорфенил)-1,2,4-триазоло [1,5-а]пиримидина

(R=2-хлорфенил, Hal=Cl)

Смешивали 5,7-Дигидрокси-6-(2-хлорфенил)-1,2,4-триазоло [1,5а]-пиримидина (6,2г, 0,026М) и 30мл оксихлорида фосфора и полученная суспензия выдерживалась при t° флегмы 3 часа. Избыток оксихлорида фосфора отгоняли от полученного чистого раствора, и полученное вязкое масло растворяли в 50мл дихлорметана. Для разложения следовых примесей оксихлорида фосфора в растворе дихлорметана медленно добавляли 50мл ледяной воды. Затем органический слой отделяли, высушивали сульфатом натрия и растворитель отгоняли в вакууме с получением 6,62г 5,7-дихлоро-6-(2-хлорфенил)-1,2,4-триазоло-[1,5а]пиримидина, в виде желтоватых кристаллов, т пл 153°C

Выход 35% от теоретического

Пример 2

Получение 5,7-дибромо-6-(2-хлорфенил)-1,2,4-триазоло [1,5-а]пиримидина

(R=2-хлорфенил, Hal=Br)

5,7-Дигидрокси-6-(2-хлорфенил)-1,2,4-триазоло[1,5а]-пиримидин (15г, 0,057М) добавлялся небольшими порциями при температуре около 110°C к расплавленному оксидбромиду фосфора (избыток, 40г). После энергичной первоначальной реакции получалось чистое очень вязкое масло, которое оставляли при 120°C на 2 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры и полученное "стекло" порциями добавляли к смеси воды и дихлорметана. Органический слой отделяли сульфатом натрия и растворитель отгоняли в вакууме с получением 19,93г 5,7-дибромо-6-(2-хлорфенил)-1,2,4-триазоло [1,5а]-пиримидина в виде желтоватых кристаллов, т пл 212°C

Выход 90% от теоретического

Примеры 3-52

Способами, аналогичными описанным в Примере 1 выше, были получены другие соединения по изобретению, указанные в Таблице I ниже. В этой таблице соединения указаны со ссылкой на формулу I

Таблица I

Пример №	R	Hal	T пл (°C)
1	2	3	4
3	4-OC ₂ H ₅ фенил	Cl	138
4	3-ОСН ₃ фенил	"	151
5	2-ОСН ₃ фенил	"	143
6	2-SO ₂ Cl фенил	"	234
7	3-CF ₃ фенил	"	160
8	4-CH(CH ₃) ₂ фенил	"	122
9	4-ОOF ₃ фенил	"	194
10	нафт-2-ил	"	192

Продолжение таблицы I

1	2	3	4
11	4-F фенил	"	206
12	4-OC ₆ H ₅ фенил	"	180
13	4-бифенилил	"	170
14	3,4-(ОСН ₃) ₂ фенил	"	185
15	4-ОСН ₂ С ₆ H ₅ фенил	Cl	170
16	2-F фенил	"	173
17	3-F фенил	"	227
18	2-Br фенил	"	176
19	4-Br фенил	"	190
20	2-ОСН ₂ С ₆ H ₅ фенил	"	аморфный
21	2,3-(ОСН ₃) ₂ фенил	"	150
22	3-Br фенил	"	205
23	нафт-1-ил	"	202
24	2,3-(ОС ₂ H ₅) ₂ фенил	"	63
25	3,4-Cl ₂ фенил	"	205
26	Тиен-2-ил	"	160
27	Тиен-3-ил	"	130
28	3,4,5-(ОСН ₃) ₃ фенил	"	180
29	2-CH ₃ фенил	"	160
30	3-Cl фенил	"	220
31	3,4-(CH ₃) ₂ фенил	"	185
32	Циклопентил	"	150
33	Циклогексил	"	205-209
34	2-F фенил	Br	195
35	2,4-Cl ₂ фенил	Cl	160
36	4-C(CH ₃) ₃ фенил	"	147
37	2-Cl, 6-F фенил	"	115
38	4-ОСН ₃ фенил	"	138
39	2-CF ₃ - фенил	"	128
40	4-Br фенил	Br	228-230
41	2-Cl, 6-F фенил	Br	170
42	4-CF ₃ фенил	"	246
43	3-F фенил	"	254
44	2-CF ₃ фенил	"	192
45	2-F фенокси	Cl	145
46	2-CH ₃ фенокси	"	152
47	2-Cl фенокси	"	178-182
48	2,6-(CH ₃) ₂ фенокси	"	144-146
49	3-CH ₃ фенокси	"	135-137
50	Этокси	"	102-105
51	Изопропил	"	135-137
52	Изобутил-3-ил	"	120-122

