

# (12) PŘEKLAD EVROPSKÉHO PATENTOVÉHO SPISU

(10)  
**CZ/EP 1 940 813 T3**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLVÉHO  
VLASTNICTVÍ

- (96) Datum podání evropské přihlášky: **23.10.2006**
- (96) Číslo evropské přihlášky: **EP 06806461.7**
- (97) Datum zveřejnění evropské přihlášky: **03.05.2007**
- (97) Číslo evropského patentu: **EP 1940813**
- (97) Datum oznámení o udělení evropského patentu: **24.11.2010**
- (30) Právo přednosti:  
**25.10.2005 EP 05023222**  
**02.03.2006 EP 06004191**
- (86) PCT číslo: **PCT/EP2006/010185**
- (87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2007/048556**
- (47) Datum zveřejnění překladu evropského patentového spisu: **26.01.2011**  
(Věstník č. 4/2011)

(51) Int. Cl.:

*C 07 D 277/56* (2006.01)  
*C 07 D 231/14* (2006.01)  
*C 07 D 213/89* (2006.01)  
*C 07 D 207/46* (2006.01)  
*C 07 D 207/34* (2006.01)  
*C 07 C 211/61* (2006.01)  
*C 07 C 205/45* (2006.01)  
*C 07 C 205/37* (2006.01)  
*C 07 C 205/12* (2006.01)  
*C 07 C 205/06* (2006.01)  
*A 01 N 43/36* (2006.01)  
*A 01 N 43/40* (2006.01)  
*A 01 N 43/56* (2006.01)  
*A 01 N 43/78* (2006.01)

(73) Majitel patentu:

Syngenta Participations AG, 4058 Basel, CH

(72) Původce:

TOBLER, Hans, CH-4054 Basel, CH  
WALTER, Harald, CH-4332 Stein, CH  
EHRENFREUND, Josef, CH-4123 Allschwill, CH  
CORSI, Camilla, CH-4332 Stein, CH

(74) Zástupce:

TRAPLOVÁ HAKR KUBÁT  
Advokátní a patentová kancelář, Ing. Jan Kubát, Přístavní 24, 17000 Praha 7

(54) Název vynálezu:

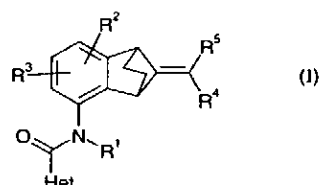
**Nové mikrobiocidy**

**CZ/EP 1 940 813 T3**

Předkládaný vynález se týká nových tricyklických aminových derivátů, které mají mikrobiocidní aktivitu, zejména fungicidní aktivitu. Předkládaný vynález se také týká přípravy těchto sloučenin, nových meziproductů použitých při přípravě těchto sloučenin, agrochemických kompozic, které obsahují nejméně jednu novou sloučeninu jako aktivní složku, přípravy agrochemických kompozic a použití aktivních složek nebo kompozic v zemědělství nebo lesnictví pro kontrolu nebo prevenci zamoření rostlin fytopatogenními mikroorganismy, s výhodou houbami.

Příprava a mikrobiocidní použití určitých tricyklických aminových derivátů jsou popsány ve WO 2004/035589. Předkládaný vynález se týká poskytnutí alternativních tricyklických aminových derivátů, které mají mikrobiocidní aktivitu.

Předkládaný vynález poskytuje sloučeniny vzorce (I):



kde Het je 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh obsahující jeden až tři heteroatomy, každý nezávisle vybraný z kyslíku, dusíku a síry, přičemž kruh je substituován skupinami  $R^6$ ,  $R^7$  a  $R^8$ ;

$R^1$  je vodík,  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  halogenalkyl,  $C_{1-4}$  alkoxy,  $C_{1-4}$  halogenalkoxy,  $CH_2C\equiv CR^9$ ,  $CH_2CR^{10}=CHR^{11}$ ,  $CH=C=CH_2$  nebo  $COR^{12}$ ;

$R^2$  a  $R^3$  jsou každá nezávisle vodík, halogen,  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  alkoxy,  $C_{1-4}$  halogenalkyl nebo  $C_{1-4}$  halogenalkoxy;

$R^4$  a  $R^5$  jsou obě fluor, chlor, brom, jod nebo kyano;

$R^6$ ,  $R^7$  a  $R^8$  jsou každá nezávisle vodík, halogen, kyano, nitro,  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  halogenalkyl,  $C_{1-4}$  alkoxy( $C_{1-4}$ )alkyl,  $C_{1-4}$  halogenalkoxy( $C_{1-4}$ )alkyl nebo  $C_{1-4}$  halogenalkoxy, pod podmínkou, že alespoň jedna z  $R^6$ ,  $R^7$  a  $R^8$  není vodík;

$R^9$ ,  $R^{10}$ , a  $R^{11}$  jsou každá nezávisle vodík, halogen,  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  halogenalkyl nebo  $C_{1-4}$  alkoxy( $C_{1-4}$ )alkyl; a

$R^{12}$  je vodík,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{1-6}$  halogenalkyl,  $C_{1-4}$  alkoxy( $C_{1-4}$ )alkyl,  $C_{1-4}$  alkylthio( $C_{1-4}$ )alkyl,  $C_{1-4}$  alkoxy nebo aryl.



Halogen, buď jako samotný substituent nebo v kombinaci s jiným substituentem (například halogenalkyl) je obecně fluor, chlor, brom nebo jod, a obvykle fluor, chlor nebo brom.

Každá alkylová část (nebo alkylová část alkoxy, alkylthio, atd.) je s přímým nebo rozvětveným řetězcem a v závislosti na tom, zda obsahuje 1 až 4 nebo 1 až 6 atomů uhlíku je například methyl, ethyl, *n*-propyl, *n*-butyl, *n*-pentyl, *n*-hexyl, *iso*-propyl, *sek*-butyl, *iso*-butyl, *terc*-butyl, *neo*-pentyl, *n*-heptyl nebo 1,3-dimethylbutyl, a obvykle methyl nebo ethyl.

Halogenalkylové části jsou alkylové části, které jsou substituované jedním nebo více stejnými nebo různými atomy halogenu, například monofluormethyl, difluormethyl, trifluormethyl, monochlormethyl, dichlormethyl, trichlormethyl, 2,2,2-trifluorethyl, 2,2-difluorethyl, 2-fluorethyl, 1,1-difluorethyl, 1-fluorethyl, 2-chlorethyl, pentafluorethyl, 1,1-difluor-2,2,2-trichlorethyl, 2,2,3,3-tetrafluorethyl a 2,2,2-trichlorethyl, a typicky trichlormethyl, difluorchlormethyl, difluormethyl, trifluormethyl a dichlorfluormethyl.

Alkoxy je například methoxy, ethoxy, propoxy, *iso*-propoxy, *n*-butoxy, *iso*-butoxy, *sek*-butoxy a *terc*-butoxy, a obvykle methoxy nebo ethoxy.

Halogenalkoxy je například fluormethoxy, difluormethoxy, trifluormethoxy, 2,2,2-trifluorethoxy, 1,1,2,2-tetrafluorethoxy, 2-fluorethoxy, 2-chlorethoxy, 2,2-difluorethoxy a 2,2,2-trichlorethoxy, a obvykle difluormethoxy, 2-chlorethoxy a trifluormethoxy.

Alkylthio je například methylthio, ethylthio, propylthio, *iso*-propylthio, *n*-butylthio, *iso*-butylthio, *sek*-butylthio nebo *terc*-butylthio, a obvykle methylthio nebo ethylthio.

Alkoxyalkyl je například methoxymethyl, methoxyethyl, ethoxymethyl, ethoxyethyl, *n*-propoxymethyl, *n*-propoxyethyl, isopropoxymethyl nebo isopropoxyethyl.

Aryl zahrnuje fenyl, naftyl, antracyl, fluorenyl a indanyl, ale obvykle je fenyl.

Sloučeniny vzorce (I) mohou existovat v různých geometrických nebo optických isomerech nebo v různých tautomerních formách. Tyto formy mohou být separovány a izolovány dobře známými (obvykle chromatografickými) technikami, a všechny takové isomery a tautomery a

jejich směsi ve všech proporcích a rovněž isotopické formy, jako jsou deuterované sloučeniny jsou částí předkládaného vynálezu.

Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu Het, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> mají význam definovaný shora a R<sup>1</sup> je vodík, CH<sub>2</sub>C≡CR<sup>9</sup>, CH=C=CH<sub>2</sub> nebo COR<sup>12</sup>, kde R<sup>9</sup> a R<sup>12</sup> mají význam definovaný shora. Obvykle, R<sup>1</sup> je CH<sub>2</sub>C≡CH, CH=C=CH<sub>2</sub>, CO(CH<sub>3</sub>) nebo CO(OCH<sub>3</sub>), typicky vodík, CH<sub>2</sub>C≡CH nebo CH=C=CH<sub>2</sub> a výhodně vodík.

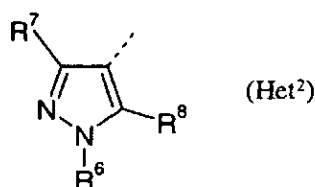
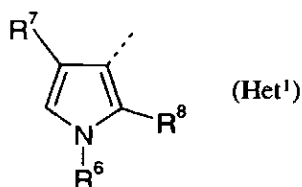
Podle dalšího provedení vynálezu Het, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> mají význam definovaný shora a R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> jsou každé nezávisle vodík, halogen (zejména fluor, chlor, nebo brom), C<sub>1-4</sub> alkyl (zejména methyl) nebo C<sub>1-4</sub> alkoxy (zejména methoxy). Obvykle, jedna z R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> je vodík a ostatní jsou fluor, chlor, brom nebo methyl (například 7-fluor, 7-chlor, 6-brom nebo 7-methyl) nebo R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> jsou obě vodík, obě fluor, chlor nebo brom (například 6,8-dibrom) nebo obě jsou methoxy (například 6,8-dimethoxy nebo 7,8-dimethoxy). Typicky jsou obě R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> vodík.

Typicky R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> jsou obě fluor, chlor, brom, jod nebo kyano a výhodně jsou obě fluor.

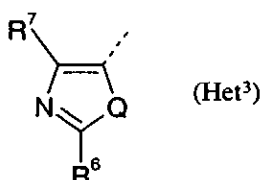
Podle ještě dalšího provedení vynálezu R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> mají význam definovaný shora a Het je pyrrolyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, triazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, 2,3-dihydro[1,4]oxathiinyl, oxazinyl, thiazinyl nebo triazinyl, přičemž tyto kruhy jsou substituovány alespoň jednou ze skupin R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> a R<sup>8</sup> jak je definováno shora. Obvykle Het je pyrrolyl (zejména pyrrol-3-yl), pyrazolyl (zejména pyrazol-4-yl), thiazolyl (zejména thiazol-5-yl), oxazolyl (zejména oxazol-5-yl), 1,2,3 triazolyl (zejména 2-pyridinyl (zejména pyrid-3-yl) nebo 2,3-dihydro[1,4]oxathiinyl (zejména 2,3-dihydro-[1,4]oxathiin-5-yl), typicky pyrrol-3-yl, pyrazol-4-yl, thiazol-5-yl nebo pyrid-3-yl a výhodně pyrazol-4-yl.

Substituenty Het (R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> a R<sup>8</sup>), které jsou navzájem nezávislé, jsou obvykle vodík, fluor, chlor, brom, C<sub>1-4</sub> alkyl (zejména methyl a ethyl), C<sub>1-4</sub> halogenalkyl (zejména trifluormethyl, difluormethyl, monofluormethyl a chlordifluormethyl) a C<sub>1-4</sub> alkoxy(C<sub>1-4</sub>)alkyl (zejména methoxymethyl).

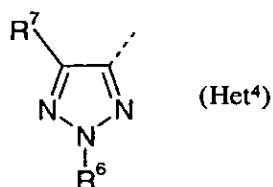
Typické hodnoty Het jsou pyrrol-3-yl obecného vzorce (Het<sup>1</sup>) a pyrazol-4-yl obecného vzorce (Het<sup>2</sup>):



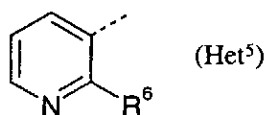
kde R<sup>6</sup> je C<sub>1-4</sub> alkyl nebo C<sub>1-4</sub> alkoxy(C<sub>1-4</sub>)alkyl (zejména methyl, ethyl, nebo methoxymethyl), R<sup>7</sup> je C<sub>1-4</sub> alkyl nebo C<sub>1-4</sub> halogenalkyl (zejména methyl, trifluormethyl, difluormethyl, monofluormethyl nebo chlordinfluormethyl) a R<sup>8</sup> je vodík nebo halogen (zejména vodík, fluor nebo chlor); thiazol-5-yl a oxazol-5-yl obecného vzorce (Het<sup>3</sup>):



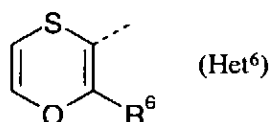
kde Q je kyslík nebo síra, R<sup>6</sup> je C<sub>1-4</sub> alkyl (zejména methyl) a R<sup>7</sup> je C<sub>1-4</sub> alkyl nebo C<sub>1-4</sub> halogenalkyl (zejména methyl nebo trifluormethyl); 1,2,3,-triazol-4-yl obecného vzorce (Het<sup>4</sup>):

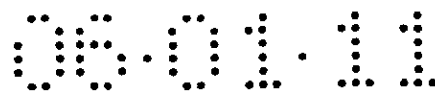


kde R<sup>6</sup> je C<sub>1-4</sub> alkyl (zejména methyl) a R<sup>7</sup> je C<sub>1-4</sub> halogenalkyl (zejména trifluormethyl, difluormethyl nebo monofluormethyl); pyrid-3-yl obecného vzorce (Het<sup>5</sup>):



kde R<sup>6</sup> je halogen nebo C<sub>1-4</sub> halogenalkyl (zejména chlor, brom nebo trifluormethyl); nebo 2,3-dihydro[1,4]oxathiin-5-yl obecného vzorce (Het<sup>6</sup>):





kde  $R^6$  je  $C_{1-4}$  alkyl nebo  $C_{1-4}$  halogenalkyl (zejména methyl nebo trifluormethyl).

