

(12) **PŘEKLAD EVROPSKÉHO
PATENTOVÉHO SPISU**

(10)
CZ/EP 2 187 748 T3

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (96) Datum podání evropské přihlášky: **23.10.2008**
- (96) Číslo evropské přihlášky: **EP 08842127.6**
- (97) Datum zveřejnění evropské přihlášky: **30.04.2009**
- (97) Číslo evropského patentu: **EP 2187748**
- (97) Datum oznámení o udělení evropského patentu: **05.07.2017**
- (30) Právo přednosti:
23.10.2007 US 2 P
25.01.2008 US 62400 P
- (86) PCT číslo: **PCT/US2008/080850**
- (87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2009/055514**
- (47) Datum zveřejnění překladu evropského patentového spisu: **04.10.2017**
(Věstník č. 40/2017)

(51) Int. Cl.:

A 01 P 3/00 (2006.01)
A 01 N 43/78 (2006.01)
A 01 N 43/80 (2006.01)
C 07 D 261/00 (2006.01)
C 07 D 277/00 (2006.01)
A 01 N 43/40 (2006.01)
A 01 N 43/56 (2006.01)
A 01 N 43/653 (2006.01)
A 01 N 43/90 (2006.01)

(73) Majitel patentu:
E. I. du Pont de Nemours and Company, Wilmington, DE 19805, US

(72) Původce:
GREGORY, Vann, Newark, DE 19711, US
PASTERIS, Robert, James, Wilmington, DE 19810, US

(74) Zástupce:
PATENTSERVIS Praha a.s., Na Podkovce 281/10, 147 00 Praha 4

(54) Název vynálezu:

Fungicidní směsi určitého karboxamidového derivátu, jeho N-oxidů a solí a prostředků obsahujících takové směsi

Popis

OBLAST VYNÁLEZU

[0001] Tento vynález se týká fungicidních směsí určitého karboxamidového derivátu, jeho *N*-oxidů a solí a prostředků obsahujících takové směsi a způsobů použití takových směsí jako fungicidů.

DOSAVADNÍ STAV TECHNIKY

[0002] Kontrola nemocí rostlin způsobených houbovými rostlinnými patogeny je extrémně důležitá pro dosahování vysokých výnosů při sklizni. Poškození okrasné funkce plodiny, sklizní zeleniny, polní plodiny, obilniny a ovoce rostlinnou nemocí může způsobit významné snížení produktivity a tak vést ke zvýšeným cenám pro konzumenty. Navíc k jejich časté vysoké destruktivitě mohou být nemoci rostlin těžko kontrolovatelné a může se u nich vyvinout rezistence na komerční fungicidy. K urychlení kontroly nemoci se často používají kombinace fungicidů, aby se rozšířilo spektrum kontroly a zpomalil rozvoj rezistence. Navíc určité neběžné kombinace fungicidů vykazují při zajištění komerčně důležitých úrovní kontroly nemoci rostliny vyšší než aditivní (tedy synergický) účinek. O výhodách určitých fungicidních kombinací je v oboru známo, že se různí, a to v závislosti na takových faktorech, jako je určitý rostlinný druh a nemoc rostliny, jež se má léčit, a zda se rostliny léčí před nebo po infekci houbovým patogenem napadajícím rostlinu. Proto je potřeba nových výhodných kombinací, aby se získaly různé přínosy, jež by nejlépe vyhovovaly potřebám kontroly určitého onemocnění rostliny. Nyní byly objeveny pozoruhodně výhodné kombinace. WO 2007/014290 popisuje fungicidní karboxamidy. WO 01/34150 popisuje alifatické aminem substituované piperidyl diaryl pyrrolové deriváty jako činidla proti prvokům. WO2008/091580 popisuje fungicidní amidy. WO 2008/013622 popisuje fungicidní azocyklické amidy. WO2008/013925 (stav techniky podle článku 54(3) EPC) popisuje fungicidní

azocyklické amidy. WO 2008/091594 popisuje fungicidní směsi. WO 2009/094407 (stav techniky podle článku 54(3) EPC) popisuje fungicidní amidy.

SOUHRN VYNÁLEZU

[0003] Tento vynález se týká fungicidní kombinace (např. prostředku), zahrnující

(a) alespoň jednu sloučeninu vybranou z 1-[4-[4-[(5R)-5-(2,6-difluorfenyl)-4,5-dihydro-3-izoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanu, jeho enantiomeru nebo jeho směsi, jeho *N*-oxidů a jeho solí; a

(b) alespoň jednu další fungicidní sloučeninu, vybranou ze souboru, který tvoří amisulbrom, azoxystrobin, bentiavalicarb, boscalid, chlorothalonil, hydroxid měďnatý, oxychlorid měďnatý, síran měďnatý, cyazofamid, cymoxanil, cyprokonazol, dithianon, difenokonazol, dimethomorph, ethaboxam, epoxikonazol, famoxadon, fenamidon, fluazinam, fluopicolid, flusilazol, folpet, fosetyl-aluminum, iprovalicarb, kresoxim-methyl, mancozeb, mandipropamid, metalaxyl, metalaxyl-M, metkonazol, metiram, penthiopyrad, kyselina fosforečná a její soli, picoxystrobin, propamacarb, propikonazol, propineb, proquinazid, pyraclostrobin, quinoxifen, tebukonazol, triadimenol, trifloxystrobin, valiphenal, a zoxamid.

[0004] Tento vynález také popisuje způsob kontroly nemocí rostlin, způsobených houbovými patogeny napadajícími rostliny, zahrnující aplikaci fungicidně účinného množství výše uvedeného prostředku na rostlinu nebo její část nebo na semeno rostliny.

PODROBNÝ POPIS VYNÁLEZU

[0005] Jak se zde používá, tak termíny "obsahuje", "obsahující", "zahrnuje", "zahrnující", "má" "mající", "má obsah" nebo "je obsažen" nebo jejich jakékoliv varianty,

vyjadřují neexkluzivní začlenění. Například prostředek, proces, způsob, výrobek nebo zařízení, které obsahuje seznam členů, není nezbytně omezen na pouze tyto prvky, ale může obsahovat další prvky, které nejsou explicitně uvedeny v seznamu nebo v prostředku, procesu, způsobu, výrobku nebo zařízení nejsou inherentně obsaženy. Dále pokud není konkrétně uveden opak, tak spojka "nebo" odkazuje na inkluzivnost a ne na exkluzivnost. Například podmínce A nebo B lze vyhovět jakýmkoliv z dále uvedených způsobů: A je pravdivá (nebo přítomná) a B je nepravdivá (nebo není přítomná), A je nepravdivá (nebo není přítomná) a B je pravdivá (nebo přítomná), a jak A, tak B jsou pravdivé (nebo přítomné).

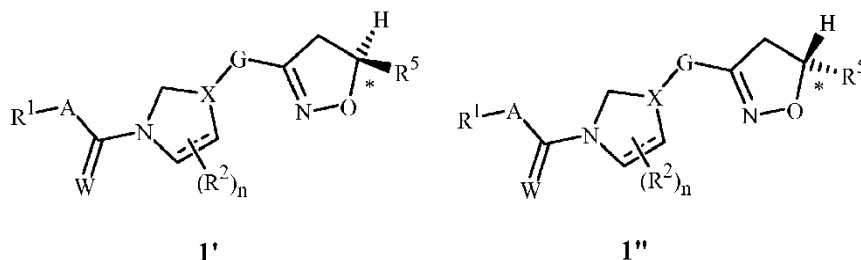
[0006] Také neurčité členy, předcházející prvek nebo složku tohoto vynálezu jsou zamýšleny jako neomezuující ve vztahu k počtu případů (to jest výskytů) prvku nebo složky. Proto neurčitý člen by měl být chápán jako zahrnující jednu nebo alespoň jednu a slovo ve formě jednotného čísla prvku nebo složky také zahrnuje množné číslo, pokud vyjádření čísla není zjevně zamýšleno v jednotném čísle.

[0007] Jak je v předloženém popisu a nárocích odkazováno, tak "rostlina" zahrnuje členy království rostlin, konkrétně semenných rostlin (*Spermatopsida*), a to ve všech jejich životních stádiích, v to zahrnujíc mladé rostlinky (např. klíčící semena vyvíjející se v semenáčky a dospělé, reprodukční stádia (např. rostliny produkující květy a semena). Části rostlin zahrnují geotropní členy typicky rostoucí zpod povrchu růstového média (např. půdy), jako jsou kořeny, hlízy, cibule a stonkové hlízy, a také části rostoucí nad růstovým médiem, jako listoví (zahrnující stonky a listy), květy, ovoce a semena.

[0008] Termín "sazenice", jak se používá v tomto dokumentu samostatně nebo v kombinaci slov, znamená mladou rostlinu vyvíjející se z embrya semena nebo zárodku vegetativní rozmnožovací jednotky, jako je hlíza, kormus nebo oddenek.

[0009] Pojmenování substituentů v předkládaném popisu používá uznanou terminologii poskytující shrnutí v přesném odvozování chemické struktury odborníkům v oboru. Pro přehlednost mohou být vynechány deskriptory lokantu; "pyrazol-1-yl" znamená "1*H*-pyrazol-1-yl" podle systému nomenklatury Chemical Abstracts. Pořadí uvedení substituentů se může lišit od systému Chemical Abstracts, pokud rozdíl nemá vliv na význam.

[0010] Sloučenina 1-[4-[4-[(5*R*)-5-(2,6-difluorfenyl)-4,5-dihydro-3-izoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanon (sloučenina (a)) může existovat jako jeden nebo více stereoizomerů. Různé stereoizomery zahrnují enantiomery, diastereomery, atropizomery a geometrické izomery. Odborníkovi v oboru bude zřejmé, že jeden stereoizomer může být aktivnější a/nebo může vykazovat příznivé účinky, pokud je obohacen vzhledem k ostatním stereoizomerům nebo pokud je oddělen od ostatních stereoizomerů. Dále odborník v oboru zná, jak oddělit, obohatit a/nebo selektivně připravit uvedené stereoizomery. Sloučenina (a) může být přítomna jako směs stereoizomerů, jednotlivých stereoizomerů nebo jako opticky aktivní forma. Například když *J* je izoxazolyl vázaný v poloze 3 ke zbytku sloučeniny a izoxazolyl má jeden R^5 substituent jiný než H v poloze 5, potom sloučenina má chirální centrum na atomu uhlíku, ke kterému je R^5 vázán. Dva enantiomery jsou znázorněny jako vzorec **1'** a vzorec **1''** s chirálním centrem označeným hvězdičkou (*).



[0011] Sloučenina (a) může obsahovat racemické směsi, například stejné množství enantiomerů vzorců **1'** a **1''**. Kromě toho sloučenina (a) může zahrnovat sloučeniny, které jsou obohaceny

ve srovnání s racemickou směsí v enantiomeru. Zahrnuty jsou také v podstatě čisté enantiomery sloučenin vzorce **1**, například vzorec **1'** a vzorec **1''**.

[0012] Když je enantiomerně obohacen, jeden enantiomer je přítomen ve větších množstvích než druhý a rozsah obohacení může být definován vyjádřením enantiomerního přebytku ("ee"), který je definován jako $(2x-1) \cdot 100\%$, přičemž x je molární podíl dominantního enantiomeru ve směsi (např. ee 20 % odpovídá poměru enantiomerů 60:40).

[0013] Výhodně mají prostředky podle tohoto vynálezu alespoň 50% enantiomerní přebytek; výhodněji alespoň 75% enantiomerní přebytek; ještě výhodněji alespoň 90% enantiomerní přebytek; a nejlépe alespoň 94% enantiomerní přebytek aktivnějšího izomeru. Zejména je třeba uvést enantiomerně čisté provedení aktivnějšího izomeru.

[0014] Sloučenina (a) může existovat jako jeden nebo více konformačních izomerů v důsledku omezené rotace kolem amidové vazby (např. C(W)-N). Sloučenina (a) obsahuje směs konformačních izomerů. Kromě toho sloučenina (a) zahrnuje sloučeniny, které jsou obohaceny v jednom konformeru vzhledem k jiným.

[0015] Některé z nenasycených kruhů a kruhových systémů zde popsaných mohou mít uspořádání jednoduchých a dvojných vazeb mezi kruhovými členy odlišnými od těch, které jsou znázorněny. Taková různá uspořádání vazeb pro konkrétní uspořádání atomů kruhu odpovídá různým tautomerům. Pro tyto nenasycené kruhy a kruhové systémy je třeba uvést, že konkrétní tautomer je reprezentován všemi tautomery možnými pro uspořádání ukázaných atomů kruhu. Tabulky uvádějící konkrétní sloučeniny obsahující kruhy a kruhové systémy popsané v tomto dokumentu mohou zahrnovat tautomer odlišný od tautomeru, který je zde znázorněn.

[0016] Sloučenina 1-[4-[4-[(5R)-5-(2,6-difluorfenyl)-4,5-dihydro-3-izoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-

(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanon typicky existuje ve více než jedné formě, a tak nároky zahrnují všechny krystalické a nekrystalické formy. Nekrystalické formy zahrnují provedení, která jsou pevnými látkami, jako jsou vosky a gumy, jakož i provedení, která jsou kapalinami, jako jsou roztoky a taveniny. Krystalické formy zahrnují provedení, která představují v podstatě jediný typ krystalu a provedení, která představují směs polymorfů (tj. různých krystalických typů). Termín "polymorfní forma" označuje určitou krystalickou formu chemické sloučeniny, která může krystalizovat v různých krystalických formách, přičemž tyto formy mají různá uspořádání a/nebo konformace molekul v krystalové mřížce. I když polymorfní formy mohou mít stejné chemické složení, mohou se také lišit v prostředku v důsledku přítomnosti nebo nepřítomnosti kokrystalované vody nebo jiných molekul, které mohou být v mřížce slabě nebo silně vázány. Polymorfy se mohou lišit v chemických, fyzikálních a biologických vlastnostech, jako je tvar krystalů, hustota, tvrdost, barva, chemická stabilita, teplota tání, hygroskopicitata, suspensibilitata, rychlost rozpouštění a biologická dostupnost. Odborníkovi v oboru bude zřejmé, že polymorf sloučeniny (a) může vykazovat příznivé účinky (např. vhodnost pro přípravu užitečných formulací, zlepšenou biologickou účinnost) vzhledem k jinému polymorfu nebo směsi polymorfů stejné sloučeniny. Příprava a izolace konkrétního polymorfu sloučeniny lze dosáhnout způsoby známými odborníkům v oboru, zahrnující například krystalizaci s použitím vybraných rozpouštědel a teplot.

[0017] Sloučenina 1-[4-[4-[(5*R*)-5-(2,6-difluorfenyl)-4,5-dihydro-3-izoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanon zahrnuje deriváty *N*-oxidů. Odborník v oboru si je vědom, že ne všechny heterocykly obsahující dusík mohou tvořit *N*-oxidy, neboť dusík pro oxidaci na oxid potřebuje mít k dispozici volný elektronový pár; odborník v oboru zná ty heterocykly obsahující dusík, jež mohou

tvořit *N*-oxidy. Odborník v oboru také ví, že *N*-oxidy mohou tvořit i terciární aminy. Syntetické způsoby přípravy *N*-oxidů heterocyklů a terciárních aminů jsou odborníkům v oboru dobře známy a zahrnují oxidaci heterocyklů a terciárních aminů s peroxokyselinami jako je peroctová a *m*-chlorperbenzoová kyselina (MCPBA), peroxid vodíku, alkylhydroperoxydy, jako je *tert*-butylhydroperoxid, peroxoboritan sodný a dioxirany, jako je dimethyldioxiran. Tyto způsoby přípravy *N*-oxidů jsou v literatuře důkladně popsány a shrnuty, viz například: T. L. Gilchrist v *Comprehensive Organic Synthesis*, sv. 7, str. 748 až 750, S. V. Ley, Ed., Pergamon Press; M. Tisler a B. Stanovnik v *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, sv. 3, str. 18 až 20, A. J. Boulton a A. McKillop, Eds., Pergamon Press; M. R. Grimmett a B. R. T. Keene v *Advances in Heterocyclic Chemistry*, sv. 43, str. 149 až 161, A. R. Katritzky, Ed., Academic Press; M. Tisler a B. Stanovnik v *Advances in Heterocyclic Chemistry*, sv. 9, str. 285 až 291, A. R. Katritzky a A. J. Boulton, Eds., Academic Press a G. W. H. Cheeseman a E. S. G. Werstiuk v *Advances in Heterocyclic Chemistry*, sv. 22, str. 390 až 392, A. R. Katritzky a A. J. Boulton, Eds., Academic Press.

[0018] Odborník v oboru si je vědom, že v životním prostředí a za fyziologických podmínek jsou soli chemických sloučenin v rovnováze s jejich odpovídajícími nesolnými formami, dále že soli sdílejí svou biologickou užitečnost se svými nesolnými formami. Když sloučeniny tvořící směsi a prostředky předloženého vynálezu obsahují kyselé nebo zásadité skupiny, lze získat velké množství solí a tyto soli jsou vhodné v těchto směsích a prostředcích pro kontrolu onemocnění rostlin způsobených houbovými patogeny napadajícími rostliny (to jest zemědělsky vhodných rostlin). Když sloučenina obsahuje zásaditou skupinu jako je aminoskupina, tak soli zahrnují adiční sole s anorganickými nebo organickými kyselinami, jako jsou kyseliny bromovodíková, chlorovodíková, dusičná, fosforečná, sírová, octová, máselná, fumarová, mléčná, maleinová, malonová,

šťavelová, propionová, salicylová, vinná, 4-toluensulfonová nebo valerová. Když sloučenina obsahuje kyselou skupinu, jako je karboxylová kyselina nebo fenol, zahrnují soli ty soli, které vzniknou s organickými nebo anorganickými zásadami, jako je pyridin, triethylamin nebo amoniak, nebo amidy, hydridy, hydroxidy nebo uhličitany sodíku, draslíku, lithia, vápníku, hořčíku nebo barya.

[0019] Složka (b) může být vybrána ze souboru, který tvoří

amisulbrom, azoxystrobin, bentiavalicarb, boscalid, chlorothalonil, hydroxid měďnatý, oxychlorid měďnatý, síran měďnatý, cyazofamid, cymoxanil, cyprokonazol, dithianon, difenokonazol, dimethomorph, ethaboxam, epoxikonazol, famoxadon, fenamidon, fluazinam, fluopicolid, flusilazol, folpet, fosetyl-aluminum, iprovalicarb, kresoxim-methyl, mancozeb, mandipropamid, metalaxyl, metalaxyl-M, metkonazol, metiram, penthiopyrad, kyselina fosforečná a její soli, picoxystrobin, propamacarb, propikonazol, propineb, proquinazid, pyraclostrobin, quinoxifen, tebukonazol, triadimenol, trifloxystrobin, valiphenal, a zoxamid.

[0020] Složka (b) může obsahovat alespoň jeden fungicid z každé ze dvou různých skupin vybraných z (b1) až (b46).

[0021] "Fungicidy inhibitoru demethylace (DMI) (b3)" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) kód 3) inhibují C14-demethylázu, která hraje úlohu ve výrobě sterolů. Steroly, jako je ergosterol, jsou nutné pro membránovou strukturu a funkci, což je nezbytné pro rozvoj funkčních buněčných stěn. Proto expozice těmto fungicidům vede k abnormálnímu růstu a případně k smrtím citlivých hub. DMI fungicidy jsou rozděleny mezi několik chemických tříd: azoly (včetně triazolů a imidazolů), pyrimidiny, piperaziny a pyridiny. Mezi triazoly patří azakonazol, bitertanol, bromokonazol, cyprokonazol, difenokonazol, dinikonazol (včetně dinikonazolu-M), epoxikonazol, etakonazol, fenbukonazol, fluquinkonazol,

flusilazol, flutriafol, hexakonazol, imikonazol, ipkonazol, metkonazol, mykobutanil, penkonazol, propikonazol, simekonazol, tebukonazol, tetrakonazol, triadimefon, triadimenol, tritikonazol a unikonazol. Mezi imidazoly patří klotrimazol, ekonazol, imazalil, isokonazol, mikonazol, oxpokonazol, prochloraz, pefurazoát a triflumizol. Pyrimidiny zahrnují fenarimol, nuarimol a triarimol. Piperaziny zahrnují triforin. Pyridiny zahrnují buthiobát a pyrifenox. Biochemické zkoušky ukázaly, že všechny výše uvedené fungicidy jsou fungicidy DMI, jak je popsáno K. H. Kuck et al. v *Modern Selective Fungicides - Properties, Applications and Mechanisms of Action*, H. Lyr (Ed.), Gustav Fischer Verlag: New York, 1995, 205-258.

[0022] "Fenylamidové fungicidy (b4)" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) kód 4) jsou specifické inhibitory RNA polymerázy v houbách Oomycete. Citlivé houby vystavené těmto fungicidům vykazují sníženou kapacitu zabudovat uridin do rRNA. Růstu a vývoji v citlivých houbách je zabráněno expozicí této třídy fungicidů. Fenylamidové fungicidy zahrnují acylalanin, oxazolidinon a butyrolaktonové fungicidy. Acylalaniny zahrnují benalaxyl, benalaxyl-M, furalaxyl, metalaxyl, metalaxyl-M / mefenoxam. Oxazolidinony zahrnují oxadixyl. Butyrolaktony zahrnují ofurace.

[0023] "Karboxamidové fungicidy (b7)" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) kód 7) inhibují komplexní II (sukcinát dehydrogenázu) houbové dýchání narušením klíčového enzymu v Krebsově cyklu (cyklu TCA) nazvaném sukcinát dehydrogenáza. Inhibice dýchání brání tvorbě ATP, a tím zabraňuje růstu a reprodukci. Karboxamidové fungicidy zahrnují benzamid, furankarboxamid, oxathiinkarboxamid, thiazolkarboxamid, pyrazolkarboxamid a pyridinkarboxamid. Benzamidy zahrnují benodanil, flutolanil a mepronil. Furan-karboxamidy zahrnují fenfuram. Oxathiin-karboxamid zahrnuje karboxin a oxykarboxin. Thiazolkarboxamidy zahrnují thifluzamid. Pyrazolkarboxamidy zahrnují furametpyr, penthiopyrad, bixafen, *N*-[2-(1*S*,2*R*)-[1,1'-

bicyklopropyl]-2-ylfenyl]-3-(difluormethyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-karboxamid a *N*-[2-(1,3-dimethylbutyl)fenyl]-5-fluor-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-karboxamid (PCT Patent Publication WO 2003/010149). Pyridin karboxamid zahrnuje.

