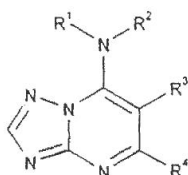


#### Передумови створення винаходу

Даний винахід стосується деяких триазолпіримідинових сполук, способу їхнього одержання, композицій з умістом таких сполук, способу боротьби з грибами на уражених ділянках, що полягає в обробленні цієї ділянки вищенаведеними сполуками, а також їхнього застосування у функції фунгіцидів.

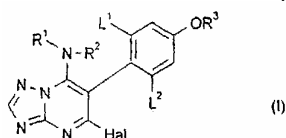
У патенті US 5593996 розглядаються сполуки формули



в якій R означає необов'язково заміщену алкільну, алкенільну, алкадієнільну, циклоалкільну, біциклоалкільну або гетероциклільну групу; R<sup>2</sup> означає атом водню або алкільну групу, або R<sup>1</sup> і R<sup>0</sup> разом із проміжним азотним атомом означають необов'язково заміщене гетероциклічне кільце; R означає необов'язково заміщену арильну групу; а R<sup>4</sup> - атом водню або галогену, або групу -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, де R<sup>5</sup> означає атом водню або аміно-, алкільну, циклоалкільну або біциклоалкільну групу, а R<sup>6</sup> - атом водню або алкільну групу. Таким чином, сполуки, в яких R<sup>3</sup> означає трихлорфенільну групу, є захищеними цим патентом. У згаданому патенті вказується на дію цих сполук проти грибів класу сумчастих грибів, таких, як *Venturia inaequalis*, і класу гіфальних грибів, таких, як *Alternaria solani* і *Botrytis cinerea*. Проте, в ньому немає жодної згадки про сполуку, в якій R<sup>3</sup> означав би 2-гало-4-алкоксифенільну групу.

Стислий виклад суті винаходу

За даним винаходом запропоновано сполуки формули I



у якій

кожний з R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> незалежно один від одного означає атом водню або необов'язково заміщену алкільну, алкенільну, алкінільну, алкадієнільну, галоалкільну, арильну, гетероарильну, циклоалкільну, біциклоалкільну або гетероциклільну групу, або

R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> разом із проміжним атомом азоту утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце;

R<sup>3</sup> означає алкільну, алкенільну, алкінільну, фенілалкільну, алкоксилалкільну, поліалкоксилалкільну, фенільну або галоалкільну групу,

L<sup>1</sup> означає атом водню, фтору або хлору,

L<sup>2</sup> означає атом фтору або хлору, а Hal означає атом галогену.

Ці нові сполуки володіють підвищеною фунгіцидною дією і можуть з успіхом використовуватися на найрізноманітніших сільськогосподарських культурах для боротьби з цілим рядом фітопатогенних грибів.

Метою даного винаходу є одержання нових сполук із селективною фунгіцидною дією.

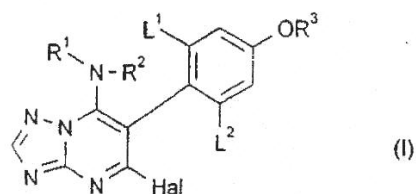
Наступною метою даного винаходу є розроблення способів боротьби з небажаними грибами шляхом оброблення культурних рослин фунгіцидно ефективною кількістю нових сполук.

Метою даного винаходу є також виготовлення композицій з фунгіцидною дією, що містили б згадані нові сполуки у функції активних компонентів.

Переслідування авторами даного винаходу вищезгаданих цілей стає очевидним із наведеного на наступних сторінках детального опису й формули винаходу, що додається до цього.

Детальний опис бажаних варіантів здійснення винаходу

Було встановлено, що сполуки формули I



у якій R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> і Hal мають вищенаведені значення, активно діють проти цілого ряду грибів як фунгіциди.

Використовуване в даному описі терміносполучення "атом галогену" служить для позначення атома бромов, йоду, хлору або фтору, бажано бромов, хлору або фтору, в оптимальному варіанті хлору.

Необов'язково заміщені залишки можуть бути незаміщеними або містити від одного до максимально можливого числа замісників. Як правило, вони включають 0-2 замісників.

Терміни "алкіл", "алкеніл", "алкініл", "алкадієніл", що використовуються в даному описі для позначення радикала або залишку, стосуються нерозгалуженого або розгалуженого радикала або залишку. Кожний з таких придатних радикалів містить до 10, бажано до 6 атомів вуглецю. Придатний алкільний залишок містить 1-6, у бажаному варіанті, 1-3 атомів вуглецю. Як алкільний залишок бажано застосовувати етильну, а ще бажаніше метальну групу. Придатним алкенільним залишком є залишок, що містить 2-6 атомів вуглецю. У функції алкеїльного залишку бажано використовувати алільну, 2-метилалільну, 3-метилбут-2-енільну або 2-метилбут-3-енільну групу.

В усіх випадках, якщо не зазначено іншого, терміни "алкоксилалкіл" і "поліалкоксилалкіл", використовувані в

даному описові стосовно радикала або залишку, служать для позначення нерозгалуженого або розгалуженого радикала або залишку, що включає до 16, зокрема, до 10, атомів вуглецю. Придатний алкільний залишок таких алкоксіалкільних або поліалкоксіалкільних груп містить 1-6, бажано 1-3, атомів вуглецю. Як алкоксіалкільні залишки бажано використовувати метоксіалкіли, насамперед, 2-метоксіетильну й 2-метоксипропілну групи. У функції поліалкоксіалкільних залишків в оптимальному варіанті застосовуються діалкоксіалкільні залишки, такі, як 2-метоксіетоксіалкільні або 2-етоксіетоксіалкільні, насамперед, 2-(2-метоксіетокси)етильна й 2-(2-етоксіетокси)етильна групи. Придатний алкенільний залишок включає 2-6 атомів вуглецю. Як алкенільний залишок бажано використовувати алільну, 2-метилалільну, 3-метилбут-2-енільну або 2-метилбут-3-енільну групи.

Термін "арил", що використовується в даному описові для позначення радикала або залишку, стосується арильної групи, що містить 6, 10 або 14, у бажаному варіанті 6 або 10, атомів вуглецю, зокрема, фенілу, необов'язково заміщеного одним або кількома атомами галогену, нітро-, ціаногрупою, алкілом, бажано C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілом і/або алкокси, насамперед, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси.

Термін "гетероарил", використовуваний у даному описові для позначення радикала або залишку, стосується гетероарильної групи, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, обраних з атомів вуглецю, азоту, кисню й сірки, принаймні один із яких є атомом азоту, кисню або сірки.

Термін "циклоалкіл"<sup>1</sup>, використовуваний у даному описові для позначення радикала або залишку, стосується циклоалкільної групи, що містить 3-8, у бажаному варіанті 5-7, атомів вуглецю, зокрема, циклогексилу, необов'язково заміщеного одним або кількома атомами галогену, нітро-, ціаногрупою, алкілом, бажано C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілом і/або алкокси, насамперед, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси.