Пример 53

Фунгицидная активность соединений по изобретению исследовалась следующими тестами

(а) Антиспорulantная активность против ложной мучнистой росы винограда (*Plasmopara viticola*, PVA)

Тест на непосредственное уничтожение спор с использованием распыления на листья. Нижняя поверхность листьев всей виноградной лозы (Cabernet Sauvignon) инокулировали распылением водной суспензии, содержащей 2,5x10⁴ зооспорангий/мл за два дня до обработки испытуемым соединением. Инокулированные растения выдерживались 24 часа в помещении с высокой влажностью, затем 24 часа при тепличной температуре и влажности. На нижние поверхности инфицированных листьев распыляли раствор активного материала в воде/ацетоне 1/1, содержащем 0,04% "TWEEN 20" (Тов. знак, ПАВ - полиоксизетиленовый эфир сорбитана). Растения

обрабатывали с использованием автоматической линии распыления и сопла. Концентрация соединения составила 1000част/млп в объем распыления - 700л/га. После распыления растения возвращали в нормальные тепличные условия на 96 часов и затем переносили в помещение с высокой влажностью на 24 часа для инцидирования споруляции до оценки результатов. Оценка проводилась на основе процентного показателя площади листа, покрытого спорами в сравнении с контрольными растениями.

(b) Прямая защита против фитофтороза томатов (*Phytophthora infestans* PIP)

Тест на прямую защиту с распылением на листья. На верхние поверхности листьев томатов с двумя выпущенными листочками распылялось испытуемое соединение с дозировкой 1000част/млп с использованием распылителя, как описано в (a). После соответствующего периода в 24 часа в нормальных тепличных условиях верхние поверхности листьев инокулировались распылением водной суспензии, содержащей 2×10^5 зооспор/мл. Инокулированные растения выдерживались 24 часа в помещении с высокой влажностью и 5 дней в условиях помещения для роста. Оценка основывалась на процентном показателе пораженной площади листа в сравнении с контрольными листьями.

(c) Прямая защита против ложной мучнистой росы винограда (*Plasmopara viticola* PVP)

Тест является прямым тестом с использованием распыления на листья. На нижнюю поверхность листьев всего растения винограда (*Cabernet Sauvignon*) распылялось тестуемое соединение с дозировкой 1000част/млп с использованием автоматической линии распыления, как описано в (a), и после последующего периода в 24 часа в нормальных тепличных условиях нижние поверхности листьев инокулировались распылением водной суспензии, содержащей $2,5 \times 10^4$ зооспорангий/мл. Инокулированные растения выдерживались 24 часа в помещении с высокой влажностью, 5 дней в нормальных тепличных условиях, и затем возвращались на 24 часа в условия высокой влажности. Оценка проводилась по процентному показателю площади листа, покрытого спорами в сравнении с площадью на контрольных листьях.

(d) Активность против ранней гнили томатов (*Alternaria solani*, AS)

Этот тест определяет контактную профилактическую активность тестуемого соединения, применяемого в форме распыления на листья. Ростки томатов (*Outdoor Girl*) выращивались до стадии, на которой распускается второй истинный лист. Растения обрабатывали с использованием автоматической линии распыления, как описано в (a). Тестуемые соединения применялись как растворы или суспензии в смеси ацетона и воды (50:50 об/об), содержащей 0,04% ПАВ ("TWEEN 20" - Тов. знак). Через день после обработки ростки инокулировались распылением на верхние поверхности листьев суспензии *A. Solani* conidia, содержащей 10^4 спор/мл. 4 дня после инокуляции растения выдерживались влажными во влажном помещении при 21°C. Заболевание оценивалось

через 4 дня после инокуляции на основе процентного показателя площади поверхности листа, охваченного поражением.