[0024] "QoI fungicidy (Quinone outside inhibitor fungicides) (b11)" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) kód 11) inhibují respirační mitochondriální komplex III u hub ovlivňováním ubiquinol oxidázy. Oxidace ubiquinolu je blokována na místě "quinone outside" (Q_o) komplexu cytochromu *bc*₁, který je umístěn ve vnitřní mitochondriální membráně houby. Inhibice mitochondriálního dýchání brání normálním růstu a vývoji hub. Inhibitory QoI fungicidů (také známé jako strobilurinové fungicidy) zahrnují methoxyakrylátové, methoxykarbamátové, oximinoacetátové, oximinoacetamidové, oxazolidindionové, dihydrodioxazinové, imidazolinonové a benzyلكarbamátové fungicidy. Methoxyakryláty zahrnují azoxystrobin, enestroburin (SYP-Z071) a pikoxystrobin. Mezi methoxykarbamáty patří pyraklostrobin. Oximinoacetáty zahrnují kresoxim-methyl a trifloxystrobin. Oximinoacetamidy zahrnují dimoxystrobin, metominostrobin, orysastrobin a α -(methoxyimino)-*N*-methyl-2-[[[1-[3-(trifluormethyl)fenyl]-ethoxy]imino]methyl]benzenacetamid. Oxazolidindiony zahrnují famoxadon. Dihydrodioxaziny zahrnují fluoxastrobin. Imidazolinony zahrnují fenamidon. Benzyلكarbamáty zahrnují pyribencarb.

[0025] "Chinolinové fungicidy (b13)" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) kód 13) jsou navrženy pro inhibici signální transdukce tím, že ovlivňují G-proteiny v časně buněčné signalizaci. Bylo prokázáno, že interferují s klíčivostmi a/nebo tvorbou přírodních hub v houbách, které způsobují choroby plísní. Quinoxifen je příkladem této třídy fungicidů.

[0026] "QiI fungicidy (Quinone inside inhibitor fungicides) (b21)" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) kód 21) inhibují respirační mitochondriální komplex III v houbách, tím

že ovlivňují ubiquinol reduktázu. Redukce ubiquinolu je blokována místem "quinone inside" (Q_i) komplexu cytochromu bc_1 , který je umístěn ve vnitřní mitochondriální membráně hub. Inhibice mitochondriálního dýchání brání normálnímu růstu a vývoji hub. Q_i I fungicidy zahrnují kyanoimidazolové a sulfamoyltriazolové fungicidy. Mezi kyanoimidazoly patří cyazofamid. Sulfamoyltriazoly zahrnují amisulbrom.

[0027] "Benzamidové fungicidy (b22)" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) kód 22) inhibují mitózu vazbou na β -tubulin a narušují sestavu mikrotubulů. Inhibice sestavení mikrotubulů může narušit buněčné dělení, transport buňky a buněčnou strukturu. Příklady zahrnují zoxamid.

[0028] "Kyanoacetamidoximové fungicidy (b27)" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) kód 27) zahrnují cymoxanil.

[0029] "Karbamátové fungicidy (b28)" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) kód 28) jsou považovány za inhibitory růstu hub v mnoha lokalitách. Jsou navrženy, aby interferovaly se syntézou mastných kyselin v buněčných membránách, které pak narušují propustnost buněčné membrány. Propamacarb, jodokarb a prothiocarb jsou příklady této třídy fungicidů.

[0030] "Oxidační fosforylační rozpojovací fungicidy (b29)" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) kód 29) inhibují houbové dýchání odpojením oxidační fosforylace. Inhibice dýchání brání normálním růstu a vývoji hub. Do této třídy patří 2,6-dinitroaniliny, jako je fluazinam, pyrimidonhydrazony, jako je ferimzon a dinitrofenyl krotonáty, jako je dinocap, meptyldinocap a binapakryl.

[0031] "Fosfonátové fungicidy (b33)" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) kód 33) zahrnují kyselinu fosforečnou a její různé soli, zahrnující fosetyl-aluminum.

[0032] "Fungicidy amidů karboxylové kyseliny (CAA) (b40)" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) kód 40) jsou

navrženy pro inhibici biosyntézy fosfolipidů a povlékání buněčné stěny. Inhibice těchto procesů brání růstu a vede ke smrti cílové houby. Fungicidy amidů karboxylové kyseliny zahrnují amid kyseliny skořicové, valinamidkarbamát a fungicidy amidu kyseliny mandlové. Amidy kyseliny skořicové zahrnují dimethomorf a flumorph. Valinamid karbamáty zahrnují bentiavalikarb, bentiavalikarb-izopropyl, iprovalikarb a valifenal. Amidy kyseliny mandlové zahrnují mandipropamid, *N*-[2-[4-[[3-(4-chlorfenyl)-2-propyn-1-yl]oxy]-3-methoxyfenyl]-ethyl]-3-methyl-2-[(methylsulfonyl)amino]butanamid a *N*-[2-[4-[[3-(4-chlorfenyl)-2-propyn-1-yl]oxy]-3-methoxyfenyl]ethyl]-3-methyl-2-[(ethylsulfonyl)amino]-butanamid.

[0033] "Benzamidové fungicidy (b43)" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) kód 43) inhibují růst hub delokalizací proteinů podobných spektrinu. Příklady zahrnují acylpikolidové fungicidy, jako jsou fluopikolid a fluopyram.

[0034] "Multifunkční kontaktní fungicidy (b45)" inhibují růst hub pomocí více míst účinku a mají kontaktní/preventivní aktivitu. Tato třída fungicidů zahrnuje: "měděné fungicidy (b45.1) (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) kód M1)", "fungicidy síry (b45.2) (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) kód M2)", "dithiokarbamátové fungicidy (b45.3) (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) kód M3)", "ftalimidové fungicidy (b45.4) (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) kód M4)", "chloronitrilové fungicidy (b45.5) (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) kód M5)", "sulfamidové fungicidy (b45.6) (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) kód M6)", "guanidinové fungicidy (b45.7) (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) kód M7)" "triazinové fungicidy (b45.8) (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) kód M8)" a "chinonové fungicidy (b45.9) (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) kód M9)". "Měděné fungicidy" jsou anorganické sloučeniny, obsahující měď, typicky ve II oxidačním stupni mědi; příklady zahrnují oxychlorid měďnatý, síran měďnatý a hydroxid

měďnatý, zahrnující prostředky, jako je Bordeauxova směs (trojsytný síran měďnatý). "Fungicidy síry" jsou anorganické chemické látky obsahující kruhy nebo řetězce atomů síry; příklady zahrnují elementární síru. "Dithiokarbamátové fungicidy" obsahují molekulovou skupinu dithiokarbamátu; příklady zahrnují mankozeb, metiram, propineb, ferbam, maneb, thiram, zineb a ziram. "Ftalimidové fungicidy" obsahují ftalimidovou molekulovou část; příklady zahrnují folpet, captan a captafol. "Chloronitrilové fungicidy" obsahují aromatický kruh substituovaný atomem chloru a kyanoskupinou; příklady zahrnují chlorthalonil. "Sulfamidové fungicidy" zahrnují dichlofluanid a tolylfluanid. "Guanidinové fungicidy" zahrnují dodin, guazatin a iminoctadin. "Triazinové fungicidy" zahrnují anilazin. "Quinonové fungicidy" zahrnují dithianon.

[0035] O některých fungicidech se předpokládá, že mají neznámý způsob účinku. Tyto fungicidy zahrnují: "thiazolový karboxamidový fungicid (b46.1) (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) kód U5)", "fenyl-acetamidový fungicid (b46.2) (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) kód U6)", "chinazolinonový fungicid (b46.3) (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) kód U7)" a "benzofenonový fungicid (b46.4) (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) kód U8)". Thiazolové karboxamidy zahrnují ethaboxam. Fenyl-acetamidy zahrnují cyflufenamid a *N*-[[(cyklopropylmethoxy) amino] [6- (difluormethoxy)-2,3-difluorofenyl]-metylen]benzenacetamid. Chinazolinony zahrnují proquinazid, 6-brom-3-propyl-2-propyloxy-4(3*H*)-chinazolinon, 6,8-dijod-3-propyl-2-propyloxy-4-(3*H*)-chinazolinon, 6-chlor-2-propoxy-3-propylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on, 2,3-dibutyl-6-chlorthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on, 6-brom-2-propoxy-3-propylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on, 7-brom-2-propoxy-3-propylthieno[3,2-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on, 6-brom-2-propoxy-3-propylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on, 6,7-dibrom-2-propoxy-3-propylthieno[3,2-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on, 3-(cyklopropylmethyl)-6-jod-2-(propylthio)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on, 2-butoxy-6-

jod-3-propyl-4*H*-1-benzopyran-4-on, 2-ethoxy-6-jod-3-propyl-4*H*-1-benzopyran-4-on, 6-jod-2-propoxy-3-propyl-4*H*-1-benzopyran-4-on, 2-(2-butynyloxy)-6-jod-3-propyl-4*H*-1-benzopyran-4-on, 6-jod-2-(1-methylbutoxy)-3-propyl-4*H*-1-benzopyran-4-on, 2-(3-butenyloxy)-6-jod-3-propyl-4*H*-1-benzopyran-4-on, 3-butyl-6-jod-2-(1-methylethoxy)-4*H*-1-benzopyran-4-on, a 6-jod-3-propyl-2*H*-1,3-benzoxazin-2,4(3*H*)-dion 2-(*O*-methyloxim). Benzofenony zahrnují metrafenon. Skupina (b46) také zahrnuje 5-chlor-6-(2,4,6-trifluorfenyl)-7-(4-methylpiperidin-1-yl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyrimidin (BAS600), 3-[5-(4-chlorfenyl)-2,3-dimethyl-3-izoxazolidinyl]pyridin (SYP-Z048), 4-fluorfenyl *N*-[1-[[[1-(4-kyanofenyl)ethyl]sulfonyl]methyl]propyl]karbamát (XR-539), *N*'-[4-[4-chlor-3-(trifluormethyl)fenoxy]-2,5-dimethylfenyl]-*N*-ethyl-*N*-methylmethanimidamid, 2-[[2-fluor-5-(trifluormethyl)fenyl]thio]-2-[3-(2-methoxyfenyl)-2-thiazolidinyliden]acetonitril (OK-5203) a *N*-(4-chlor-2-nitrofenyl)-*N*-ethyl-4-methylbenzensulfonamid (TF-991).

[0036] V souladu s tím, předkládaný vynález zahrnuje prostředky jedné nebo více sloučenin vybraných z 1-[4-[4-[(5*R*)-5-(2,6-difluorfenyl)-4,5-dihydro-3-izoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanonu, jeho *N*-oxidů a solí, s jednou nebo více sloučenin nebo jejich solí vybraných z (b) jak je popsáno v souhrnu vynálezu.

[0037] Provedení tohoto způsobu mohou být kombinována jakýmkoli způsobem.

Provedení A12. Prostředek, kde složka (a) je 1-[4-[4-[(5*R*)-5-(2,6-difluorfenyl)-4,5-dihydro-3-izoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanon a jeho enantiomer (sloučenina 214).

Provedení B3. Prostředek popsáný v souhrnu vynálezu (zahrnující prostředek provedení A12) kde složka (b) zahrnuje alespoň jednu sloučeninu vybranou z (b3) fungicidů inhibitorů demethylace, zahrnující epoxikonazol, triadimenol, cyprokonazol,

difenkonazol, flusilazol, metkonazol, propikonazol a tebukonazol.

Provedení B4. Prostředek popsáný v souhrnu vynálezu (zahrnující prostředek provedení A12) kde složka (b) zahrnuje alespoň jednu sloučeninu vybranou z (b4) fenylamidových fungicidů zahrnující mefenoxam a metalaxyl.

Provedení B7. Prostředek popsáný v souhrnu vynálezu (zahrnující prostředek provedení A12) kde složka (b) zahrnuje alespoň jednu sloučeninu vybranou z (b7) karboxamidových fungicidů zahrnující boscalid a penthiopyrad.

Provedení B11. Prostředek popsáný v souhrnu vynálezu (zahrnující prostředek provedení A12) kde složka (b) zahrnuje alespoň jednu sloučeninu vybranou z (b11) fungicidů QoI zahrnující azoxystrobin, pyraclostrobin, kresoxim-methyl, trifloxystrobin, picoxystrobin, famoxadon a fenamidon.

Provedení B13. Prostředek popsáný v souhrnu vynálezu (zahrnující prostředek provedení A12) kde složka (b) zahrnuje alespoň jednu sloučeninu kterou je (b13) chinolinový fungicid quinoxyfen.

Provedení B21. Prostředek popsáný v souhrnu vynálezu (zahrnující prostředek provedení A12) kde složka (b) zahrnuje alespoň jednu sloučeninu vybranou z (b21) fungicidů QiI zahrnující cyazofamid a amisulbrom.

Provedení B22. Prostředek popsáný v souhrnu vynálezu (zahrnující prostředek provedení A12) kde složka (b) zahrnuje (b22) benzamidový fungicid zoxamid.

Provedení B27. Prostředek popsáný v souhrnu vynálezu (zahrnující prostředek provedení A12) kde složka (b) zahrnuje (b27) kyanoacetylamidoximový fungicid cymoxanil.

Provedení B28. Prostředek popsáný v souhrnu vynálezu (zahrnující prostředek provedení A12) kde složka (b) zahrnuje (b28) karbamátový fungicid propamacarb.

Provedení B29. Prostředek popsáný v souhrnu vynálezu (zahrnující prostředek provedení A12) kde složka (b) zahrnuje (b29) oxidační fosforylační oddělovací fungicid fluazinam.

Provedení B33. Prostředek popsáný v souhrnu vynálezu (zahrnující prostředek provedení A12) kde složka (b) zahrnuje alespoň jednu sloučeninu vybranou z (b33) fosfonátových fungicidů kyseliny fosforečné a různých solí, zahrnujících fosetyl-aluminum.

Provedení B40. Prostředek popsáný v souhrnu vynálezu (zahrnující prostředek provedení A12) kde složka (b) zahrnuje alespoň jednu sloučeninu vybranou z (b40) z fungicidů amidů karboxylové kyseliny zahrnující dimethomorph, bentiavalicarb, iprovalicarb, valiphenal a mandipropamid.

Provedení B43. Prostředek popsáný v souhrnu vynálezu (zahrnující prostředek provedení A12) kde složka (b) zahrnuje (b43) benzamidový fungicid fluopicolid.

Provedení B45. Prostředek popsáný v souhrnu vynálezu (zahrnující prostředek provedení A12) kde složka (b) zahrnuje alespoň jednu sloučeninu vybranou z (b45) více funkčních kontaktních fungicidů zahrnujících oxychlorid měďnatý, síran měďnatý, hydroxid měďnatý, mancozeb, metiram, propineb, folpet a chlorothalonil.

Provedení B46. Prostředek popsáný v souhrnu vynálezu (zahrnující prostředek provedení A12) kde složka (b) zahrnuje alespoň jednu sloučeninu vybranou z (b46) fungicidů jiných než fungicidů složky (a) a složky (b1) až (b45) ethaboxam a proquinazid.

[0038] Je třeba si uvědomit, že prostředek kteréhokoli provedení popsáných v tomto dokumentu zahrnuje A12 a B1 až B46.

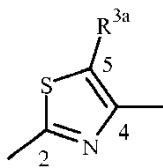
[0039] Je také třeba poznamenat, že jako provedení jsou fungicidní prostředky podle předkládaného vynálezu obsahující fungicidně účinné množství prostředku podle provedení A12 a B1 až B46 a alespoň jednu další složku vybranou ze skupiny sestávající z povrchově aktivních látek, pevných ředidel a kapalných ředidel. Provedení podle vynálezu dále zahrnují

způsoby kontroly chorob rostlin způsobených houbovými rostlinnými patogeny, zahrnující aplikování fungicidně účinného množství prostředku podle provedení A12 a B1 až B46 na rostlinu nebo její část nebo na rostlinné semeno nebo sazenice (např., jako prostředky popsané v tomto textu). Výhodné způsoby použití zahrnují ty, které zahrnují výše uvedené výhodné prostředky; a onemocnění řízená se zvláštním účinkem zahrnují choroby rostlin způsobené patogenními rostlinnými patogenními mikroorganismy Oomycete. Kombinace fungicidů použitých v souladu s tímto vynálezem mohou usnadnit kontrolu choroby a zpomalovat vývoj rezistence.

[0040] Prostředky zahrnují složky, kde složka (a) a složka (b) jsou přítomny ve fungicidně účinném množství a hmotnostní poměr složky (a) ke složce (b) je 125: 1 až 1: 125. Tyto prostředky jsou obzvláště účinné při potírání chorob rostlin způsobených patogenními rostlinnými plodinami Oomycete. Je třeba poznamenat, že hmotnostní poměr složky (a) ke složce (b) je od 25: 1 do 1:25. Zejména je třeba uvést prostředky, kde hmotnostní poměr složky (a) ke složce (b) je od 5: 1 do 1: 5. Také zahrnují složky, kde složka (a) a složka (b) jsou přítomny ve fungicidně účinném množství a hmotnostní poměr složky (a) ke složce (b) je mimo rozsah 125: 1 až 1: 125; viz například níže uvedenou tabulka A1, která uvádí specifické kombinace složky (a) se složkou (b) ilustrativní pro směsi, prostředky a metody podle předkládaného vynálezu.

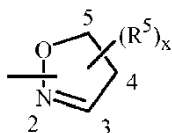
[0041] Sloučeniny vzorce **1** (tj. sloučenina 1-[4-[4-[(5R)-5-(2,6-difluorfenyl)-4,5-dihydro-3-izoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]ethanon) se mohou připravit jednou nebo více z následujících metod a variací, jak je popsáno ve schématech dále. Vzorce **1a-1e** jsou různé podmnožiny vzorce **1**.

[0042] Ve schématech: A je CHR¹⁵; R¹⁵ je H; G je G-1



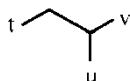
G-1 ;

J je J-29



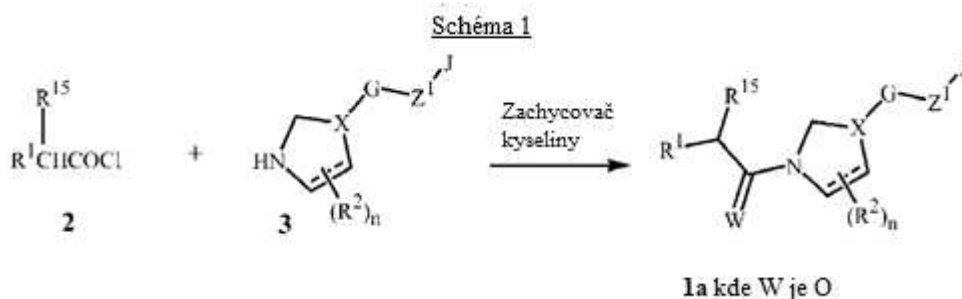
J-29 ;

W je O; X je X¹

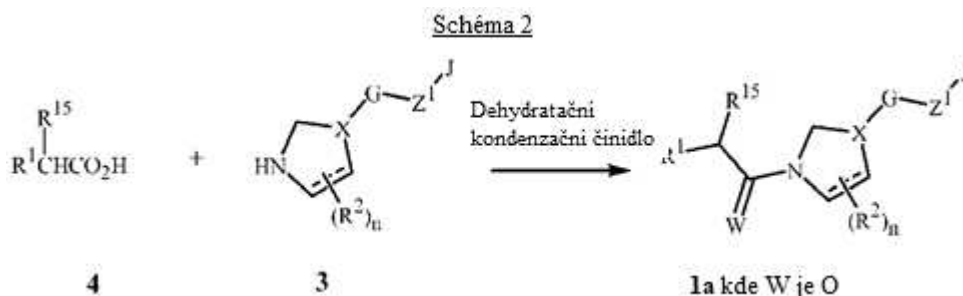
X¹ ;

Z¹ je vazba; n=0 tak, že R² je nepřítomná.

[0043] Jak je ukázáno ve schématu 1, sloučeniny vzorce **1a** mohou být připraveny kondenzací chloridu kyseliny vzorce **2** s aminem vzorce **3** v přítomnosti zachycovače kyselin. Typické zachycovače kyselin zahrnují aminové báze, jako je triethylamin, *N,N*-diizopropylethylamin a pyridin. Mezi další činidla zachytávající vodu patří hydroxidy, jako je hydroxid sodný a draselný, a uhličitany, jako je uhličitán sodný a uhličitán draselný. V některých případech je vhodné použít zachycovače kyselin na polymeru, jako je na polymer vázaný *N,N*-diizopropylethylamin a na polymer vázaný 4-(dimethylamino)pyridin. Soli kyselin aminů vzorce **3** se mohou použít v této reakci, pod podmínkou, že jsou přítomny alespoň 2 ekvivalenty zachycovače kyseliny. Typické kyseliny použité pro tvorbu solí s aminy zahrnují chlorovodíkovou kyselinu, šťavelovou kyselinu a trifluoroctovou kyselinu.



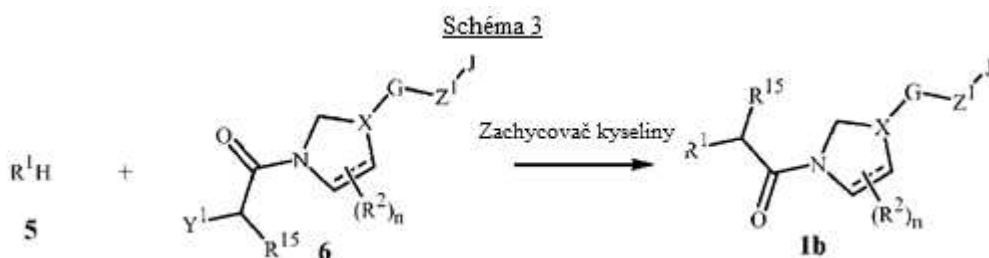
[0044] Alternativní postup pro přípravu sloučenin vzorce **1a** je znázorněn ve schématu 2 a zahrnuje kondenzaci kyseliny vzorce **4** s aminem vzorce **3** (nebo jeho solí) v přítomnosti dehydratačního kondenzačního činidla, jako je dicyklohexylkarbodiimid (DCC), hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu nebo (EDC) nebo *O*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorofosfát (HBTU). Opět jsou zde užitečná činidla nesená na polymeru, jako je cyklohexylkarbodiimid vázaný na polymer. Reakce se typicky provádějí při teplotě 0-40 °C v rozpouštědle, jako je dichlormethan nebo acetonitril v přítomnosti báze, jako je triethylamin nebo *N,N*-diizopropylethylamin. Kyseliny vzorce **4** jsou známé nebo se mohou připravit způsoby, které jsou odborníkovi v oboru známé. Například R^1CH_2COOH kde R^1 je substituovaný pyrazolový kruh vázaný přes dusík se mohou připravit reakcí odpovídající sloučeniny R^1H s halogenoctovou kyselinou nebo esterem v přítomnosti báze; viz. například U.S. patent 4,084,955.