В усіх випадках, якщо не зазначено іншого, термін "гетероцикл", використовуваний у даному описові стосовно радикала або залишку, служить для позначення насиченої гетероциклільної групи, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, обраних з атомів вуглецю, азоту, кисню й сірки, принаймні один із яких є атомом азоту, кисню або сірки, необов'язково заміщеної одним або кількома атомами галогену, бажано фтору, нітро-, ціаногрупою, алкілом, насамперед, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілом, алкокси, у бажаному варіанті C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, і/або галоалкілом, насамперед, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галоалкілом. Бажаними гетероциклільними групами є піролідиніл, піразолідин, піперидиніл, піперазиніл і морфолін-4-іл.

Термін "галоалкіл", використовуваний у даному описові стосовно радикала або залишку, служить для позначення нерозгалуженого або розгалуженого радикала або залишку, що включає до 10 атомів вуглецю і до 21 атома галогену, зокрема, до 6 атомів вуглецю і до 13 атомів галогену. Галоалкільний залишок, який бажано використовувати в ході здійснення даного винаходу, включає 1-6, у бажаному варіанті 1-3, атомів вуглецю. Таким галоалкільним залишком є дифторметильна, трифторметильна, 2-фторетильна, 2,2-дифторетильна, 2,2,2-трифторетильна, 1,1,1-трифторпроп-2-ільна або пентафторетильна група.

Головним чином, даний винахід стосується сполук формули I, у яких будь-який алкільний фрагмент груп R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> або R<sup>3</sup>, що можуть бути нерозгалуженими або розгалуженими, включає до 10, бажано до 9, а в оптимальному варіанті до 6 атомів вуглецю, будь-який алкенільний або алкінільний фрагмент замісників R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> містить до 10, бажано до 9, а в оптимальному варіанті до 6 атомів вуглецю, будь-який циклоалкільний фрагмент замісників R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> включає 3-10, бажано 3-8, а в оптимальному варіанті до 3-6 атомів вуглецю, й будь-який арильний фрагмент замісника R<sup>1</sup> або R містить 6, 10 або 14, у бажаному варіанті 6-10, атомів вуглецю.

Терміносполучення "необов'язково заміщений", використовуване в даному описові, взагалі служить для позначення радикала або залишку, що незалежно заміщається одним або кількома атомами галогену або нітро-, ціаногрупами, гідроксилами, алкілами, бажано C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілами, циклоалкілами, насамперед, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілами, циклоалкенілами, у бажаному варіанті C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкенілами, галоалкілами, насамперед, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галоалкілами, галоциклоалкілами, бажано C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>галоциклоалкілами, алкокси, насамперед, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, галоалкокси, у бажаному варіанті C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>галоалкокси, триалкілсилілами, насамперед, три-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілсилілами, фенільними, гало- й дигалофенільними або піридинільними групами. Будь-яка алкільна, алкенільна або алкінільна група може бути нерозгалуженою або розгалуженою.

При здійсненні даного винаходу 4-6-членною гетероциклічною групою може бути будь-яка гетероциклічна група з умістом 4-6 кільцевих атомів, що переривається одним або кількома гетероатомами, обраними з атомів сірки, азоту й кисню, бажано кисню. Придатним атомом галогену є атом фтору, хлору або бром.

У бажаному варіанті даний винахід здійснюється з використанням сполук формули I, у якій R<sup>1</sup> означає нерозгалужену або розгалужену C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкільну, зокрема, розгалужену C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>алкільну групу, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкільну, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкільну, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкільну, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>галоалкільну або фенільну групу, необов'язково заміщену одним-трьома атомами галогену, або C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкільну або C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксигрупу.

Об'єктом даного винаходу є, зокрема, сполуки формули I, у яких R<sup>2</sup> означає атом водню, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкільну або C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>галоалкільну групу, бажано атом водню.

Якщо R<sup>1</sup> означає C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>галоалкільну групу, у бажаному варіанті поліфторовану алкільну групу, зокрема, 2,2,2-трифторетильну, 2-(1,1,1-трифторпропальну) або 2-(1,1,1-трифторбутильну) групу, оптимальним значенням R<sup>2</sup> є атом водню.

Якщо R<sup>1</sup> означає необов'язково заміщену C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкільну групу, насамперед, циклопентильну або циклогексильну групу, бажаним значенням R є атом водню або C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>алкільна група.

У наступному бажаному варіанті здійснення даного винаходу R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> разом із проміжним атомом азоту утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, насамперед, необов'язково заміщене C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>гетероциклічне кільце, зокрема, піролідинове, піперидинове, тетрагідроїридинове, в оптимальному варіанті 1,2,3,6-тетрагідропіридинове або азепінове кільце, необов'язково заміщене однією або кількома C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкільними групами.

До обсягу даного винаходу включено (R)- і (S)-ізомери сполук формули I, що мають хіральний центр, і

їхні рацемати, а також солі, N-оксиди та їхні кислотні адитивні сполуки.

У функції фунгіцидів можуть активно діяти оптично збагачені сполуки формули I, у якій R<sup>1</sup> означає хіральну групу формули -CH\* (R')R'', де R' і R'' означають різноманітні алкільні або галоалкільні групи, зокрема, в якій R' означає метильну групу, а R'' - трифторметильну групу.

У бажаному варіанті R<sup>3</sup> означатиме нерозгалужений або первинний гідрокарбильний залишок, розгалужений у 2-, 3- або 4-ому положенні по відношенню до точки його приєднання до атома кисню, зокрема, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкільну, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>алкенільну, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>алкінільну, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>галоалкільну, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкільну, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкільну або бензильну групу; при цьому оптимальними є метальна, етильна, 3-метилбут-2-енільна, 2-метилбут-3-енільна, 2-фторетильна або 2,2,2-трифторетильна група.

Багато, щоб L<sup>1</sup> означав атом водню або фтору, зокрема, атом фтору, а L<sup>2</sup> - атом фтору або хлору, зокрема, атом фтору.

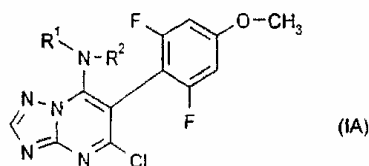
Сполуки формули I являють собою продукти, що знаходяться у формі масла або смоли, або кристалічні тверді речовини. Вони володіють цінними фунгіцидними властивостями, зокрема, характеризуються підвищеними в порівнянні з відомими фунгіцидами системною дією й токсичністю проти збудників хвороб рису і справжньої борошнистої роси. Їх можна використовувати, наприклад, у сільському господарстві й суміжних галузях техніки для боротьби з фітопатогенними грибами, такими, як *Alternaria solani*, *Botrytis cinerea*, *Cercospora beticola*, *Cladosporium herbarum*, *Cochliobolus sativus*, *Corticium rolfsii*, *Erysiphe graminis*, *Helminthosporium tritici repens*, *Leptosphaeria nodorum*, *Micronectriella nivalis*, *Monilinia fructigena*, *Mycosphaerella ligulicola*, *Mycosphaerella pinodes*, *Pyricularia oryzae*, *Rhizoctonia solani*, *Sclerotinia sclerotiorum* і *Uncinula necator*, зокрема, *Alternaria solani* і *Pyricularia oryzae*. Сполуки формули I за даним винаходом є здатними активно діяти у функції фунгіцидів у широкому інтервалі концентрацій, отже, із технологічного погляду, їх можна без будь-яких проблем використовувати в сільському господарстві. Більш того, у порівнянні з відомими фунгіцидами ці сполуки активніше діють проти грибів, зокрема, пірикуляріозу рису.