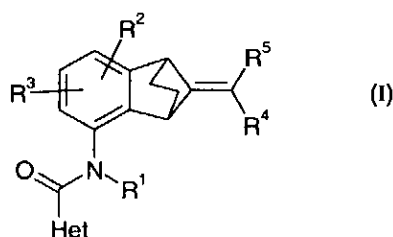
Zvlášť zajímavé sloučeniny jsou ty, kde Het má jednu z typických hodnot popsaných bezprostředně shora a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají jeden z následujících 2 sad významů:

- 1)  $R^1$  je vodík,  $CH_2C\equiv CH$  nebo  $CH=C=CH_2$ ;  $R^2$  a  $R^3$  jsou obě vodík a  $R^4$  a  $R^5$  jsou obě fluor, obě chlor, obě brom, obě jod nebo obě kyano.
- 2)  $R^1$  je vodík;  $R^2$  a  $R^3$  jsou obě vodík;  $R^4$  a  $R^5$  jsou obě fluor, obě chlor, obě brom, obě jod nebo obě kyano, výhodně obě fluor.

Podle dalšího provedení předkládaný vynález poskytuje sloučeninu obecného vzorce (I), kde Het je 2- $C_{1-4}$  alkyl-4- $C_{1-4}$  halogenalkylthiazol-5-yl, 2-halogenpyridin-3-yl, 1- $C_{1-4}$  alkyl-4- $C_{1-4}$  halogenalkylpyrrol-3-yl, 1- $C_{1-4}$  alkyl-3- $C_{1-4}$  halogenalkylpyrazol-4-yl nebo 1- $C_{1-4}$  alkyl-3- $C_{1-4}$  halogenalkylpyrazol-4-yl;  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  jsou vždy vodík; a  $R^4$  a  $R^5$  jsou obě halogen.

Ještě podle dalšího provedení předkládaný vynález poskytuje sloučeninu obecného vzorce (I), kde Het je 2-methyl-4-trifluormethylthiazol-5-yl, 2-chlorpyrid-3-yl, 1-methyl-4-trifluormethylpyrrol-3-yl, 1-methyl-3-trifluormethylpyrazol-4-yl nebo 1-methyl-3-difluormethylpyrazol-4-yl;  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  jsou vždy vodík; a  $R^4$  a  $R^5$  jsou obě fluor, obě chlor nebo obě brom.

Vynález je dále ilustrován jednotlivými sloučeninami vzorce (I) uvedenými v tabulkách 1 až 30. Charakteristická data jsou uvedena v tabulce 31.



### **Tabulky 1 až 30**

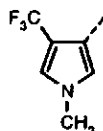
Každá tabulka 1 až 30 zahrnuje 32 sloučenin vzorce (I), ve kterém  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají významy uvedené v tabulce X dále a Het má význam uvedený v relevantních tabulkách 1 až 30, které následují. Tak tabulka 1 odpovídá tabulce X, kde X je 1 a Het má význam uvedený

pod záhlavím tabulky 1, tabulka 2 odpovídá tabulce X, kde X je 2 a Het má význam uvedený pod záhlavím tabulky 2, atd. pro tabulky 1 až 30.

Sloučenina č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>
X.01	H	H, H	Cl, Cl
X.02	CH <sub>2</sub> C≡CH	H, H	Cl, Cl
X.03	CH=C=CH <sub>2</sub>	H, H	Cl, Cl
X.04	CO(CH <sub>3</sub> )	H, H	Cl, Cl
X.05	CO(OCH <sub>3</sub> )	H, H	Cl, Cl
X.06	H	H, H	F, F
X.07	CH <sub>2</sub> C≡CH	H, H	F, F
X.08	CH=C=CH <sub>2</sub>	H, H	F, F
X.09	CO(CH <sub>3</sub> )	H, H	F, F
X.10	CO(OCH <sub>3</sub> )	H, H	F, F
X.11	H	H, H	Br, Br
X.12	CH <sub>2</sub> C≡CH	H, H	Br, Br
X.13	CH=C=CH <sub>2</sub>	H, H	Br, Br
X.14	CO(CH <sub>3</sub> )	H, H	Br, Br
X.15	CO(OCH <sub>3</sub> )	H, H	Br, Br
X.16	H	H, H	I, I
X.17	CH <sub>2</sub> C≡CH	H, H	I, I
X.18	CH=C=CH <sub>2</sub>	H, H	I, I
X.19	CO(CH <sub>3</sub> )	H, H	I, I
X.20	CO(OCH <sub>3</sub> )	H, H	I, I
X.21	H	H, H	CN, CN
X.22	CH <sub>2</sub> C≡CH	H, H	CN, CN
X.23	CH=C=CH <sub>2</sub>	H, H	CN, CN
X.24	CO(CH <sub>3</sub> )	H, H	CN, CN
X.25	CO(OCH <sub>3</sub> )	H, H	CN, CN
X.26	H	7-Cl, H	F, F
X.27	H	7-CH <sub>3</sub> , H	F, F
X.28	H	7-F, H	F, F

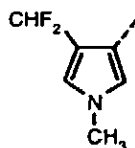
X.29	H	6-Br, H	F, F
X.30	H	6-OCH <sub>3</sub> , 8-OCH <sub>3</sub>	F, F
X.31	H	7-OCH <sub>3</sub> , 8-OCH <sub>3</sub>	F, F
X.32	H	6-Br, 8-Br	F, F

Tabulka 1 poskytuje 32 sloučenin vzorce (I), kde Het je



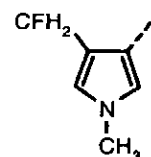
a R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> mají význam definovaný v tabulce X.

Tabulka 2 poskytuje 32 sloučenin vzorce (I), kde Het je



a R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> mají význam definovaný v tabulce X.

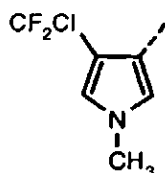
Tabulka 3 poskytuje 32 sloučenin vzorce (I), kde Het je



a R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> mají význam definovaný v tabulce X.

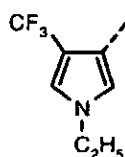
Tabulka 4 poskytuje 32 sloučenin vzorce (I), kde Het je





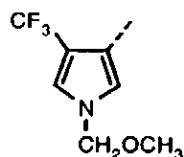
a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají význam definovaný v tabulce X.

Tabulka 5 poskytuje 32 sloučenin vzorce (I), kde Het je



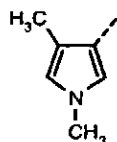
a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají význam definovaný v tabulce X.

Tabulka 6 poskytuje 32 sloučenin vzorce (I), kde Het je



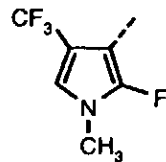
a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají význam definovaný v tabulce X.

Tabulka 7 poskytuje 32 sloučenin vzorce (I), kde Het je



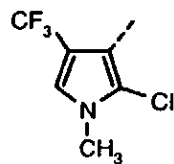
a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají význam definovaný v tabulce X.

Tabulka 8 poskytuje 32 sloučenin vzorce (I), kde Het je



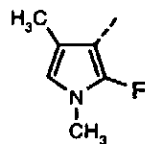
a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají význam definovaný v tabulce X.

Tabulka 9 poskytuje 32 sloučenin vzorce (I), kde Het je



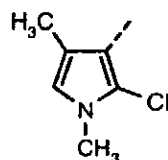
a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají význam definovaný v tabulce X.

Tabulka 10 poskytuje 32 sloučenin vzorce (I), kde Het je



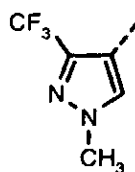
a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají význam definovaný v tabulce X.

Tabulka 11 poskytuje 32 sloučenin vzorce (I), kde Het je



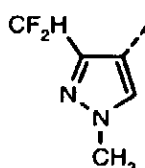
a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají význam definovaný v tabulce X.

Tabulka 12 poskytuje 32 sloučenin vzorce (I), kde Het je



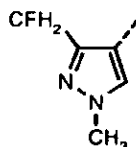
a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají význam definovaný v tabulce X.

Tabulka 13 poskytuje 32 sloučenin vzorce (I), kde Het je



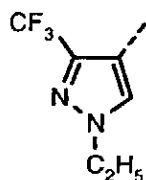
a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají význam definovaný v tabulce X.

Tabulka 14 poskytuje 32 sloučenin vzorce (I), kde Het je



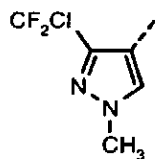
a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají význam definovaný v tabulce X.

Tabulka 15 poskytuje 32 sloučenin vzorce (I), kde Het je



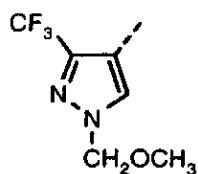
a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají význam definovaný v tabulce X.

Tabulka 16 poskytuje 32 sloučenin vzorce (I), kde Het je



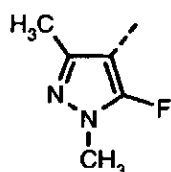
a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají význam definovaný v tabulce X.

Tabulka 17 poskytuje 32 sloučenin vzorce (I), kde Het je



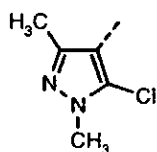
a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají význam definovaný v tabulce X.

Tabulka 18 poskytuje 32 sloučenin vzorce (I), kde Het je



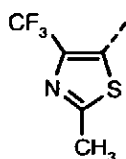
a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají význam definovaný v tabulce X.

Tabulka 19 poskytuje 32 sloučenin vzorce (I), kde Het je



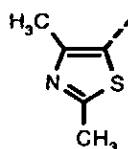
a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají význam definovaný v tabulce X.

Tabulka 20 poskytuje 32 sloučenin vzorce (I), kde Het je



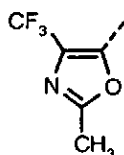
a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají význam definovaný v tabulce X.

Tabulka 21 poskytuje 32 sloučenin vzorce (I), kde Het je



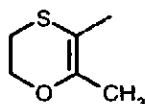
a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají význam definovaný v tabulce X.

Tabulka 22 poskytuje 32 sloučenin vzorce (I), kde Het je



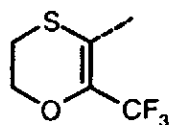
a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají význam definovaný v tabulce X.

Tabulka 23 poskytuje 32 sloučenin vzorce (I), kde Het je



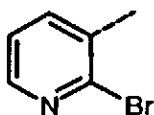
a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají význam definovaný v tabulce X.

Tabulka 24 poskytuje 32 sloučenin vzorce (I), kde Het je



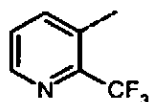
a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají význam definovaný v tabulce X.

Tabulka 25 poskytuje 32 sloučenin vzorce (I), kde Het je



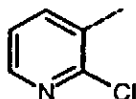
a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají význam definovaný v tabulce X.

Tabulka 26 poskytuje 32 sloučenin vzorce (I), kde Het je



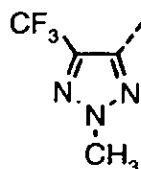
a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají význam definovaný v tabulce X.

Tabulka 27 poskytuje 32 sloučenin vzorce (I), kde Het je



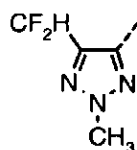
a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají význam definovaný v tabulce X.

Tabulka 28 poskytuje 32 sloučenin vzorce (I), kde Het je



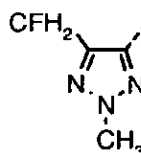
a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají význam definovaný v tabulce X.

Tabulka 29 poskytuje 32 sloučenin vzorce (I), kde Het je



a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají význam definovaný v tabulce X.

Tabulka 30 poskytuje 32 sloučenin vzorce (I), kde Het je

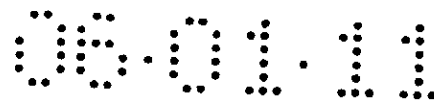


a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají význam definovaný v tabulce X.

### **Tabulka 31**

Tabulka 31 uvádí vybrané teploty tání a vybraná NMR data, všechna s  $\text{CDCl}_3$  jako rozpouštědlem, pokud není uvedeno jinak, pro sloučeniny tabulek 1 až 30. Nebyl proveden žádný pokus o uvedení seznamu všech charakterizačních dat ve všech případech.