(e) Прямая защитная активность против серой плесени бобов (*Botrytis cinerea*, BOB)

Тест определяет прямую защиту распылением на листья. Верхние поверхности листьев растений бобов (*The Sutton*) подвергались распылению тестуемым соединением с дозировкой 1000част/млп с использованием автоматической распылительной установки, как описано в (a). Через 24 часа после распыления листья инокулировались водной суспензией, содержащей 10^5 конидий/мл. 4 дня после инокуляции растения выдерживались влажными во влажном помещении при температуре 21°C. Заболевание оценивалось через 4 дня после инокуляции на основе процентного показателя площади поверхности листа, охваченного поражением.

(f) Активность против пятнистости пшеницы (*beptosphaera nodorum*, LN)

Тест является прямым терапевтическим тестом, применяющим распыление на листья. Листья пшеницы (*Norman*) на стадии одного листа инокулировались распылением водной суспензии, содержащей 1×10^6 спор/мл. Инокулированные растения выдерживались 24 часа в помещении с высокой влажностью до обработки. На растения распылялся раствор тестуемого соединения с дозировкой 1000част/млп, с использованием автоматизированной распыляющей установки, как описано в (a). После высыхания растения выдерживались 6-8 дней при 22°C и умеренной влажности, затем оценивались. Оценка основывалась на плотности поражений на лист в сравнении с листьями контрольных растений.

(g) Активность против бурой ржавчины пшеницы (*Puccinia recondita*, PR)

Тест является прямым защитным с распылением на листья. Ростки пшеницы (*Avalon*) выращивались до стадии 1-1,5 листа. Затем на растения распыляли тестуемое соединение с дозировкой 1000част/млп с использованием автоматической распылительной установки, как описано в (a). Тестуемые соединения применяли как растворы или суспензии в смеси ацетона и воды (50:50 об/об)» содержащей 0,04% ПАВ ("TWEEN 20" - Тов. знак). Через 18-24 часа после обработки ростки инокулировались распылением на растения со всех сторон водной споровой суспензией, содержащей около 10^5 спор/мл. 18 часов после инокуляции растения выдерживались в условиях высокой влажности при температуре 20-22°C. После этого растения содержались в тепличных условиях, близких к окружающей среде, то есть в умеренной относительной влажности и при температуре 20°C. Заболевание оценивалось через 10 дней после инокуляции на основе процентного показателя площади растения, покрытого споруляционными пустулами, в сравнении с контрольными растениями.

(h) Активность против настоящей мучнистой росы овса (*Erysiphe graminis* f. sp. hordei, EG)

Тест является прямым терапевтическим тестом, применяющим распыление на листья. Листья ростков овса (*Golden Promise*) инокулировались

нанесением пыли конидий мучнистой росы за день до обработки тестуемым соединением. Инокулированные растения выдерживались всю ночь при обычной тепличной температуре и влажности до проведения обработки. На растения распылялось тестуемое соединение с дозировкой 1000част/мл с использованием автоматической распыляющей установки, как описано в (а). После высыхания растения возвращались в помещение при 20-25°C и умеренной влажности на срок до 7 дней, затем проводилась оценка. Оценка основывалась на процентном показателе площади листа, покрытого споруляцией в сравнении с листьями на контрольных растениях.

(i) Активность против пиржуряриоза риса (*Puccinia oryzae*, PO)

Это прямой терапевтический тест с применением распыления на листья. На листья рисовых ростков (*Aichiaishi* - около - 30 ростков на горшочек) распылялась водная суспензия, содержащая 10спор/мл за 20-24 часа до обработки тестуемым соединением. Инокулированные растения выдерживались всю ночь в высокой влажности и затем им давали высохнуть до распыления тестуемого соединения с дозировкой 1000част/мл с использованием автоматической распылительной установки, как описано в (а). После обработки растения выдерживались в помещении, специальном для выращивания риса при 25-30°C и высокой влажности. Оценка проводилась спустя 4-5 дней после обработки и основывалась на плотности некротических поражений на лист в сравнении с контрольными растениями.