При боротьбі з фітопатогенними грибами найкращі результати досягаються, якщо використовувати сполуки формули I, у якій:

Hal означає атом хлору, а

R<sup>1</sup> означає атом водню.

Оптимальними є сполуки формули IA



в якій

R<sup>1</sup> означає нерозгалужену або розгалужену C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкільну, нерозгалужену або розгалужену C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>алкенільну групу, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкільну, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкільну, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкільну або C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>галоалкільну групу, а R<sup>2</sup> означає атом водню, або R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> разом із проміжним атомом азоту утворюють необов'язково заміщене C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>гетероциклічне кільце. При боротьбі з фітопатогенними грибами найкращих результатів можна досягти, якщо використовувати, наприклад, такі сполуки формули I:

- 5-хлор-7-(4-метилпіперидин-1-іл)-6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)[1,2,4]триазол[1,5-а]трімідин,
- 5-хлор-7-(N-ізопропіламіно)-6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)[1,2,4]триазол[1,5-а]піримідин,
- 5-хлор-7-(N-2,2,2-трифторетиламіно)-6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)[1,2,4]триазол[1,5-а]піримідин,
- 5-хлор-7-[N-2-(1,1,1-трифторпропіл)аміно]-6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)[1,2,4]триазол[1,5-а]піримідин,
- 5-хлор-7-аміно-6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)[1,2,4]триазол[1,5-а]піримідин,
- 5-хлор-7-[N-2-(1,1,1-трифторізопропіл)аміно]-6-(2,6-дифтор-4-ізопропоксифеніл)[1,2,4]триазол[1,5-а]піримідин,
- 5-хлор-7-[N-2-(1,1,1-трифторізопропіл)аміно]-6-(2,6-дифтор-4-етоксифеніл)[1,2,4]триазол[1,5-а]піримідин,
- 5-хлор-7-(N-циклопентіламіно)-6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)[1,2,4]триазол[1,5-а]піримідин,
- 5-хлор-7-(N,N-діетиламіно)-6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)[1,2,4]триазол[1,5-а]піримідин,
- 5-хлор-7-(N-бут-2-иламіно)-6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)[1,2,4]триазол[1,5-а]піримідин,
- 5-хлор-7-(3,4-дегедіропіперимідин-1-іл)-6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)[1,2,4]триазол[1,5-а]піримідин,
- 5-хлор-7-N-морфоліно-6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)[1,2,4]триазол[1,5-а]піримідин,
- 5-хлор-7-N-тіоморфоліно-6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)[1,2,4]триазол[1,5-а]піримідин,
- 5-хлор-7-азепан-1-іл-6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)[1,2,4]триазол[1,5-а]піримідин,
- 5-хлор-7-(N-етил-N-2-метіламіно)-6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)[1,2,4]триазол[1,5-а]піримідин,
- 5-хлор-7-(4-гідроксиметілпіперидин-1-іл)-6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)[1,2,4]триазол[1,5-а]трімідин,
- 5-хлор-7-(4-фторметілпіперидин-1-іл)-6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)[1,2,4]триазол[1,5-а]піримідин,
- 5-хлор-7-(N-норборн-2-иламіно)-6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)[1,2,4]триазол[1,5-а]піримідин,
- 5-хлор-7-(N-циклопропіламіно)-6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)[1,2,4]триазол[1,5-а]піримідин,
- 5-хіор-7-[N-2-(1,1,1-трифторпропіл)аміно]-6-[2,6-дифтор-4-(2-фторетокси)феніл][1,2,4]триазол[1,5-а]піримідин,
- (S)-5-хлор-7-[N-2-(1,1,1-трифторпропіл)аміно]-6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)[1,2,4]триазол[1,5-а]піримідин,
- 5-хлор-7-[N-2-(1,1,1-трифторпропіл)аміно]-6-[2,6-дифтор-4-(3-метилбут-2-енілокси)феніл][1,2,4]триазол[1,5-а]піримідин,
- 5-хлор-7-[N-2-(1,1,1-трифторпропіл)аміно]-6-[2,6-дифтор-4-(2-метилбут-3-енілокси)феніл][1,2,4]триазол[1,5-а]піримідин,
- 5-хлор-7-[N-2-(1,1,1-трифторпропіл)аміно]-6-[2,6-дифтор-4-(3-метилбутоксифеніл)[1,2,4]триазол[1,5-а]піримідин,

5-хлор-7-[N-2-(1,1,1-трифторпропіл)аміно]-6-(2,6-дифтор-4-бензілоксифеніл)[1,2,4]триазол[1,5-а]піримідин,

5-хлор-7-[N-2-(1,1,1-трифторпропіл)аміно]-6-{2,6-дифтор-4-[2-(2-етоксіетокси)етокси]феніл}[1,2,4]триазол[1,5-а]піримідин,

5-хлор-7-[N-2-(1,1,1-трифторпропіл)аміно]-6-{2,6-дифтор-4-[2-(2-метоксіетокси)етокси]феніл}[1,2,4]триазол[1,5-а]піримідин,

5-хлор-7-(N-ізопропіламіно)-6-(2,6-дифтор-4-етоксифеніл)[1,2,4]триазол[1,5-а]піримідин,

5-хлор-7-(N-2-метилаліл-N-етіламіно)-6-(2,6-дифтор-4-етоксифеніл)[1,2,4]триазол[1,5-а]піримідин,

5-хлор-7-(азепан-1-іл)-6-(2,6-дифтор-4-етоксифеніл)[1,2,4]триазол[1,5-а]піримідин,

5-хлор-7-[N-2-(1,1,1-трифторпропіл)аміно]-6-[2,6-дифтор-4-(2,2,2-триметилетокси)феніл][1,2,4]триазол[1,5-а]піримідин,

5-хлор-7-[N-2-(1,1,1-трифторпропіл)аміно]-6-[2,6-дифтор-4-(2-метоксіетокси)феніл][1,2,4]триазол[1,5-а]піримідин,

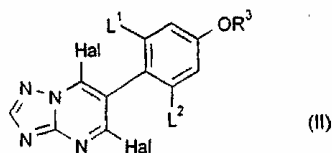
5-хлор-7-[N-2-(1,1,1-трифторпропіл)аміно]-6-[2,6-дифтор-4-(2-метоксипропокси)феніл][1,2,4]триазол[1,5-а]піримідин,

5-хлор-7-[N-2-(1,1,1-трифторпропіл)аміно]-6-(2,6-дифтор-4-бут-2-енілоксифеніл)[1,2,4]триазол[1,5-а]піримідин і

5-хлор-7-[N-2-(1,1,1-трифторпропіл)аміно]-6-[2,6-дифтор-4-(2,2,2-трифторетокси)феніл][1,2,4]триазол[1,5-а]піримідин.