[0045] Protože syntetická literatura obsahuje mnoho metod tvorby amidu, syntetické postupy podle schémat 1 a 2 jsou jednoduchými reprezentativní příklady široké škály způsobů použitelných pro přípravu sloučenin vzorce 1. Odborník v oboru

si je také vědom toho, že chloridy kyselin vzorce 2 mohou být připraveny z kyselin vzorce 4 mnoha dobře známými způsoby.

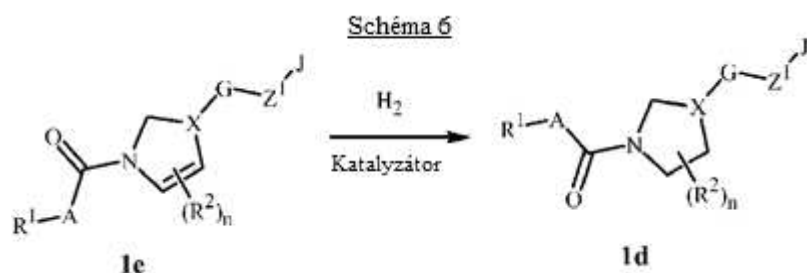
[0046] Některé sloučeniny vzorce **1b** kde R^1 je substituovaný pyrazolový kruh vázaný přes atom dusíku se mohou připravit reakcí mateřského heterocyklu vzorce **5** a haloacetamidu vzorce **6** jak je ukázáno ve schématu 3. Reakce se provádí v přítomnosti báze, jako je hydrid sodný nebo uhličitan draselný v rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, *N,N*-dimethylformamid nebo acetonitril při 0 až 80 °C. Haloacetamid vzorce **6** se může připravit reakcí aminu vzorce **3** s halidem α -halo karboxylové kyseliny nebo α -halo karboxylovou kyselinou nebo jejím anhydridem, analogicky k reakcím tvořícím amid popsaných ve schématu 1 resp. schématu 2.



kde Y^1 je Cl, Br nebo I.

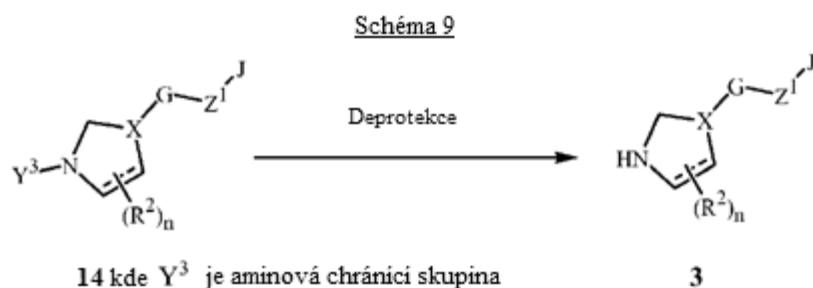
[0047] Určité sloučeniny vzorce **1d** se mohou připravit ze sloučenin vzorce **1e** kde kruh obsahující X je nenasycený, katalytickou hydrogenací, jak je ukázáno ve schématu 6. Typické podmínky zahrnují vystavení sloučeniny vzorce **1e** plynnému vodíku při tlaku 70 až 700 kPa, výhodně 270 až 350 kPa, v přítomnosti kovového katalyzátoru, jako je palladium nesené na inertním nosiči, jako je aktivní uhlík, v hmotnostním poměru 5 až 20 % kovu k nosiči, suspendovaném v rozpouštědle, jako je ethanol při teplotě okolí. Tento typ redukce je velmi dobře znám; viz například, *Catalytic Hydrogenation*, L. Cervený, Ed., Elsevier Science, Amsterdam, 1986. Odborník v oboru pozná, že některé další funkční skupiny, které mohou být přítomné ve sloučenině vzorce **1e** mohou také být redukovány při katalytických

hydrogenačních podmínkách, což vyžaduje vhodný výběr katalyzátorů a podmínek.



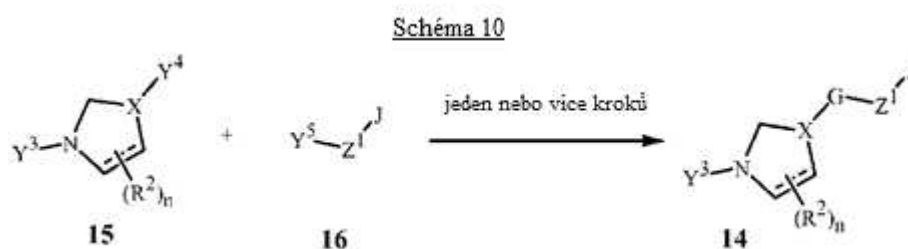
kde X je X¹.

[0048] Aminové sloučeniny vzorce **3** se mohou připravit z chráněných aminových sloučenin vzorce **14** kde Y³ je skupina chránící amin, jak je ukázáno ve schématu 9. Je k dispozici široká škála skupin chránících amino skupinu (viz., například, T. W. Greene a P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. vyd.; Wiley: New York, 1991), a použití a výběr vhodných chránících skupin bude zřejmý pro odborníka v organické syntéze. Chránící skupina může být odstraněna a amin izolován jako sůl kyseliny nebo volný amin obecnými metodami známými v oboru. Odborník v oboru také pozná, že chráněné aminy vzorce **14** mohou být připraveny způsoby, které jsou analogické ke způsobům popsaným ve schématu 6 shora, kde skupina R¹AC(=W) je nahrazena skupinou Y³ za získání vhodných meziproductů vzorce **14** pro přípravu sloučenin vzorce **1**.



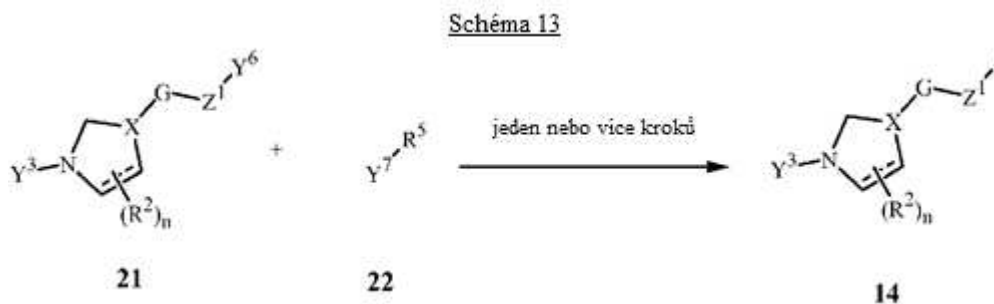
[0049] Sloučeniny vzorce **14** se mohou také připravit reakcí vhodně funkcionalizované sloučeniny vzorce **15** s vhodně funkcionalizovanou sloučeninou vzorce **16** jak je znázorněno ve schématu 10. Funkční skupiny Y⁴ a Y⁵ jsou vybrány z, ale bez

omezení, částí, jako jsou aldehydy, ketony, estery, kyseliny, amidy, thioamidy, nitrily, aminy, alkoholy, thioly, hydraziny, oximy, amidiny, amidoximy, olefiny, acetyleny, halidy, alkyl halidy, methansulfonáty, trifluormethansulfonáty, kyseliny borové, boronáty, a podobně, které za vhodných podmínek umožní konstrukci kruhu G-1. Například, reakcí sloučeniny vzorce **15** kde Y^4 je thioamidová skupina se sloučeninou vzorce **16** kde Y^5 je bromacetylová skupina bude poskytovat sloučeninu vzorce **14** kde G je thiazolový kruh. Syntetická literatura poskytuje mnoho obecných metod pro tvorbu 5-členných heteroaromatických kruhů a 5-členných částečně nasycených heterocyklických kruhů (např., G-1 až G-59); viz. například, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol. 4-6, A. R. Katritzky a C. W. Rees editors, Pergamon Press, New York, 1984; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, vol. 2-4, A. R. Katritzky, C. W. Rees, a E. F. Scriven ed., Pergamon Press, New York, 1996; a řady, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, E. C. Taylor, ed., Wiley, New York. Je popsáno použití meziproductů vzorce **15** kde X je X^1 a Y^4 je Br, I, methansulfonát, nebo trifluormethansulfonát, pro přípravu organozinečnatých reakčních činidel, pro použití křížových reakcí s aromatickými kruhy; viz., například, S. Bellotte, *Synlett* 1998, 379-380, a M. Nakamura et al., *Synlett* 2005, 1794-1798. Odborník v oboru také zná, jak vybrat vhodné funkční skupiny pro výstavbu žádaných heterocyklických kruhů jako například G. Sloučeniny vzorce **15** a **16** jsou známé nebo se mohou připravit odborníkem v oboru.



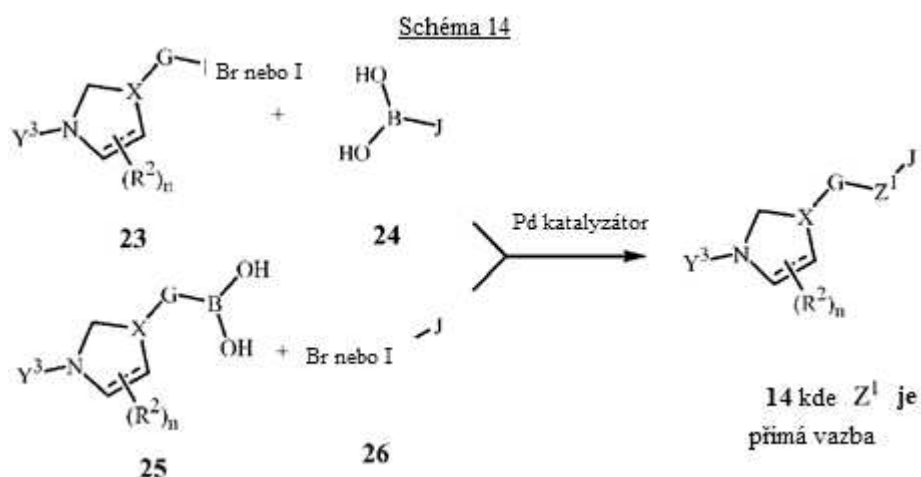
kde Y^4 a Y^5 jsou funkční skupiny vhodné pro výstavbu žádaného G-1.

[0050] Sloučeniny vzorce **14** se mohou také připravit reakcí vhodně funkcionalizované sloučeniny vzorce **21** s vhodně funkcionalizovanou sloučeninou vzorce **22** jak je ukázáno ve schématu 13. Funkční skupiny Y^6 a Y^7 jsou vybrány z, ale bez omezení, částí, jako jsou aldehydy, ketony, estery, kyseliny, amidy, thioamidy, nitrily, aminy, alkoholy, thioly, hydraziny, oximy, amidiny, amidoximy, olefiny, acetyleny, halidy, alkyl halidy, methansulfonáty, trifluormethansulfonáty, kyseliny borové, boronáty, a podobně, které za vhodných podmínek umožní konstrukci heterocyklického kruhu J-29. Například, reakce sloučeniny vzorce **21** kde Y^6 je chlor oximová část se sloučeninou vzorce **22** kde Y^7 je acetylenová skupina v přítomnosti báze bude poskytovat sloučeninu vzorce **14** kde J je izoxazol. Syntetická literatura poskytuje mnoho obecných metod pro tvorbu karbocyklických a heterocyklických kruhů a kruhových systémů; viz, například, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol. 4-6, A. R. Katritzky a C. W. Rees ed., Pergamon Press, New York, 1984; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, vol. 2-4, A. R. Katritzky, C. W. Rees, a E. F. Scriven ed., Pergamon Press, New York, 1996; řada, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, E. C. Taylor, ed., Wiley, New York, a *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, vol. 2-4, Elsevier, New York. Obecné postupy pro cykloadici nitriloxidů s olefiny jsou dobře dokumentovány v chemické literatuře. Relevantní odkazy viz. Lee, *Synthesis* 1982, 6, 508-509 a Kanemasa et al., *Tetrahedron* 2000, 56, 1057-1064 a rovněž odkazy tam citované. Odborník v oboru zná, jak vybrat vhodné funkční skupiny pro výstavbu žádaného heterocyklického kruhu J. Sloučeniny vzorce **22** jsou známé nebo se mohou připravit obecnými metodami známými v oboru.



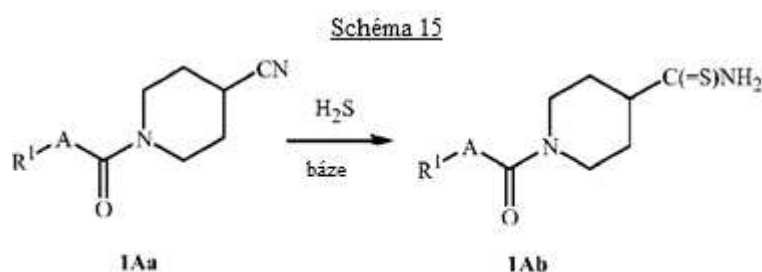
kde Y⁶ a Y⁷ jsou funkční skupiny vhodné pro výstavbu heterocyklu J-29.

[0051] Alternativní příprava sloučenin vzorce **14** kde Z¹ je vazba zahrnuje velmi známou Suzukiho reakci zahrnující Pd-katalyzovanou křížovou kondenzací jodidu a bromidu vzorce **23** nebo **26** s boronovou kyselinou vzorce **24** resp. **25**, jak je ukázáno ve schématu 14. Mnoho katalyzátorů je vhodných pro tento typ transformace; a typický katalyzátor je tetrakis(trifenylfosfin)-palladium. Vhodná rozpouštědla jsou tetrahydrofuran, acetonitrile, diethyl ether a dioxan. Suzukiho reakce a související postupy nabízejí mnoho alternativ pro tvorbu vazby G-J. Odkazy viz například C. A. Zificsak a D. J. Hlasta, *Tetrahedron* 2004, 60, 8991-9016. Důkladný přehled týkající se chemie palladia aplikovatelný pro syntézu vazeb G-J viz. J. J. Li a G. W. Cribble, ed., *Palladium in Heterocyclic Chemistry: A Guide for the Synthetic Chemist*, Elsevier: Oxford, UK, 2000. Pro tento obecný způsob je známo ve stavu techniky mnoho typů katalyzátorů, bází a reakčních podmínek.



[0052] Odborník v oboru pozná, že mnoho sloučenin vzorce **1** může být připraveno přímo metodami analogickými k metodám popsáným ve schématech 10, 13 a 14 shora, kde skupina Y^3 je nahrazena $R^1AC(=W)$. Tak, sloučeniny odpovídající vzorcům **15**, **21**, **23** a **25** ve kterých Y^3 je nahrazena $^1AC(=W)$ jsou užitečnými meziprodukty pro přípravu sloučenin vzorce **1**.

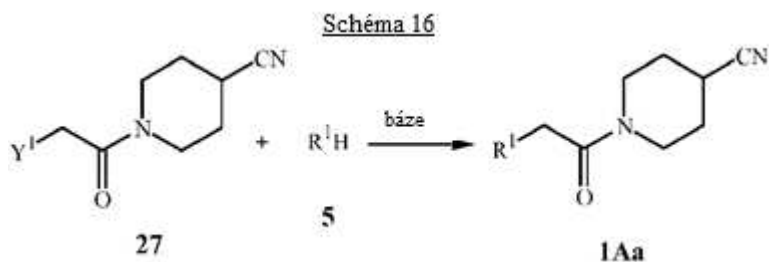
[0053] Thioamidy vzorce **1Ab** jsou zvláště užitečnými meziprodukty pro přípravu sloučenin vzorce **1** kde X je X^1 . Thioamid vzorce **1Ab** se může připravit adicí sirovodíku na odpovídající nitril vzorce **1Aa** jak je ukázáno ve schématu 15.



kde R^1 je substituovaný pyrazol.

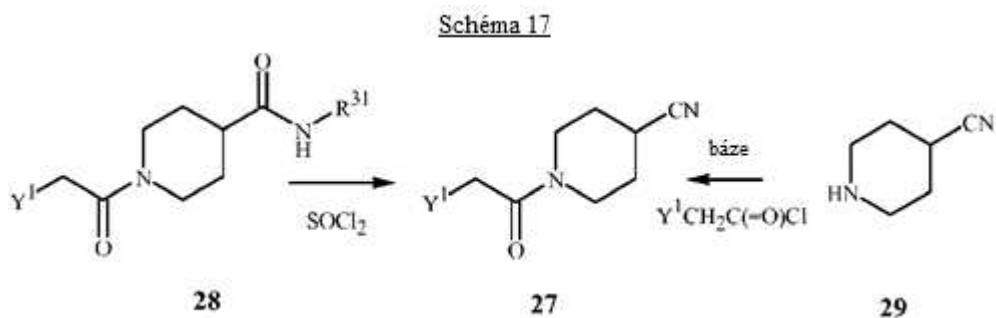
[0054] Způsob podle schématu 15 se může provést kontaktem sloučeniny vzorce **1Aa** se sirovodíkem v přítomnosti aminu, jako je pyridin, diethylamin nebo diethanolamin. Alternativně se sirovodík může použít ve formě své bisulfidové soli s alkalickým kovem nebo amoniakem. Tento typ reakce je dobře dokumentován v literatuře (např., A. Jackson et al., EP 696,581 (1996)).

[0055] Určité sloučeniny vzorce **1Aa** kde A je CH_2 a R^1 je substituovaný pyrazolový kruh vázaný přes atom dusíku se mohou připravit reakcí mateřského heterocyklu vzorce **5** a haloacetamidu vzorce **27** jak je ukázáno ve schématu 16. Tato reakce se může provádět v přítomnosti báze, jako je hydrid sodný nebo uhličitán draselný v rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, N,N -dimethylformamid nebo acetonitril při 0 až 80 °C.



kde R^1 je substituovaný pyrazolový kruh, který je nesubstituovaný na N (tj. obsahující kruhový člen vzorce $-(\text{NH})-$); a Y^1 je Cl, Br nebo I.

[0056] Haloacetamidy vzorce 27 se mohou připravit dvěma metodami uvedenými ve schématu 17.

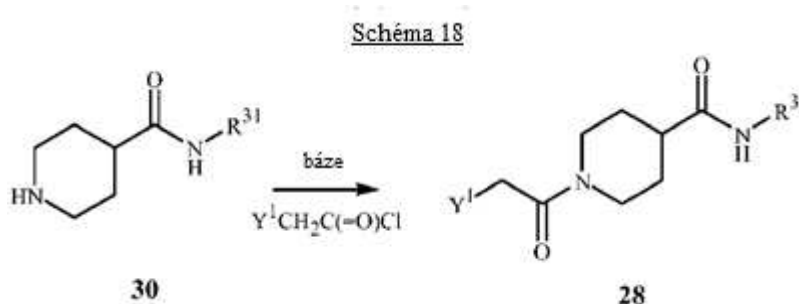


kde Y^1 je Cl, Br, nebo I; a R^{31} terciární alkyl skupina, např. $-\text{C}(\text{Me})_3$.

[0057] V jednom způsobu, 4-kyanopiperidin vzorce 29 je haloacetylován kontaktem s vhodným haloacetyl chloridem, typicky v přítomnosti báze podle standardních metod. Výhodné podmínky zahrnují použití vodného roztoku anorganické báze, jako je uhličitán alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, hydrogenuhličitán, nebo fosfát a ve vodě nemísitelného organického rozpouštědla, jako je toluen, ethyl acetát nebo 1,2-dichlorethan. Ve druhém způsobu, znázorněném ve schématu 17, 1-(haloacetyl)-N-substituovaný izonipekotamidový derivát vzorce 28, kde R^{31} je terciární alkyl jako $\text{C}(\text{Me})_3$, se dehydratuje za použití standardních dehydratačních činidel, jako je thionyl chlorid nebo oxychlorid fosforečný ve vhodném rozpouštědle. Zvláště výhodné rozpouštědlo pro tuto transformaci je N,N-dialkylamid, např. N,N-dimethylformamidu. Reakce se typicky

provádí přidáním 0,9 až 2 ekvivalentů, výhodně 1,1 ekvivalentů oxychloridu fosforečného nebo thionyl chloridu, ke směsi sloučeniny vzorce **28** a 0,5 až 10 dílů hmotnostních rozpouštědla, při teplotě při které reakce rychle probíhá během přidávání. Doba přidávání pro tuto reakci je typicky okolo 20 do 90 minut a typická teplota je okolo 35 až 55 °C.

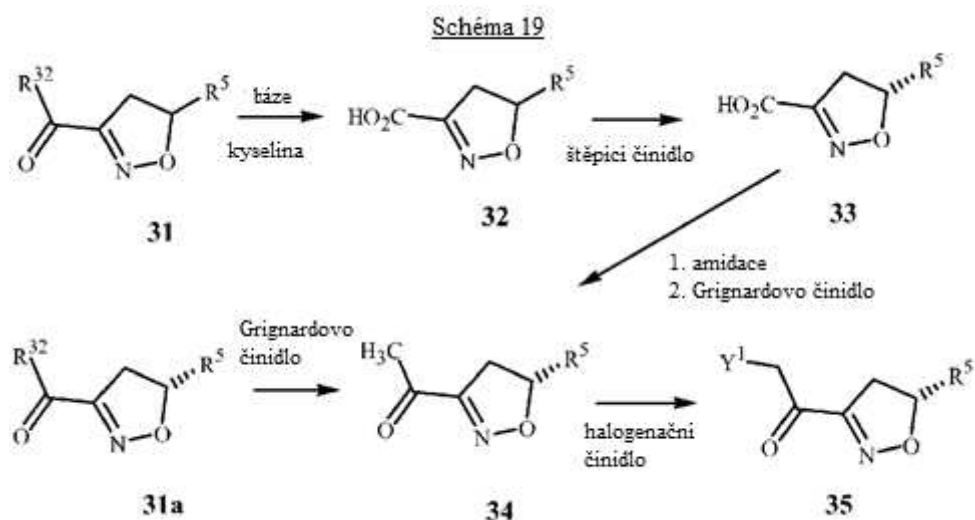
[0058] Jak je ukázáno ve schématu 18, sloučeniny vzorce **28** se mohou připravit ze sloučenin vzorce **30** metodou, která je analogická k haloacetylační reakci popsané ve schématu 17.