V tabulce 31 a v popisu který následuje, jsou teploty uváděny ve stupních Celsia; „NMR“ znamená spektrum nukleární magnetické rezonance; MS znamená hmotové spektrum; „%“ jsou procenta hmotnostní, pokud nejsou odpovídající koncentrace uváděny v jiných jednotkách; a používají se následující zkratky:

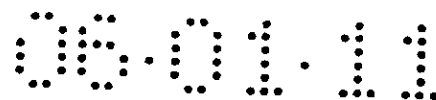


t.t. = teplota tání	t.v. = teplota varu
s = singlet	br = široký
d = dublet	dd = dublet dubletů
t = triplet	q = kvartet
m = multiplet	ppm = dílů z milionu
THF = tetrahydrofuran	

**Tabulka 31**

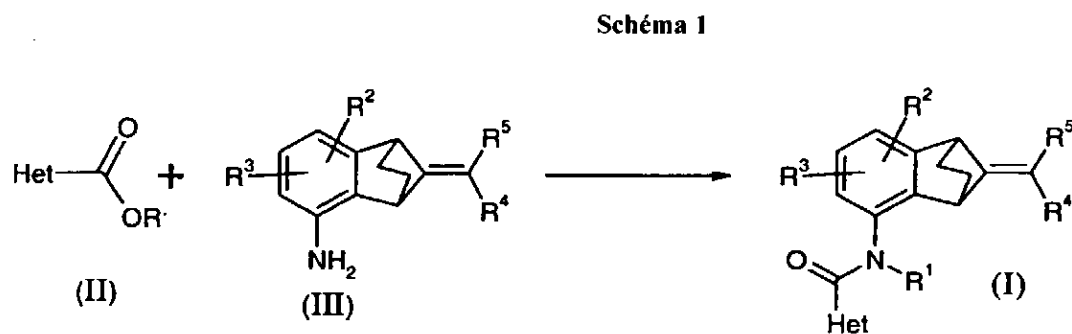
Sloučenina č.	t.t. (°C)	<sup>1</sup> H-NMR posuny protonů δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> )
1.01	183 – 188	7,78 (d, 1H), 7,70 (brd, zaměnitelné za D <sub>2</sub> O, 1H), 7,39 (brd s, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,01 (d překryto z brd s, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,51 (m, 1H), 1,38 (m, 1H).
1.06	133 – 135	7,76 (d, 1H), 7,70 (brd, zaměnitelné za D <sub>2</sub> O, 1H), 7,39 (brd s, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,01 (brd s, 1H), 7,00 (d, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,49 (m, 1H), 1,36 (m, 1H).
1.11	155 – 158	7,79 (d, 1H), 7,70 (brd, zaměnitelné za D <sub>2</sub> O, 1H), 7,39 (brd s, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,01 (brd s, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,50 (m, 1H), 1,39 (m, 1H).
12.01	179 – 181	8,06 (s, 1H), 7,69 (d překryto brd signálem, zaměnitelné za D <sub>2</sub> O, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,96 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,51 (m, 1H), 1,39 (m, 1H).
12.06	137 – 143	8,06 (s, 1H), 7,68 (brd, zaměnitelné za D <sub>2</sub> O, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,48 (m, 1H), 1,36 (m, 1H).
12.11	198 – 200	8,06 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,68 (brd, zaměnitelné za D <sub>2</sub> O, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,50 (m, 1H), 1,38 (m, 1H).



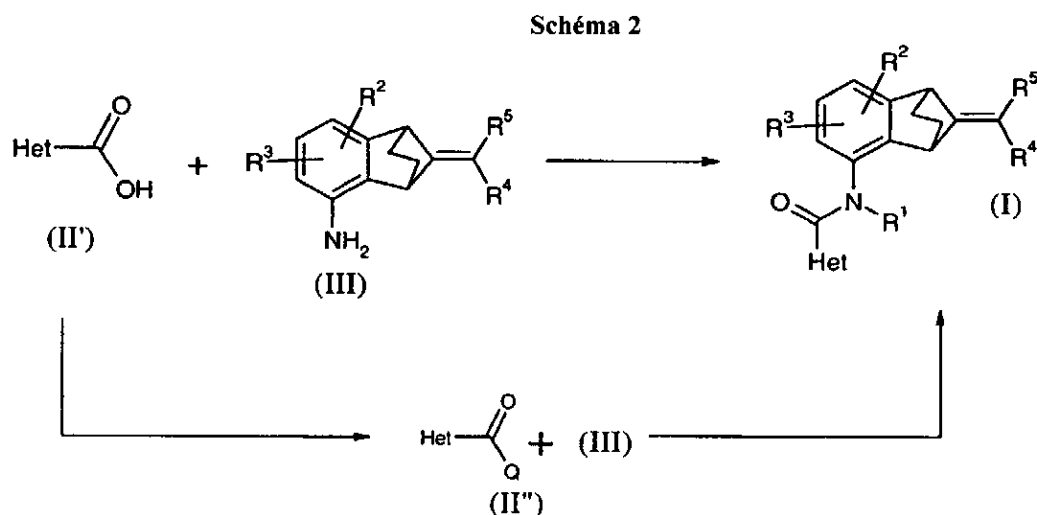


13.01	148 – 150	8,11 (brd, zaměnitelné za D <sub>2</sub> O, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,89 (t, $J_{HF} = 54$ Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,95 (s, 3H, překryto m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,49 (m, 1H), 1,38 (m, 1H).
13.06	144 – 147	8,10 (brd, zaměnitelné za D <sub>2</sub> O, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,89 (t, $J_{HF} = 54$ Hz, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,93 (m, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,47 (m, 1H), 1,36 (m, 1H).
13.11	143 – 145	8,10 (brd, zaměnitelné za D <sub>2</sub> O, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,88 (t, $J_{HF} = 54$ Hz, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,92 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,48 (m, 1H), 1,37 (m, 1H).
20.01	136 – 139	7,74 (brd, zaměnitelné za D <sub>2</sub> O, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 3,97 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,39 (m, 1H).
20.06	125 – 127	7,74 (brd, zaměnitelné za D <sub>2</sub> O, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 3,95 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,49 (m, 1H), 1,37 (m, 1H).
20.11	155 – 157	7,73 (brd, zaměnitelné za D <sub>2</sub> O, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 3,94 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,51 (m, 1H), 1,38 (m, 1H).
27.01	175 – 177	8,54 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,16 (brd, zaměnitelné za D <sub>2</sub> O, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,42 (m, 1H).
27.06	109 – 115	8,54 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,16 (brd, zaměnitelné za D <sub>2</sub> O, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,41 (m, 1H).
27.11	185 – 187	8,55 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,15 (brd, zaměnitelné za D <sub>2</sub> O, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,41 (m, 1H), 1,26 (m, 1H).

Sloučeniny vzorce (I) se mohou připravit jak je popsáno dole s odkazem na reakční schémata 1 až 4.



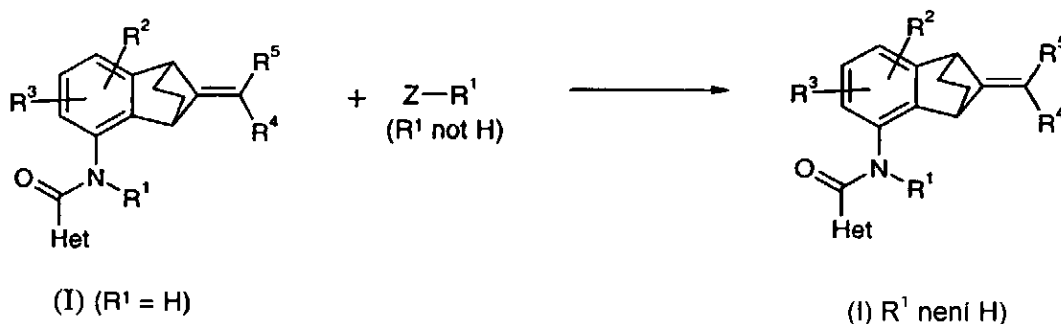
Jak je ukázáno ve schématu 1, sloučenina vzorce (I), kde  $\text{R}^1$  je vodík a  $\text{Het}$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  a  $\text{R}^5$  mají význam definovaný shora, se může připravit reakcí sloučeniny vzorce (II), kde  $\text{Het}$  má význam definovaný shora a  $\text{R}'$  je  $\text{C}_{1-5}$  alkyl, s anilinem vzorce (III), kde  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  a  $\text{R}^5$  mají význam definovaný shora, v přítomnosti  $\text{NaN}(\text{TMS})_2$  při  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  až teplotě okolí, výhodně v suchém THF, jak je popsáno *J. Wang et al. Synlett, 2001, 1485*.



Alternativně, jak je ukázáno ve schématu 2, sloučenina vzorce (I), kde  $\text{R}^1$  je vodík a  $\text{Het}$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  a  $\text{R}^5$  mají význam uvedený shora, se může připravit reakcí sloučeniny vzorce (II'), kde  $\text{Het}$  má význam definovaný shora, s anilinem vzorce (III), kde  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  a  $\text{R}^5$  mají význam uvedený shora, v přítomnosti aktivačního činidla, např. BOP-Cl (bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-fosfinová kyselina a dvou ekvivalentů báze, jako je triethylamin, v rozpouštědle, například

dichlormethanu (jak je popsáno například J. Cabré et al, *Synthesis*, **1984**, 413) nebo reakcí sloučeniny vzorce (II'), kde Het má význam definovaný shora a Q je chlor, fluor nebo brom, s anilinem vzorce (III), kde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají význam uvedený shora, v přítomnosti jednoho ekvivalentu báze, jako je triethylamin nebo uhličitán nebo hydrogenuhličitán sodný nebo draselný, v rozpouštědle, jako je dichlormethan, ethylacetát nebo N,N-dimethylformamid, výhodně při  $-10$  až  $30$  °C. Sloučenina vzorce (II') se získá ze sloučeniny vzorce (II') zpracováním s halogenačním činidlem, například thionylchloridem, thionylbromidem, oxalylchloridem, fosgenem,  $SF_4/HF$ , DAST ((diethylamino)sulphurtrifluorid) nebo Deoxo-Fluor® ([bis(2-methoxyethyl)amino]sulphurtrifluorid) v rozpouštědle, například toluenu, dichlormethanu nebo acetonitrilu.

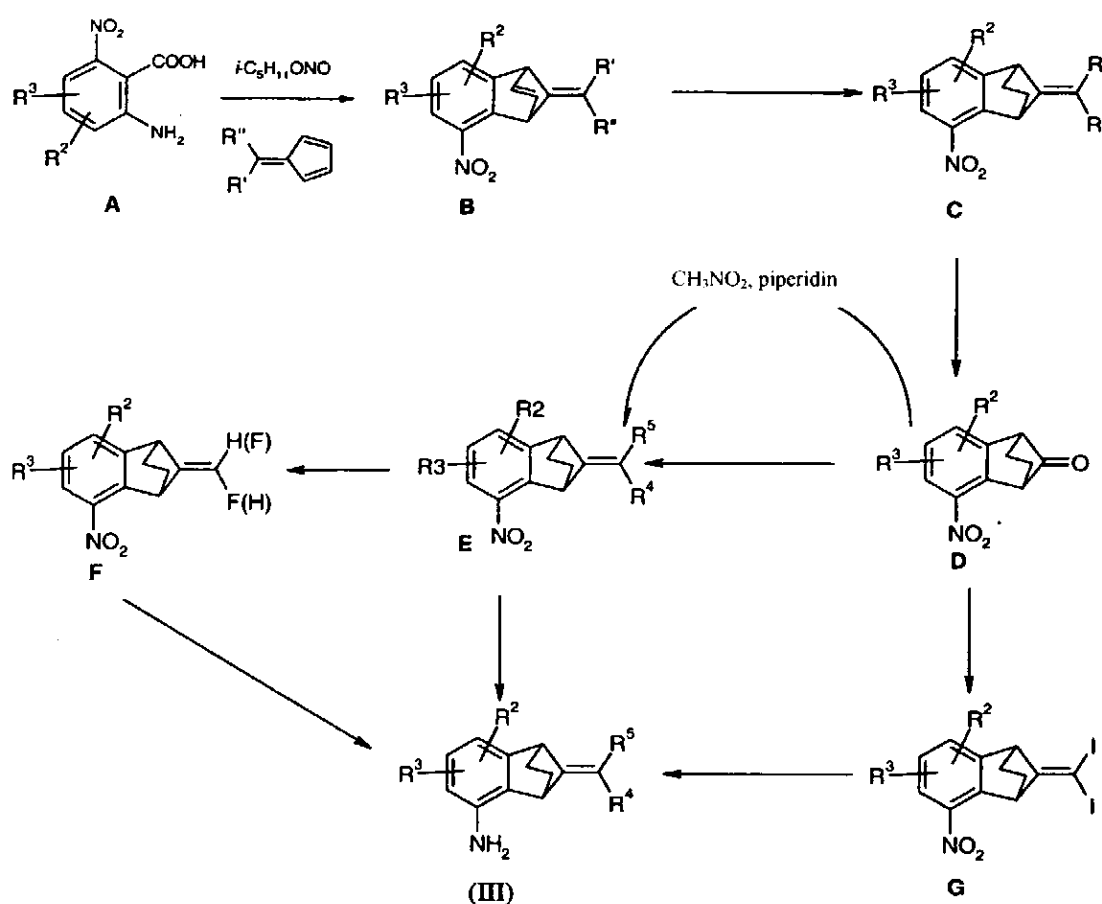
Schéma 3



Sloučenina vzorce (I), kde  $R^1$  je jiná než vodík a Het,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají význam uvedený shora, se může připravit reakcí sloučeniny vzorce (I), kde  $R^1$  je vodík a Het,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají význam uvedený shora, se sloučeninou  $Z-R^1$ , kde  $R^1$  má význam uvedený shora, ale není vodík a Z je výhodně chlor, brom nebo jod nebo Z je taková skupina, že  $Z-R^1$  je anhydrid (tj. když  $R^1$  je  $COR^{12}$ , Z je  $OCOR^{12}$ ), v přítomnosti báze, například hydridu sodného, hydroxidu sodného nebo draselného,  $NaN(TMS)_2$ , triethylaminu, hydrogenuhličitánu sodného nebo uhličitánu draselného, ve vhodném rozpouštědle, jako je ethylacetát nebo dvoufázová směs, například směs dichlormethan/voda, při  $-10$  až  $30$  °C.

Sloučeniny (II) a (II') jsou obecně známé sloučeniny a mohou se připravit způsoby popsanými v chemické literatuře nebo se mohou získat z komerčních zdrojů. Sloučenina (III) je nová sloučenina a může se připravit jak je popsáno s odkazem na schéma 4.