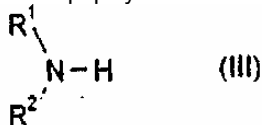
Далі за даним винаходом запропоновано спосіб одержання вищенаведеної сполуки формули I, який включає

оброблення сполуки формули II



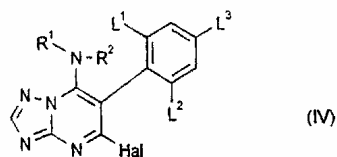
в якій

R<sup>3</sup>, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> і Hal мають значення, наведені для формули I, аміном формули III



в якій R<sup>1</sup> і R<sup>0</sup> мають значення, наведені для формули I, з одержанням сполуки формули I.

В іншому варіанті сполуки формули I одержуються шляхом здійснення способу, що включає оброблення сполуки формули IV

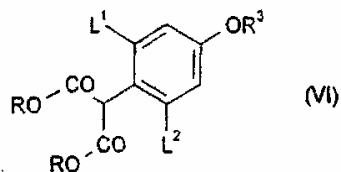


в якій R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> і Hal мають вищенаведені значення, а L<sup>3</sup> означає групу, що йде, зокрема, атом фтору, спиртом формули V

R<sup>3</sup>-OH (V)

у присутності сильної основи.

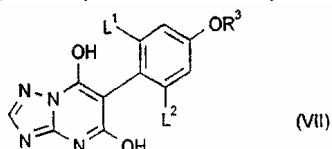
Сполуки формули II є новими. їх одержують, уводячи 3-аміно-1,2,4-триазол у реакцію з ефіром 2-(2-гало-4-алкоксифеніл)заміщеної маленової кислоти формули VI



у якій R означає алкіл, бажано C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, зокрема, метил або етил, що відбувається за лужних умов, у бажаному варіанті з використанням висококиплячих третинних амінів, наприклад, три-н-бутиламіну.

У бажаному варіанті сполуки формули IV одержують, уводячи 2-гало-4-алкоксибромбензол, зокрема, 1-бром-2,6-дифтор-4-метоксибензол, у реакцію з натрійдіалкілмалонатами в присутності солі міді (I), що описано в роботі J. Setsume та ін., опублікованій у Chemistry Letters, стор. 367-370, 1981.

Далі одержаний 5,7-дигідрокси-6-(2-гало-4-алкоксифеніл)триазолпіримідин формули VII



обробляють агентом галоїдування, бажано бромувальним або хлоруючим агентом, таким, як оксидбромід й п'ятивалентного фосфору й оксихлорид п'ятивалентного фосфору, який застосовується або як такий, або в розчинникові, і/або в присутності основи. Цю реакцію бажано проводити при температурі, що знаходиться в інтервалі від приблизно 0 до приблизно 150°C, у бажаному варіанті від приблизно 80 до приблизно 125 °C, якщо виходити, наприклад, з EP 0770615.

Таким чином, об'єктом даного винаходу є нові проміжні продукти формули I, зокрема, 5,7-дихлор-6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)[1,2,4]триазол[1,5-а]піримідин, діалкіл(2-гало-4-алкоксифеніл)малонати формули VI і нові проміжні продукти формули VII, насамперед, 5,7-дигідрокси-6-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)[1,2,4]триазол[1,5-а]піримідин.

Реакцію між 5,7-дигало-6-(2-гало-4-алкоксифеніл)триазолпіримідинами формули II й аміном формули III бажано здійснювати в розчинникові. Як приклади придатних розчинників можна навести прості ефіри, такі, як діоксан, діетиловий ефір і, що є бажаним, тетрагідрофуран, галоїдовані вуглеводні, такі, як дихлорметан, і ароматичні вуглеводні, наприклад, толуол. Реакцію бажано проводити при температурі, що знаходиться в інтервалі приблизно 0-70°C, причому в оптимальному варіанті це буде 10-35°C. Ще бажаніше цю реакцію здійснювати у присутності основи. До числа придатних основ відносяться третинні аміни, такі, як триетиламін, і неорганічні основи, такі, як карбонат калію й карбонат натрію. В альтернативному варіанті основою може служити надлишок сполуки формули III.

Сполуки формули I можна використовувати для оброблення будь-яких культурних рослин, уражених фітопатогенними грибами, наприклад, зернових, пасльонових, овочів, бобових, яблуневих, винограду.

Далі за даним винаходом запропоновано фунгіцидну композицію, що у функції активного компонента включає принаймні одну з вищенаведених сполук формули I і один або кілька носіїв. До обсягу даного винаходу також включено спосіб виготовлення такої композиції. Цей спосіб полягає у сполучанні згаданої сполуки формули I із носієм (носіями). Така композиція може включати один активний компонент або суміш кількох активних компонентів за даним винаходом. В останньому також передбачається можливість того, що різноманітні ізомери або їхні суміші можуть володіти різноманітними спектрами дії, виходячи з чого, до складу композицій можуть входити як окремі ізомери, так і їхні суміші.

У бажаному варіанті композиція за даним винаходом включає від приблизно 0,5 до приблизно 95 мас.% активного компонента.

Носієм у композиції за даним винаходом може бути будь-який матеріал, із яким сполучається активний компонент. Наявність у складі композиції носія спрощує її нанесення на оброблювану ділянку (яка може бути, наприклад, тим чи іншим органом рослини або насінням, або розташовуватися на поверхні ґрунту або води, де виростає рослина) й оптимізує зберігання й транспортування. Носієм може служити твердий матеріал або рідина, в тому числі матеріал, що за звичайних умов являє собою газ, але з метою застосування у функції носія компримований на рідину.

Композиції за даним винаходом виготовляються, наприклад, у формі емульсій або емульсійних концентратів, розчинів, емульсій масла у воді, змочуваних порошків, розчинних порошків, суспензійних концентратів, дуетів, гранул, кришви, що диспергується воді, мікрокапсул, гелів, таблеток, аерозольних препаратів, а також сполук інших типів. Процес виготовлення здійснюється класичними методами, що включають інтенсивне змішування і/або подрібнення активних компонентів з іншими речовинами, такими, як наповнювачі, розчинники, тверді носії та поверхнево-активні речовини. Крім того, можна використовувати тверді і/або рідкі допоміжні речовини і/або ад'юванти. Застосування того чи іншого методу оброблення, наприклад, розпилення, дрібнодисперсного розбризкування, диспергування або поливу, залежить від цілей застосування й умов навколишнього середовища.

Розчинниками можуть служити ароматичні вуглеводні, наприклад, продукт Solvesso® 200, заміщені нафталіни, ефіри фталевої кислоти, такі, як дибутил- і діоктилфталат, аліфатичні вуглеводні, наприклад, циклогексан або парафіни, спирти й гліколи, а також їхні прості і складні ефіри, наприклад, етанол, етиленглікольмоно- або -диметильовий ефір, кетони, такі, як циклогексанон, високополярні розчинники, такі, як N-метил-2-піролідон і γ-бутиролактон, вищі алкілпіролідони, наприклад, n-октилпіролідон або циклогексилпіролідон, епоксидовані ефіри кислот рослинних олій, наприклад, метильовані ефіри кислот кокосової або соєвої олії, і вода. Оптимальними розчинниками є суміші різноманітних рідин.