[0059] Sloučeniny vzorce **30** jsou známe nebo se mohou připravit z 4-kyanopyridinu nebo izonikotinové kyseliny za použití metod, které jsou dobře známe v oboru; viz. například, německou patentovou přihlášku DE 3,537,762 (1986) pro přípravu *N-t*-butyl pyridinkarboxamidů z kyanopyridinů a *terc*-butanolu a S. F. Nelsen, et al., J. Org. Chem., 1990, 55, 3825 pro hydrogenaci *N*-methylizonikotinamidu platinovým katalyzátorem.

[0060] Halomethyl izoxazolin ketony vzorce **35** jsou zvláště užitečné meziprodukty pro přípravu určitých chirálních sloučenin vzorce **1**. Halomethyl izoxazolin ketony vzorce **35** se mohou připravit vícestupňovými reakčními sekvencemi uvedenými ve schématu 19.

[0061] Odborník v oboru pozná, že schéma 19 může také být prováděno bez použití štěpících činidel, tak, že sloučenina vzorce **32** se konvertuje přímo na racemický analog vzorce **31a**, který se může poté použít k přípravě racemických analogů vzorce **34**, **35** a určitých racemických sloučenin vzorce **1**.

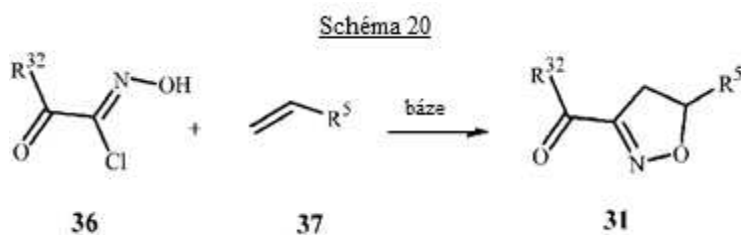


kde R^{32} je C_2-C_8 dialkylamino, C_2-C_6 haloalkylamino, 1-piperidinylný, 1-pyrrolidinylný nebo 4-morfolinylný; a R^5 je 2,6-difluorfenyl.

[0062] Příprava racemických karboxylových kyselin vzorce **32** může být provedena podle dobře známých způsobů bazické nebo kyselé hydrolýzy odpovídajících sloučenin obecného vzorce, výhodně za použití mírného přebytku hydroxidu sodného v s vodou mísitelném rozpouštědle, jako je methanol nebo tetrahydrofuran, při 25 až 45 ° C. Produkt lze izolovat nastavením pH reakční směsi na 1 až 3 a potom filtrací nebo extrakcí, popřípadě po odstranění organického rozpouštědla odpařením. Racemické karboxylové kyseliny vzorce **32** se mohou štěpit klasickou frakční krystalizací diastereomerních solí vhodných chirálních aminových bází, jako je například cinchonin, dihydrocinchonin nebo jejich směs. Směs cinchonin-dihydrocinchoninu v poměru 85:15 je obzvláště užitečná, neboť poskytuje například (R) -konfigurované karboxylové kyseliny vzorce **33**, kde R^5 je substituovaná fenylová skupina, jako méně rozpustná sůl. Dále jsou tyto chirální aminové báze jsou snadno dostupné v komerčním měřítku. Halogenmethylketony vzorce **35** mohou být připraveny nejdříve reakcí odpovídajících amidů vzorce **31**, buď jako čisté enantiomery (tj. vzorec **31a**) nebo v enantiomerně obohacených nebo racemických směsích s jedním

molárním ekvivalentem methylmagnesiumhalogenidu (Grignardovo činidlo) ve vhodném rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel, jako je tetrahydrofuran a toluen, při teplotě 0 až 20 ° C a surové ketonové produkty obecného vzorce **34** lze izolovat zalitím vodnou kyselinou, extrakcí a koncentrací. Poté jsou surové ketony vzorce **34** halogenovány reakčním činidlem, jako je sulfuryl chlorid, za získání chlormethyl ketonů vzorce **35** kde Y¹ je Cl nebo molekulární brom za získání odpovídajících brommethyl ketonů vzorce **35** kde Y¹ je Br. Halomethyl ketony vzorce **35** mohou být čištěny krystalizací z rozpouštědla, jako jsou hexany nebo methanol, nebo se mohou použít bez dalšího čištění v kondenzační reakci s thioamidy.

[0063] Izoxazolin karboxamidy vzorce **31** se mohou připravit cykloadicí odpovídajících hydroxamoyl chloridů vzorce **36** s olefinovými deriváty vzorce **37**, jak je ukázáno ve schématu 20.



kde R³² je C₂-C₈ dialkylamino, C₂-C₆ haloalkylamino, 1-piperidinyl, 1-pyrrolidinyl nebo 4-morfolinyl; a R⁵ je 2,6-difluorophenyl.

[0064] Při této metodě se všechny tři reagující složky (sloučeniny vzorce **36** a **37** a báze) se uvedou do styku tak, aby se minimalizovala hydrolyza nebo dimerizace hydroxamoyldichloridu vzorce **36**. V jednom typickém postupu se báze, která může být buď terciární aminová báze, jako je triethylamin nebo anorganická báze, jako je uhličitán, hydrogenuhličitán nebo fosforečnan alkalického kovu nebo uhličitán alkalické zeminy, smísí s derivátem olefinu vzorce **37**, a hydroxamoylchlorid vzorce **36** se postupně přidává při teplotě, při které cykloadice probíhá poměrně rychle, typicky mezi 5 a 25

° C. Alternativně může být báze přidána postupně k ostatním dvěma složkám (sloučeniny vzorců **36** a **37**). Tento alternativní postup je výhodnější, když hydroxamylchlorid vzorce **36** je v reakčním prostředí v podstatě nerozpustný. Rozpouštědlem v reakčním prostředí může být voda nebo inertní organické rozpouštědlo, jako je toluen, hexan nebo dokonce derivát olefinů použité v přebytku. Produkt může být oddělen od solného koproductu filtrací nebo promytím vodou a následným odpařením rozpouštědla. Surový produkt může být čištěn krystalizací nebo surový produkt může být použit přímo ve způsobech podle schématu 19. Sloučeniny vzorce **31** jsou užitečné prekurzory odpovídajících methylketonů vzorce **34** a halogenmethylketonů obecného vzorce **35**, a jsou také užitečné pro přípravu rozštěpených enantiomerů sloučenin vzorců **34** a **35** hydrolýzou, štěpením, syntézou a halogenací methylketonu, jak je znázorněno na schématu 19.

[0065] Je třeba uznat, že některá reakční činidla a reakční podmínky popsané shora pro přípravu sloučenin vzorce **1** nemusí být slučitelné s určitými funkčními skupinami přítomnými v meziproductech. V těchto případech bude pomáhat při získání požadovaných produktů zabudování ochranných/ochranu odstraňujících sekvencí nebo funkčních skupin vzájemně se přeměňující v syntéze. Použití a volba ochranných skupin budou odborníkům v oblasti chemické syntézy zjevné (viz. například T. W. Greene a P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. vyd.; Wiley: New York, 1991). Odborník v daném oboru bude schopen rozpoznat, že v některých případech po zavedení uvedeného reakčního činidla, které bude konkrétně uvedeno v jednotlivých individuálních schématech, může být nezbytné provádět další rutinní syntetické kroky, které nejsou konkrétně popsány, pro dokončení syntézy sloučenin vzorce **1**. Odborník v daném oboru si bude rovněž vědom toho, že může být nutné provádět kombinaci kroků ilustrovaných ve shora uvedených schématech, aby se získala jiná sloučenina, než ta, která se

připraví konkrétním sledem uvedeným ve schématu pro přípravu sloučeniny vzorce 1.

[0066] Pro odborníka v oboru bude také zřejmé, že sloučeniny vzorce 1 a jejich meziprodukty popsané v tomto dokumentu mohou být podrobeny různým elektrofilním, nukleofilním, radikálovým, organokovovým, oxidačním a redukčním reakcím za účelem dodání substituentů nebo modifikace stávajících substituentů.

[0067] Předpokládá se, že odborník v daném oboru může za použití předchozího popisu využít předkládaný vynález v nejširším možném rozsahu. Následující příklady jsou tedy konstruovány pouze jako čistě ilustrativní a v žádném případě neomezují rozsah předkládaného vynálezu. Kroky v následujících příkladech ilustrují postup pro každý krok v celkové syntetické transformaci a výchozí materiál pro každý krok nemusí být nezbytně připraven konkrétním preparativním pokusem, jehož postup je popsán v dalších příkladech nebo krocích. Procenta jsou hmotnostní, s výjimkou směsí chromatografických rozpouštědel nebo tam, kde je uvedeno jinak. Části a procentní podíly pro chromatografické směsi rozpouštědel jsou objemové, pokud není uvedeno jinak. ^1H NMR spektra jsou uváděna v ppm ve směru klesajícího pole od tetramethylsilanu; "s" znamená singlet, "d" znamená dublet, "t" znamená triplet, "m" znamená multiplet, "q" znamená kvartet, "dd" znamená dublet dubletů, "br s" znamená široký singlet, "br d" znamená široký dublet, "br t" znamená široký triplet, "br m" znamená široký multiplet.

REFERENČNÍ PŘÍKLAD 1

Příprava 4-[4-[4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-[[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]acetyl]piperidinu (referenční sloučenina 1)

Krok A: Příprava 1,1-dimethylethyl 4-[4-(4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl)-2-thiazolyl]-1-piperidinkarboxylátu

[0068] K suspenzi 1,1-dimethylethyl 4-(4-formyl-2-thiazolyl)-1-piperidinkarboxylátu (1,0 g, 3,4 mmol) v ethanolu (5 ml) se přidá vodný roztok hydroxylaminu (50 hmotn. %, 0,25 ml, 4,0 mmol). Reakční směs se zahřívá při 60 °C 1 hodinu, během níž se stane homogenní. Výsledný roztok se ochladí na teplotu místnosti a zředí se tetrahydrofuranem (10 ml). K reakční směsi se přidá styren (0,57 ml, 5 mmol) a následně se během 3 hodin po kapkách přidá Clorox® vodný roztok chlornanu sodného (10,5 ml). Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, výsledná pevná látka se filtruje, promyje se vodou a diethyl etherem a suší se na vzduchu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílého prášku (610 mg). Filtrát se zředí nasyceným vodným roztokem bikarbonátu sodného a extrahuje se diethyl etherem. Extrakt se suší (MgSO₄) a koncentruje se za sníženého tlaku a získá se 850 mg sloučeniny uvedené v názvu ve formě žlutého oleje. Olej se zředí diethyl etherem (4 ml) a nechá se stát a získá se dalších 233 mg produktu ve formě bílé pevné látky. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,47 (s, 9H), 1,7 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,2 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 4,2 (br s, 2H), 5,75 (m, 1H), 7,25-7,40 (m, 5H), 7,61 (s, 1H).

Krok B: Příprava 4-[4-[4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-[[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-acetyl]piperidinu

[0069] K roztoku 1,1-dimethylethyl 4-[4-(4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl)-2-thiazolyl]-1-piperidinkarboxylátu (tj. produktu z příkladu 1, krok A) (0,815 g, 1,97 mmol) v dichlormethanu (50 ml) se přidá roztok chlorovodíku v diethyl etheru (2 M, 10 ml, 20 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu a získá se gumová sraženina. Přidá se methanol, aby se rozpustila sraženina, a reakční směs se míchá další 1 hodinu. Reakční směs se koncentruje za sníženého tlaku a rozdělí se mezi ethyl acetát a nasycený vodný roztok bikarbonátu sodného, organická vrstva se suší (MgSO₄) a koncentruje se a získá se volný amin ve formě

čirého oleje (0,31 g), který stáním ztuhne. Směs výsledného volného aminu (0,31 g, 1,0 mmol), 5-methyl-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-octové kyseliny (0,208 g, 1,0 mmol), hydrochloridu 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimidu (0,25 g, 1,3 mmol), triethylaminu (150 μ l, 1,08 mmol) a katalytického množství 1-hydroxybenzotriazol hydrátu (~1 mg) v dichlormethanu (5 ml) se víří za vznik víru a udržuje se při teplotě místnosti 16 hodin. Reakční směs se zředí dichlormethanem (10 ml) a promyje se 1 N vodnou kyselinou chlorovodíkovou a nasyceným vodným roztokem bikarbonátu sodného. Organická vrstva se suší (MgSO_4) a koncentruje se za sníženého tlaku a získá se 0,47 g produktu uvedeného v názvu ve formě bílé pěny. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,8 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,9 (m, 1H), 3,3 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,98 (m, 2H), 5,75 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 7,25-7,42 (m, 5H), 7,63 (s, 1H).

[0070] Následující sloučeniny se připraví analogickými postupy ke kroku B příkladu 1:

1-[4-[4-(4,5-Dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl)-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[3-methyl-5-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-ethanon (referenční sloučenina 128); ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,7-1,9 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,84-2,92 (br t, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 4,59 (br d, 1H), 5,04 (s, 2H), 5,75 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 7,29-7,39 (m, 5H), 7,64 (s, 1H).

1-[4-[4-(4,5-Dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl)-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-ethyl-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-ethanon (referenční sloučenina 19); t.t. 128-133 °C (krystalizuje z methyl acetát/petrol ether); ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,28 (t, 3H), 1,8 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,62 (q, 2H), 2,9 (m, 1H), 3,3 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,98 (m, 2H), 5,75 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 7,25-7,42 (m, 5H), 7,63 (s, 1H).

2-[3,5-Bis(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-1-[4-[4-(4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl)-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-ethanon (referenční sloučenina 22); t.t. 130-133 °C (krystalizuje z methyl acetát/petrol ether); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,8 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 3,3 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 5,77 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,25-7,42 (m, 5H), 7,64 (s, 1H).

1-[4-[4-(2,3-Dihydrospiro[4*H*-1-benzopyran-4,5' (4'*H*)-izoxazol]-3'-yl)-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanon (referenční sloučenina 137); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,83 (m, 2H), 2,18 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,47 (d, 1H), 3,83 (d, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,97 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,67 (s, 1H).

1-[4-[4-(2,3-Dihydrospiro[4*H*-1-benzothiopyran-4,5' (4'*H*)-izoxazol]-3'-yl)-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanon (referenční sloučenina 102); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,82 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,48 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,97 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 7,06 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,65 (s, 1H).

REFERENČNÍ PŘÍKLAD 2

Příprava 1-[[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-acetyl]-4-[4-(5-fenyl-3-izoxazolyl)-2-thiazolyl]piperidinu (referenční sloučenina 2)

Krok A: Příprava monohydrochloridu 2-(4-piperidinyl)-4-thiazolkarboxaldehydu

[0071] K roztoku 1,1-dimethylethyl 4-(4-formyl-2-thiazolyl)-1-piperidinkarboxylátu (1,0 g, 3,4 mmol) v dichlormethanu (20 ml) se přidá roztok chlorovodíku v diethyl etheru (2,0 ml, 15 ml, 30

mmol). Reakční směs se míchá pod dusíkem při teplotě místnosti 2 hodiny a poté se odpaří za sníženého tlaku a získá se 1,2 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky. ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,31-2,38 (m, 2H), 2,44-2,50 (m, 2H), 3,11-3,20 (m, 2H), 3,36-3,44 (m, 1H), 3,57-3,65 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 10,01 (s, 1H).

Krok B: Příprava 4-(4-formyl-2-thiazolyl)-1-[[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]acetyl]piperidinu (též známý jako 2-[1-[2-[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]acetyl]-4-piperidiny]-4-thiazolkarboxaldehyd)

[0072] K roztoku 5-methyl-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-octové kyseliny (0,8 g, 3,8 mmol) v dichlormethanu (10 ml) se přidají oxalyl chlorid (2,4 g, 19,2 mmol) a dvě kapky *N,N*-dimethylformamidu, což vede k drobné exotermicitě. Reakční směs se poté zahřívá při refluxu 15 minut. Reakční směs se koncentruje za sníženého tlaku, zbytek se suspenduje v tetrahydrofuranu (10 ml) a působí se na něj roztokem monohydrochloridu 2-(4-piperidiny)-4-thiazolkarboxaldehydu (tj. produkt z příkladu 2, krok A) (1,1 g, 5,1 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) a následně se po kapkách přidá triethylamin (1,2 g, 11,9 mmol). Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a poté se rozdělí mezi 1 N vodnou kyselinu chlorovodíkovou a ethyl acetát. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje dalším ethyl acetátem (2 x 30 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí 1 N vodnou kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem bikarbonátu sodného a solankou. Organická vrstva se suší (MgSO_4) a odpaří se za sníženého tlaku a získá se 0,8 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě žlutého oleje. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,79-1,90 (m, 2H), 2,18-2,29 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,87-2,94 (m, 1H), 3,28-3,40 (m, 2H), 4,05-4,15 (m, 1H), 4,56-4,64 (m, 1H), 4,99-5,02 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 10,01 (s, 1H).

Krok C: Příprava 4-[4-[(hydroxyimino)methyl]-2-thiazolyl]-1-[[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]acetyl]piperidinu (též známý jako 2-[1-[2-[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazolyl-1-yl]-4-piperdiny]l]-4-thiazolkarboxaldehyd 4-oxim)

[0073] K roztoku 4-(4-formyl-2-thiazolyl)-1-[[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]acetyl]piperidinu (tj. produkt z příkladu 2, krok B) (0,8 g, 2,07 mmol) v ethyl alkoholu (15 ml) se přidá hydroxylamin (50% vodný roztok, 0,136 g, 4,1 mmol) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 10 minut. Reakční směs se koncentruje za sníženého tlaku a získá se žlutý olej, který se čistí flash sloupcovou chromatografií na silika gelu za použití 50 % ethyl acetátu v hexanech jako eluentu a získá se 0,7 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,72-1,85 (m, 2H), 2,17-2,27 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,82-2,91 (m, 1H), 3,25-3,37 (m, 2H), 4,02-4,09 (m, 1H), 4,58-4,63 (m, 1H), 4,95-5,03 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,19 (s, 1H).

Krok D: Příprava 1-[[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]acetyl]-4-[4-(5-fenyl-3-izoxazolyl)-2-thiazolyl]piperidinu

[0074] 4-[4-[(Hydroxyimino)methyl]-2-thiazolyl]-1-[[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]acetyl]piperidin (tj. produkt z příkladu 2, krok C) (0,2 g, 0,5 mmol) se suspenduje v tetrahydrofuranu (20 ml), přidá se fenylacetylen (1,1 ml, 1 mmol) a následně se během 1 hodiny po kapkách pomalu přidá vybělený roztok Clorox® (6,15 hmotn. % chlornan sodný, 10 ml). Reakční směs se rozdělí mezi nasycený vodný roztok bikarbonátu sodného a ethyl acetát. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethyl acetátem (3 x 30 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí solankou, suší se (MgSO₄) a koncentrují se za sníženého tlaku a získá se olej, který se čistí flash sloupcovou chromatografií na silika gelu za použití 10 % methanolu v ethyl acetátu jako eluentu a získá se 70 mg produktu uvedeného v názvu ve formě čirého žlutého oleje. ¹H NMR

(CDCl₃): δ 1,80-1,92 (m, 2H), 2,22-2,32 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,90-2,98 (m, 1H), 3,31-3,41 (m, 2H), 4,05-4,11 (m, 1H), 4,58-4,65 (m, 1H), 4,97-5,07 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,47-7,53 (m, 3H), 7,84 (s, 2H), 7,88 (m, 1H).

REFERENČNÍ PŘÍKLAD 3

Příprava 4-[4-(4,5-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-2-thiazolyl]-1-[[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]acetyl]piperidinu (referenční sloučenina 7)

[0075] K roztoku 4-(4-formyl-2-thiazolyl)-1-[[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]acetyl]piperidinu (tj. produkt z příkladu 2, krok B) (0,8 g, 2,017 mmol) v *tert*-butanolu (5 ml) se přidá N1-methyl-1-fenyl-1,2-ethandiamin (43,57 mg, 0,29 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti v atmosféře dusíku 30 minut a poté se přidají uhličitán draselný (107,8 mg, 0,78 mmol) a jod (43,57 mg, 0,33 mmol). Reakční směs se míchá při 70 °C 3 hodiny a poté se zalévá přidáváním nasyceného vodného roztoku sulfitu sodného, dokud barva jodu téměř nezmizí. Reakční směs se extrahuje chloroformem a organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem bikarbonátu sodného a solankou, suší se (Na₂SO₄), filtruje se a koncentruje se. Zbytek se čistí preparativní chromatografií na tenké vrstvě na silika gelu za použití směsi 94 % ethyl acetátu, 5 % methanolu a 1 % triethylaminu jako eluentu a získá se 64 mg produktu uvedeného v názvu ve formě oleje. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,72-1,87 (m, 2H), 2,15-2,28 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,86-2,92 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 3,26-3,37 (m, 2H), 3,62-4,39 (m, 2H), 4,0-4,6 (m, 2H), 4,93-5,05 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 7,30-7,41 (m, 5H), 7,88 (s, 1H).

REFERENČNÍ PŘÍKLAD 4

Příprava 4-[4-(4,5-dihydro-3-fenyl-5-izoxazolyl)-2-thiazolyl]-1-[[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]acetyl]piperidinu (referenční sloučenina 6)

Krok A: Příprava 1,1-dimethylethyl 4-(4-ethenyl-2-thiazolyl)-1-piperidinkarboxylátu

[0076] Ke studené (-50 °C) suspenzi methyltrifenylfosfonium bromidu (1,2 g, 3,3 mmol) v tetrahydrofuranu (5 ml) se přidá roztok bis(trimethyl-silyl)-amidu sodného (3,4 ml, 3,4 mmol) a směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Výsledný zakalený žlutý roztok se znovu ochladí na -30 °C a přidá se 1,1-dimethylethyl 4-(4-formyl-2-thiazolyl)-1-piperidinkarboxylát (0,5 g, 1,68 mmol). Výsledný nepatrně žlutý roztok se míchá při teplotě místnosti 3 hodiny, poté se zředí vodou a extrahuje se ethyl acetátem. Organická vrstva se promyje solankou, suší se (MgSO₄), filtruje se a čistí se sloupcovou chromatografií na silika gelu za použití 15-30 % ethyl acetátu v hexanech jako eluentu a získá se 471 mg sloučeniny uvedené v názvu ve formě bezbarvého oleje. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,47 (s, 9H), 1,68 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 5,34 (d, 1H), 6,02 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,99 (s, 1H).