Schéma 4

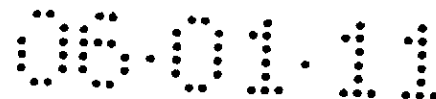


Jak je ukázáno ve schématu 4, sloučenina vzorce (III) se může připravit *Bechampovou* redukcí nebo jinými zavedenými způsoby, například selektivní katalytickou hydrogenací nitrosloučenin (E), (F) a (G).

9-dihaloalkyliden-5-nitrobenzoborneny (E), kde  $\text{R}^4$  a  $\text{R}^5$  jsou chlor, brom nebo fluor se mohou získat *Wittigovou* olefinací ketonů (D) s in situ generovanými dihaloalkylidenfosforany  $\text{R}'''\text{P}=\text{C}(\text{R}^4)\text{R}^5$ , kde  $\text{R}'''$  je trifenyl, tri  $\text{C}_{1-4}$  alkyl nebo tridimethylamin a  $\text{R}^4$  a  $\text{R}^5$  jsou halogen, analogicky k postupům, které popsal Martin *et al*, *Chem. Ber.* 118, 2514 (1985), S. Hayashi *et al*, *Chem. Lett.* 1979, 983, nebo M. Suda, *Tetrahedron Letters*, 22, 1421 (1981).

Směsné dihaloalkylideny se mohou získat způsoby popsanými P. Knochel, *Synthesis*, 1797 (2003).

9-kyanomethyliden-5-nitrobenzoborneny (E), kde  $\text{R}^4$  je vodík a  $\text{R}^5$  je kyano, se mohou



připravit Wittigovou olefinací ketonů (D) s kyanomethylidenfosforany nebo z 9-dikyanomethylidenderivátů bazickou kondenzací s malodinitrilem, v obou případech podle zavedených metod v literatuře. *E/Z*-směsi 9-nitromethyliden-5-nitrobenzonorborenu (E), kde  $R^4$  je vodík a  $R^5$  je nitro se mohou získat bazickou kondenzací ketonu (D) s nitromethanem v přítomnosti piperidinu za podmínek popsaných Y. Jang *et al*, *Tetrahedron* 59, 4979 (2003).

9-dijodomethylideny (G), kde  $R^4$  a  $R^5$  jsou obě jod se mohou získat ze sloučenin (D) způsobem vyvinutým Duhamelem za použití LiHMDS (2 ekvivalenty),  $ICH_2P(O)(OEt)_2$  a jodu v tetrahydrofuranu při  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  po dobu 2 hodin (*Synthesis*, 1071 (1993) a *J. Org. Chem.* 64, 8770 (1999)).

9-oxo-5-nitro-benzonorboreny (D) se mohou získat za použití standardních podmínek ozonolýzy (v dichlormethanu při  $-70\text{ }^\circ\text{C}$ ) z 9-alkylidenbenzonorborenů (C) následovanou redukcí za použití redukčních činidel jako je trifenyfosfin (J. J. Pappas *et al*, *J. Org. Chem.* 33, 787 (1968), dimethylsulfid (J. J. Pappas *et al*, *Tetrahedron Letters*, 7, 4273 (1966), trimethylfosfit (W. S. Knowles *et al*, *J. Org. Chem.* 25, 1031 (1960), nebo zinek/kyselina octová (R. Muneyuki a H. Tanida, *J. Org. Chem.* 31, 1988 (1966)). Obvykle používaná rozpouštědla jsou například dichlormethan, chloroform a methanol.

5-nitrobenzonorboreny (C), kde  $R^1$  je vodík nebo  $C_{1-4}$  alkyl a  $R^2$  je  $C_{1-4}$  alkyl nebo  $C_{3-6}$  cykloalkyl nebo  $R^1$  a  $R^2$  tvoří spolu s atomem uhlíku ke kterému jsou vázány 4-6 členný cykloalkylový kruh a  $R^2$  a  $R^3$  mají význam definovaný shora, se mohou připravit selektivní hydrogenací sloučenin (B) za použití Pd/C (nebo jiných vhodných katalyzátorů, jako je Ra/Ni) s absorpcí 1 ekvivalentu vodíku za chlazení ledem analogicky s postupy, které popsal R. Muneyuki a H. Tanida, *J. Org. Chem.* 31, 1988 (1966). Další podmínky jsou hydrogenace za použití homogenní katalýzy (například Wilkinsonův katalyzátor, chlortris(trifenyfosfin)-rhodium, nebo jejich ekvivalenty, v tetrahydrofuranu, toluenu, dichlormethanu, ethylacetátu, methanolu, atd., při teplotě okolí.

9-alkyliden-5-nitro-benzonorboreny (B), kde  $R^1$  je vodík nebo  $C_{1-4}$  alkyl a  $R^2$  je  $C_{1-4}$  alkyl nebo  $C_{3-6}$  cykloalkyl nebo  $R^1$  a  $R^2$  tvoří spolu s atomem uhlíku ke kterému jsou vázány 4-6 členný cykloalkylový kruh a  $R^2$  a  $R^3$  mají význam definovaný shora, se mohou připravit přidáním *in situ* generovaného benzynu [například vycházející z 6-nitroantranilové kyseliny vzorce (A), jak popsal L. Paquette *et al*, *J. Amer. Chem. Soc.* 99, 3734 (1977) nebo z jiných

vhodných prekurzorů (viz. H. Pellissier et al. *Tetrahedron*, 59, 701 (2003), R. Muneyuki a H. Tanida, *J. Org. Chem.* 31, 1988 (1966)] na 6-alkyl- nebo 6,6-dialkylfulven podle nebo analogicky s jedním z postupů popsaných R. Muneyuki a H. Tanida, *J. Org. Chem.* 31, 1988 (1966), P. Knochel et al, *Angew. Chem.* 116, 4464 (2004), J. W. Coe et al, *Organic Letters* 6, 1589 (2004), L. Paquette et al, *J. Amer. Chem. Soc.* 99, 3734 (1977), R. N. Warrener et al, *Molecules*, 6, 353 (2001), R. N. Warrener et al, *Molecules*, 6, 194 (2001). Vhodná aprotická rozpouštědla pro tento postup zahrnují diethylether, butylmethylether, ethylacetát, dichlormethan, aceton, tetrahydrofuran, toluen, 2-butanon a dimethoxyethan. Reakce se provádí při teplotě 100 °C, výhodně 35 až 80 °C.

6-Alkyl- nebo 6,6-dialkylfulveny se připraví postupem popsaným M. Neuenschwander et al, *Helv. Chim. Acta*, 54, 1037 (1971), tamtéž 48, 955 (1965), R. D. Little et al, *J. Org. Chem.* 49, 1849 (1984), I. Erden et al, *J. Org. Chem.* 60, 813 (1995) a S. Collins et al, *J. Org. Chem.* 55, 3395 (1990).

6-Nitroanilinové kyseliny vzorce (A) jsou obecně známé sloučeniny nebo se mohou připravit jak je popsáno v chemické literatuře nebo se získají z komerčních zdrojů.

Meziproduktové sloučeniny vzorce (E) a (III) jsou nové sloučeniny a tvoří další hledisko předkládaného vynálezu.

Ilustrativní sloučeniny vzorce (B) jsou sloučeniny uvedené v tabulce 32 dále. Charakteristická data těchto sloučenin jsou uvedena v tabulce 33.

### **Tabulka 32**

Sloučenina č.	R'	R''	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
32.01	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
32.02	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
32.03*	H	CH <sub>3</sub>	H	H
32.04*	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
32.05*	H	<i>iso</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H
32.06*	H	cyklopropyl	H	H

32.07*	H	cyklohexyl	H	H
32.08		-C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> -	H	H
32.09		-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -	H	H
32.10		-C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> -	H	H
32.11	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H
32.12*	H	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H
32.13*	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
32.14	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-Cl	H
32.15	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>	H
32.16	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-F	H
32.17	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-Br	H
32.18	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	8-OCH <sub>3</sub>
32.19	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>	8-OCH <sub>3</sub>
32.20	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-Br	8-Br

\* označuje *E/Z*-směsi

### Tabulka 33

Sloučenina č.	Fyzikální údaje	NMR, $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> )
32.01	t.t. 60 – 61 °C	<sup>1</sup> H: 7,70 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 5,31 (br s, 1H), 4,46 (br s, 1H), 1,96 (m, 4H), 0,89 (t, 6H)
32.02	t.t. 95 – 96 °C	<sup>1</sup> H: 7,70 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 5,34 (br s, 1H), 4,47 (br s, 1H), 1,57 (2s, 6H). <sup>13</sup> C: 159,83, 154,30, 147,33, 144,12, 142,89, 141,93, 125,23 (2 C's), 119,32, 105,68, 50,51, 50,44, 19,05, 18,90.
32.05	viskózní olej	<sup>1</sup> H: 7,72 (2xd, 1H), 7,43 (2xd, 1H), 7,08 (2xt, 1H), 6,92 (m, 2H), 5,34 a 4,47 (každý br s), 5,02 a 4,18 (každý br s): 4 signály počítány pro 2H, 4,43 (2xd, 1H), 2,41 (m, 1H), 0,96 (m, 3H), 0,83 (m, 3H).

32.06	viskózní olej	<sup>1</sup> H: 7,73 (2xd, 1H), 7,49 a 7,40 (každý d, společně 1H), 7,08 (2xt, 1H), 7,02 (m, 2H); 5,46, 5,06, 4,35 a 4,22 (každý br s, společně 2H); 1,36 (m, 1H), 0,66 (m, 2H), 0,26 a 0,21 (2xm, 2H).
32.09	t.t. 102 – 103 °C	<sup>1</sup> H: 7,71 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 5,17 (br s, 1H), 4,31 (br s, 1H), 2,19 (m, 4H), 1,59 (m, 4H).

Ilustrativní sloučeniny vzorce (C) jsou sloučeniny uvedené v tabulce 34 dále. Charakteristická data těchto sloučenin jsou uvedena v tabulce 35.

**Tabulka 34**

Sloučenina č.	R'	R''	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
34.01	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
34.02	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
34.03*	H	CH <sub>3</sub>	H	H
34.04*	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
34.05*	H	<i>iso</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H
34.06*	H	cyklopropyl	H	H
34.07*	H	cyklohexyl	H	H
34.08	-C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> -		H	H
34.09	-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -		H	H
34.10	-C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> -		H	H
34.11	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H
34.12*	H	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H
34.13*	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
34.14	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-Cl	H
34.15	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>	H
34.16	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-F	H
34.17	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-Br	H
34.18	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	8-OCH <sub>3</sub>
34.19	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>	8-OCH <sub>3</sub>



34.20	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-Br	8-Br
-------	-----------------	-----------------	------	------

\* označuje *E/Z*-směsi

**Tabulka 35**

Sloučenina č.	Fyzikální údaje	NMR, $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> )
34.01	t.t. 55 – 56 °C	<sup>1</sup> H: 7,83 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 2,01 (m, 2+4H), 1,31 (m, 2H), 0,93 (t, 6H).
34.02	t.t. 88 – 89 °C	<sup>1</sup> H: 7,83 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 4,68 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,34 (m, 1H), 1,24 (m, 1H). <sup>13</sup> C: 150,99, 146,26, 143,16, 142,14, 126,03, 125,18, 120,39, 113,80, 43,68, 43,54, 26,65, 25,67, 19,96, 19,80.

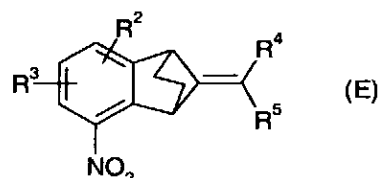
Ilustrativní sloučeniny vzorce (D) jsou sloučeniny uvedené s charakteristickými daty v tabulce 36 dále.

**Tabulka 36**

Sloučenina č.	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Fyzikální údaje	NMR, $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> )
36.01	H	H	t.t. 112 – 114 °C	<sup>1</sup> H: 8,07 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 4,25 (d, 1H), 3,49 (d, 1H), 2,35 (m, 2H), 1,53 (m, 1H), 1,41 (m, 1H). <sup>13</sup> C: 203,79, 143,51, 143,03, 136,10, 127,17 (2x), 122,31, 46,98 (2x), 22,32, 21,35.
36.02	7-Cl	H		
36.03	7-CH <sub>3</sub>	H		
36.04	7-F	H		
36.05	6-Br	H		

36.06	6-OCH <sub>3</sub>	8-OCH <sub>3</sub>		
36.07	7-OCH <sub>3</sub>	8-OCH <sub>3</sub>		
36.08	6-Br	8-Br		

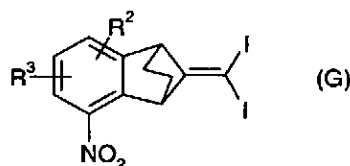
Vynález dále zahrnuje sloučeninu vzorce (E):



kde R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> jsou každá nezávisle vodík, halogen, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> alkoxy, C<sub>1-4</sub> halogenalkyl nebo C<sub>1-4</sub> halogenalkoxy.

Typicky jsou obě R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> fluor, chlor, brom, jod nebo kyano a výhodně jsou obě fluor.

Další podskupinou sloučenin (E) jsou sloučeniny (G):



kde R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> jsou každá nezávisle vodík, halogen, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> alkoxy, C<sub>1-4</sub> halogenalkyl, nebo C<sub>1-4</sub> halogenalkoxy. Zvláštní hodnoty pro R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> jsou jak je popsáno pro sloučeniny (E) shora.

Ilustrativní sloučeniny vzorce (E) a (G) jsou sloučeniny uvedené v tabulce 37 dále.

Charakteristická data pro tyto sloučeniny jsou uvedena v tabulce 38.