Функції твердих носіїв, які використовуються при виготовленні дуетів, змочуваних порошків, кришви, що диспергується у воді, або гранул, можуть виконувати мінеральні наповнювачі, такі, як кальцит, тальк, каолін, монтморилоніт і атапульгіт. Фізичні властивості цих носіїв можна поліпшити, якщо додати високодисперсний силікагель або полімери. Як носії при виготовленні гранул застосовуються пористі матеріали, наприклад, пемза, каолін, сепіоліт, бентоніт; несорбційними носіями можуть служити кальцит і пісок. Крім того, можна використовувати цілий ряд попередньо гранульованих неорганічних і органічних матеріалів, таких, як доломіт і подрібнені рослинні залишки.

Пестицидні композиції часто-густо виготовляють і транспортують у концентрованій формі. Безпосередньо перед застосуванням споживач їх розбавляє. Наявність невеликих кількостей носія, що являє собою поверхнево-активну речовину, дозволяє спростити цей процес розведення. Отже, бажано, щоб принаймні одним носієм у складі композиції за даним винаходом була поверхнево-активна речовина. Наприклад, композиція може включати два або більше носіїв, принаймні один із яких буде поверхнево-активною речовиною.

Як приклади поверхнево-активних речовин можна навести неіоногенні, аніоноактивні, катіоноактивні або амфотерні речовини, що володіють, залежно від природи сполуки загальної формули I, яка вводиться в композицію, хорошими диспергуючими, емульгуювальними і змочувальними властивостями. За даним винаходом, поверхнево-активні речовини можуть також використовуватися у сумішах одна з одною.

Придатними змочувальними порошками є порошки, що включають від приблизно 5 до 90 мас.% активної речовини, твердий інертний носій, від приблизно 3 до 10 мас.% диспергуючих і змочувальних агентів, а також від приблизно 0 до 10 мас.% стабілізатора (стабілізаторів) і/або інших домішок, таких, як

просочувальні й адгезивні речовини. Дуети виготовляються у формі дустових концентратів, що за своїм складом є аналогічними змочуваному порошкові, але не містять диспергуючої речовини й у польових умовах розводяться додатковою кількістю твердого носія, в результаті чого одержується композиція, що в оптимальному варіанті містить від приблизно 0,5 до 10 мас.% активної речовини. У бажаному варіанті здійснення даного винаходу розміри частинок гранул і кришви, що диспергуються у воді, знаходяться в межах від приблизно 0,15 до 2,0 мм; цього можна досягти різноманітними методами. Бажано використовувати гранули, що включають від приблизно 0,5 до 90 мас.% активного компонента й від приблизно 0 до 20 мас.% домішок, таких, як стабілізатори, поверхнево-активні речовини, модифікатори повільного вивільнення і сполучні речовини. За даним винаходом, відповідні емульгуювальні концентрати поряд із розчинником або сумішшю розчинників включають від приблизно 1 до 80% (маса/об'єм) активного компонента, від приблизно 2 до 20% (маса/об'єм) емульгаторів і від приблизно 0 до 20% (маса/об'єм) інших домішок, якими можуть бути стабілізатори, просочувальні речовини й інгібітори корозії. Суспензійні концентрати бажано подрібнити на стабільний, рідкий продукт, що не утворює відстою і, як правило, включає від приблизно 5 до 75% (маса/об'єм) активного компонента, від приблизно 0,5 до 15% (маса/об'єм) диспергуючих речовин, від приблизно 0 до 10% (маса/об'єм) агентів суспендування, таких, як захисні колоїди й тиксотропні агенти, від приблизно 0 до 10% (маса/об'єм) інших домішок, таких, як антиспінувачі, інгібітори корозії, стабілізатори, просочувальні й адгезивні речовини, а також воду або органічну рідину, в якій активний компонент є практично нерозчинним. У композицію також можна додати деякі органічні тверді речовини або неорганічні солі (попередньо розчинені, що дозволить запобігти утворенню відстою і кристалізації) або агенти, що знижують температуру замерзання.

До обсягу даного винаходу також включено водні дисперсії та емульсії, наприклад, композиції, одержані шляхом розведення водою готового продукту за даним винаходом.

З метою збільшення тривалості захисної дії сполук за даним винаходом в одному з варіантів здійснення останнього використовують носій, що забезпечує повільне вивільнення пестицидних сполук у середовище, що оточує оброблювану рослину.

Біологічну дію активного компонента можна посилити, якщо під час розведення композиції, що передує обробленню розпиленням, додати в неї ад'ювант. У даному описові під ад'ювантом мається на увазі речовина, що має здатність посилювати біологічну дію активного компонента, але як така біологічною дією не володіє. Ад'ювант уводиться до складу композиції як компонент або носій, або додається споживачем самостійно, наприклад, у резервуар обприскувача, разом із сполукою, що містить активний компонент.

У бажаному варіанті композиції потрапляють до споживача концентрованими й перед застосуванням останній їх розводять, причому мінімальна концентрація активного компонента по завершенні процесу розведення може становити приблизно 0,001%. Типові норми витрати АР, як правило, знаходяться в інтервалі приблизно 0,01-10кг/га.

Як приклади композицій за даним винаходом можна навести:

Емульсійний концентрат (ЕК)		
Активний компонент	Сполука з прикладу 3	30% (маса/об'єм)
Емульгатор (емульгатори)	Atlox®4856B/ Atlox®4858B <sup>1)</sup> (суміш, що включає кальційалкіларилсульфонат, оксіетилати жирних спиртів і легкі ароматичні речовини/суміш, що включає кальційалкіларилсульфонат, оксіетилати жирних спиртів і легкі ароматичні речовини)	5% (маса/об'єм)
Розчинник	Shellisol® A <sup>2)</sup>	в кількості до 1000мл
Суспензійний концентрат (СК)		
Активний компонент	Сполука з прикладу 6 Soprophor®FL <sup>3)</sup>	50% (маса/об'єм)
Диспергуюча речовина	(фосфатамінова сіль поліоксіетиленполіарилфенілового ефіру)	3% (маса/об'єм)
Антиспінувач	Rhodorsil® 4223) (неіоногенна водна емульсія полідиметил-силоксану)	0,2% (маса/об'єм)
Структурна домішка	Kelzan® S <sup>4)</sup>	0,2% (маса/об'єм)
Домішка, що знижує температуру замерзання	Пропіленгліколь	5% (маса/об'єм)
Біоцидна домішка	Proxel® <sup>5)</sup> (водний розчин дипропіленгліколю з умістом 20% 1,2-бензізотіазолін-3-ону)	0,1% (маса/об'єм)
Вода		в кількості до 1000 мл
Змочуваний порошок (ЗП)		
Активний компонент	Сполука з прикладу 6 Atlox®4995 <sup>1)</sup>	60 мас.%
Змочувальна речовина	(поліоксіетиленалкіловий ефір)	2 мас.%,
Диспергуюча речовина	Witcosperse® D-60 <sup>6)</sup>	3 мас.%,
Носій/наповнювач	(суміш натрієвих солей продуктів конденсації нафталінсульфокислоти й алкіларилполіоксіацетатів)	35 мас.%,
Кришиво, що диспергується у воді (БК)	Каолін	