Krok B: Příprava 4-(4-ethenyl-2-thiazolyl)piperidinu

[0077] K roztoku 1,1-dimethylethyl 4-(4-ethenyl-2-thiazolyl)-1-piperidinkarboxylátu (tj. produkt z příkladu 4, krok A) (471 mg, 1,6 mmol) v dichlormethanu (5 ml) se přidá roztok chlorovodíku v diethyl etheru (2,0 M, 7 ml, 14 mmol). Reakční směs se míchá pod dusíkem při teplotě místnosti 4 hodiny a poté se přidává 1 N vodný roztok hydroxidu sodného, dokud pH reakční směsi nestoupne na přibližně 10. Výsledná směs se extrahuje dichlormethanem (2 x). Organické vrstvy se spojí, promyjí se solankou, suší se (MgSO₄), filtrují se a koncentrují se za sníženého tlaku a získá se 302 mg sloučeniny uvedené v názvu ve formě oleje. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,70 (m, 2H), 1,82 (br s, 1H), 2,12 (br d, 2H), 2,76 (br t, 2H), 3,11 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 5,32 (d, 1H), 6,02 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,99 (s, 1H).

Krok C: Příprava 4-(4-ethenyl-2-thiazolyl)-1-[[5-methyl-3-(tri-fluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]acetyl]piperidinu

[0078] K roztoku 5-methyl-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-octové kyseliny (0,5 g, 2,4 mmol) v dichlormethanu (4 ml) se přidají oxalyl chlorid (0,3 ml, 3,6 mmol) a jedna kapka *N,N*-dimethylformamidu, což vede k nepatrné exotermické reakci. Reakční směs se poté zahřívá při refluxu 15 minut. Reakční směs se odpaří, výsledný zbytek se suspenduje v dichlormethanu (4 ml) a působí se na něj roztokem 4-(4-ethenyl-2-thiazolyl)piperidinu (tj. produkt z příkladu 4, krok B) (302 mg, 1,5 mmol) v dichlormethanu (2 ml) a následuje přidání triethylaminu (0,32 ml, 2,3 mmol). Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, poté se koncentruje a čistí se sloupcovou chromatografií na silika gelu za použití 30 - 40 % ethyl acetátu v hexanech jako eluentu a získá se 414 mg sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,78 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,90 (br t, 1H), 3,30 (m, 2H), 4,03 (d, 1H), 4,55 (d, 1H), 5,00 (m, 2H), 5,35 (d, 1H), 6,02 (d, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,68 (dd, 1H), 7,01 (s, 1H).

Krok D: Příprava 4-[4-(4,5-dihydro-3-fenyl-5-izoxazolyl)-2-thiazolyl]-1-[(5-methyl-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl)-acetyl]piperidinu

[0079] K roztoku benzaldehyd oximu (49 mg, 0,4 mmol) v *N,N*-dimethylformamidu (3 ml) se přidá *N*-chlorsukcinimid (54 mg, 0,4 mmol) a následně se přidají 4-(4-ethenyl-2-thiazolyl)-1-[[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl]piperidin (tj. produkt z příkladu 4, krok C) (103 mg, 0,27 mmol) a triethylamin (41 mg, 0,4 mmol). Výsledná směs se míchá při teplotě místnosti 5 hodin, poté se zředí vodou a extrahuje se dichlormethanem (2 x). Organické vrstvy se spojí, suší se (MgSO₄) a filtrují se. Filtrát se koncentruje, zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silika gelu za použití 55-70 % ethyl acetátu v hexanech jako eluentu a získá se 90 mg produktu uvedeného v názvu ve formě bílé pevné látky. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,76 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,88 (br t, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,02 (br d, 1H), 4,56 (br d, 1H),

4,99 (m, 2H), 5,84 (dd, 1H), 6,32 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,40-7,42 (m, 3H), 7,69-7,71 (m, 2H).

REFERENČNÍ PŘÍKLAD 5

Příprava 1-[4-[4-[5-(2-chlorfenyl)-4,5-dihydro-3-izoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]ethanonu (referenční sloučenina 8)

[0080] K roztoku 1-chlor-2-ethenylbenzenu (0,035 g, 0,25 mmol), triethylaminu (2,5 mg, 0,025 mmol) a Clorox® vodného roztoku chlornanu sodného (1 ml, 16,1 mmol) v dichlormethanu (5 ml) se při 0 °C během 1 hodiny po kapkách přidá 4-[4-[(hydroxyimino)methyl]-2-thiazolyl]-1-[[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]acetyl]piperidin (tj. produkt z příkladu 2, krok C) (0,10 g, 0,25 mmol) v dichlormethanu (5 ml). Reakční směs se nechá míchat 1 hodinu, poté se filtruje přes infuzóriový pomocný filtr Celite® a koncentruje se za sníženého tlaku a získá se olej, který se čistí sloupcovou chromatografií na silika gelu za použití 50 % ethyl acetátu v hexanu jako eluentu a získá se 73 mg sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pěny, která taje při 115 - 122 °C (krystalizuje z methyl acetát/petrol ether). ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,74-1,80 (m, 2H), 2,14-2,22 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,85-2,91 (m, 1H), 3,26-3,30 (m, 2H), 3,31-3,32 (m, 1H), 4,05-4,07 (m, 1H), 4,55-4,58 (m, 1H), 4,93-5,03 (q, 2H), 6,01-6,06 (m, 1H), 6,331 (s, 1H), 7,25-7,29 (m, 2H), 7,38-7,40 (m, 1H), 7,56-7,58 (m, 1H), 7,62 (s, 1H).

REFERENČNÍ PŘÍKLAD 6

Příprava 1-[4-[4-(4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl)-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]ethanthionu (referenční sloučenina 130)

[0081] Roztok 4-[4-[4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-[[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]acetyl]piperidinu (tj. produkt z příkladu 1, krok B) (235 mg, 0,47 mmol) a pentasulfidu fosforečného (104,5 mg, 0,235 mmol)

v pyridinu (5 ml) se zahřívá při refluxu 2 hodiny. Reakční směs se poté koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi dichlormethan (10 ml) a vodu (10 ml). Organická vrstva se promyje 1 N kyselinou chlorovodíkovou, vodou, nasyceným vodným roztokem bikarbonátu sodného a solankou, suší se (MgSO_4) a koncentruje se za sníženého tlaku a získá se 240 mg produktu uvedeného v názvu ve formě bílé pěny. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,80-2,00 (m, 2H), 2,20-2,28 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 3,35-3,46 (3H, m), 3,50-3,61 (m, 1H), 3,80-3,88 (m, 1H), 4,70-4,80 (m, 1H), 5,30-5,33 (m, 2H), 5,35-5,40 (m, 1H), 5,74-5,80 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 7,30-7,40 (m, 5H), 7,65 (s, 1H).

REFERENČNÍ PŘÍKLAD 7

Příprava 1-[4-[4-(4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl)-2-thiazolyl]-1-piperazinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]ethanonu (referenční sloučenina 154)

Krok A: Příprava 1,1-dimethylethyl 4-(aminothioxomethyl)-1-piperazin-karboxylátu

[0082] K roztoku thiokarbonyldiimidazolu (2,1 g, 11,8 mmol) v tetrahydrofuranu (30 ml) se při teplotě místnosti přidá 1,1-dimethylethyl 1-piperazinkarboxylát (2 g, 10,75 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny a poté se zahřívá při 55 °C další 2 hodiny. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a koncentruje se za sníženého tlaku, dokud nezůstane přibližně 20 ml tetrahydrofuranu. Na zbytek se poté působí 2 M roztokem amoniaku v methanolu (10 ml) a míchá se při teplotě místnosti 24 hodin. Reakční směs se koncentruje za sníženého tlaku, zbytek se trituruje diethyl etherem (25 ml) a získá se bílá sraženina. Sraženina se filtruje a suší se a získá se 1,5 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,39 (s, 9H), 3,32 (m, 4H), 3,73 (m, 4H), 7,49 (br s, 2H).

Krok B: Příprava 3-chlor-N-hydroxy-2-oxopropanimidoyl chloridu

[0083] K roztoku 1,3-dichloracetonu (100 g, 0,79 mol) v 2 M roztoku chlorovodíku v diethyl etheru (400 ml) se při 15 °C během 10 minut *t*-butyl dusitan (55 g, 0,534 mol). Progres reakce je monitorován ¹H NMR a získá se ~85 % konverze s ne více než 3 % bis-dusitanového vedlejšího produktu. Reakční směs se koncentruje za sníženého tlaku a získá se polopevná látka, která se poté důkladně propláchne *n*-BuCl. Výsledná pevná látka se sebere pod filtrací a získá se 77 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky. Filtrát se dále koncentruje za sníženého tlaku a získá se polopevný zbytek, který se propláchne dalším *n*-BuCl. Výsledná pevná látka se sebere pod filtrací a získá se dalších 15 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 4,96 (s, 2H), 13,76 (s, 1H).

Krok C: Příprava 2-chlor-1-(4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl)-ethanonu

[0084] Ke směsi styrenu (6,79 g, 65,3 mmol) a bikarbonátu sodného (32,1 g, prášek) v acetonitrilu (100 ml) se během 20 minut v 10 dávkách přidá 3-chlor-*N*-hydroxy-2-oxopropanimidoyl chlorid (tj. produkt z příkladu 7, krok B) (10 g, 64,1 mmol). Reakční směs se poté míchá další 1 hodinu a filtruje se. Filtrovaná pevná látka se propláchne acetonitrilem, spojené filtráty se koncentrují za sníženého tlaku a získá se olej, který se trituruje nejprve hexany a poté 1-chlorbutanem a získá se 13,6 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky. ¹H NMR (CDCl₃): δ 3,13 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 5,83 (m, 1H), 7,34-7,44 (m, 5H).

Krok D: Příprava 1,1-dimethylethyl 4-[4-(4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl)-2-thiazolyl]-1-piperazinacetátu

[0085] K roztoku 2-chlor-1-(4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl)-ethanonu (tj. produkt z příkladu 7, krok C) (0,450 g, 2,018 mmol) a 1,1-dimethylethyl 4-(amino-thioxomethyl)-1-piperazin-karboxylátu (tj. produktu z příkladu 7, krok A) (0,5 g, 2,04 mmol) v ethanolu (10 ml) se přidá triethylamin (0,204 g, 2,013

mmol) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 12 hodin. Reakční směs se koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi ethyl acetát (30 ml) a vodu (30 ml). Organická vrstva se oddělí, promyje se solankou (25 ml), suší se (Na_2SO_4) a koncentruje se za sníženého tlaku. Surový zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za použití 20 % ethyl acetátu v petrol etheru jako eluentu a získá se 700 mg sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,48 (s, 9H), 3,30 (m, 1H), 3,54 (m, 8H), 3,74 (m, 1H), 5,71 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,40-7,29 (m, 5H).

Krok E: Příprava hydrochloridu 1-[4-(4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl)-2-thiazolyl]-piperazinu

[0086] K roztoku 1,1-dimethylethyl 4-[4-(4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl)-2-thiazolyl]-1-piperazinacetátu (tj. produkt z příkladu 7, krok D) (0,7 g, 1,686 mmol) v diethyl etheru (10 ml) se při teplotě místnosti přidá 2 M roztok chlorovodíku v methanolu (10 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 8 hodin. Výsledná bílá sraženina se filtruje a suší se a získá se 500 mg sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky. ^1H NMR (CDCl_3): δ 3,21 (m, 4H), 3,27 (m, 1H), 3,68 (m, 4H), 3,79 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 7,41-7,29 (m, 6H), 9,49 (br s, 2H).

Krok F: Příprava 1-[4-[4-(4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl)-2-thiazolyl]-1-piperazinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]ethanonu

[0087] K roztoku hydrochloridu 1-[4-(4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl)-2-thiazolyl]piperazinu (tj. produkt z příkladu 7, krok E) (200 mg, 0,57 mmol) a 5-methyl-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl octové kyseliny (0,120 g, 0,57 mmol) v dichlormethanu (10 ml) se při teplotě místnosti přidají hydrochlorid 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimidu (0,110 g, 0,57 mmol), triethylamin (0,086 g, 0,85 mmol) a 1-hydroxybenzotriazol hydrát (0,020 g, 0,14 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 24 hodin. Reakční směs se zředí dichlormethanem (30

ml) a promyje se vodou (20 ml) a solankou (20 ml). Organická vrstva se suší (Na₂SO₄) a koncentruje se za sníženého tlaku. Surový zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za použití 3 % methanolu v chloroformu jako eluentu a získá se 180 mg produktu uvedeného v názvu ve formě bílé pevné látky. ¹H NMR (CDCl₃): δ 2,32 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,79-3,72 (m, 5H), 4,98 (m, 2H), 5,69 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,38-7,28 (m, 5H). Hmotnostní spektrum při 505,5 (M+1).

REFERENČNÍ PŘÍKLAD 8

Příprava 1-[4-[4-(3',4'-dihydrospiro[izoxazol-5(4H),1',(2'H)-naftalen]-3-yl)-2-thiazolyl]-1-piperidiny]-2-[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]ethanonu (referenční sloučenina 37)

Krok A: Příprava 1-(2-chloracetyl)-4-piperidinkarbonitrilu

[0088] Směs 4-piperidinkarbonitrilu (200 g, 1,80 mol) a 40 % vodného roztoku uhličitanu draselného (342 g, 0,99 mol) v dichlormethanu (1 l) se ochladí na -10 °C a během přibližně 75 minut se přidá roztok chloracetyl chloridu (210 g, 1,86 mol) v dichlormethanu (300 ml), přičemž teplota reakční směsi se udržuje na -10 až 0 °C. Po dokončení přidávání se reakční směs oddělí, horní vodná fáze se extrahuje dichlormethanem (2 x 300 ml), spojené organické fáze se koncentrují za sníženého tlaku a získá se 312 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě tekutiny, která stáním pomalu krystalizuje. Tato sloučenina je dostatečné čistoty k použití v následujících reakcích. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,8-2,1 (m, 4H), 2,95 (m, 1H), 3,5-3,8 (m, 4H), 4,08 (q, 2H).

Krok A1: Alternativní příprava 1-(2-chloracetyl)-4-piperidinkarbonitrilu

[0089] Roztok *N*-(1,1-dimethylethyl)-4-piperidinkarboxamidu (201 g, 1,0 mol) v dichlormethanu (1 l) se pod dusíkem ochladí na -5 °C a během 30 minut se po kapkách přidá chloracetyl chlorid (124 g, 1,1 mol) v 300 ml dichlormethanu, přičemž teplota reakční

směsi se udržuje na 0 až 5 °C. Poté se během 30 minut po kapkách přidá 20 % vodný roztok uhličitanu draselného (450 g, 0,65 mol), přičemž reakční teplota se udržuje mezi 0 až 5 °C. Reakční směs se míchá dalších 30 minut při 0 °C a poté se nechá zahřát na teplotu místnosti. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem (200 ml). Spojené dichlormethanové vrstvy se koncentrují za sníženého tlaku a získá se pevná látka, která se trituruje 400 ml hexanů. Kaše se filtruje, filtrační koláč se promyje 100 ml hexanů a suší se ve vakuové peci přes noc při 50 °C a získá se 185,5 g 1-(2-chloracetyl)-*N*-(1,1-dimethylethyl)-4-piperidinkarboxamidu ve formě pevné látky, která taje při 140,5 – 141,5 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,35 (s, 9H), 1,6–2,0 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 2,8 (t, 1H), 3,2 (t, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,07 (s, 2H), 4,5 (d, 1H), 5,3 (br s, 1H).

[0090] K roztoku 1-(2-chloracetyl)-*N*-(1,1-dimethylethyl)-4-piperidinkarboxamidu (26,1 g, 0,10 mol) v *N,N*-dimethylformamidu (35 ml) se během 30 minut po kapkách přidá oxychlorid fosforečný (18,8 g, 0,123 mol), přičemž teplota reakční směsi se nechá stoupnout na 37 °C. Reakční směs se zahřívá při 55 °C 1 hodinu a poté se pomalu přidá do vody (přibližně 150 g) ochlazené ledem, aby se teplota udržela na přibližně 10 °C. pH reakční směsi se upraví na 5,5 50 % vodným roztokem NaOH. Směs se extrahuje dichlormethanem (4 x 100 ml), spojený extrakt se koncentruje za sníženého tlaku a získá se 18,1 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky. Tato sloučenina je dostatečné čistoty k použití v následujících reakcích.

Krok B: Příprava 1-[2-[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl]-4-piperidinkarbonitrilu

[0091] Roztok 3-methyl-5-trifluormethylpyrazolu (9,3 g, 62 mmol) a 45% vodného roztoku hydroxidu draselného (7,79 g, 62 mmol) v *N,N*-dimethylformamidu (25 ml) se ochladí na 5 °C a přidá se 1-(2-chloracetyl)-4-piperidinkarbonitril (tj. produkt z příkladu 8,

krok A nebo A1) (11,2 g, 60 mmol). Reakční směs se míchá 8 hodin při 5 - 10 °C, poté se zředí vodou (100 ml) a filtruje se. Filtrační koláč se promyje vodou a suší se při 50 °C ve vakuové peci a získá se 15 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky obsahující 3 % svého regioizomeru, tj. 1-[2-[3-methyl-5-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl]-4-piperidinkarbonitrilu. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,88 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 3,7 (m, 4H), 5,0 (q, 2H), 6,34 (s, 1H).

Krok C: Příprava 1-[2-[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl]-4-piperidinkarbothioamidu

[0092] Plynný sirovodík se při 50 °C zavádí do roztoku 1-[2-[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl]-4-piperidinkarbonitrilu (tj. produkt z příkladu 8, krok B) (9,0 g, 30 mmol) a diethanolaminu (3,15 g, 30 mmol) v *N,N*-dimethylformamidu (15 ml) v baňce vybavené chladičem se suchým ledem. Dodávání sirovodíku se zastaví, když se reakční směs stane nasycenou sirovodíkem, jak je stanoveno kondenzací na studeném palci. Reakční směs se míchá dalších 30 minut při 50 °C. Nadbytek plynného sirovodíku zkrápí do skrubru podpovrchovým proudem dusíku a postupně se přidává voda (70 ml). Reakční směs se ochladí na 5 °C, filtruje se a promyje se vodou (2 x 30 ml). Filtrační koláč se suší při 50 °C ve vakuové peci a získá se 8,0 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky, která taje při 185 - 186 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,7 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,65 (t, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,2 (t, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,6 (d, 1H), 4,96 (d, 1H), 5,4 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 7,4 (br s, 1H), 7,5 (br s, 1H).

Krok D: Příprava 1-[4-[4-(3',4'-dihydrospiro[izoxazol-5(4*H*),1',(2'*H*)-naftalen]-3-yl)-2-thiazolyl]-1-piperidiny]-2-[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanonu

[0093] Roztok 1-[2-[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl]-4-piperidinkarbothioamidu (tj. produkt z příkladu 8,

krok C) (0,5 g, 1,5 mmol), 2-chlor-1-(3',4'-dihydrospiro-[izoxazol-5(4H),1',(2'H)-naftalen]-3-yl)ethanonu (připravený analogickou metodou k příkladu 7, krok C) (0,4 g, 1,5 mmol) a tetrabutylamonium bromidu (0,030 g, 0,10 mmol) v tetrahydrofuranu (15 ml) se míchá přes noc při teplotě místnosti a poté se zahřívá při 55 - 60 °C 3 hodiny. Reakční směs se zředí vodou a extrahuje se dichlormethanem. Extrakt se promyje solankou, suší se (MgSO₄) a koncentruje se za sníženého tlaku. Surový produkt se dále čistí kapalnou chromatografií za průměrného tlaku za použití 50 % ethyl acetátu v hexanech jako eluentu a získá se 260 mg produktu uvedeného v názvu ve formě ne zcela bílé pevné látky, která taje při 81 - 84 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,76-1,86 (m, 3H), 2,04-2,08 (m, 2H), 2,16-2,26 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,83-2,87 (m, 2H), 2,88-2,93 (m, 1H), 3,27-3,35 (m, 2H), 3,48-3,65 (m, 2H), 4,02-4,06 (m, 1H), 4,55-4,59 (m, 1H), 4,94-5,04 (q, 2H), 6,33 (s, 1H), 7,10-7,12 (m, 1H), 7,19-7,21 (m, 2H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,62 (s, 1H).

[0094] Následující sloučeniny se připraví analogickými postupy ke kroku D z příkladu 8:

1-[4-[4-(4,5-Dihydro-5-methyl-5-fenyl-3-izoxazolyl)-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]ethanon (referenční sloučenina 15); t.t. 97-100 °C (krystalizuje se z methyl acetát/petrol ether); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,74-1,80 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 2,14-2,20 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,85-2,91 (m, 1H), 3,26-3,32 (m, 2H), 3,52-3,62 (m, 2H), 4,01-4,05 (m, 1H), 4,54-4,58 (m, 1H), 4,94-5,04 (q, 2H), 6,33 (s, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,35-7,38 (m, 2H), 7,48-7,50 (m, 2H), 7,58 (s, 1H).

2-[5-Methyl-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-1-[4-[4-(3a,4,5,9b-tetrahydro-naft[2,1-d]izoxazol-3-yl)-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]ethanon (referenční sloučenina 16); t.t. 162-165 °C (krystalizuje se z methyl acetát/petrol ether); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,79-1,85 (m, 2H), 2,00-2,05 (m, 2H), 2,20-2,26

(m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,68-2,72 (m, 2H), 2,88-2,94 (m, 1H), 3,30-3,35 (m, 2H), 3,92-3,98 (m, 1H), 4,06-4,10 (m, 1H), 4,58-4,60 (m, 1H), 4,94-5,06 (m, 2H), 5,58-5,60 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,28-7,30 (m, 2H), 7,47-7,49 (m, 1H), 7,72 (s, 1H).

1-[4-[4-(2,3-Dihydrospiro[1*H*-inden-1,5'(4'*H*)-izoxazol]-3'-yl)-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanon (referenční sloučenina 44); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,77-1,84 (m, 2H), 2,17-2,25 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,61-2,68 (m, 1H), 2,90-2,96 (m, 2H), 3,12-3,20 (m, 1H), 3,31-3,35 (m, 2H), 3,54-3,75 (m, 2H), 4,04-4,10 (m, 1H), 4,56-4,60 (m, 1H), 4,94-5,04 (q, 2H), 6,34 (s, 1H), 7,28-7,30 (m, 3H), 7,37-7,38 (m, 1H), 7,64 (s, 1H).