(j) Активность против глазковой пятнистости пшеницы *in vitro* (*Pseudocercospora herpotrichoides*, PHI)

Этот тест определяет *in vitro* активность соединений против грибка, вызывающего пятнистость пшеницы. Тестуемое соединение растворяется или суспендируется в ацетоне и добавляется в 4мл аликвоты разбавленного наполовину бульона картофельной декстрозы, помещенные в чашки Петри с 25 клетками с получением окончательной концентрации в 50част/мл соединения и 2,5% ацетона. Каждая клетка инокулировалась кусочком агара/мицелия диаметром в 6мм, взятого из 14-дневной культуры *P. herpotrichoides*. Чашки инкубировались при 20°C 12 дней до определения мицелиального роста.

(k) Активность против *Fusarium in-vitro* (*Fusarium culmorum*, FSI)

Этот тест определяет *in vitro* активность соединений против видов *Fusarium*, которые вызывают гниение стебля и корней. Тестуемое соединение растворялось или суспендировалось в ацетоне и добавлялось к расплавленному агару картофельной декстрозы в пополюнной концентрации с получением окончательной концентрации в 50част/мл соединения и 2,5% ацетона. После застывания агара чашки инокулировались кусочками агара и мицелия диаметром в 6мм, взятыми от 7-дневной культуры *Fusarium* ар. Чашки инкубировались при 20°C 5 дней, и определялся радиальный рост от кусочков.

Степень подавления заболевания во всех вышеописанных тестах выражалась в процентном

показателе в сравнении либо с необработанными контрольными объектами, либо контрольными объектами, с распылением разбавителем по критериям

0 - подавление заболевания менее, чем на 50%,

1 - подавление заболевания на 50-80%,

2 - подавление заболевания более, чем на 80%

Результаты этих тестов изложены в Таблице II ниже

Таблица II

Пример №	Фунгицидная активность										
	PVA	PIP	PVP	AS	BCB	LN	PR	EG	PO	PHI	FSI
1		1		1	2		2			2	2
4			1	1	2		1			2	2
5			2	2	2		1			2	2
7				1	1		2			2	2
8		2			2		2		1	2	2
9		1		2	2		2			2	2
10				2	2		2			2	1
11		2			2		2			2	2
12		2			2		2				1
13										2	2
14										2	1
15		2		1	2	1	1				
16		2		2	1					2	2
17		2		2	2					2	2
18		2		2	2					2	2
19		2		2						2	2
20	2				2		2				1
21		2		2						2	2
23				2	2					1	1
24				2	2	1				2	2
25				1	1	1					1
26				1	2				1	2	2

Пример 54

(а) Антиспорулянтная активность против мучнистой росы винограда (*Plasmopara viticola*, PVA)

Тест является прямым антиспорулянтным тестом с применением распыления на листья. Нижняя поверхность листа виноградных лоз (*Cabernet Sauvignon*) высотой приблизительно в 8см инокулируется водной суспензией, содержащей 5х10⁵ зооспорангий/мл. Инокулированные растения выдерживаются 24 часа при 21°C в помещении с высокой влажностью, затем 24 часа в теплице при 20°C и относительной влажности 40%. На нижнюю поверхность инфицированных листьев распыляется раствор тестуемого соединения в 1 л воде/ацетоне, содержащий 0,04% "TWEEN 20". Растения распыляются из разбрызгивателя с двумя соплами. Концентрация соединения составляет 600част/мл и объем распыления - 750л/га. После высыхания растения возвращаются в теплицу при 20°C и 40% относительной влажности на 96 часов и затем переносятся в помещение с высокой влажностью на 24 часа для индуцирования споруляции. Оценка основывается на процентном показателе площади листа, покрытого спорами в сравнении со спорами на контрольных листьях.