Активний компонент	Сполука з прикладу 6	50 мас.%
Диспергуюча/сполучна речовина	Witcosperse® D-450 <sup>6)</sup> (суміш натрієвих солей продуктів конденсації нафталінсульфокислоти й алкілсульфонатів)	8 мас.%
Змочувальна речовина	Morwet® EFV <sup>5,*</sup> (продукт конденсації формальдегіду)	2 мас.%
Антиспінювач	Rhodorsil®EP6703 <sup>3)</sup> (мікроінкапсульований силікон)	1 мас.%
Розпушувач	Agrimer®ATF <sup>7)</sup>	2 мас.%
Носій/наповнювач	Каолін	35 мас.%

<sup>1)</sup> Продукт, технічно доступний на фірмі ICI Surfactants

<sup>2)</sup> Продукт, технічно доступний на фірмі Deutsche Shell AG

<sup>3)</sup> Продукт, технічно доступний на фірмі RhYne-Poulenc

<sup>4)</sup> Продукт, технічно доступний на фірмі Kelco Co.

<sup>5)</sup> Продукт, технічно доступний на фірмі Zeneca

<sup>6)</sup> Продукт, технічно доступний на фірмі Witco

<sup>7)</sup> Продукт, технічно доступний на фірмі International Speciality Products

Композиціями за даним винаходом обробляються рослини або середовище, що їх оточує, причому оброблення можна здійснювати одночасно з іншими активними речовинами або послідовно. Останніми можуть бути добрива, речовини, із якими вносять мікроелементи, або інші рістрегулюючі препарати. Крім того, у функції "інших активних речовин" можуть діяти селективні гербіциди, інсектициди, фунгіциди, бактерициди, нематодициди, альгіциди, моллюскоциди, родентициди, віруліциди, сполуки, що індукують стійкість рослин, засоби біологічної боротьби з вірусами, бактеріями, нематодами, грибами та іншими мікроорганізмами, репеленти проти птахів і ссавців, а також регулятори росту рослин, або суміші з цих препаратів. Вищенаведені засоби можна застосовувати в комбінаціях з іншими речовинами-носіями, які зазвичай використовують при виготовленні композицій, у тому числі поверхнево-активними речовинами або іншими домішками, що сприяють обробленню.

Крім того, синергічно діяти на пестицидні властивості сполуки формули I може інший пестицид.

Додатковою фунгіцидною сполукою може бути, наприклад, сполука, здатна протидіяти хворобам зернових культур (наприклад, пшениці), збудниками яких є *Erysipha*, *Rhizinia*, *Septoria*, *Gibberella* і *Helminthosporium* spp., хворобам, що передаються через насіння й ґрунт, а також несправжній та справжній борошністий росі на виноградній лозі, бурій плямистості й фітофторозові пасльонових, справжній борошністий росі й парші яблук тощо. Такі суміші фунгіцидів мають ширший спектр дії, ніж одна сполука загальної формули I. Крім того, синергічно діяти на фунгіцидні властивості сполуки формули I може інший фунгіцид.

Як приклади таких додаткових фунгіцидних сполук можна навести аланікарб, альдиморф, ампропілфос, андоприм, анілазин, азаконазол, азафенідин, азоксиетробін, беналаксил, беноданіл, беноміл, бензамакріл, біалафос, білоксазол, бінапакрил, біфеніл, бітертанол, бластшщдин S, бордоську рідину, бромуконазол, бупіримат, бутенахлор, бутіобат, каптафол, каптан, карбендазим, карбоксин, карпропамід, карвон, хінометіонат, хлорбензтіазон, хлорфеназол, хлорнеб, хлорпикрин, хлорталоніл, хлосолінат, клозілакон, сполуки з умістом міді, такі, як оксихлорид міді й сульфат міді, куфранеб, циклогексимід, цимоксаніл, ципофурам, ципроконазол, пипродиніл, ципрофурам, дебакарб, дихлофлуанід, дихлон, дихлоран, дихлорфен, диклобутразол, диклоцимет, дикломезин, дижлоран, діетофенкарб, дифеноконазол, дифензокват, дифлуметорим, димефлуазол, диметиримол, диметоморф, димеконазол, динокап, дифеніламін, дипіритіон, диталіміфос, дитіанон, додеморф, додин, дразоксолон, едифенфос, епоксиконазол, етаконазол, етиримол, етоксиквін, етрідіазол, фамоксадон, фенапаніл, фенамідон, фенаміносальф, фенаримол, фенбуконазол, фенфурам, фенгексамід, фенітропан, феншклоніл, фенпропідин, фенпропіморф, фентин, фентинацетат, фентингідроксид, фербам, феримзон, флуазинам, флудіоксаніл, флутетовер, фтормід, флуоквінканазол, флурпримідол, флузілазол, флусульфамід, флутоланіл, флутриафол, фолпет, фозетил-алюміній, фуберідазол, фуралаксил, фурамешір, фуркарбоніл, фурконазол-цис, фурмециклокс, гуазатин, гексахлорбензол, гексаконазол, гідроксіізоксазол, гімексазол, продукт IKF-916, імазаліл, імібенконазол, іміноктадин, йодокарб, іпконазол, іпробенфос, іпродіон, шривашкарб, ізопротіолан, ізоваледіон, казугаміцин, продукт RH-7281, кітазин Р, крезоксим-метил, манкоцеб, манеб, мефеноксам, меферимзон, мепашпірим, мепроніл, металаксил, метконазол, метасульфоккарб, метфуроксам, метирам, метомеклам, метоміностронон. метсульфовакс, продукт MON 65500, міклобутаніл, мікрозолін, неоазоцин, диметилдитіокарбамат нікелю, нітроталізопропіл, нуаримол, офурас, ртутевмісні органічні сполуки, оксадикил, оксамокарб, оксасульфурон, оксикарбоксин, паклобутразол, пефуразоат, пенконазол, пенцикурон, феназшуксид, фосдифен, фталід, шоксистеробін, пімарицин, шпералін, поліоксин D, полірам, пробеназол, прохлораз, процимідіон, пропамоккарб, пропіконазол, пропшеб, протіокарб, піракарболід, піразофос, пірифенокс, піриметаніл, піроквілон, піроксифур, хінконазол, хінометіонат, хіноксифен, хінтозен, рабеназол, сипконазол, сшроксамін, продукти SSF-126 і SSF-129, стрептоміцин, сірку, тебуконазол, теклофталам, текназен, тетциклацис, тетраконазол, тіабендазол, тиціофен, тифлузамід, тіофанат-метил, тирам, тіоксимід, толклофосметил, толілфлуанід, триадимефон, триадименол, триазбутіл, триазоксид, трихлорамід, трициклазол, тридеморф, трифлуксистеробін, трифлумізол, трифорин, тритиконазол, уніконазол, валідаміцин А, валам, вінклозолін, продукт XRD-563, заріламід, цинеб і цирам.