1-[4-[4-[4,5-Dihydro-5-(4-methoxyfenyl)-3-izoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanon (referenční sloučenina 18); t.t. 119-124 °C (krystalizuje se z methyl acetát/petrol ether); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,76-1,82 (m, 2H), 2,16-2,24 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,86-2,92 (m, 1H), 3,28-3,34 (m, 2H), 3,37-3,43 (m, 1H), 3,76-3,83 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,03-4,06 (m, 1H), 4,56-4,59 (m, 1H), 4,94-5,04 (q, 2H), 5,67-5,72 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,89-6,91 (d, 2H), 7,31-7,33 (d, 2H), 7,62 (s, 1H).

REFERENČNÍ PŘÍKLAD 9

Příprava 1-[4-[4-(4,5-dihydro-5-(2-pyridinyl)-3-izoxazolyl)-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanonu (referenční sloučenina 98)

[0095] K roztoku 1-[2-[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl]-4-piperidinkarbothioamidu (tj. produkt z příkladu 8, krok C) (200 mg, 0,6 mmol) v tetrahydrofuranu (8 ml) se přidá 3-chlor-*N*-hydroxy-2-oxopropanimidoyl chlorid (tj. produkt z příkladu 7, krok B) (93 mg, 0,6 mmol) a následně tetrabutylamonium bromid (15 mg, 0,05 mmol). Reakční směs se zahřívá při 50 °C 4 hodiny. Reakční směs se ochladí a koncentruje

se za sníženého tlaku. K výslednému zbytku se přidají acetonitril (8 ml) a jemně práškový bikarbonát sodný (151 mg, 1,0 mmol), následně se přidá 2-ethenylpyridin (63 mg, 0,6 mmol) a výsledná směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakční směs se koncentruje za sníženého tlaku a čistí se flash chromatografií na koloně Varian Bond Elute SI® silika gelu (20 g) za použití 0 až 75 % ethyl acetátu v hexanech jako eluentu a získá se 80 mg produktu uvedeného v názvu ve formě žluté polopevné látky. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,47-1,62 (m, 1H), 1,70-1,85 (m, 1H), 2,01-2,18 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,82 (t, 1H), 3,20-3,42 (m, 2H), 3,73 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,98 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 5,26 (m, 2H), 5,80 (dd, 1H), 6,50 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,60 (d, 1H).

REFERENČNÍ PŘÍKLAD 10

Příprava 2-[5-chlor-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-1-[4-[4-(4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl)-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]ethanonu (referenční sloučenina 107)

Krok A: Příprava N,N-dimethyl-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-sulfonamidu

[0096] K roztoku 3-trifluormethylpyrazolu (5,0 g, 36 mmol) a triethylaminu (7,0 ml, 50 mmol) v dichlormethanu (40 ml) se přidá dimethylsulfamoyl chlorid (5,5 ml, 51 mmol) a reakční směs se zahřívá při refluxu 2 dny. Výsledná směs se ochladí na teplotu okolí a filtruje se přes polštářek silika gelu za použití dichlormethanu jako eluentu. Filtrát se poté koncentruje za sníženého tlaku a získá se jantarový zbytek. Výsledný zbytek se rozpustí v diethyl etheru. Etherový roztok se promyje vodou, suší se (MgSO₄) a koncentruje se za sníženého tlaku a získá se 8,71 g sloučeniny uvedené v názvu. ¹H NMR (CDCl₃): δ 3,01 (s, 6H), 6,65 (s, 1H), 8,03 (s, 1H).

Krok B: Příprava 5-chlor-N,N-dimethyl-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-sulfonamidu

[0097] Míchavý roztok *N,N*-dimethyl-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-sulfonamidu (tj. produkt z příkladu 10, krok A) (4,0 g, 16 mmol) v tetrahydrofuranu (25 ml) se ochladí na -78 °C a poté se na něj po kapkách působí 2 M *n*-butyllithiem v cyklohexanu (8,6 ml, 17,2 mmol). Reakční směs se míchá dalších 30 minut a poté se po kapkách přidá roztok hexachlorethanu (4,2 g, 18 mmol) v tetrahydrofuranu (15 ml). Reakční směs se míchá 1 hodinu, zahřeje se na teplotu místnosti a zalije se vodou (50 ml). Výsledný roztok se extrahuje dichlormethanem, suší se (MgSO₄) a koncentruje se za sníženého tlaku a získá se 4,38 g sloučeniny uvedené v názvu. Tato sloučenina je dostatečné čistoty k použití v následujících reakcích. ¹H NMR (CDCl₃): δ 3,15 (s, 6 H), 6,58 (s, 1 H).

Krok C: Příprava 5-chlor-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazolu

[0098] Roztok 5-chlor-*N,N*-dimethyl-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-sulfonamidu (tj. produkt z příkladu 10, krok B) (4,38 g, 15,8 mmol) a kyseliny trifluoroctové (2,7 ml, 35 mmol) se míchá při 0 °C 1,5 hodiny. Reakční směs se zředí vodou (15 ml) a přidá se uhličitan sodný, aby pH stoupla na 12. Roztok se extrahuje diethyl etherem, suší se (MgSO₄) a koncentruje se za sníženého tlaku a získá se 2,1 g sloučeniny uvedené v názvu. Tato sloučenina je dostatečné čistoty k použití v následujících reakcích. ¹H NMR (CDCl₃): δ 6,57 (m, 1 H).

Krok D: Příprava ethyl 5-chlor-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-acetátu

[0099] K suspenzi 5-chlor-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazolu (tj. produkt z příkladu 10, krok C) (2,1 g, 12,3 mmol) a uhličitanu draselného (3,6 g, 26,0 mmol) v 20 ml *N,N*-dimethylformamidu se přidá ethyl bromacetát (2,1 ml, 18,8 mmol) a výsledná směs se míchá při teplotě místnosti 12 hodin. Výsledná směs se zředí ethyl acetátem, promyje se vodou a suší se (MgSO₄). Reakční směs se koncentruje za sníženého tlaku a dále se čistí kapalnou chromatografií o průměrném tlaku za použití 0 - 50% ethyl

acetátu v hexanech jako eluentu a získá se 940 mg sloučeniny uvedené v názvu ve formě oleje. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,29 (m, 3 H), 4,27 (q, 2 H), 4,96 (m, 2 H), 6,55 (s, 1 H).

Krok D1: Alternativní příprava ethyl 5-chlor-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-acetátu

[0100] K roztoku chloridu hlinitého (3,0 g, 22,5 mmol) v dichlormethanu (100 ml) se po kapkách přidá roztok trifluoracetyl chloridu (3 g, 22,6 mmol) v dichlormethanu (5 ml), přičemž teplota reakční směsi se udržuje pod -30 °C. Reakční směs se míchá 15 minut při -50 °C. K reakční směsi se poté během 2 hodin po kapkách přidá roztok vinyliden chloridu (2,2 g, 22,7 mmol) v dichlormethanu (10 ml). Reakční směs se míchá další 2 hodiny při -50 °C a poté se postupně zahřeje na teplotu místnosti. Reakční směs se zředí vodou a vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem. Organické vrstvy se spojí, suší se (MgSO_4) a koncentrují se za sníženého tlaku a získá se 4,4-dichlor-1,1,1-trifluor-3-buten-2-on ve formě oleje, který se použije pro další krok bez dalšího čištění.

^1H NMR (CDCl_3): δ 5,30 (s, 1H).

^{19}F NMR (CDCl_3): δ -63,6.

[0101] Ke směsi hydrochloridu ethyl hydrazinoacetátu (2,8 g, 18,1 mmol) a triethylaminu (9,2 g, 91 mmol) v roztoku ethanolu (20 ml) a *N,N*-dimethylformamidu (1 ml) se po kapkách přidá roztok surového 4,4-dichlor-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onu v dichlormethanu (20 ml), přičemž teplota reakční směsi se udržuje pod 10 °C. Po míchání další 2 hodiny při teplotě pod 10 °C se reakční směs koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se zředí diethyl etherem a směs se filtruje. Výsledný filtrát se koncentruje a získá se 4,34 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky. Tato sloučenina je dostatečné čistoty k použití v následujících reakcích.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,29 (t, 3H), 4,27 (q, 2H), 4,97 (s, 1H), 6,55 (s, 1H).

^{19}F NMR (CDCl_3) δ -63,4.

Krok E: Příprava 5-chlor-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-octové kyseliny

[0102] Na roztok ethyl 5-chlor-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-acetátu (tj. produkt z příkladu 10, krok D nebo D1) (218 mg, 0,85 mmol) v tetrahydrofuranu (1 ml) se působí 50 hmotn. % vodným roztokem hydroxidu sodného (0,2 ml) ve vodě (0,6 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 4 hodiny. Na reakční směs se působí koncentrovanou vodnou kyselinou chlorovodíkovou, aby pH kleslo na 1, a poté se extrahuje ethyl acetátem. Extrakt se suší (MgSO_4) a koncentruje se za sníženého tlaku a získá se 140 mg sloučeniny uvedené v názvu. Tato sloučenina je dostatečné čistoty k použití v následujících reakcích. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 5,41 (s, 2H), 7,09 (s, 1H).

Krok F: Příprava 2-[5-chlor-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-1-[4-[4-(4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl)-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]ethanonu

[0103] K roztoku 1,1-dimethylethyl 4-[4-(4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl)-2-thiazolyl]-1-piperidinkarboxylátu (tj. produkt z příkladu 1, krok A) (1,026 g, 2,48 mmol) v ethanolu (10 ml) se přidá 2 M roztok chlorovodíku v diethyl etheru (4,2 ml, 12,6 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakční směs se poté zahřívá při 60 °C 2 hodiny. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a koncentruje se za sníženého tlaku a získá se 0,710 g hydrochloridu 4-[4-(4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl)-2-thiazolyl]-1-piperidinu ve formě bílé pevné látky.

[0104] K 5-chlor-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-octové kyselině (tj. produkt z příkladu 10, krok E) (0,14 g, 0,61 mmol) v dichlormethanu (5 ml) se při teplotě místnosti přidá *N,N*-dimethylformamid (1 kapka) a následně oxalyl chlorid (0,07 ml,

0,80 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu a poté se koncentruje za sníženého tlaku. Výsledný surový 5-chlor-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-acetyl chlorid se sebere v 5 ml dichlormethanu a výsledný roztok se při 0 °C po kapkách přidá ke směsi hydrochloridu 4-[4-(4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl)-2-thiazolyl]-1-piperidinu (0,20 g, 0,57 mmol), připraveného výše, a triethylaminu (0,40 ml, 2,85 mmol) v 10 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a poté se zředí 1 N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové. Organická vrstva se oddělí, promyje se vodou, suší se (MgSO₄), koncentruje se za sníženého tlaku a čistí se kapalnou chromatografií za průměrného tlaku za použití ethylacetátu v hexanech jako eluentu a získá se 40 mg produktu uvedeného v názvu ve formě pevné látky, která taje při 128 - 131 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,81 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 5,08 (m, 2H), 5,75 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 7,25-7,42 (m, 5H), 7,63 (s, 1H).

REFERENČNÍ PŘÍKLAD 11

Příprava 2-[5-brom-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-1-[4-[4-(4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl)-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]ethanonu (referenční sloučenina 126)

Krok A: Příprava 5-brom-*N,N*-dimethyl-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-sulfonamidu

[0105] Míchaný roztok *N,N*-dimethyl-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-sulfonamidu (tj. produkt z příkladu 10, krok A) (4,25 g, 17,5 mmol) v tetrahydrofuranu (50 ml) se ochladí na -78 °C a poté se po kapkách přidá 2 M *n*-butyllithium v cyklohexanu (10,0 ml, 20,0 mmol). Reakční směs se míchá dalších 30 minut a poté se po kapkách přidá brom (1,0 ml, 3,1 g, 18,7 mmol). Reakční směs se míchá 10 minut, zahřeje se na teplotu místnosti a zalije se solankou (50 ml). Výsledná směs se extrahuje diethyl etherem, extrakt se suší (MgSO₄) a koncentruje se za sníženého tlaku a

získá se 6,77 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle žlutého oleje. Tato sloučenina je dostateční čistoty k použití v následujících reakcích. ^1H NMR (CDCl_3): δ 3,15 (s, 6H), 6,69 (s, 1H).

Krok B: Příprava 5-brom-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazolu

[0106] Roztok 5-brom-*N,N*-dimethyl-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-sulfonamidu (tj. produkt z příkladu 11, krok A) (4,50 g, 14,0 mmol) a trifluoroctové kyseliny (2,0 ml, 26 mmol) se míchá při 25 °C 4 hodiny. Reakční směs se zředí vodou (20 ml) a přidá se hydroxid sodný, aby pH stouplo na 12. Roztok se extrahuje chloroformem, suší se (MgSO_4) a koncentruje se za sníženého tlaku a získá se 2,74 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle žlutého oleje. Tato sloučenina je dostatečné čistoty k použití v následujících reakcích. ^1H NMR (CDCl_3): δ 6,63 (m, 1H).

Krok C: Příprava ethyl 5-brom-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-acetátu

[0107] Na suspenzi 5-brom-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazolu (tj. produkt z příkladu 11, krok B) (2,73 g, 12,7 mmol) a uhličitanu draselného (2,0 g, 14,5 mmol) v *N,N*-dimethylformamidu (20 ml) se působí ethyl jodacetátem (3,0 ml, 25,3 mmol) a výsledná směs se míchá při 95 °C 3 hodiny. Výsledná směs se zředí ethyl acetátem, promyje se vodou a suší se (MgSO_4). Reakční směs se koncentruje za sníženého tlaku a dále se čistí kapalnou chromatografií za průměrného tlaku za použití 0 - 50% ethyl acetátu v hexanech jako eluentu a získá se 2,84 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě hnědého oleje. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,29 (m, 3H), 4,26 (q, 2H), 5,00 (m, 2H), 6,64 (s, 1H).

Krok D: Příprava 5-brom-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-octové kyseliny

[0108] Na roztok 5-brom-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-acetátu (tj. produkt z příkladu 11, krok C) (2,84 g, 9,4 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) se působí 50 hmotn. % vodným roztokem

hydroxidu sodného (1,0 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. Na reakční směs se působí koncentrovanou vodnou kyselinou chlorovodíkovou, aby pH kleslo na 1, a poté se extrahuje ethyl acetátem. Extrakt se suší (MgSO_4) a koncentruje se za sníženého tlaku a získá se 2,26 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle hnědé pevné látky. Rekrystalizací z 1-chlorbutanu (20 ml) se získá 0,68 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě lesklých světle růžových plátů. ^1H NMR (CDCl_3): δ 5,08 (s, 2H), 6,65 (s, 1H).

Krok E: Příprava 2-[5-brom-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-1-[4-[4-(4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl)-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]ethanonu

[0109] K roztoku 5-brom-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-octové kyseliny (tj. produkt z příkladu 11, krok D) (0,12 g, 0,61 mmol) v dichlormethanu (5 ml) se přidá *N,N*-dimethylformamid (1 kapka) a následně oxalyl chlorid (0,25 ml, 2,86 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu a poté se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek obsahující surový chlorid kyseliny se sebere v dichlormethanu (5 ml) a roztok se při 0 °C po kapkách přidá ke směsi hydrochloridu 4-[4-(4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl)-2-thiazolyl]-1-piperidinu (tj. produkt z příkladu 10, krok F) (0,15 g, 0,43 mmol) a triethylaminu (0,25 ml, 1,8 mmol) v dichlormethanu (5 ml). Reakční směs se nechá zahřát na teplotu místnosti a poté se míchá při teplotě místnosti. Směs se poté rozdělí mezi 1,0 N vodný roztok kyseliny chlorovodíkové a dichlormethan. Organická vrstva se promyje vodou, suší se (MgSO_4), koncentruje se za sníženého tlaku a čistí se kapalnou chromatografií za průměrného tlaku za použití ethyl acetátu v hexanech jako eluentu a získá se 90 mg produktu uvedeného v názvu ve formě amorfnní pevné látky. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,84 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 5,11 (m, 2H), 5,75 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,25-7,42 (m, 5H), 7,66 (s, 1H).

REFERENČNÍ PŘÍKLAD 12

Příprava 1-[4-[4-[(5*R*)-4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanonu (referenční sloučenina 3)

Krok A: Příprava 4,5-dihydro-*N,N*-dimethyl-5-fenyl-3-izoxazol-karboxamidu

[0110] K roztoku 2-(dimethylamino)-*N*-hydroxy-2-oxoethanimidoyl chloridu (připravený v souladu s postupem z E. Raleigh, U.S. Patent 3,557,089) (6,0 g, 40 mmol) a styrenu (6,0 g, 60 mmol) v toluenu (15 ml) se během 1 hodiny přidá roztok hydrogenuhličitanu draselného (5,0 g, 50 mmol) ve vodě (25 ml), přičemž reakční teplota se udržuje mezi 7 a 10 °C. Reakční směs se zředí 10 ml toluenu a míchá se dalších 10 minut. Organická vrstva se oddělí a promyje se vodou. Organická vrstva se koncentruje za sníženého tlaku, dokud nezůstane žádný styren, a získá se 8,7 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle žlutého oleje. Tato sloučenina je dostatečné čistoty k použití v následujících reakcích. ¹H NMR (CDCl₃): δ 3,08 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,35 (dd, 1H), 3,71 (dd, 1H), 5,65 (dd, 1H), 7,35 (m, 5H).

Krok B: Příprava 4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolkarboxylové kyseliny

[0111] K roztoku 4,5-dihydro-*N,N*-dimethyl-5-fenyl-3-izoxazol-karboxamidu (tj. produkt z příkladu 12, krok A) (60,0 g, 275 mmol) v methanolu (300 ml) se během 30 minut po kapkách přidá vodný roztok hydroxidu sodného (44 g 50 hmotn. % vodného NaOH v 50 ml vody), přičemž teplota reakční směsi se udržuje na 45 °C. Reakční směs se nechá ochladit na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Výsledná směs se koncentruje za sníženého tlaku a působí se na ni 200 ml vody. pH reakční směsi se upraví za použití koncentrované kyseliny chlorovodíkové na přibližně 1,0. Surový produkt se extrahuje do ethyl acetátu (200 ml). Ethyl acetátový roztok se koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se

trituruje hexany. Výsledná sraženina se filtruje, promyje se hexany (2 x 20 ml) a suší se ve vakuu a získá se 46,5 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky. ^1H NMR (CDCl_3): δ 3,25 (dd, 1H), 3,75 (dd, 1H), 5,85 (dd, 1H), 7,35 (m, 5H), 8,1 (br s, 1H).

Krok C: Příprava cinchoninové soli (5R)-4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolkarboxylové kyseliny

[0112] Směs racemické 4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolkarboxylové kyseliny (tj. produktu z příkladu 12, krok B) (9,5 g, 50 mmol) v methanolu (70 ml) se zahřeje na 55 °C a během 20 minut se přidá cinchonin (obsahující přibližně 15% dihydrocinchoninu, 14,5 g, 50 mmol), přičemž teplota reakční směsi se udržuje mezi 53 a 57 °C. Reakční směs se během 60 minut nechá ochladit na teplotu místnosti a poté se během 30 minut po kapkách přidá voda (35 ml). Výsledná kaše se ochladí na 10 °C a filtruje se. Filtrační koláč se promyje dvakrát 10 ml 25 % methanolu ve vodě a suší se na vzduchu a získá se 8,52 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky. Diastereomerní poměr produktu je stanoven za použití analýzy chirální vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC) na Daicel Chiralcel® OD HPLC koloně na přibližně 99:1. ^1H NMR (CDCl_3): δ 3,25 (dd, 1H), 3,75 (dd, 1H), 5,85 (dd, 1H), 7,35 (m, 5H), 8,1 (br s, 1H).

Krok D: Příprava (5R)-4,5-dihydro-N,N-dimethyl-5-fenyl-3-izoxazol-karboxamidu

[0113] Cinchoninová sůl (5R)-4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolkarboxylové kyseliny (tj. produkt z příkladu 12, krok C) (98% diastereomerní nadbytek, 16,5 g, 34,3 mmol) zkašovití ve směsi 1 N kyseliny chlorovodíkové (90 ml), cyklohexanu (100 ml) a ethyl acetátu (40 ml). Poté, co se všechny pevné látky rozpustí, se fáze oddělí, organická vrstva se promyje solankou (20 ml) a koncentruje se za sníženého tlaku a získá se 5,6 g bílé pevné látky. K roztoku výsledné volné kyseliny (5,0 g, 26,2 mmol) v ethyl acetátu (100 ml) se při teplotě místnosti přidá N,N-

dimethylformamid (1 kapka) a následně thionyl chlorid (4,25 g, 35,7 mmol). Reakční směs se poté zahřívá při refluxu 3 hodiny. Výsledná směs se ochladí a koncentruje se za sníženého tlaku. Zbytek obsahující surový chlorid kyseliny se rozpustí v ethyl acetátu (25 ml) a tento roztok se po dávkách přidá k předem ochlazené (5 °C) směsi dimethylaminu v tetrahydrofuranu (29 ml 2,0 M roztoku), přičemž teplota směsi se udržuje na 5 - 10 °C. Po dokončení přidávání se reakční směs koncentruje za sníženého tlaku a zředí se vodou (50 ml). Výsledná sraženina se filtruje, promyje se vodou a suší se sáním přes noc a získá se 4,1 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle nahnědlé pevné látky, která taje při 59 - 61 °C. Tato sloučenina je dostatečné čistoty k použití v následujících reakcích.

Krok E: Příprava 2-brom-1-[(5R)-4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl]ethanonu

[0114] Roztok (5R)-4,5-dihydro-*N,N*-dimethyl-5-fenyl-3-izoxazol-karboxamidu (tj. produkt z příkladu 12, krok D) (3,5 g, 16,0 mmol) ve směsi tetrahydrofuranu (5 ml) a toluenu (10 ml) se ochladí na -15 °C a během 1 hodiny se při -15 °C přidá methyl magnesium bromid (3,0 M roztok v tetrahydrofuranu, 8,8 ml, 26,4 mmol). Reakční směs se poté vlije do směsi 20 g koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 80 g ledu a organická fáze se oddělí. Vodná fáze se extrahuje ethyl acetátem (100 ml), spojený extrakt se promyje solankou (40 ml) a koncentruje se za sníženého tlaku a získá se 3,2 g 1-[(5R)-4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl]ethanonu. ¹H NMR (CDCl₃): δ 2,55 (s, 3H), 3,17 (dd, 1H), 3,54 (dd, 1H), 5,75 (dd, 1H), 7,35 (m, 5H).