### **Tabulka 37**

Sloučenina č.	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
37.01	H	H	F	F
37.02	H	H	Cl	Cl
37.03	H	H	Br	Br

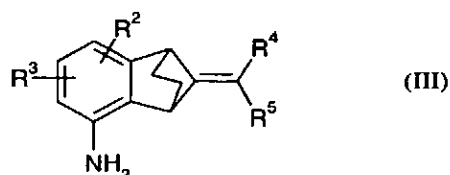
37.04	H	H	I	I
37.05	H	H	CN	CN
37.6	7-Cl	H	F	F
37.7	7-CH <sub>3</sub>	H	F	F
37.8	7-F	H	F	F
37.9	6-Br	H	F	F
37.10	6-OCH <sub>3</sub>	8-OCH <sub>3</sub>	F	F
37.11	7-OCH <sub>3</sub>	8-OCH <sub>3</sub>	F	F
37.12	6-Br	8-Br	F	F

\* označuje *E/Z*-směsi

**Tabulka 38**

Sloučenina č.	Fyzikální údaje	NMR, $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> )
37.01	t.t. 99 – 101 °C	<sup>1</sup> H: 7,9 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,46 (m, 1H), 1,38 (m, 1H). <sup>13</sup> C: 149,27, 145,75 (t, 276,7 Hz), 142,04, 141,27, 127,13, 125,46, 121,18, 103,73 (t, 103,73 (t, 25 Hz), 42,26, 42,17, 27,22, 26,18.
37.02	t.t. 136 – 137 °C	<sup>1</sup> H: 7,94 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,48 (m, 1H), 1,37 (m, 1H). <sup>13</sup> C: 150,02, 147,95, 142,22, 140,15, 127,34, 125,91, 121,53, 105,42, 46,54 (2x), 26,33, 25,27.
37.03	t.t. 153 – 155 °C	<sup>1</sup> H: 7,94 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 1,47 (m, 1H), 1,35 (m, 1H). <sup>13</sup> C: 156,88, 147,58, 142,32, 139,83, 127,36, 126,00, 121,61, 72,62, 48,80 (2x), 26,08, 25,00.

Vynález dále zahrnuje sloučeninu vzorce (III):



kde  $R^2$  a  $R^3$  jsou každá nezávisle vodík, halogen,  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  alkoxy,  $C_{1-4}$  halogenalkyl, nebo  $C_{1-4}$  halogenalkoxy.

Typicky obě  $R^4$  a  $R^5$  jsou obě fluor, chlor, brom, jod, kyano a výhodně obě jsou fluor.

Ilustrativní sloučeniny vzorce (III) jsou sloučeniny uvedené v tabulce 39 dále.

Charakteristická data pro tyto sloučeniny jsou uvedena v tabulce 40.

**Tabulka 39**

Sloučenina č.	$R^2$	$R^3$	$R^4$	$R^5$
39.01	H	H	F	F
39.02	H	H	Cl	Cl
39.03	H	H	Br	Br
39.04	H	H	I	I
39.05	H	H	CN	CN
39.62	7-Cl	H	F	F
39.7	7-CH <sub>3</sub>	H	F	F
39.8	7-F	H	F	F
39.9	6-Br	H	F	F
39.10	6-OCH <sub>3</sub>	8-OCH <sub>3</sub>	F	F
39.11	7-OCH <sub>3</sub>	8-OCH <sub>3</sub>	F	F
39.12	6-Br	8-Br	F	F

**Tabulka 38**

Sloučenina č.	Fyzikální údaje	NMR, $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> )
39.01	t.t. 99 – 101 °C	<sup>1</sup> H: 6,94 (t, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,72 (br, 2H, zaměnitelný za D <sub>2</sub> O), 2,01 (m, 2H), 1,36 (m, 2H). <sup>13</sup> C: 147,16, 144,93 (t, J <sub>C-F</sub> = 277 Hz), 138,50, 130,00, 127,18, 113,94, 110,99, 104,49 (t, J <sub>C(O)-F</sub> = 25 Hz), 42,62, 38,43, 27,59, 26,78.
39.02	t.t. 136 – 137 °C	<sup>1</sup> H: 6,96 (t, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,62 (br, 2H, zaměnitelný za D <sub>2</sub> O), 2,06 (m, 2H), 1,37 (m, 2H). <sup>13</sup> C: 151,55, 145,97, 138,92, 128,83, 127,49, 114,10, 111,23, 102,71, 47,18, 43,01, 26,70, 25,88.
39.03	t.t. 153 – 155 °C	<sup>1</sup> H: 6,96 (t, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,62 (br, 2H, zaměnitelný za D <sub>2</sub> O), 2,08 (m, 2H), 1,35 (m, 2H). <sup>13</sup> C: 145,61, 139,00, 128,48, 127,50, 114,12, 111,30, 69,89, 49,50, 45,34, 26,42, 25,62.

Nyní bylo zjištěno, že sloučeniny vzorce (I) podle vynálezu mají pro praktické účely velmi výhodné spektrum účinnosti s ohledem na ochranu rostlin před onemocněními, která jsou způsobena fytopatogenními mikroorganismy, jako jsou houby, bakterie nebo viry.

Vynález se týká způsobu kontroly nebo prevence napadení užitkových rostlin fytopatogenními mikroorganismy, kde se sloučenina vzorce (I) aplikuje jako aktivní složka na rostliny, jejich části nebo místo výskytu. Sloučeniny vzorce (I) podle předkládaného vynálezu se vyznačují vynikající účinností při malých aplikovaných množstvích, jsou dobře snášeny rostlinami a jsou ekologicky bezpečné. Mají velmi užitečné kurativní, preventivní a systémové vlastnosti a používají se pro ochranu mnoha užitečných rostlin. Sloučeniny vzorce (I) se mohou použít k inhibici nebo likvidaci nemocí, které se vyskytují na rostlinách nebo

částech rostlin (ovoci, květech, listech, stoncích, hlízách, kořenech) různých plodin užitkových rostlin, kdy současně dochází k ochraně těch částí rostlin, které rostou později, například před fytopatogenními mikroorganismy.

Je také možné použít sloučeniny vzorce (I) jako záливková činidla pro ošetření rostlinného rozmnožovacího materiálu, zejména semen (ovoce, hlízy, zrna) a řízků rostlin (například rýže) pro ochranu proti houbové infekci a také proti fytopatogenním houbám vyskytujícím se v půdě.

Dále se sloučeniny vzorce (I) podle vynálezu mohou použít pro kontrolu hub v příbuzných oblastech, například při ochraně technických materiálů včetně dřeva a technických produktů vyrobených ze dřeva, při skladování potravin, v hygienických aplikacích a tak dále.

Sloučeniny vzorce (I) jsou například účinné proti fytopatogenním houbám z následujících tříd: Fungi imperfecti (například *Botrytis*, *Pyricularia*, *Helminthosporium*, *Fusarium*, *Septoria*, *Cercospora* a *Alternaria*) a Basidiomycetes (například *Rhizoctonia*, *Hemileia*, *Puccinia*). Dále jsou také účinné proti třídám Ascomycetes (například *Venturia* a *Erysiphe*, *Podosphaera*, *Monilinia*, *Uncinula*) a třídám Oomycetes (například *Phytophthora*, *Pythium*, *Plasmopara*). Dobrá účinnost byla pozorována proti Asian Soybean Rust (*Phakopsora pachyrhizi*). Dobrá účinnost byla také pozorována proti rzi, například *Puccinia recondita* spp. Dále, nové sloučeniny vzorce (I) jsou účinné proti fytopatogenním bakteriím a virům (například proti *Xanthomonas* spp, *Pseudomonas* spp, *Erwinia amylovora* a rovněž proti viru tabákové mozaiky).

V souladu s předkládaným vynálezem, užitkové rostliny, které se mají chránit typicky zahrnují následující druhy rostlin: obiloviny (pšenici, ječmen, žito, oves, rýži, kukuřici, čirok, a podobné druhy); řepu (cukrovou řepu a krmnou řepu); jádrové ovoce, peckoviny a bobulové ovoce (jablka, hrušky, švestky, broskve, mandle, třešně, jahody, maliny a ostružiny); rostliny luštěnin (fazole, čočka, hrách, sojové boby); olejové rostliny (řepka, hořčice, mák, olivy, slunečnice, kokosové ořechy, rostliny produkující ricínový olej, kakaové boby, podzemnice olejná); okurkovité rostliny (dýně, okurky, melouny); vláknité rostliny (bavlník, len, konopí, juta); citrusové ovoce (pomeranče, citróny, grapefruity, mandarinky); zeleninu (špenát, salát, chřest, kapusta, mrkev, cibule, rajčata, brambory, paprika); vavřínovité rostliny (avokádo,

skořice, kafr) nebo rostliny jako tabák, ořechy, káva, cukrová třtina, čaj, pepř, vinná réva, chmel, banány a přírodní gumovníkové rostliny a také okrasné rostliny.

Termín „užitečné rostliny“ je třeba chápat tak, že zahrnuje rovněž užitečné rostliny, které se staly tolerantními vůči herbicidům, jako je bromoxynil nebo vůči třídám herbicidů (jako jsou například inhibitory HPPD, inhibitory ALS, například primisulfuron, prosulfuron a trifloxysulfuron, inhibitory EPSPS (5-enol-pyrovyl-shikimat-3-fosfátsyntázy), inhibitory GS (glutamin-syntetázy) nebo inhibitory PPO (protoporfyrinogenoxidázy)), a to konvenčními metodami pěstění nebo za použití genetického inženýrství. Příkladem plodiny, u které byla tolerance vůči imidazolinonům, například vůči imazamoxu vypěstována konvenčními metodami pěstění (mutagenézí) je „Clearfield® summer rape“ (Canola). Příklady plodin, u kterých byla tolerance vůči herbicidům nebo skupinám herbicidů vypěstována metodami genetického inženýrství zahrnují různé kukuřice, rezistentní vůči glyfosatu a glufosinatu, které jsou komerčně dostupné pod obchodními jmény RoundupReady®, Herculex I® a LibertyLink®.

Výraz „užitečné rostliny“ zahrnuje rovněž užitečné rostliny, které byly přeměněny za použití technik rekombinantní DNA takovým způsobem, že jsou schopny syntetizovat jeden nebo více selektivně působících toxinů, například takových, jaké jsou produkovány bakteriemi, zvláště rodu *Bacillus*.

Výraz „užitečné rostliny“ zahrnuje rovněž užitečné rostliny které byly přeměněny za použití technik rekombinantní DNA takovým způsobem, že jsou schopny syntetizovat antipatogenní substance, které mají selektivní působení, jako například tzv. „patogenesis-related“ proteiny (PRP, viz EP-A-0 392 225). Příklady takových antipatogenních látek a transgenních rostlin schopných syntetizovat takové antipatogenní látky, jsou známy například z EPA-0 392 225, WO 95/33818 a EP-A-0 353 191. Metody přípravy takových transgenních rostlin jsou odborníkovi v oboru obecně známé a jsou popsány například ve výše zmíněných publikacích.

Výraz „místo“ užitečné rostliny, jak se zde používá, zahrnuje místo, na kterém užitečné rostliny rostou, kde jsou rozmnožovací materiály užitečných rostlin vysety nebo kde se rozmnožovací materiály užitečných rostlin umístí do půdy. Příkladem takového místa je pole, na kterém plodiny rostou.

Výraz „rozmnožovací materiál rostlin“ znamená generativní části rostliny, jako jsou semena, která se mohou použít pro jejich množení a vegetativní materiál, jako jsou řízky nebo hlízy, například u brambor. Můžeme například zmínit semena (v pravém smyslu slova), kořeny, plody, hlízy, bulvy, oddenky a části rostlin. Rovněž je možno zmínit vyklíčené rostliny a mladé rostlinky, které byly přesazeny po vyklíčení nebo emergenci z půdy. Tyto mladé rostlinky se mohou ochránit tak, že se před přesazením úplně nebo částečně ošetří ponořením. Výraz „rozmnožovací materiál rostlin“ označuje zvláště semena.

Sloučeniny vzorce (I) se mohou použít v nemodifikované formě nebo s výhodou s nosiči a pomocnými látkami obvykle používanými v oblasti formulování přípravků.

Proto předkládaný vynález také zahrnuje prostředky pro kontrolu a ochranu proti fytopatogenním mikroorganismům, obsahující sloučeninu vzorce (I) a inertní nosič, a způsob kontroly nebo prevence zamoření užitečných rostlin fytopatogenními mikroorganismy, kde prostředek obsahující sloučeninu vzorce (I) jako aktivní složku a inertní nosič, se aplikuje na rostliny, jejich části nebo místo kde se nacházejí.

Za tímto účelem se sloučeniny vzorce (I) a inertní nosiče běžně formulují známým způsobem za vzniku emulgovatelných koncentrátů, potahovacích past, roztoků pro přímý postřik nebo ředitelných roztoků, zředěných emulzí, smáčivých prášků, rozpustných prášků, popraší, granulátů, a také zapouzdřených prostředků, například v polymerních látkách. Podle typu prostředku se zvolí způsoby aplikace, jako je postřikování, atomizace, práškování, rozptylování, potahování nebo zalévání, vyberou v souladu se zamýšlenými cíly a převažujícími okolnostmi. Kompozice také mohou obsahovat další pomocné látky, jako jsou stabilizátory, činidla proti pěnám, regulátory viskozity, pojiva nebo lepidla a rovněž hnojiva, látky dodávající mikroživiny, nebo další prostředky pro dosažení zvláštních účinků.

Vhodnými nosiči a přísadami mohou být pevné látky nebo kapaliny a jsou to látky vhodné ve formulační technologii, například přírodní nebo regenerované minerální látky, rozpouštědla, dispergační činidla, smáčedla, zahušťovadla, lepidla nebo hnojiva. Tyto látky jsou popsány například ve WO97/33890.