Крім того, композиції за даним винаходом можуть включати принаймні одну сполуку формули I і будь-який із засобів біологічної боротьби із шкідниками таких класів, як віруси, бактерії, нематоди, гриби тощо. Поряд із вищенаведеним ці композиції можуть містити засоби для боротьби з комахами або бур'янами й речовини, що індукують стійкість у рослин-хазяїв. Прикладами мікроорганізмів, яким можуть протидіяти подібні засоби, є: *Bacillus thuringiensis*, *Verticillium lecanii*, *Autographa calif omica* NPV, *Beauveria bassiana*,

*Ampelomyces quisqualis*, *Bacillus subtilis*, *Phycanthe* (бета- 1,3-глюкан морського походження, екстрагований з бурих водоростей, доступний на фірмі Goemar, Франція), *Pseudomonas choleroaphis*, *Pseudomonas fluorescens*, *Streptomyces griseoviridis*, *Trichoderma harzianum* і *Trichobol*.

Далі, композиції за даним винаходом можуть включати принаймні одну сполуку формули I і хімічну домішку, що індукує в рослин системну невластиву їм стійкість, таку, як, наприклад, ізонікотинова кислота або її похідні, 2,2-дихлор-3,3-диметилциклопропілкарбонова кислота або продукт BION.

Сполуки формули I можна змішувати з ґрунтом, торфом або іншими субстратами для вирощування рослин із метою захисту рослин від грибкових захворювань, що передаються через насіння, ґрунт або листя.

Далі за даним винаходом запропоновано застосування вищенаведеної сполуки загальної формули I або згаданої композиції у функції фунгіциду, а також спосіб боротьби з грибами на ураженій ділянці, що включає оброблення останньої (нею може бути будь-який орган рослини, ураженої грибами, насіння таких рослин або середовище, в якому ці рослини виростають або повинні вирости) цією сполукою або композицією.

Даний винахід може знайти широке застосування при захисті сільськогосподарських культур і декоративних рослин від ураження грибами. Як приклади таких сільськогосподарських культур можна навести, наприклад, виноград, зернові культури, такі, як пшениця і ячмінь, рис, цукровий буряк, *top fruit*, арахіс, картоплю, овочеві культури й томати. Тривалість захисту, як правило, залежить від того, якою сполукою було здійснено оброблення, а також від безлічі зовнішніх факторів, таких, як, наприклад, клімат, що, коли він є сприятливим, компенсує дію тієї чи іншої композиції.

Нижче суть даного винаходу проілюстровано за допомогою прикладів, що, проте, не обмежують його обсягу.

#### Приклад 1

Одержання діетил-2,6-дифтор-4-метоксифенілмалонату

0,505 моля діетилмалонату при 40°C протягом 3 год. вводять у суміш із 0,412 моля гідриду натрію і 230 мл 1,4-діоксану. Одержану суміш перемішують протягом 90 хв. при 60°C і додають 0,402 моля броміду міді (I). Після цього додають суміш із 0,2 моля 2,6-дифтор-4-метоксибромбензолу й 50 мл 1,4-діоксану. Реакційну суміш витримують при 100°C протягом 14 год. і охолоджують до 15°C. При 15-20°C повільно додають 350 мл 12н. соляної кислоти. Органічну фазу відокремлюють, а водну фазу екстрагують 250 мл етилацетату й 200 мл толуолу. Об'єднані органічні фази концентрують в умовах вакууму. Залишок відфільтровують через силікагель, промивають петролейним ефіром/етилацетатом у співвідношенні 15:1 і відганяють розчинник. Залишок переганяють в умовах вакууму з одержанням 44,8 г продукту у формі масла, 128-136°C, під залишковим тиском 0,018 мбар.

#### Приклад 2

Одержання 5,7-дихлор(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)-1,2,4-триазол[1,5-а]піримідину

Суміш із 0,111 моля 3-аміно-1,2,4-триазолу, 0,1 моля діетил-2,6-дифтор-4-метоксифенілмалонату (одержаного у прикладі 1) і 26 мл трибутиламіну витримують при 180 °C і відганяють утворений у результаті реакції етанол. Після цього реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури й декантують надлишок трибутиламіну. Залишок розбавляють дихлорметаном, промивають розведеною соляною кислотою й водою та кристалізують із дазопропілового ефіру, одержуючи 51 г чистого 5,7-дигідрокси-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)-1,2,3-іазол[1,5-а]піримідину, температура плавлення якого становить 276-281°C. Після цього до 0,11 моля 5,7-дигідрокси-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)-1,2,4-триазол[1,5-а]піримідину протягом 30 хв. додають 60 мл оксихлориду тривалентного фосфору. Реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 6 год. Надлишок оксихлориду тривалентного фосфору відганяють і повільно додають суміш води з дихлорметаном. Органічну фазу відокремлюють, промивають розведеним розчином бікарбонату натрію й водою, сушать, концентрують в умовах вакууму й рекристалізують з ізопропанолу, одержуючи 57,4 г світло-брунатної твердої речовини, температура плавлення якої становить 152-155°C.

#### Приклад 3

Одержання 5-хлор(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)-7-(4-метилпіперид-1-ил)-1,2,4-триазол[1,5-а]піримідину

Суміш із 1,4 ммоль 4-метилпіперидину, 1,4 ммоль триетиламіну й 10 мл дихлорметану, паралельно перемішуючи, вводять у суміш із 1,4 ммоль 5,7-дихлор-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)-1,2,4-триазол [ 1,5 - а]піримідину й 30 мл дихлорметану. При кімнатній температурі реакційну суміш перемішують протягом 16 год., після чого двічі промивають 1н. соляною кислотою й одноразово водою. Органічний шар відокремлюють, сушать безводним сульфатом натрію і під зниженим тиском випарюють розчинник У результаті оброблення утвореного світло-брунатного масла 50 мілілітрами трет-бутилметилового ефіру одержують білі кристали з температурою плавлення 148°C.

#### Приклад 4

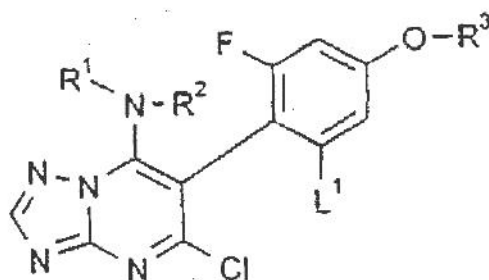
Одержання 5-дихлор[2,6-дифтор-4-(2-метоксифеніл)-7-[(R,R)-1,1,1-трифторпропіламіно-1-1,2,4-триазол[1,5-а]піримідину]

До 0,96 г (8 ммоль) монометилового ефіру діетиленгліколю в 10 мл ДМСО додають 0,14 г (6 ммоль) гідриду натрію і при 40 °C реакційну суміш перемішують протягом 30 хв. Потім додають 0,79 г (2 ммоль) 5-хлор-7-[(R,S)-1,1,1-трифторпроп-2-іламіно]-6-(2,4,6-трифторфеніл)- 1,2,4-триазол[1,5-а]піримідину (який можна одержати методом, описаним у WO 98/45507) і, паралельно перемішуючи, реакційну суміш витримують при 90°C на масляній бані протягом ночі. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури додають 10 мл 1н. соляної кислоти і 10 мл толуолу. Одержану суміш інтенсивно перемішують протягом 10 хв. Водну фазу відокремлюють і відводять. Органічний шар промивають водою й розсоллом, сушать (MgSO<sub>4</sub>) і в умовах вакууму випарюють з одержанням маслянистого залишку, що кристалізують із діізопропілового ефіру. В результаті одержують 0,82 г безбарвних кристалів із температурою плавлення 96 °C.