[0115] 1-[(SR)-4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl]ethanon (3,2 g, 16,7 mmol) se rozpustí v 1,2-dichlorethanu (15 ml) a během 30 minut se přidá roztok bromu (2,13 g, 13,3 mmol) v dichlorethanu (5 ml), přičemž teplota reakční směsi se udržuje na přibližně 30 °C. Reakční směs se zředí vodou (10 ml), organická vrstva se koncentruje za sníženého tlaku a čistí se kapalnou

chromatografií za průměrného tlaku za použití 35 % dichlormethanu v hexanech jako eluentu a získá se 2,6 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky, která taje při 31 - 33 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 3,20 (dd, 1H), 3,60 (dd, 1H), 4,49 (s, 2H), 5,80 (dd, 1H), 7,35 (m, 5H).

Krok E1: Příprava 2-brom-1-(4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl)-ethanonu (racemát)

[0116] K roztoku 4,5-dihydro-*N,N* dimethyl-5-fenyl-3-izoxazol-karboxamidu (tj. produkt z příkladu 12, krok A) (17 g, 78,0 mmol) ve směsi tetrahydrofuranu (20 ml) a toluenu (80 ml) se během 1 hodiny přidá methyl magnesium bromid (3,0 M roztok v tetrahydrofuranu, 28 ml, 84 mmol), přičemž reakční teplota se udržuje mezi -10 a -15 °C. Reakční směs se vlije do směsi koncentrované kyseliny chlorovodíkové (20 g) a ledu (80 g) a organická fáze se oddělí. Vodná fáze se extrahuje ethyl acetátem (100 ml), spojené organické extrakty se promyjí solankou (40 ml) a koncentrují se za sníženého tlaku a získá se 14,4 g 1-(4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl)ethanonu ve formě světle žlutého oleje. ¹H NMR (CDCl₃): δ 2,55 (s, 3H), 3,17 (dd, 1H), 3,54 (dd, 1H), 5,75 (dd, 1H), 7,35 (m, 5H).

[0117] 1-(4,5-Dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl)ethanon (11,5 g, 60 mmol) se rozpustí v ethyl acetátu (45 ml) a během 30 minut se přidá roztok bromu (9,6 g, 60,0 mmol) v ethyl acetátu (30 ml), přičemž teplota reakční směsi se udržuje na přibližně 30 °C. Po 1 hodině se reakční směs zředí vodou (10 ml), organická vrstva se koncentruje za sníženého tlaku a získá se 16,7 g načervenalého oleje obsahujícího přibližně 10 % výchozího methyl ketonu a ~10 % odbromovaného ketonu. ¹H NMR (CDCl₃) δ 3,20 (dd, 1H), 3,60 (dd, 1H), 4,49 (s, 2H), 5,80 (dd, 1H), 7,35 (m, 5H).

Krok F: Příprava 1-[4-[4-[(5*R*)-4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanonu

[0118] Směs 1-[2-[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl]-4-piperidin-karbothioamidu (tj. produkt z příkladu 8, krok C) (1,7 g, 5,0 mmol) a 2-brom-1-[(5*R*)-4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl]ethanonu (tj. produkt z příkladu 12, krok E) (1,35 g, 5 mmol) v ethanolu (15 ml) se 30 minut zahřívá při 50 °C. Reakční směs se zředí vodou a extrahuje se dichlormethanem. Extrakt se promyje solankou, suší se (MgSO₄) a koncentruje se za sníženého tlaku a získá se produkt uvedený v názvu ve formě bledě žluté gumy. Analýza vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií (HPLC) vykazuje, že produkt uvedený v názvu je přibližně 95 % čistoty a obsahuje (*R*)-enantiomer v přibližně 98 % enantiomerním nadbytku. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,8 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,9 (m, 1H), 3,3 (m, 2H), 3,42 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 5,0 (q, 2H), 5,78 (dd, 1H), 6,35 (s, 1H), 7,4 (m, 5H), 7,62 (s, 1H).

REFERENČNÍ PŘÍKLAD 13

Příprava 1-[4-[4-(4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl)-2-thiazolyl]-3,6-dihydro-1(2*H*)-pyridinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanonu (referenční sloučenina 217)

Krok A: Příprava 4-[4-(4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl)-2-thiazolyl]pyridinu

[0119] K roztoku thioizonikotinamidu (0,5 g, 3,6 mmol) v 1-methyl-2-pyrrolidinonu (25 ml) se při teplotě místnosti přidá 2-chlor-1-(4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl)ethanon (0,807 g, 3,6 mmol). Reakční směs se poté zahřívá při 100 °C 3 hodiny. Reakční směs se poté ochladí na teplotu místnosti, zalije se vodou (100 ml) a extrahuje se ethyl acetátem (50 ml x 2). Reakční směs se zředí vodou (50 ml) a solankou (50 ml), organická vrstva se koncentruje za sníženého tlaku a čistí se kapalnou chromatografií za průměrného tlaku za použití 2 % methanolu v chloroformu jako eluentu a získá se 0,7 g sloučenina uvedené v názvu ve formě hnědé pevné látky. ¹H NMR (CDCl₃): δ 3,5 (m,

1H), 3,9 (m, 1H), 5,8 (m, 1H), 7,35 (m, 5H), 8,16 (s, 1H), 8,3 (d, 2H), 8,8 (d, 2H).

Krok B: Příprava 4-[4-(4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl)-2-thiazolyl]-1,2,3,6-tetrahydro-1-(fenylmethyl)pyridinu

[0120] K roztoku 4-[4-(4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl)-2-thiazolyl]pyridinu (tj. produkt z příkladu 13, krok A) (0,60 g, 1,95 mmol) v toluenu (10 ml) se přidá benzyl bromid (0,670 g, 3,90 mmol) a reakční směs se zahřívá při 100 °C 12 hodin. Reakční směs se poté ochladí na teplotu místnosti. Vysrážená pevná látka se filtruje a suší se. Pevná látka se rozpustí v methanolu (10 ml) a po dávkách se přidá borohydrid sodný (0,072 g, 1,95 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny, zředí se vodou (50 ml), neutralizuje se 1,5 N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se ethyl acetátem (50 ml). Organická vrstva se oddělí, promyje se solankou (25 ml) a koncentruje se za sníženého tlaku. Zbytek se čistí kapalnou chromatografií za průměrného tlaku za použití 3 % methanolu v chloroformu jako eluentu a získá se 0,4 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky. ¹H NMR (CDCl₃): δ 3,03-3,1 (m, 2H), 3,4-3,6 (m, 4H), 3,8-4,0 (m, 2H), 4,25-4,32 (m, 2H), 5,76-5,79 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 7,34-7,48 (m, 10H), 7,72 (s, 1H).

Krok C: Příprava hydrochloridu 4-[4-(4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl)-2-thiazolyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridinu

[0121] K roztoku 4-[4-(4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl)-2-thiazolyl]-1,2,3,6-tetrahydro-1-(fenylmethyl)pyridinu (tj. produkt z příkladu 13, krok B) (0,400 g, 0,99 mmol) v dichlorethanu (10 ml) se přidá 1-chlorethyl chlorformiát (0,286 g, 1,99 mmol) a reakční směs se zahřívá při 80 °C 5 hodin. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a koncentruje se za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá methanol (10 ml) a výsledná směs se zahřívá při 60 °C 1 hodinu, ochladí se na teplotu místnosti a koncentruje se za sníženého tlaku. Zbytek se trituruje 50 % petrol etherem v ethyl acetátu, utvořená pevná látka se filtruje

a suší se a získá se 0,25 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2,50-2,55 (m, 2H), 3,31-3,39 (m, 3H), 3,86-3,91 (m, 3H), 5,73-5,78 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,34-7,39 (m, 5H), 7,68 (s, 1H), 9,47 (s, 2H).

Krok D: Příprava 1-[4-[4-(4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl)-2-thiazolyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]ethanonu

[0122] K roztoku hydrochloridu 4-[4-(-4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl)-2-thiazolyl]-1,2,3,6 tetrahydropyridinu (tj. produkt z příkladu 13, krok C) (0,250 g, 0,720 mmol) a 5-methyl-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-octové kyseliny (0,150 g, 0,720 mmol) v dichlormethanu (10 ml) se při teplotě místnosti přidají *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylkarbodiimid (0,138 g, 0,720 mmol), 1-hydroxybenzotriazol (0,024 g, 0,177 mmol) a triethylamin (0,145 g, 1,44 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 24 hodin. Reakční směs se zředí dichlormethanem (30 ml) a promyje se vodou (20 ml) a solankou (20 ml). Organická vrstva se oddělí, promyje se vodou, suší se (Na_2SO_4), koncentruje se za sníženého tlaku a čistí se kapalnou chromatografií za průměrného tlaku za použití 3 % methanolu v chloroformu jako eluentu a získá se 200 mg produktu uvedeného v názvu ve formě bílé pevné látky. ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,3 (s, 3H), 2,71-2,75 (m, 2H), 3,42-3,46 (m, 1H), 3,74-3,88 (m, 3H), 4,24-4,27 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 5,71-5,76 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,3-7,38 (m, 5H), 7,64 (s, 1H).

REFERENČNÍ PŘÍKLAD 14

Příprava 1-[4-[4-[(5R)-4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-*N*-[2,5-dimethylfenyl]karboxamidu (referenční sloučenina 343)

Krok A: Příprava 4-kyano-*N*-(2,5-dimethylfenyl)piperidin-karboxamidu

[0123] Roztok 4-kyanopiperidinu (11,0 g, 100 mmol) v diethyl etheru (350 ml) se ochladí na 0 °C lázní led-voda. K reakční směsi se během 30 minut přidá 2,5-dimethylfenyl izokyanát (14,7 g, 100 mmol) v diethyl etheru (50 ml) a získá se hustá sraženina. Reakční směs se zahřeje na teplotu místnosti, výsledné pevné látky se filtrují, promyjí se diethyl etherem a suší se na vzduchu a získá se 25,3 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílého prášku, který taje při 187 - 190 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,95 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 6,10 (br s, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,37 (m, 1H).

Krok B: Příprava N-(2,5-dimethylfenyl)-4-thiokarbamoylpiperidin-karboxamidu

[0124] Směs 4-kyano-N-(2,5-dimethylfenyl)piperidinkarboxamidu (tj. produkt z příkladu 14, krok A) (12,75 g, 49,6 mmol), hydrátu hydrosulfidu sodného (11,1 g, 150 mmol) a hydrochloridu diethylaminu (10,9 g, 100 mmol) v N,N-dimethylformamidu (50 ml) se míchá při teplotě místnosti 3 dny. Výsledná hustá zelená suspenze se po kapkách přidá do ledové vody (600 ml). Výsledná pevná látka se filtruje, promyje se vodou a suší se na vzduchu a získá se 12,5 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě nahnědlé pevné látky, která se rozkládá při 155-156 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,67 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,75 (m, 3H), 4,15 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,95 (br s, 1H), 9,15 (br s, 1H), 9,22 (br s, 1H).

Krok C: Příprava 1-[4-[4-[(5R)-4,5-dihydro-5-fenyl-3-izoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-N-[2,5-dimethylfenyl]karboxamidu

[0125] Směs N-(2,5-dimethylfenyl)-4-thiokarbamoylpiperidin karboxamidu (tj. produkt z příkladu 14, krok B) (291 mg, 1,0 mmol) a 409 (tj. produkt z příkladu 12, krok E) (268 mg, 1,0 mmol) v acetonu (10 ml) se víří 16 hodin a poté se 1 hodinu zahřívá při 45 °C. Reakční směs se nechá ochladit na teplotu

místnosti, působí se na ni pevným bikarbonátem sodným (168 mg, 2,0 mmol) a míchá se 1 hodinu. Reakční směs se poté koncentruje za sníženého tlaku, zředí se ethyl acetátem, promyje se vodou a solankou, suší se (MgSO_4) a koncentruje se za sníženého tlaku a získá se produkt uvedený v názvu ve formě bledě žluté pěny. Vzorek se rozpustí v methyl acetátu (2 ml) a nechá se odstát při teplotě místnosti a poté při 0 °C a získá se 220 mg bezbarvých krystalů, které tají při 120 - 125 °C. Druhá příprava se krystalizuje z methanolu a získají se velké hranoly, které tají při 121 - 124 °C. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,85 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,42 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 4,15 (m, 2H), 5,78 (dd, 1H), 6,12 (br s, 1H), 6,82 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,2 - 7,4 (m, 5H), 7,46 (m, 1H), 7,62 (s, 1H).

REFERENČNÍ PŘÍKLAD 15

Příprava 2-(3,5-dibrom-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-1-[4-[4-[5-(2,6-difluorfenyl)-4,5-dihydro-3-izoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]ethanonu (referenční sloučenina 409)

Krok A: Příprava 3,5-dibrom-1H-1,2,4-triazolu

[0126] K roztoku 13,8 g (200 mmol) 1,2,4-triazolu ve směsi vody (150 ml) a dichlormethanu (20 ml) se během 30 minut současně přidají hydroxid sodný (48 g 50 % vodného roztoku, 600 mmol) ve vodě (50 ml) a brom (65,0 g, 406 mmol) v dichlormethanu (20 ml), ochlazené ledovou lázní. Reakční směs se nechá zahřát na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Výsledná hustá bílá suspenze se okyselí 6 N kyselinou chlorovodíkovou (40 ml, 240 mmol) za chlazení v ledové lázni a míchání pokračuje 1 hodinu. Reakční směs se filtruje v Buchnerově nálevce, sebraná pevná látka se suší na vzduchu 5 dní a získá se 41,92 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě čisté bílé pevné látky, která taje při 213 - 217 °C.

Krok B: Příprava 3,5-dibrom-1H-1,2,4-triazol-1-octové kyseliny

[0127] Na roztok 3,5-dibrom-1*H*-1,2,4-triazolu (tj. produkt z příkladu 15, krok A) (4,54 g, 20,0 mmol) v acetonitrilu (20 ml) se působí uhličitanem draselným (5,0 g) a ethyl bromacetátem (4,52 g, 27,0 mmol). Reakční směs se zahřívá při refluxu 4 hodiny a poté se ochladí na teplotu místnosti. Reakční směs se zředí ethyl acetátem (150 ml), filtruje se, promyje se vodou, 1 N kyselinou chlorovodíkovou a nasyceným vodným bikarbonátem sodným a suší se (MgSO₄). Výsledná směs se filtruje a koncentruje se za sníženého tlaku a získá se 6,19 g esterové sloučeniny ve formě bledě žlutého oleje. Na esterovou sloučeninu v tetrahydrofuranu (40 ml) se působí 2 N vodným hydroxidem sodným (20 ml) a míchá se 3 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se ochladí v ledové lázni a okyselí se 6 N kyselinou chlorovodíkovou (10 ml). Výsledná směs se extrahuje etherem (200 ml), oddělená organická vrstva se promyje nasyceným vodným chloridem sodným, suší se (MgSO₄), filtruje se a koncentruje se a získá se 6,38 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bledě žlutého oleje. Surový produkt se trituruje horkým *n*-butyl chloridem (100 ml). Směs se ochladí na teplotu místnosti a filtruje se a získá se 3,77 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky, která taje při 147 - 152 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 5,00 (s, 2 H).

Krok C: Příprava 2-(3,5-dibrom-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1-[4-[4-[5-(2,6-difluorfenyl)-4,5-dihydro-3-izoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]ethanonu

[0128] Směs 3,5-dibrom-1*H*-1,2,4-triazol-1-octové kyseliny (tj. produkt z příkladu 15, krok B) (430 mg, 1,51 mmol) v thionyl chloridu (10 ml) se zahřívá při refluxu 1 hodinu. Reakční směs se poté ochladí na teplotu místnosti a koncentruje se za sníženého tlaku. Výsledný surový chlorid kyseliny se rozpustí v dichlormethanu (5 ml) a přidá se k roztoku hydrochloridu 4-[4-[4,5-dihydro-5-(2,6-difluorfenyl)-3-izoxazolyl]-2-thiazolyl]-piperidinu (připravený analogickou metodou k příkladu 10, krok

F) (585 mg, 1,52 mmol) a triethylaminu (1 ml) v dichlormethanu (10 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny, zředí se dichlormethanem, promyje se 1 N kyselinou chlorovodíkovou a vodným chloridem sodným a suší se (MgSO₄). Reakční směs se koncentruje za sníženého tlaku a dále se čistí kapalnou chromatografií za průměrného tlaku a získá se 338 mg produktu uvedeného v názvu ve formě bílé pevné látky, která taje při 185 - 189 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,90 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,81 (m, 2H), 4,57 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 6,09 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,68 (s, 1H).

REFERENČNÍ PŘÍKLAD 16

Příprava 2-(3,5-dichlor-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1-[4-[4-[5-(2,6-difluorfenyl)-4,5-dihydro-3-izoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]ethanonu (referenční sloučenina 410)

Krok A: Příprava 3,5-dichlor-1*H*-1,2,4-triazolu

[0129] K roztoku koncentrované vodné kyseliny chlorovodíkové (50 ml) v ledu (50 ml) se během 15 minut postupně přidají 3,5-diamino-1,2,4-triazol (2,10 g, 21,2 mmol) a dusitan sodný (4,4 g, 63,7 mmol). Reakční směs se míchá 1 hodinu a zahřeje se na teplotu místnosti. Reakční směs se extrahuje etherem (300 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným vodným chloridem sodným, suší se (MgSO₄), filtrují se a koncentrují se a získá se 2,75 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle žluté pevné látky, vhodné pro použití v následujících reakcích.

Krok B: Příprava 3,5-dichlor-1*H*-1,2,4-triazol-1-octové kyseliny

[0130] Na roztok 3,5-dichlor-1*H*-1,2,4-triazolu (tj. produkt z příkladu 16, krok A) (2,75 g, 19,6 mmol) v ethanolu (25 ml) se působí uhličitanem draselným (2,0 g) a ethyl bromacetátem (4,52 g, 27,0 mmol). Reakční směs se zahřívá při refluxu 1 hodinu a poté se ochladí na teplotu místnosti. Reakční směs se zředí vodou (100 ml) a extrahuje se etherem (150 ml). Spojené

organické vrstvy se promyjí nasyceným vodným chloridem sodným a suší se (MgSO_4). Výsledná směs se filtruje a koncentruje se za sníženého tlaku a získá se 3,69 g esterové sloučeniny ve formě bledě žlutého oleje. Na esterovou sloučeninu v tetrahydrofuranu (75 ml) se působí 2 N vodným hydroxidem sodným (20 ml) a míchá se při teplotě místnosti 2 hodiny. Reakční směs se ochladí v ledové lázni a okyselí se 1 N kyselinou chlorovodíkovou (35 ml). Výsledná směs se extrahuje etherem (200 ml), oddělená organická vrstva se promyje nasyceným vodným chloridem sodným, suší se (MgSO_4), filtruje se a koncentruje se a získá se 2,51 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě bezbarvého oleje. ^1H NMR (CDCl_3): δ 4,96 (s, 2 H).

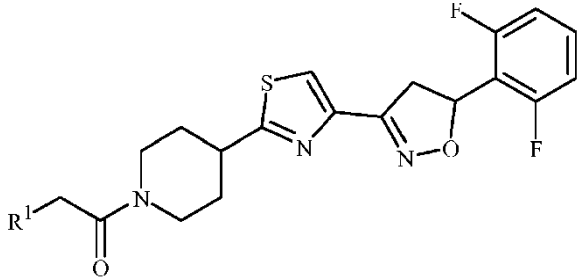
Krok C: Příprava 2-(3,5-dichlor-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1-[4-[4-[5-(2,6-difluorfenyl)-4,5-dihydro-3-izoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-ethanonu

[0131] Směs 3,5-dichlor-1*H*-1,2,4-triazol-1-octové kyseliny (tj. produktu z příkladu 16, krok B) (114 mg, 0,58 mmol) v thionyl chloridu (5 ml) se zahřívá při refluxu 1 hodinu. Reakční směs se poté ochladí na teplotu místnosti a koncentruje se za sníženého tlaku. Výsledný surový chlorid kyseliny se rozpustí v dichlormethanu (5 ml) a přidá se k roztoku hydrochloridu 4-[4-[4,5-dihydro-5-(2,6-difluorfenyl)-3-izoxazolyl]-2-thiazolyl]-piperidinu (196 mg, 0,51 mmol) a triethylaminu (0,5 ml) v dichlormethanu (5 ml). Reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti, zředí se dichlormethanem, promyje se 1 N kyselinou chlorovodíkovou a vodným chloridem sodným a suší se (MgSO_4). Reakční směs se koncentruje za sníženého tlaku a dále se čistí kapalnou chromatografií za průměrného tlaku a získá se 80 mg produktu uvedeného v názvu ve formě bílé pevné látky, která taje při 147 - 150 °C. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,89 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 4,57 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 6,08 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,67 (s, 1H).

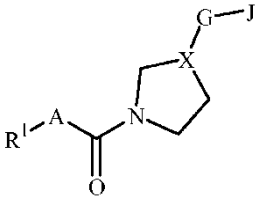
[0132] Postupy popsánymi v tomto dokumentu, společně s postupy známými ve stavu techniky se mohou připravit následující sloučeniny.

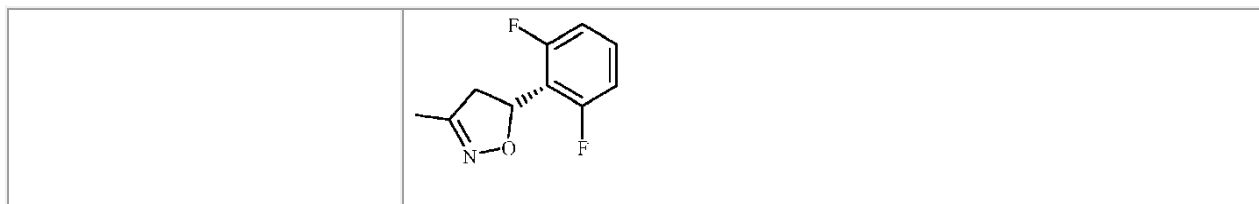
[0133] Vynález zahrnuje následující složku sloučeniny.