(b) Прямая защитная активность против фитофтороза томатов (*Phytophthora infestans*, PIP)

Это прямой защитный тест, использующий распыление на листья. На растения томатов с двумя распутившимися листьями (*First in the Field*)

распыляется тестируемое соединение с дозировкой 600част/мл, как описано в (а). После высыхания растения выдерживаются 24 часа в теплице при 20°C и 40% относительной влажности. Затем верхние поверхности листьев инокулируются водной суспензией, содержащей 2×10^5 зооспорангий/мл. Инокулированные растения выдерживаются 24 часа при 18°C в помещении с высокой влажностью и затем 5 дней в камере роста при 15°C и 80% относительной влажности с 14 часами светового дня. Оценка основана на процентном показателе пораженной площади листа в сравнении с площадью на контрольных листьях.

(с) Активность против раннего фитофтороза томатов (*Alternaria solani*, AS)

Это прямой профилактический тест, применяющий распыление на листву. Ростки томатов (Outdoor Girl) на стадии разворачивания второго листка подвергаются распылению тестируемым соединением с дозировкой 600част/мл, как описано в (а). После высыхания растения выдерживаются 24 часа в теплице при 20°C и 40% относительной влажности с последующей инокуляцией верхних поверхностей листьев водной суспензией конидий *A. solani*, содержащей 1×10^4 конидий/мл. После 4 дней нахождения в помещении с высокой влажностью при 21°C проводится оценка заболевания по процентному показателю площади поверхности листа, охваченной поражением в сравнении с контрольными растениями.

(д) Прямая защитная активность против серой плесени бобов (*Botrytis cinerea*, BCB)

Это прямой защитный тест с использованием распыления на листву. Растения бобов (The Sutton) с двумя парами листьев подвергались распылению тестируемым соединением с дозировкой 600част/мл, как описано в (а). После высыхания растения выдерживались 24 часа в теплице при 20°C и 40% относительной влажности. Затем верхняя поверхность листьев инокулировалась водной суспензией, содержащей 1×10^6 конидий/мл. Растения выдерживались 4 дня при 20°C в помещении с высокой влажностью. Оценка проводилась по процентному показателю площади листа, затронутой заболеванием в сравнении с площадью на контрольных листьях.

(е) Активность против пятнистости пшеницы (*Leptosphaeria nodorum*, LN)

Это прямой терапевтический тест с применением распыления на листву. Ростки пшеницы (Norman) на стадии одного листа инокулируются водной суспензией, содержащей $1,5 \times 10^6$ конидий/мл. Инокулированные растения выдерживаются 24 часа при 20°C в помещении с высокой влажностью с последующим распылением тестируемого соединения, как описано в (а). После высыхания растения содержатся 6-8 дней в теплице при 22°C и 70% относительной влажности. Оценка проводится по плотности поражений на лист в сравнении с поражениями листьев контрольных растений.

(ф) Активность против глазковой пятнистости in vitro пшеницы (*Pseudocercospora herpotrichoides*,

PHI)

Этот тест определяет in vitro активность соединений против грибка, вызывающего глазковую пятнистость пшеницы. Тестируемое соединение растворяется или суспендируется в ацетоне и добавляется в 4-х миллилитровые аликвоты бульона картофельной декстрозы с половинной концентрацией, помещенные в чашки Петри с 25 секциями с получением окончательной концентрации тестируемого соединения с 10част/мл и ацетона 0,825. Грибковый инокулят состоит из фрагментов мицелия, *P. herpotrichoides*, выращенного в бульоне картофельной декстрозы с половинной концентрацией во встряхиваемых колбах, и он добавляется к бульону в количестве 5×10^4 фрагментов мицелия/мл бульона. Чашки Петри инкубировались при 20°C 10 дней до оценки мицелиального роста.