#### Приклади 5-47

У спосіб, аналогічний такому, наведеному в прикладі 3 або 4, синтезують сполуки наступних прикладів (таблиця 1; структура й температура плавлення).

Таблиця I



Приклад	R1	R2	R3	L1	Температура плавлення (°C)
5	ізопропіл	H	метил	F	148
6	2,2,2-трифторетил	H	метил	F	193
7	(R,S)-1,1,1-трифторпроп-2-іл	H	метил	F	167
8	(S)-1,1,1- трифторпроп-2-іл	H	метил	F	146
9	H	H	метил	F	253
10	(R)-1,1,1-трифторпроп-2-іл	H	метил	F	145
11	(R,S)-1,1,1-трифторпроп-2-іл	H	метил	F	158
12	циклопентил	H	метил	F	144-148
13	етил	етил	метил	F	100-104
14	бут-2-ил	H	метил	F	127-133
15	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		метил	F	118-123
16	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		метил	F	157-162
17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		метил	F	166-170

Приклад	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	L <sup>1</sup>	Температура плавлення (°C)
18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -		метил	F	166-171
19	1,2,2-триметилпропіл	H	метил	F	179-183
20	2-метилаліл	етил	метил	F	101-105
21	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH (CH <sub>3</sub> ) - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		метил	H	143
22	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CHOH)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		метил	F	масло
23	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH (CHF)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		метил	F	
24	2, 2, 2-трифторетил	H	метил	H	
25	(S)-1, 1, 1-трифторпроп-2-іл	H	метил	H	
26	(R,S)-1,1,1-трифторпроп-2-іл	H	етил	H	
27	циклопентил	H	метил	H	
28	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -		метил	H	
29	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		метил	H	
30	(R,S)-1,1,1-трифторпроп-2-іл	H	2-фторетил	F	напівтверда речовина
31	(R,S)-1,1,1-трифторпроп-2-іл	H	3-метилбут-2-еніл	F	69
32	(R,S)-1,1,1-трифторпроп-2-іл	H	2-метилбут-3-еніл	F	85
33	(R,S)-1,1,1-трифторпроп-2-іл	H	3-метилбутил	F	96
34	(R,S)-1,1,1-трифторпроп-2-іл	H	неопентил	F	85
35	(R,S)-1,1,1-трифторпроп-2-іл	H	2-метоксietил	F	170
36	(R,S)-1,1,1-трифторпроп-2-іл	H	2-метоксипропіл	F	напівтверда речовина
37	(R,S)-1,1,1-трифторпроп-2-іл	H	бут-2-еніл	F	напівтверда речовина
38	(R,S)-1,1,1-трифторпроп-2-іл	H	2,2,2-трифторетил	F	77
39	(R,S)-1,1,1-трифторпроп-2-іл	H	бензил-2-(2-етоксietоксietил)	F	146
40	(R,S)-1,1,1-трифторпроп-2-іл	H	2-(2-етоксietоксietил)		88
41	ізопропіл	H	етил	F	142
42	2-метилаліл	етил	етил	F	112-114
43	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -		етил	F	115
44	(R,S)-1,1,1-трифторпроп-2-іл	H	метил	Cl	146-148
45	(R,S)-1,1,1-трифторпроп-2-іл	H	аліл	F	100
46	(R,S)-1,1,1-трифторпроп-2-іл	H	2,2-дифторетил	F	173
47	(R,S)-1,1,1-трифторпроп-2-іл	H	n-бутил	F	87-88

#### Біологічні дослідження

Визначення мінімальної інгібуючої конценгоаш випробовуваних сполук у тесті з послідовним розведенням

Значення МІК (мінімальної інгібуючої концентрації), що вказує на найнижчу концентрацію активного компонента в живильному середовищі, при якій відбувається повне інгібування росту міцелію, визначають у тестах із послідовним розведенням на титрувальних мікропланшетах із 24 або 48 комірками в кожному. Розведення випробовуваних сполук у живильному розчині й розподіл по комірках здійснюють за допомогою приладу TECAN RSP 5000 Robotic Sample Processor. Випробовувану сполуку використовують у таких концентраціях: 0,05, 0,10, 0,20, 0,39, 0,78, 1,56, 3,13, 6,25, 12,50, 25,00, 50,00 і 100,00 мкг/мл (в альтернативному варіанті використовували початкову концентрацію 5,00 част./млн. з проведенням 12 послідовних розведень). Щоб виготовити живильний розчин, 333 мл овочевого соку V8 змішують із 4,95 г карбонату кальцію, центрифугують, 200 мл верхнього шару розбавляють 800 мл води і протягом 30 хв. витримують в автоклаві при 121°C.

У комірки у формі 50-мілілітрової суспензії спор (5x10<sup>5</sup>/мл) або 6-ммметрових зрізів агару агарової культури грибів уводять відповідний інокулюм (*Alternaria solani*, ALTESO; *Botrytis cinerea*, BOTRCI; *Cochliobolus sativus*,

COCHSA; *Leptosphaeria nodorum*, LEPTNO; *Magnaporthe grisea* f.sp. *Oryzae*, PYRIOR; *Rhizoctonia solani*, RHIZSO). Через 6-12 днів інкубування при відповідній температурі (18-25 °C) шляхом візуального вивчення мікропланшетів визначають значення МІК (таблиця II; ВНП є скороченням від "випробування не проводилося").

Таблиця II

Прикл.№	ALTESO	BOTRCI	COCHSA	LEPTNO	PYRIOR	RHISZ
3	<0,05	0,2	0,39	1,56	<0,05	>100
5	0,78	1,56	6,25	6,25	0,2	6,25
6	0,39	0,78	6,25	6,25	<0,05	6,25
7	0,2	0,2	1,56	1,56	<0,05	3,13
8	0,078	0,2	1,56	1,25	0,02	1,25
Прикл.№	ALTESO	BOTRCI	COCHSA	LEPTNO	PYRIOR	RHISZ
9	0,78	0,78	50	25	1,56	25
10	0,78	0,39	3,13	12,5	<0,05	3,13
11	0,1	0,1	3,13	1,56	0,2	6,25
12	0,1	0,39	1,56	1,56	0,1	25
13	0,78	3,13	3,13	3,13	<0,05	6,25
14	0,78	1,56	3,13	3,13	<0,05	6,25
15	<0,05	0,78	0,78	3,13	<0,05	100
16	0,39	6,25	3,13	6,25	0,39	12,5
17	0,1	3,13	0,78	>100	0,1	25
18	0,1	0,78	0,78	3,13	0,1	50
19	<0,05	3,13	0,39	6,25	0,4	>100
20	<0,05	0,1	0,39	0,78	0,4	0,2
21	0,10	0,78	1,56	6,25	<0,05	>100
30	<0,05	0,39	1,56	1,56	<0,05	100