Sloučeniny vzorce (I) nebo kompozice obsahující sloučeninu vzorce (I) jako aktivní složku a inertní nosič se mohou aplikovat na oblast pěstování nebo na rostlinu, které se mají ošetřit, současně nebo následně s dalšími sloučeninami. Tyto další sloučeniny mohou být například hnojiva nebo látky dodávající mikroživiny, nebo jiné přípravky, které ovlivňují růst rostlin. Mohou to být také selektivní herbicidy a také insekticidy, fungicidy, baktericidy, nematocidy, molluscicidy nebo směsi několika těchto přípravků, v případě potřeby společně s dalšími nosiči, povrchově aktivními látkami nebo přísadami pro usnadnění aplikace, které se běžně používají v takových přípravcích.

Výhodný způsob aplikace sloučeniny vzorce (I) nebo prostředku obsahujícího sloučeninu vzorce (I) jako aktivní složku a inertní nosič je foliární aplikace. Frekvence aplikace a aplikované množství bude záviset na zamoření příslušným patogenem. Avšak sloučeniny vzorce (I) mohou také penetrovat do rostliny přes kořeny prostřednictvím půdy (systémové působení) zaléváním místa výskytu rostliny kapalným prostředkem nebo aplikací sloučenin v pevné formě do půdy, například ve formě granulí (aplikace do půdy). U plodin vodní rýže je možné na zaplavené rýžové pole aplikovat granuláty. Sloučeniny vzorce (I) se mohou také aplikovat na semena (potahování) impregnací semen nebo hlíz buď kapalným prostředkem fungicidu nebo jejich potahováním pevným prostředkem.

Formulace, tj. prostředek obsahující sloučeninu vzorce (I) a v případě potřeby pevnou nebo kapalnou pomocnou látku, se připraví známým způsobem, typicky důkladným promísením nebo rozemletím sloučeniny s přísadami, například rozpouštědly, pevnými nosiči, a případně s povrchově aktivními sloučeninami (surfaktanty).

Agrochemické formulace budou obvykle obsahovat od 0,1 do 99 % hmotnostních, výhodně od 0,1 do 95 % hmotnostních sloučeniny vzorce (I), 99,9 až 1 % hmotnostní, výhodně 99,8 až 5 % hmotnostních pevné nebo kapalné pomocné látky a od 0 do 25 % hmotnostních, výhodně od 0,1 do 25 % povrchově aktivní látky.

I když je výhodné formulovat komerční produkty jako koncentráty, koncový uživatel bude obvykle používat zředěné formulace.

Výhodná aplikovaná množství se budou běžně pohybovat od 5 g do 2 kg aktivní látky (a.i.) na hektar (ha), výhodně od 10 g do 1 kg a.i./ha, výhodněji od 20 g do 600 g a.i./ha. Pokud se

použije jako činidlo pro máčení semen, obvyklá dávka se bude pohybovat od 10 mg do 1 g aktivní látky na kg semen. Aplikované množství pro získání požadovaného účinku se může stanovit pokusy. Bude závislé například na typu působení, vývojovém stadiu užitečné rostliny a na aplikaci (umístění, načasování, způsob aplikace) a bude se, v důsledku těchto parametrů lišit v širokých mezích.

Sloučeniny vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli popsané shora mají také výhodné spektrum účinnosti pro léčbu a/nebo prevenci mikrobiálních infekcí u živočichů.

„Živočich“ může být jakýkoli živočich, například hmyz, savec, had, ryba, obojživelník, výhodně savec, nejvýhodněji člověk. „Léčba“ znamená použití u živočicha, který má mikrobiální infekci, za účelem snížení nebo zpomalení nebo zástavu růstu nebo šíření infekce nebo snížení infekce nebo léčbu infekce.

„Prevence“ znamená použití u živočicha, který nemá zřejmé příznaky mikrobiální infekce, za účelem zabránění jakékoli budoucí infekce nebo snížení nebo zpomalení růstu nebo šíření infekce.

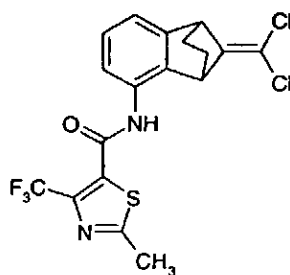
Podle předkládaného vynálezu je poskytováno použití sloučeniny vzorce (I) ve výrobě léčiva pro použití v léčbě a/nebo prevenci mikrobiální infekce u živočicha. Rovněž je poskytováno použití sloučeniny vzorce (I) jako farmaceutického činidla. Také je poskytováno použití sloučeniny vzorce (I) jako antimikrobiálního činidla pro léčbu živočicha. Podle předkládaného vynálezu je poskytován farmaceutický prostředek, obsahující jako aktivní složku sloučeninu vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a farmaceuticky přijatelné ředidlo nebo nosič. Tento prostředek se může použít pro léčbu a/nebo prevenci antimikrobiální infekce u savce. Tento farmaceutický prostředek může být ve formě vhodné pro orální podávání, například tablet, pastilek, tvrdých kapslí, vodných suspenzí, olejových suspenzí, emulzí, dispergovatelných prášků, dispergovatelných granulí, sirupů a elixírů. Alternativně tento farmaceutický prostředek může být ve formě vhodné pro topické podávání, jako je sprej, krém nebo lotion. Alternativně může být tento farmaceutický prostředek ve formě vhodné pro parenterální podávání, například injekce. Alternativně může být farmaceutický prostředek v inhalovatelné formě, jako je aerosolový sprej.

Sloučeniny vzorce (I) mohou být účinné proti různým mikrobiálním druhům, které jsou schopné způsobit mikrobiální infekci u živočicha. Příklady takových mikrobiálních druhů jsou ty, které způsobují aspergilózu například *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans* a *A. niger*; ty, které způsobují blastomykózu například *Blastomyces dermatitidis*; ty, které způsobují kandidiázu například *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* a *C. lusitaniae*; ty, které způsobují kokcidioidomykózu například *Coccidioides immitis*; ty, které způsobují kryptokokózu například *Cryptococcus neoformans*; ty, které způsobují histoplasmózu například *Histoplasma capsulatum* a ty, které způsobují zygomykózu například *Absidia corymbifera*, *Rhizomucor pusillus* a *Rhizopus arrhizus*. Další příklady jsou *Fusarium* Spp například *Fusarium oxysporum* a *Fusarium solani* a *Scedosporium* Spp například *Scedosporium apiospermum* a *Scedosporium prolificans*. Ještě další příklady jsou *Microsporium* Spp, *Trichophyton* Spp, *Epidermophyton* Spp, *Mucor* Spp, *Sporothrix* Spp, *Phialophora* Spp, *Cladosporium* Spp, *Petriellidium* spp, *Paracoccidioides* Spp a *Histoplasma* Spp.

Následující neomezuující příklady ilustrují vynález podrobněji.

### Příklad 1

Tento příklad znázorňuje přípravu (9-dichlormethylidenbenzonorboren-5-yl)amidu 2-methyl-4-trifluormethylthiazol-5-karboxylové kyseliny (sloučenina č. 20.01).

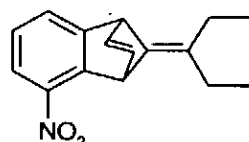


9-Dichlormethyliden-5-aminobenzonorboren (175 mg, 0,73 mmol), 2-methyl-4-trifluormethylthiazol-5-karboxylová kyselina (162 mg, 0,77 mmol, 1,05 ekv.) a triethylamin (184 mg, 1,8 mmol, 2,5 ekv.) reagují při teplotě 25 °C 20 hodin s chloridem bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)fosfinové kyseliny (278 mg, 1,09 mmol, 1,5 ekv.) v dichlormethanu (10 ml). Reakční směs v ethylacetátu se postupně promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu

sodného, suší se nad síranem sodným, odpaří se a čistí se na silikagelu (směs ethylacetát-hexan (1:2)), čímž se získá 250 mg bezbarvých krystalů (b.t. 136 – 139 °C).

### Referenční příklad 2

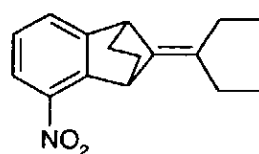
Tento příklad znázorňuje přípravu 9-(3-pentylden)-5-nitrobenzonorbadienu (sloučenina č. 32.01).



K dobře míchanému roztoku isopentyldusitanu (2,31 ml, 1,3 ekv.) v dimethoxyethanu (50 ml) se při teplotě 58 °C během 8 minut po kapkách přidá směs 6-nitroantranilové kyseliny (2,76 g, 1 ekv.) a 6,6-diethylfulvenu (6,45 g, 79% čistota, 2,5 ekv.), rozpuštěná v 25 ml dimethoxyethanu, přičemž teplota vzroste na 67 °C. Po 30 minutách se odpaří tmavá reakční směs a čistí se na silikagelu ve směsi hexan-ethylacetát (20:1), čímž se získá 3,02 g (78 %) žádaného produktu ve formě oleje, který tuhne při teplotě místnosti (t.t. 60 – 61 °C).

### Referenční příklad 3

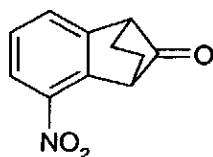
Tento příklad znázorňuje přípravu 9-(3-pentylden)-5-nitrobenzonobornenu (sloučenina č. 34.01).



Za přítomnosti  $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$  (katalyzátor *Wilkinson*; 0,8 g) se při teplotě 20 °C hydrogenuje sloučenina 32.01 (7,97 g, připravená podle postupu popsaného v příkladu 2) v THF (70 ml). Reakce se zastaví po absorpci jednoho ekvivalentu vodíku. Odpařením a filtrací surové složky na silikagelu ve směsi ethylacetát-hexan (100:2) se získá žádaný produkt ve formě oleje (7,90 g), který tuhne stáním při teplotě místnosti (t.t. 69 – 56 °C).

### Referenční příklad 4

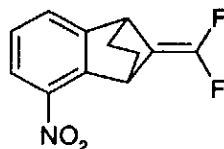
Tento příklad znázorňuje přípravu 9-oxo-5-nitrobenzonobornenu (sloučenina č. 36.01).



Při teplotě  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  se ozonizuje (2,8 l  $\text{O}_2/\text{min.}$ , 100 Watt, odpovídající 9,7 g  $\text{O}_3$  / h.) sloučenina 34.01 (7,0 g, 27,2 mmol; připravená podle postupu popsaneho v příkladu 3), rozpuštěná v dichlormethanu (300 ml) a methanolu (5 ml), dokud není pozorována stabilní modrá barva (přibližně po 15 minutách). Reakční směs se propláchne plynným dusíkem. Přidá se trifenylofosfin (8,4 g, 32,03 mmol, 1,18 ekv.) a teplota se nechá stoupnout na  $20 - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Po odpaření rozpouštědla se zbytek čistí na silikagelu ve směsi hexan-EtOAc (3:1), čímž se získá 5,2 g sloučeniny 36.01 (t.t.  $112 - 114\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

### Příklad 5

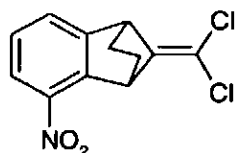
Tento příklad znázorňuje přípravu 9-difluormethyliden-5-nitrobenzonorbornenu (sloučenina č. 37.01).



K roztoku dibromdifluormethanu (6,30 g, 30 mmol) v THF (50 ml) se při teplotě  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  během 20 minut přidá tris-(dimethylamino)fosfan (10,1 g 97%, ekvivalentní 11,2 ml, 60 mmol) v THF (30 ml). K výsledné suspenzi se po míchání po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti během 25 minut po kapkách přidá roztok 9-oxo-5-nitrobenzonorbornenu (sloučenina 36.01) (6,10 g, 30 mmol; připravený podle postupu popsaneho v příkladu 4) v THF (20 ml) a následuje míchání po dobu 21 hodin. Suspenze se vlije do směsi led-voda a extrahuje se ethylacetátem. Čištěním na silikagelu ve směsi ethylacetát-hexan (1:4) se získá 4,675 g sloučeniny 37.01 (t.t.  $99 - 101\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

### Příklad 6

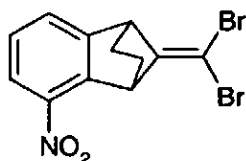
Tento příklad znázorňuje přípravu 2. 9-dichlormethyliden-5-nitrobenzonorbornenu (sloučenina č. 37.02).



Při teplotě místnosti reaguje 1 hodinu suchý chlorid uhličitý (5,9 g, 33 mmol) s trifenylofosfinem (14,46 g, 55,1 mmol) v dichlormethanu (30 ml). Po kapkách se přidá 9-oxo-5-nitrobenzobornen (sloučenina 36.01) (5,60 g, 27,56 mmol; připravený podle postupu popsaného v příkladu 4) v dichlormethanu (10 ml) a směs se při teplotě místnosti 20 hodin míchá. Po vodném zpracování (směs led-voda) a extrakci dichlormethanem se surový produkt čistí na silikagelu ve směsi ethylacetát-hexan (1:4), čímž se získá žádaná sloučenina 37.02 (1,83 g; t.t. 136 – 137 °C). Regeneruje se určité množství výchozího materiálu (4,06 g).

### Příklad 7

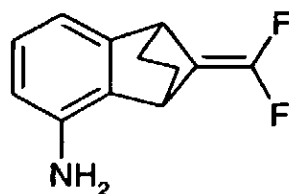
Tento příklad znázorňuje přípravu 3. 9-dibrommethyliden-5-nitrobenzobornenu (sloučenina č. 37.03).