(г) Активность против *Rhizoctonia* in vitro (*Rhizoctonia solani*, RS)

Тест определяет in vitro активность соединений против *Rhizoctonia solani*, которое вызывает гниение корня и стеблей. Тестируемое соединение растворяется или суспендируется в ацетоне и добавляется в 4 миллилитровые аликвоты бульона картофельной декстрозы с половинной концентрацией, разлитые в чашки Петри с 25 секциями с получением окончательной концентрации соединения в 10част/мл и ацетона 0,825%. Грибковый инокулят состоит из мицелиальных фрагментов *R. solani*, выращенных в бульоне картофельной декстрозы с половинной концентрацией в колбах для культур, и добавляется к бульону в количестве 5×10^4 фрагментов/мл бульона. Чашки Петри инкубируются при 20°C 10 дней до определения роста мицелия.

(h) Активность против парии яблони in vitro (*Venturia inaequalis*, VII)

Этот тест определяет in vitro активность соединений против *Venturia inaequalis*, которая вызывает паршу яблонь. Тестируемое соединение растворяется или суспендируется в ацетоне и добавляется в 4-миллилитровые аликвоты бульона картофельной декстрозы с половинной концентрацией, разлитые в чашки Петри с 25 секциями с получением окончательной концентрации соединения в 10част/мл и ацетона 0,825%. Грибковый инокулят состоит из мицелиальных фрагментов и спор *V. inaequalis*, выращенных на соловом агаре и добавленных к бульону в количестве 5×10^4 стадий/мл бульона. Чашки Петри инкубируются при 20°C 20 дней до оценки роста, мицелия. Степень подавления заболевания во всех вышеуказанных тестах выражена как показатель в сравнении с необработанными контрольными объектами или с контрольными объектами, обработанными разбавителем, в соответствии с критериями.

0 = подавление заболевания меньше, чем на 50%,

1 = подавление заболевания на 50-80%,

2 = подавление заболевания более, чем на 89%. Результаты эти тестов изложены в Таблице III ниже

Таблица III

№ примера	PVA	PIP	AS	BCB	LN	PHI	RSI	VII
27			2	1			2*	2*
28		2	2	2		2*	2*	2*
23	1		1	2		2*	2*	2*
30			2	2		2*	2*	2*
31			1	2		2*	2*	2*
32		2	2	1		2*	2*	2*
33		2	2	2		2*	2*	2*
34		2	2			2	1	2
35		2			1	2	1	2
36		1				2	2	2
37			1	1		2		2
38				2		2	1	2
39		2				2		2
40		2	2	2		2	1	2
2		2		2	1	2		2

* обозначает дозировку тестируемого соединения = 30част/милл

Пример 55

Определение MIC величин (Минимальная концентрация подавления соединений против различных Фитопатогенных грибов)

Величины MIC определялись тестами серийного разбавления с использованием микротитровальных планшетов с 48 лунками. Разбавление тестируемых соединений в питательном растворе и распределение в лунки осуществлялось роботом-процессором TECAN RSP 5000.

Соединения разбавлялись до следующих концентраций: 100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,13, 1,56, 0,78, 0,39, 0,20, 0,10 и 0,05мг/мл.

Для получения питательного раствора V8 сок (Тов. знак) нейтрализовался карбонатом кальция и центрифугировался. Всплывающий (супернатант) слой разбавлялся дистиллированной водой (1:5) до окончательной концентрации.

Грибки (*Alternaria solani*, *Botrytis cinerea*, *Pseudocercospora porcella herpotrichoides*, *Micronectriella nivalis*, *Gaeumannomyces graminis*) добавлялись в лунки каплей споровой суспензии. Затем микротитровальные планшеты инкубировались при 20°C 6-8 дней. Величина MIC наименьшей концентрации в серии разбавлений без роста мицелия определялась визуальным осмотром планшетов.

Результаты этих тестов изложены в Таблице IV ниже.

Таблица IV

№ примера	<i>Alternaria solani</i>	<i>Botrytis cinerea</i>	Величина MIC (част/милл) <i>Pseudocercospora porcella herpotrichoides</i>	<i>Micronectriella nivalis</i>	<i>Gaeumannomyces graminis</i>
1			25 0	1 56	3 13
3			6 25	0 78	0 20
6		>100 0			
9			12 5	0 78	0 10
11			3 13	0 39	0 20
13			>100 0	6 25	0 39
14			25 0	6 25	0 78
17			25 0	12 5	0 78
19			12 5	6 25	0 10
26			6 25	0 78	0 39
29			12 5	6 25	1 56
31			12 5	3 13	0 78
35			6 25	0 39	0 39
36			3 13	0 39	0 78
41	50 0	25 0			
42	>100 0	>100 0			
43	>100 0	>100 0			
44	>100 0	>100 0			

Пример 56

Определение минимальной концентрации подавления тестируемых соединений в тесте серийного разбавления с фитопатогенными грибами *Alternaria solani*, *Botrytis cinerea*, *Rhizoctonia solani*.

Тест серийного разбавления проводился с использованием микротитровальных планшетов с 24 или 48 лунками на планшет. Тестируемые соединения использовались в виде 1000мг/мл водной суспензии, содержащей 20% ацетона, которая затем стерильно фильтровалась через 0,2мк фильтр. Разбавление стерильной фунгицидной суспензии питательным раствором и последующее закапывание в лунки проводилось с исполь-

зованием робота-процессора TECAN RSP 500. Диапазон тестируемых концентраций был от 100мг/мл до 0,05мг/мл. Делалось 12 разбавлений. Питательный раствор выбирался в соответствии с питательными потребностями патогена.

Инокулят добавлялся каплей (50мкл) споровой суспензии (5×10^8)мл в лунки.

Оценка

После 6-12 дней инкубации при подходящих температурах величина MIC определялась визуальной оценкой. Самая низкая концентрация в ряде разбавления без роста мицелия была определена как MIC величина. Результаты изложены в Таблице V ниже.

Таблица V

№ примера	<i>Alternaria solani</i>	Величина MIC (част/млл) <i>Botrytis cinerea</i>	<i>Rhizoctonia solani</i>
48	25 0	>100 0	>100 0
49	25 0	6 25	>100 0
50	12 5	25 0	100 0
51	12 5	12 5	25 0

Пример 57

Полевое испытание на *Cercospora arachidicola* арахиса

15 семян арахиса были посажены в горшочки, наполненные почвенным субстратом. Когда растения выпустили 4 истинные листья (приблизительно 12-14 дней после посева) они обрабатывались из ручного распылителя фунгицидами и тестуемыми соединениями. Тестуемые соединения применялись с концентрацией 500 мкг/мл в смеси, содержащей 10% ацетон и 0,05% Triton X 155 в воде. Общее количество распылительной смеси соответствовало 1000 л/га. На обработку использовалось 6 горшочков. Через 2 дня после обработки горшочки выставлялись в поле рядом с растениями арахиса, на которых грибок *Cercospora arachidicola* образовал участки спорующий. Оценка проводилась через 15 дней после обработки определением процента заражений площади листа. Процентная эффективность рассчитывалась с использованием формулы Эббота.

Полевое испытание на *Puccinia arachidis* на арахисе

15 семян арахиса были посажены в горшочки, наполненные почвенным субстратом. Когда растения выпустили 4 истинные листья, они обрабатывались из ручного распылителя фунгицидами и тестуемыми соединениями. Тестуемые соединения применялись с концентрацией 500 мкг/мл в смеси, содержащей 10% ацетон и 0,05% Triton X

155 в воде. Общее количество распылительной смеси соответствовало 1000 л/га. На обработку делалось 6 повторов. Через 2 дня после обработки горшочки выставлялись в поле рядом с растениями, на листьях которых грибок *Puccinia arachidis* образовал спорующие пустулы. Оценка проводилась через 19 дней после обработки определением процентного показателя зараженной площади листа. Процентная эффективность рассчитывалась с использованием формулы Эббота.

Результаты

Результаты изложены в Таблице VI ниже

Таблица VI

Пример №	% эффективности	
	<i>Puccinia arachidis</i>	<i>Cercospora arachidicola</i>
7	25	58
8	17	33
9	25	50
11	25	33
12	33	67
16	42	50
25	42	25
38	42	42