Při teplotě místnosti reaguje 50 minut za míchání bromid uhličitý (4,66 g 98%, 13,8 mmol) s trifenylofosfinem (7,23 g, 27,6 mmol) v dichlormethanu (50 ml). Po kapkách se přidá 9-oxo-5-nitrobenzobornen (sloučenina 36.01) (2,8 g, 13,8 mmol; připravený podle postupu popsaného v příkladu 4) v dichlormethanu (10 ml) a směs se při teplotě místnosti přes noc míchá. Vodné zpracování (směs led-voda), extrakce dichlormethanem a následná sloupcová chromatografie (směs ethylacetát-hexan (1:9)) surového produktu vedou k získání žádaného produktu, sloučeniny 37.03 (2,1 g; t.t. 153 – 155 °C).

### Příklad 8

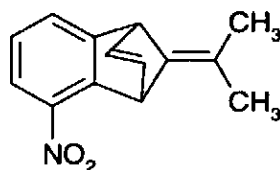
Tento příklad znázorňuje přípravu 9-difluormethyliden-5-aminobenzobornenu (sloučenina č. 39.01).



Při teplotě zahřívání pod zpětným chladičem 22 hodin reaguje 9-difluormethyliden-5-nitrobenzonorbornen (sloučenina 37.01) (3,0 g, 12,65 mmol; připravený podle postupu popsaného v příkladu 5) ve směsi THF (25 ml) a 5% vodné kyseliny octové (8 ml) s železným práškem (celkem 6,29 g), přidaným během 4 hodin ve 3 dávkách. Reakční směs se po filtraci přes Hyflo<sup>®</sup> a vodném zpracování v etheru čistí na silikagelu ve směsi ethylacetát-hexan (1:4), čímž se získá žádaný anilin, sloučenina 39.01 (2,06 g).

### Referenční příklad 9

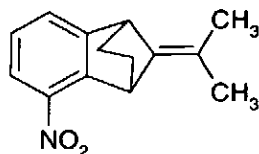
Tento příklad znázorňuje přípravu 9-isopropyliden-5-nitrobenzonorbornadienu (sloučenina č. 32.02).



V atmosféře dusíku se při teplotě 72 °C k roztoku 96,3 g *tert*-butylnitritu (1,4 ekvivalenty) ve 2 litrech 1,2-dimethoxyethanu po kapkách přidá směs 110,4 g 6-nitroantranilové kyseliny (0,6 mol) a 98,5 g 6,6-dimethylfulvenu (1,5 ekvivalenty) v 700 ml dimethoxyethanu. Začne se tvořit plyn a teplota stoupne na 79 °C. Tvorba plynu se po 30 minutách zastaví. Reakční směs se 3 hodiny míchá a poté se ochladí na teplotu okolí. Reakční směs se odpaří a čistí se na silikagelu ve směsi hexan-ethylacetát (95:5), čímž se získá 76,7 g žádaného produktu ve formě žlutých krystalů (t.t. 94 – 95 °C). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), ppm: 7,70 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 5,34 (brd s, 1H), 1,54 (2 d, 6H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>), ppm: 159,83, 154,30, 147,33, 144,12, 142,89, 141,93, 125,23 (2x), 119,32, 105,68, 50,51, 50,44, 19,05, 18,90.

### Referenční příklad 10

Tento příklad znázorňuje přípravu 9-isopropyliden-5-nitrobenzonorbornenu (sloučenina č. 34.02).



Za přítomnosti 5 g  $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$  (katalyzátor *Wilkinson*) se 49,0 g 9-isopropyliden-5-nitrobenzonorbornadienu (sloučenina č. 32.02) rozpustí v 500 ml tetrahydrofuranu a hydrogenuje se při teplotě 20 °C. Reakce se zastaví po absorpci 1 ekvivalentu vodíku (po 2,5 hodinách). Odpaření a filtrace surového produktu na silikagelu ve směsi ethylacetát-hexan (1:6) a následná triturace v hexanu vede k získání 48,3 g žádaného produktu ve formě pevné látky (výtěžek: 98 %; t.t. 88 – 89 °C).

Formulační příklady pro sloučeniny vzorce (I):

Příklad F-1.1 až F-1.3: Emulzní koncentráty

Složky	F-1.1	F-1.2	F-1.3
sloučenina tabulky 1 až 30	25 %	40 %	50 %
dodecylbenzensulfonát vápenatý	5 %	8 %	6 %
polyethylenglykolether ricinové ho oleje (36 mol ethylenoxy jednotek)	5 %	-	-
tributylfenolpolyoxyethylenglykolether (36 mol ethylenoxy jednotek)	-	12 %	4 %
cyklohexanon	-	15 %	20 %
xylenová směs	65 %	25 %	20 %

Emulze jakékoli žádané koncentrace se může připravit ředěním takových koncentrátů vodou.

Příklad F-2: Emulzní koncentrát

Složky	F-2
sloučenina tabulek 1 až 30	10 %



oktylfenolpolyethylenglykoether (4 až 5 mol ethylenoxy jednotek)	3 %
dodecylbenzensulfonát vápenatý	3 %
polyglykoether ricinového oleje (36 mol ethylenoxy jednotek)	4 %
cyklohexanon	30 %
xylenová směs	50 %

Emulze jakékoli žádané koncentrace se může připravit ředěním takových koncentrátů vodou.

#### Příklady F-3.1 až F-3.4: Roztoky

Složky	F-3.1	F-3.2	F-3.3	F-3.4
sloučenina tabulky 1 až 30	80 %	10 %	5 %	95 %
propylenglykolmonomethylether	20 %	-	-	-
polyethylenglykol (relativní molekulová hmotnost: 400 atomových hmotnostních jednotek)	-	70 %	-	-
N-methylpyrrolid-2-on	-	20 %	-	-
epoxydovaný kokosový olej	-	-	1 %	5 %
benzin (rozmezí teploty varu: 160 až 190 °C)	-	-	94 %	-

Roztoky jsou vhodné pro použití ve formě mikrokapek.

#### Příklady F-4.1 až F-4.4: Granule

Složky	F-4.1	F-4.2	F-4.3	F-4.4
sloučenina tabulky 1 až 30	5 %	10 %	8 %	21 %
kaolin	94 %	-	79 %	54 %
jemně dispergovaná kyselina křemičitá	1 %	-	13 %	7 %
attapulgit	-	90 %	-	18 %

Nová sloučenina se rozpustí v dichlormethanu, roztok se nastříká na nosič a rozpouštědlo se odstraní destilací ve vakuu.

Příklady F-5.1 a F-5.2: Prášky

Složky	F-5.1	F-5.2
sloučenina tabulky 1 až 30	2 %	5 %
jemně dispergovaná kyselina křemičitá	1 %	5 %
mastek	97 %	-
kaolin	-	90 %

Prášky k použití se získají důkladným smísením všech složek.

Příklady F-6.1 až F-6.3: Smáčitelné prášky

Složky	F-6.1	F-6.2	F-6.3
sloučenina tabulky 1 až 30	25 %	50 %	75 %
ligninsulfonát sodný	5 %	5 %	-
laurylsulfát sodný	3 %	-	5 %
diisobutylnaftalensulfonát sodný	-	6 %	10 %
oktylfenolpolyethylenglykoether (7 až 8 ethylenoxy jednotek)	-	2 %	-
jemně dispergovaná kyselina křemičitá	5 %	10 %	10 %
kaolin	62 %	27 %	-

Všechny složky se smísí a směs se důkladně semele na vhodném mlýně za získání smáčitelných prášků, které se mohou zředit vodou na suspenze jakékoli žádané koncentrace.

Příklad 7: Tekoucí koncentrát pro ošetření semen:

sloučenina tabulky 1 až 30	40 %
propylenglykol	5 %

kopolymer butanol PO/EO	2 %
tristyrenfenol s 10 až 20 moly EO	2 %
1,2-benzisothiazolin-3-on (ve formě 20% roztoku ve vodě)	0,5 %
vápenatá sůl monoazopigmentu	5 %
silikonový olej (ve formě 75% emulze ve vodě)	0,2 %
voda	45,3 %

Jemně rozemletá aktivní látka se důkladně smísí s pomocnými látkami za získání suspenzního koncentrátu, ze kterého se může získat žádaná koncentrace zředěním vodou. Za použití takových ředění se mohou ošetřit živé rostliny a rovněž rostlinný rozmnožovací materiál a chránit proti napadení mikroorganismy nastříkáním, politím nebo ponořením.

### **Biologické příklady: Fungicidní působení**

#### **Příklad B-1: Působení proti Puccinia recondita / pšenice (rez hnědá na pšenici)**

1 týden staré rostliny pšenice druhu Arina se ošetří formulovanou testovanou sloučeninou (0,02 % aktivní složky) v postřikové komoře. Jeden den po aplikaci se rostliny pšenice naočkují postříkáním suspenzí spór ( $1 \times 10^5$  uredospór/ml) na testované rostliny. Po inkubační době 2 dny při 20 °C a 95% relativní vlhkosti se rostliny pěstují ve skleníku 8 dní při 20 °C a 60% relativní vlhkosti. Výskyt onemocnění se hodnotí 10 dní po naočkování.

V tomto testu vykazují dobrou účinnost (<20% napadení) sloučeniny 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 a 27.11.

#### **Příklad B2: Působení proti Podosphaera leucotricha / jabloně (padlí na jabloních)**

5 týdnů staré semenáčky jabloní druhu McIntosh se ošetří formulovanou testovanou sloučeninou (0,02 % aktivní složky) v postřikové komoře. Jeden den po aplikaci se rostliny jabloní naočkují protřepáním rostlin nakažených jablečným padlím nad testovanými rostlinami. Po 12 dnech inkubační periody při 22 °C a 60% relativní vlhkosti ve světelném režimu 14/10 hodin (světlo/tma) se hodnotí výskyt onemocnění.

Každá ze sloučenin 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 a 27.11 vykazuje silnou účinnost (<20% napadení).

Příklad B-3: Působení proti *Venturia inaequalis* / jabloně (strupovitost na jabloních)

4 týdny staré semenáčky jabloní druhu McIntosh se ošetří formulovanou testovanou sloučeninou (0,02 % aktivní složky) v postřikové komoře. Jeden den po aplikaci se rostliny jabloní naočkují postřikáním suspenzí spór ( $4 \times 10^5$  konidií/ml) na testované rostliny. Po inkubační periodě 4 dny při 21 °C a 95% relativní vlhkosti se rostliny umístí na 4 dny při 21 °C a 60% relativní vlhkosti do skleníku. Po dalších 4 dnech inkubace při 21 °C a 95% relativní vlhkosti se hodnotí výskyt onemocnění.

Každá ze sloučenin 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01 a 27.11 vykazuje silnou účinnost (<20% napadení).

Příklad B4: Působení proti *Erysiphe graminis* / ječmen (padlí na ječmeni)

1 týden staré rostliny ječmene druhu Regina se ošetří formulovanou testovanou sloučeninou (0,02 % aktivní složky) v postřikové komoře. Jeden den po aplikaci se rostliny ječmene naočkují třepáním rostlin napadených padlím nad testovanými rostlinami. Po inkubační periodě 6 dní při 20 °C/18 °C (den/noc) a 60% relativní vlhkosti ve skleníku se hodnotil výskyt onemocnění.

Každá ze sloučenin 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 a 27.11 vykazuje silnou účinnost (<20% napadení).

Příklad B-5: Působení proti *Botrytis cinerea* / réva vinná (*Botrytis* na révě vinné)

5 týdnů staré semenáčky révy druhu Gutedel se ošetří formulovanou testovanou sloučeninou (0,02 % aktivní složky) v postřikové komoře. Dva dny po aplikaci se rostliny révy naočkují postřikáním suspenzí spór ( $1 \times 10^6$  konidií/ml) na testované rostliny. Po inkubační periodě 4 dny při 21 °C a 95% relativní vlhkosti ve skleníku se hodnotí výskyt onemocnění.

Každá ze sloučenin 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 a 27.11 vykazuje v tomto testu dobrou účinnost (<50% výskyt onemocnění).

Příklad B-6: Působení proti *Botrytis cinerea* / rajčata (*Botrytis* na rajčatech)

4 týdny staré rostliny rajčat druhu Roter Gnom se ošetřily formulovanou testovanou sloučeninou (0,02 % aktivní složky) v postřikové komoře. Dva dny po aplikaci se rostliny rajčat naočkovaly postřikáním suspenzí spór ( $1 \times 10^5$  konidií/ml) na testované rostliny. Po inkubační periodě 4 dny při 20 °C a 95% relativní vlhkosti v pěstební komoře se hodnotil výskyt onemocnění.

Každá ze sloučenin 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 a 27.11 vykazuje dobrou účinnost (<50% výskyt onemocnění).

#### Příklad B-7: Působení proti Septoria nodorum / pšenice (Septoria skvrnitost listů na pšenici)

1 týden staré rostliny pšenice druhu Arina se ošetřily formulovanou testovanou sloučeninou (0,02 % aktivní složky) v postřikové komoře. Jeden den po aplikaci se rostliny pšenice naočkovaly postřikáním suspenzí spór ( $5 \times 10^5$  konidií/ml) na testované rostliny. Po inkubační periodě 1 den při 20 °C a relativní vlhkosti 95 % se rostliny udržovaly 10 dní při 20 °C a 60% relativní vlhkosti ve skleníku. Výskyt onemocnění se hodnotil 11 dní po naočkování.

Každá ze sloučenin 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 a 27.11 vykazuje v tomto testu dobrou účinnost (<50% výskyt onemocnění).

#### Příklad B-8: Působení proti Helminthosporium teres / ječmen (skvrnitost na ječmeni)

1 týden staré rostliny ječmene druhu Regina se ošetřily formulovanou testovanou sloučeninou (0,02 % aktivní složky) v postřikové komoře. Dva dny po aplikaci se rostliny ječmene naočkovaly postřikáním suspenzí spór ( $3 \times 10^4$  konidií/ml) na testované rostliny. Po inkubační periodě 4 dny při 20 °C a 95% relativní vlhkosti ve skleníku se hodnotil výskyt onemocnění. Každá ze sloučenin 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 a 27.11 vykazuje v tomto testu dobrou účinnost (<20% výskyt onemocnění).

#### Příklad B-9: Působení proti Alternaria solani / rajčata (hnědá skvrnitost na rajčatech)

4 týdny staré rostliny rajčat druhu Roter Gnom se ošetřily formulovanou testovanou sloučeninou (0,02 % aktivní složky) v postřikové komoře. Dva dny po aplikaci se rostliny rajčat naočkowały postřikáním suspenzí spór ( $2 \times 10^5$  konidií/ml) na testované rostliny. Po inkubační periodě 3 dny při 20 °C a 95% relativní vlhkosti v pěstební komoře se hodnotil výskyt onemocnění.

Každá ze sloučenin 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 a 27.11 vykazuje v tomto testu dobrou účinnost (<20% výskyt onemocnění).

Příklad B-10: Působení proti *Uncinula necator* / vinná réva (padlí na vinné révě)

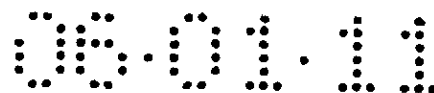
5 týdnů staré semenáčky vinné révy druhu Gutedel se ošetřily formulovanou testovanou sloučeninou (0,02 % aktivní složky) v postřikové komoře. Jeden den po aplikaci se rostliny vinné révy naočkowały protřepáním rostlin napadených padlím na vinné révě nad testovanými rostlinami. Po inkubační periodě 7 dní při 26 °C a relativní vlhkosti 60 % při světelném režimu 14/10 hodin (světlo/tma) se hodnotil výskyt onemocnění.

Každá ze sloučenin 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 a 27.11 vykazuje v tomto testu dobrou účinnost (<20% výskyt onemocnění).

Příklad B-11: Systémové působení proti *Erysiphe graminis* / ječmen (padlí na ječmeni)  
(sáčkový test)

Formulovaná testovaná sloučenina (0,002 % aktivní složky) se aplikovala do sáčku, který byl předtím opatřen filtračním papírem. Po aplikaci se semena ječmene (druhu Express) vysela na horní stranu filtračního papíru. Připravené sáčky se potom inkubovaly při 23 °C/18 °C (den/noc) a 80% relativní vlhkosti. Jeden týden po vysetí se rostliny ječmene naočkowały protřepáním rostlin napadených padlím nad testovanými rostlinami. Po inkubační periodě 6 dní se hodnotil výskyt onemocnění. Účinnost každé testované sloučeniny se použila jako indikátor systémové aktivity.

Každá ze sloučenin 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 a 27.11 vykazuje v tomto testu dobrou účinnost (<50% výskyt onemocnění).



Příklad B-12: Působení proti *Fusarium culmorum* / pšenice (sněť *Fusarium* na pšenici)  
(sáčkový test)

Konidie suspenze *F. culmorum* ( $7 \times 10^5$  konidií/ml) se smísí s formulovanou testovanou sloučeninou (0,002 % aktivní složky). Směs se aplikovala do sáčku, který byl předem opatřen filtračním papírem. Po aplikaci se semena pšenice (druhu Orestis) vysela na horní stranu filtračního papíru. Připravené sáčky se potom inkubovaly 11 dní při asi 10-18 °C a 100% relativní vlhkosti při denní světlé periodě 14 hodin. Hodnocení se provedlo stanovením stupně výskytu onemocnění ve formě hnědých skvrn na kořenech.

Každá ze sloučenin 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 a 27.11 vykazuje v tomto testu dobrou účinnost (<50% výskyt onemocnění).

Příklad B-13: Působení proti *Gaeumannomyces graminis* / pšenice (sáčkový test)

Definované množství mycelia *G. Graminis* se smísilo s vodou. Formulovaná testovaná sloučenina (0,002 % aktivní složky) se přidala k suspenzi mycelia. Směs se aplikovala do sáčku, který byl předtím opatřen filtračním papírem. Po aplikaci se semena pšenice (druhu Orestis) vysela na horní stranu filtračního papíru. Připravené sáčky se potom inkubovaly 14 dní při 18 °C/16 °C (den/noc) a 80% relativní vlhkosti při denní světlé periodě 14 hodin. Hodnocení se provedlo stanovením stupně hnědnutí kořene.

Každá ze sloučenin 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 a 27.11 vykazuje v tomto testu dobrou účinnost (<50% výskyt onemocnění).

Příklad B-14: Působení proti *Puccinia recondita* / pšenice (rez hnědá na pšenici) (sáčkový test)

Formulovaná testovaná sloučenina (0,002 % aktivní složky) se aplikovala do sáčku předem opatřeného filtračním papírem. Po aplikaci se semena pšenice (druhu Arina) vysela na horní stranu filtračního papíru. Připravené sáčky se potom inkubovaly při 23 °C/18 °C (den/noc) a 80% relativní vlhkosti. Jeden týden po vysetí se rostliny pšenice naočkují postřikáním suspenzí spór ( $1 \times 10^5$  uredospór/ml) na testované rostliny. Po inkubační periodě 1 den při 23 °C a 95% relativní vlhkosti se rostliny udržovaly 9 dní při 20 °C/18 °C (den/noc) a 80%

relativní vlhkosti. Výskyt onemocnění se hodnotil 10 dní po naočkování. Účinnosti každé testované sloučeniny se použije jako indikátor systémové aktivity.

Každá ze sloučenin 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 a 27.11 vykazuje v tomto testu dobrou účinnost (<50% výskyt onemocnění).

**Příklad B-15: Působení proti Rhizoctonia solani / rýže (plíseň na rýži) (sáčkový test)**

Definované množství mycelia *R.solani* se smísilo s vodou. Formulovaná testovaná sloučenina (0,002 % aktivní složky) se přidala k suspenzi mycelia. Směs se aplikovala do sáčku, který byl předem opatřen filtračním papírem. Po aplikaci se semena rýže (druhu Koshihikari) vysela na horní stranu filtračního papíru. Připravené sáčky se potom inkubovaly 10 dní při 23 °C/21 °C (den/noc) a 100% relativní vlhkosti s denní světloú periodou 14 hodin. Hodnocení se provedlo posouzením stupně výskytu onemocnění ve formě hnědých skvrn na kořenech. Každá ze sloučenin 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 a 27.11 vykazuje v tomto testu dobrou účinnost (<50% výskyt onemocnění).

**Příklad B-16: Působení proti Septoria nodorum / pšenice (skvrnitost listů Septoria na pšenici) (sáčkový test)**

Formulovaná testovaná sloučenina (0,002 % aktivní složky) se aplikovala do sáčku, který byl předem opatřen filtračním papírem. Po aplikaci se semena pšenice (druhu Arina) vysela na horní stranu filtračního papíru. Připravené sáčky se potom inkubovaly při 23 °C/18 °C (den/noc) a 80% relativní vlhkosti. Jeden týden po vysetí se rostliny pšenice naočkávaly postříkáním suspenzí spor ( $5 \times 10^5$  konidii/ml) na testované rostliny. Po inkubační periodě 1 den při 23 °C a 95% relativní vlhkosti se rostliny udržovaly 9 dní při 20 °C/18 °C (den/noc) a 80% relativní vlhkosti. Výskyt onemocnění se hodnotil 8 dní po naočkování. Účinnost každé testované sloučeniny se použila jako indikátor systémové aktivity.

Každá ze sloučenin 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 a 27.11 vykazuje v tomto testu dobrou účinnost (<50% výskyt onemocnění).

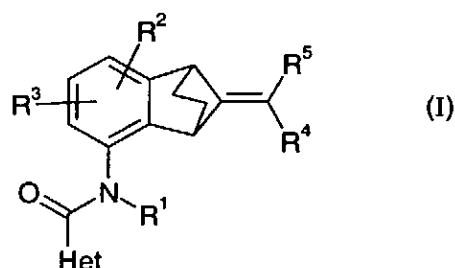


Příklad B-17: Působení proti Septoria tritici / pšenice (skvrnitost listů Septoria na pšenici)

2 týdny staré rostliny pšenice druhu Riband se ošetřily formulovanou testovanou sloučeninou (0,02 % aktivní sloučeniny) v postřikové komoře. Jeden den po aplikaci se rostliny pšenice naočkovaly postřikáním suspenzí spór ( $10 \times 10^5$  konidií/ml) na testované rostliny. Po inkubační době 1 den při 23 °C a 95% relativní vlhkosti se rostliny udržují 16 dní při 23 °C a 60% relativní vlhkosti ve skleníku. Výskyt onemocnění se hodnotí 18 dní po naočkování. Každá ze sloučenin 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 a 27.11 vykazuje v tomto testu dobrou účinnost (<20% výskyt onemocnění).

## Patentové nároky

## 1. Sloučenina vzorce (I):



kde Het je 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh obsahující jeden až tři heteroatomy, každý nezávisle vybraný z kyslíku, dusíku a síry, přičemž kruh je substituován skupinami  $R^6$ ,  $R^7$  a  $R^8$ ;

$R^1$  je vodík,  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  halogenalkyl,  $C_{1-4}$  alkoxy,  $C_{1-4}$  halogenalkoxy,  $CH_2C\equiv CR^9$ ,  $CH_2CR^{10}=CHR^{11}$ ,  $CH=C=CH_2$  nebo  $COR^{12}$ ;

$R^2$  a  $R^3$  jsou každá nezávisle vodík, halogen,  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  alkoxy,  $C_{1-4}$  halogenalkyl, nebo  $C_{1-4}$  halogenalkoxy;

$R^4$  a  $R^5$  jsou obě fluor, chlor, brom, jod nebo kyano;

$R^6$ ,  $R^7$  a  $R^8$  jsou každá nezávisle vodík, halogen, kyano, nitro,  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  halogenalkyl,  $C_{1-4}$  alkoxy( $C_{1-4}$ )alkyl,  $C_{1-4}$  halogenalkoxy( $C_{1-4}$ )alkyl nebo  $C_{1-4}$  halogenalkoxy, pod podmínkou, že alespoň jedna z  $R^6$ ,  $R^7$  a  $R^8$  není vodík;

$R^9$ ,  $R^{10}$ , a  $R^{11}$  jsou každá nezávisle vodík, halogen,  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  halogenalkyl nebo  $C_{1-4}$  alkoxy( $C_{1-4}$ )alkyl; a

$R^{12}$  je vodík,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{1-6}$  halogenalkyl,  $C_{1-4}$  alkoxy( $C_{1-4}$ )alkyl,  $C_{1-4}$  alkylthio( $C_{1-4}$ )alkyl,  $C_{1-4}$  alkoxy nebo aryl.

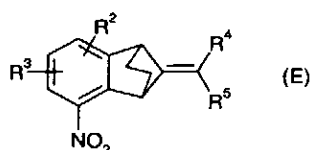
2. Sloučenina vzorce (I) podle nároku 1, kde  $R^4$  a  $R^5$  jsou obě fluor.

3. Sloučenina vzorce (I) podle nároku 1, kde Het je 2- $C_{1-4}$  alkyl-4- $C_{1-4}$  halogenalkylthiazol-5-yl, 2-halogenpyridin-3-yl, 1- $C_{1-4}$  alkyl-4- $C_{1-4}$  halogenalkylpyrrol-3-yl, 1- $C_{1-4}$  alkyl-3- $C_{1-4}$  halogenalkylpyrazol-4-yl nebo 1- $C_{1-4}$  alkyl-3- $C_{1-4}$  halogenalkylpyrazol-4-yl;  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  jsou vždy vodík; a  $R^4$  a  $R^5$  jsou obě halogen.

4. Sloučenina vzorce (I) podle nároku 1, kde Het je 2-methyl-4-trifluormethylthiazol-5-yl, 2-chlorpyrid-3-yl, 1-methyl-4-trifluormethylpyrrol-3-yl, 1-methyl-3-trifluormethylpyrazol-4-yl nebo 1-methyl-3-difluormethylpyrazol-4-yl;  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  jsou vždy vodík; a  $R^4$  a  $R^5$  jsou obě fluor, obě chlor nebo obě brom.

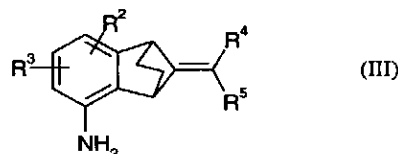
5. Sloučenina 9-dichlormethylen-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methanonafthalen-5-yl)amid 3-difluormethyl-1-methyl-1H-pyrazol-4-karboxylové kyseliny.

6. Sloučenina vzorce (E):



kde  $R^2$  a  $R^3$  jsou každá nezávisle vodík, halogen,  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  alkoxy,  $C_{1-4}$  halogenalkyl nebo  $C_{1-4}$  halogenalkylalkoxy; a  $R^4$  a  $R^5$  jsou obě fluor, chlor, brom, jod nebo kyano.

7. Sloučenina vzorce (III):



kde  $R^2$  a  $R^3$  jsou každá nezávisle vodík, halogen,  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  alkoxy,  $C_{1-4}$  halogenalkyl nebo  $C_{1-4}$  halogenalkylalkoxy; a  $R^4$  a  $R^5$  jsou obě fluor, chlor, brom, jod nebo kyano.

8. Prostředek pro kontrolu a ochranu proti fytopatogenním mikroorganismům, obsahující sloučeninu vzorce (I) podle nároku 1 a inertní nosič.

9. Způsob kontroly nebo prevence zamoření užitečných rostlin fytopatogenními mikroorganismy, kde se sloučenin vzorce I podle nároku 1 nebo prostředek obsahující sloučeninu jako aktivní složku, aplikuje na rostliny, jejich části nebo místa jejich výskytu.