TABULKA 1A


R ¹
5-methyl-3-(trifluormethyl)pyrazol-1-yl

TABULKA 5


R ¹ je 5-methyl-3-(trifluormethyl)pyrazol-1-yl; A je CH ₂ ; X je X ¹ ; G je G-1**.
$\frac{J}{J-29-9}$
** R ^{3a} substituent v G-1 je H. J-29-9 je



Formulace/Využití

[0134] Směs nebo sloučenina tohoto vynálezu se obecně použije k získání fungicidních aktivních složek v kompozicích, to jest prostředků, s alespoň jednou další složkou vybranou ze skupiny sestávající z povrchově aktivních látek, pevných ředících látek a kapalných ředících látek, které slouží jako nosič. Složky přípravku nebo prostředku se vyberou tak, aby měly konsistentní vlastnosti s fyzikálními vlastnostmi aktivních složek, způsobem aplikace a environmentálními faktory, jako je typ půdy, vlhkost a teplota.

[0135] Směsi složky (a) (1-[4-[4-[(5*R*)-5-(2,6-difluorofenyl)-4,5-dihydro-3-izoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanonu, *N*-oxidu nebo jejich solí) se složkou (b) (např. vybrané z (b1) až (b46) a jejich solí, jak jsou vybrány shora) a/nebo jedné nebo více dalších biologicky aktivních sloučenin nebo činidel (tj. insekticidů, jiných fungicidů, nematocidů, akaricidů, herbicidů a jiných biologických činidel) mohou být formulovány řadou způsobů, zahrnujících:

(i) složka (a), složka (b) a/nebo jedna nebo více dalších biologicky aktivních sloučenin nebo činidel mohou být formulovány odděleně a aplikovány odděleně nebo aplikovány současně ve vhodném hmotnostním poměru, např. jako tanková směs; nebo

(ii) složka (a), složka (b) a/nebo jedna nebo více dalších biologicky aktivních sloučenin nebo činidel mohou být formulovány společně ve správném hmotnostním poměru.

[0136] Vhodné prostředky zahrnují jak kapalně, tak pevně prostředky. Kapalně prostředky zahrnují roztoky (v to zahrnující emulgovatelné koncentráty), suspenze, emulze (v to zahrnující mikroemulze a/nebo suspo-emulze) a podobně, které mohou být případně zahuštěny na gely. Obvyklými typy vodných kapalných prostředků jsou rozpustný koncentrát, suspenzní koncentrát, kapslová suspenze, koncentrovaná emulze, mikroemulze a suspo-emulze. Obvyklé typy nevodných kapalných prostředků jsou emulgovatelný koncentrát, mikroemulgovatelný koncentrát, dispergovatelný koncentrát a olejová disperze.

[0137] Obvyklými typy pevných prostředků jsou prachové prostředky, prášky, granule, peletky, malé kousky, pastilky, tablety, plněné filmy (v to zahrnující potahy semen) a podobně, jež mohou být ve vodě dispergovatelné ("smáčivé") nebo ve vodě rozpustné. Filmy a potahy vytvořené z roztoků tvořících film nebo tekutých suspenzí jsou zvláště vhodné pro použití na semena. Aktivní složka může být (mikro)zapouzdřená a dále zpracovaná na suspenzi nebo pevný přípravek, alternativně se může celý přípravek aktivní složky zapouzdřit (nebo "potáhnout"). Zapouzdření může kontrolovat nebo zpoždovat uvolňování aktivní složky. Emulgovatelná granule kombinuje výhody jak emulgovatelného koncentrátového přípravku, tak suchého granulovaného přípravku. Pro sestavování dalšího přípravku se jako intermediáty primárně používají vysoce účinné prostředky.

[0138] Rozprašovatelné přípravky se typicky před rozprašováním typicky nastaví vhodným médiem. Tyto kapalně a pevně přípravky se sestavují tak, aby se snadno ředily v rozprašovacím médiu, obvykle vodě. Rozprašované objemy se mohou pohybovat v rozmezí od jednoho do několika tisíc litrů na hektar, ale typičtěji jsou v rozmezí od deseti do několika set litrů na hektar. Rozprašovatelné přípravky lze smísit v zásobníku s vodou nebo jiným vhodným médiem pro použití na listy prostřednictvím

aplikace ze vzduchu nebo ze země nebo pro aplikaci na růstové médium rostliny. Kapalné a suché přípravky lze odměřovat přímo do kapkových irigačních systémů nebo je odměřovat do brázd během pěstování rostliny. Kapalné a pevné přípravky lze aplikovat na semena plodin a další žádoucí vegetaci v podobě působení na semena před setím, aby se ochránily vyvíjející se kořínky a další podpovrchové části rostliny a/nebo listoví v průběhu přijímání živin do systému rostliny.

[0139] Přípravky typicky obsahují účinná množství aktivní složky, ředící látky a surfaktantu v následujících přibližných rozmezích, které dohromady skládají 100 % hmotn.

	Hmotnostní procento		
	Aktivní složka	Ředidlo	Surfaktant
Ve vodě dispergovatelné a ve vodě rozpustné granule, tablety a prášky	0,001-90	0-99,999	0-15
Olejové disperze, suspenze, emulze, roztoky (zahrnující emulgovatelné koncentráty)	1-50	40-99	0-50
Prášky	1-25	70-99	0-5
Granule a pelety	0,001-99	5-99,999	0-15
Přípravky s vysokou pevností	90-99	0-10	0-2

[0140] Pevné ředící složky zahrnují například jíly jako je bentonit, montmorillonit, attapulgit a kaolin, sádro, celulózu, oxid titaničitý, oxid zinečnatý, škrob, dextrin, cukry (např. laktózu, sacharózu), silikagel, mastek, slída, křemelina, močovina, uhličitan vápenatý, uhličitan a hydrogenuhličitan

sodný a síran sodný. Typické pevné ředící složky jsou popsány v práci Watkins et al., Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers, 2. vyd., Dorland Books, Caldwell, New Jersey.

[0141] Kapalné ředící složky zahrnují například vodu, *N,N*-dimethylalkanamidy (např. *N,N*-dimethylformamid), limonen, dimethylsulfoxid, *N*-alkylpyrrolidony (např. *N*-methylpyrrolidinon), ethylenglykol, triethylenglykol, propylenglykol, dipropylenglykol, polypropylenglykol, propylenkarbonát, butylenkarbonát, parafiny (např. bílé minerální oleje, normální parafiny, izoparafiny), alkybenzeny, alkylnaftaleny, glycerin, glyceroltriacetát, sorbitol, triacetin, aromatické uhlovodíky, dearomatizované alifatické látky, alkybenzeny, alkylnaftaleny, ketony jako je cyklohexanon, 2-heptanon, izoforon a 4-hydroxy-4-methyl-2-pentanon, acetáty jako je izoamylacetát, hexylacetát, heptylacetát, oktylacetát, nonylacetát, tridecylacetát a izobornylacetát, jiné estery jako jsou estery alkylovaného laktátu, dibazické estery a γ -butyrolakton a alkoholy, které mohou být lineární, větvené, nasycené nebo nenasycené, jako je methanol, ethanol, *n*-propanol, izopropylalkohol, *n*-butanol, izobutylalkohol, *n*-hexanol, 2-ethylhexanol, *n*-oktanol, dekanol, izodecylalkohol, izooktadekanol, cetylalkohol, laurylalkohol, tridecylalkohol, oleylalkohol, cyklohexanol, tetrahydrofurfurylalkohol, diacetonalkohol a benzylalkohol. Kapalné ředící složky také zahrnují glycerolové estery nasycených a nenasycených mastných kyselin (typicky C_6 až C_{22}), jako jsou oleje z rostlinných semen a ovoce (např. oleje z oliv, ricinového, lněného, sezamového, kukuřičného (kukuřice), podzemnicového, slunečnicového, révového, světlicového, bavlníkového, sojového, řepkového, kokosového a palmového), tuků živočišného původu (např. hovězího loje, vepřového loje, sádla, tresčího rybího tuku, rybího oleje) a jejich směsí. Kapalné ředící složky také zahrnují alkylované mastné kyseliny (např. methylované, ethylované, butylované), kde mastné kyseliny lze získat hydrolýzou glycerolových esterů z rostlinných nebo

živočišných zdrojů a lze je přečistit destilací. Typické kapalně ředící složky jsou popsány v práci Marsden, *Solvents Guide*, 2. vyd., Interscience, New York, 1950.

[0142] Pevné a kapalně prostředky podle předloženého vynálezu často obsahují jeden nebo více surfaktantů. Když se přidají ke kapalnému prostředku, tak tyto surfaktanty (také známé jako povrchově aktivní činidla) obecně modifikují, nejčastěji snižují, povrchové napětí kapaliny. V závislosti na povaze hydrofilních a lipofilních skupin v molekule surfaktantu mohou být tyto surfaktanty vhodné jako smáčecí činidla, dispergační činidla, emulgátory nebo činidla zamezující pění.

[0143] Surfaktanty lze klasifikovat jako neiontové, aniontové nebo kationtové. Neiontové surfaktanty vhodné pro předložené prostředky zahrnují, ale bez omezení, alkoholové alkoxyláty jako jsou alkoholové alkoxyláty založené na přírodních nebo syntetických alkoholech (které mohou být rozvětvené nebo lineární) a připravené z alkoholů a ethylenoxidu, propylenoxidu, butylenoxidu nebo jejich směsí; aminové ethoxyláty, alkanolamidy a ethoxylované alkanolamidy; alkoxylované triglyceridy jako jsou ethoxylované sojové, ricinové a řepkové oleje; alkylfenolové alkoxyláty jako jsou oktylfenolové ethoxyláty, nonylfenolové ethoxyláty, dinonylfenolové ethoxyláty a dodecylfenolové ethoxyláty (připravené z fenolů a ethylenoxidu, propylenoxidu, butylenoxidu nebo jejich směsí); blokové polymery připravené z ethylenoxidu nebo propylenoxidu a reverzní blokové polymery, kde se terminální bloky připraví z propylenoxidu; ethoxylované mastné kyseliny; ethoxylované mastné estery a oleje; ethoxylované methylestery; ethoxylovaný tristyrilfenol (zahrnující ty, jež se připraví z ethylenoxidu, propylenoxidu, butylenoxidu nebo jejich směsí); estery mastných kyselin, glycerolestery, deriváty odvozené od lanolinu, polyethoxylátové estery jako jsou polyethoxylové sorbitanové estery mastné kyseliny, polyethoxylované sorbitolové estery mastné kyseliny a

polyethoxylované glycerolové estery mastné kyseliny; další sorbitanové deriváty jako jsou sorbitanové estery; polymerní surfaktanty jako jsou statistické kopolymery, blokové kopolymery, alkydové PEG (polyethylenglykolové) pryskyřice, roubované nebo hřebenové polymery a hvězdicové polymery; polyethylenglykoly (pegy); polyethylenglykolové estery mastné kyseliny; surfaktanty na bázi silikonu, a cukerné deriváty jako jsou sacharosové estery, alkylpolyglykosidy a alkylpolysacharidy.

[0144] Vhodné aniontové surfaktanty zahrnují, ale bez omezení, alkylarylsulfonové kyseliny a jejich soli; karboxylované alkoholové nebo alkylfenolové ethoxyláty; difenylsulfonátové deriváty, lignin a ligninové deriváty jako jsou lignosulfonáty; kyselinu maleinovou nebo jantarovou nebo jejich anhydridy; olefinové sulfonáty; fosfátové estery jako jsou fosfátové estery alkoholových alkoxylátů, fosfátové estery alkylfenolových alkoxylátů a fosfátové estery styrylfenolových ethoxylátů; surfaktanty na bázi proteinů; sarkosinové deriváty; styrylfenoethersulfát; sulfáty a sulfonáty olejů a mastných kyselin; sulfáty a sulfonáty ethoxylovaných alkylfenolů; sulfáty alkoholů; sulfáty ethoxylovaných alkoholů; sulfonáty aminů a amidů jako jsou *N,N*-alkyltauráty; sulfonáty benzenu, kumenu, toluenu, xylenů a dodecyl- a tridecylbenzenů; sulfonáty kondenzovaných naftalenů; sulfonáty naftalenu a alkylnaftalenu; sulfonáty frakcionované ropy; sulfosukcinamáty; a sulfosukcináty a jejich deriváty, jako jsou dialkyl sulfosukcinátové soli.

[0145] Vhodné kationtové surfaktanty zahrnují, ale bez omezení, amidy a ethoxylované amidy; aminy jako jsou *N*-alkylpropandiaminy, tripropylentriaminy a dipropylentetraminy a ethoxylované aminy, ethoxylované diaminy a propoxylované aminy (připravené z aminů a ethylenoxidu, propylenoxidu, butylenoxidu nebo jejich směsí); aminové soli jako jsou aminové acetáty a diaminové soli, kvartérní amoniové soli jako jsou kvartérní

solí, ethoxylované kvartérní soli a dikvartérní soli; a aminoxidy jako jsou alkyldimethylaminoxidy a bis-(2-hydroxyethyl)-alkylaminoxidy.

[0146] Pro předložené prostředky jsou také vhodné směsi neiontových a aniontových surfaktantů nebo směs neiontových a kationtových surfaktantů. Neiontové, aniontové a kationtové surfaktanty a jejich doporučená použití jsou popsány v mnoha publikovaných odkazech zahrnujících práci McCutcheon's Emulsifiers and Detergents, každoroční americká a mezinárodní vydání publikovaná nakladatelstvím McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co., Sisely and Wood, Encyclopedia of Surface Active Agents, Chemical Publ. Co., Inc., New York, 1964 a A. S. Davidson a B. Milwidsky, Synthetic Detergents, 7. vydání, John Wiley and Sons, New York, 1987.

[0147] Prostředky tohoto vynálezu mohou také obsahovat pomocné složky a aditiva, známá odborníkům v oboru jako pomocná činidla pro přípravky (některá z nich lze považovat za fungující coby pevné ředící složky, kapalně ředící složky nebo surfaktanty). Tyto pomocné složky pro přípravky a tato aditiva mohou kontrolovat: pH (pufry), pění během zpracování (protipěnívá činidla jako polyorganosiloxany), sedimentaci aktivních složek (suspendující činidla), viskozitu (tixotropní zahušťovací činidla), vnitřní protimikrobiální růst (antimikrobiální činidla), zamrzání produktu (mrazuvzdorná činidla), barvu (barviva/pigmentové disperze), činidla proti vymývání (na tvorbu filmu nebo lepivé složky), odpařování (zpomalovače odpařování) a jiné atributy přípravku. Složky vytvářející filmy zahrnují například polyvinylacetáty, polyvinylacetátové kopolymery, polyvinylpyrrolidon-vinylacetátový kopolymer, polyvinylalkoholy, polyvinylalkoholové kopolymery a vosky. Příklady pomocných složek a aditiv zahrnují ty složky, jež jsou uvedeny v publikaci McCutcheon's Volume 2: Functional Materials, annual International and North American editions publikované Mc-

Cutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co. a PCT publikaci WO 03/024222.

[0148] Sloučenina (a) a jakékoliv další aktivní složky jsou typicky začleněny do předložených prostředků rozpuštěním aktivní složky v rozpouštědle nebo rozetřením do kapaliny nebo suché ředící složky. Roztoky, zahrnující emulgovatelné koncentráty, lze připravit jednoduše mícháním složek. Když je rozpouštědlo kapalného prostředku zamýšleného k použití coby emulgovatelný koncentrát s vodou nemísitelné, pak se typicky přidá emulgátor, aby se rozpouštědlo nesoucí aktivní látku emulgovalo po zředění s vodou. Řídké kaše aktivní složky s průměrem částic do 2000 μm lze ve vlhkém stavu pomlít použitím vhodných mlýnků za získání částic se střední velikostí částic pod 3 μm . Vodné kaše lze převést do upravených suspenzních koncentrátů (viz např. US 3 060 084) nebo dále zpracovat sušením rozprašováním za vzniku ve vodě dispergovatelných granulí. Suché přípravky obvykle vyžadují procesy mletí za sucha, které dávají vznik středních velikostem částic v rozmezí 2 až 10 μm . Prachové přípravky a prášky lze připravit smícháním a obvykle rozemletím (jako s kladivovým drtičem nebo frézou). Granule a peletky lze připravit stříkáním aktivního materiálu na předpřipravené granulární nosiče nebo aglomeračními technikami. Viz Browning, "Agglomeration", Chemical Engineering, 4. prosince, 1967, str. 147 až 148, Perry's Chemical Engineer's Handbook, 4. vyd., McGraw-Hill, New York, 1963, strany 8 až 57 a dále, a WO 91/13546. Peletky lze připravit podle popisu v US patentu 4 172 714. Ve vodě dispergovatelné a ve vodě rozpustné granule lze připravit podle US patentu 4 144 050, US patentu 3 920 442 a DE patentu 3 246 493. Tablety lze připravit podle US patentu 5 180 587, U S patentu 5 232 701 a US patentu 5 208 030. Filmy lze připravit podle GB patentu 2 095 558 a US patentu 3 299 566.

[0149] Pro další informaci týkající se přípravku viz T. S. Woods, "The Formulator's Toolbox - Product Forms for Modern

Agriculture" v Pesticide Chemistry and Bioscience, The Food-Environment Challenge, T. Brooks a T. R. Roberts, editoři, Proceedings of the 9th International Congress on Pesticide Chemistry, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1999, str. 120 až 133. Viz též US patent 3 235 361, odd. 6, řádka 16 až odd. 7, řádka 19 a příklady 10 až 41, US patent 3 309 192, odd. 5, řádka 43 až odd. 7, řádka 62 a příklady 8, 12, 15, 39, 41, 52, 53, 58, 132, 138 až 140, 162 až 164, 166, 167 a 169 až 182, US patent 2 891 855, odd. 3, řádka 66 až odd. 5, řádka 17 a příklady 1 až 4, Klingman, Weed Control as a Science, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1961, str. 81 až 96, Hance et al., Weed Control Handbook, 8. vyd., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989 a Developments in formulation technology, PJB Publications, Richmond, UK, 2000.

[0150] V následujících příkladech jsou všechna procenta hmotnostní a všechny přípravky se připraví obvyklými způsoby. Čísla sloučenin odkazují na sloučeniny v tabulce A. Bez dalšího rozpracování se předpokládá, že odborník v oboru může použitím předešlého popisu využít předložený vynález v jeho nejúplnějším obsahu. Následující příklady jsou proto uvedeny coby ilustrativní příklady, které tento popis žádným způsobem neomezují. Procenta jsou hmotnostní, pokud není uvedeno jinak.

Referenční příklad A

[0151]

<u>Vysoce účinný koncentrát</u>	
Sloučenina 3	50,0%
folpet	48,5%
silikagelový aerogel	0,5%
syntetický amorfní jemný oxid křemičitý	1,0%

Referenční příklad B

[0152]

<u>Smáčitelný prášek</u>	
Sloučenina 3	50,0%
hydroxid mědi	15,0%
dodecylfenol polyethylen glykol ether	2,0%
ligninsulfonát sodný	4,0%
Silikoaluminát sodný	6,0%
montmorillonit (kalcinovaný)	23,0%

Referenční příklad C**[0153]**

<u>Granule</u>	
Sloučenina 149	8,0%
fluopikolid	2,0%
Granule attapulgitu (nízkotěkavá látka, 0,71/0,30 mm; U.S.S. č. síť 25-50)	90,0%

Referenční příklad D**[0154]**

<u>Extrudované pelety</u>	
Sloučenina 2	13,0%
cymoxanil	12,0%
bezvodý síran sodný	10,0%
surový ligninsulfonát sodný	5,0%
alkylnaftalensulfonát sodný	1,0%
vápník/bentonit hořečnatý	59,0%

Referenční příklad E

[0155]

<u>Emulgovatelný koncentrát</u>	
Sloučenina 3	5,0%
azoxystrobin	5,0%
polyoxyethylen sorbitol hexoleát	20,0%
methylester C ₆ -C ₁₀ mastné kyseliny	70,0%

Referenční příklad F

[0156]

<u>Mikroemulze</u>	
Sloučenina 391	4,0%
pyraclostrobin	1,0 %
kopolymer polyvinylpyrrolidon-vinyl acetát	30,0%
alkylpolyglykosid	30,0%
glyceryl monooleát	15,0%
voda	20,0%

Referenční příklad G

[0157]

<u>Ošetření semen</u>	
Sloučenina 114	10,00%
fosetyl-aluminum	10, 00%
kopolymer polyvinylpyrrolidon-vinyl acetát	5,00%
zemní vosk	5,00%
ligninsulfonát vápenatý	1,00%

<u>Ošetření semen</u>	
blokový kopolymer polyoxyethylen/polyoxypropylen	1,00%
stearyl alkohol (POE 20)	2,00%
polyorganosilan	0,20%
barvicí červené barvivo	0,05%
voda	65,75%

[0158] Komponenty fungicidů (b) jsou vybrány ze souboru, který tvoří amisulbrom, azoxystrobin, bentiavalicarb, boscalid, chlorothalonil, hydroxid měďnatý, oxychlorid měďnatý, síran měďnatý, cyazofamid, cymoxanil, cyprokonazol, dithianon, difenokonazol, dimethomorph, ethaboxam, epoxikonazol, famoxadon, fenamidon, fluazinam, fluopicolid, flusilazol, folpet, fosetylaluminum, iprovalicarb, kresoxim-methyl, mancozeb, mandipropamid, metalaxyl, metalaxyl-M, metkonazol, metiram, penthiopyrad, kyselina fosforečná a její soli, picoxystrobin, propamacarb, propikonazol, propineb, proquinazid, pyraclostrobin, quinoxifen, tebukonazol, triadimenol, trifloxystrobin, valiphenal, a zoxamid.

[0159] Specificky výhodné směsi (čísla sloučenin se týkají sloučenin v indexové tabulce A) jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří: sloučenina 214 a amisulbrom, sloučenina 214 a azoxystrobin, sloučenina 214 a bentiavalicarb, sloučenina 214 a boscalid, sloučenina 214 a chlorothalonil, sloučenina 214 a oxychlorid měďnatý, sloučenina 214 měďnaté soli, jako síran měďnatý a hydroxid měďnatý, sloučenina 214 a cyazofamid, sloučenina 214 a cymoxanil, sloučenina 214 a cyprokonazol, sloučenina 214 a difenokonazol, sloučenina 214 a dimethomorph, sloučenina 214 a dithianon, sloučenina 214 a epoxikonazol, sloučenina 214 a ethaboxam, sloučenina 214 a famoxadon, sloučenina 214 a fenamidon, sloučenina 214 a fluazinam, sloučenina 214 a fluopicolid, sloučenina 214 a flusilazol,

sloučenina 214 a folpet, sloučenina 214 a fosetyl-aluminum, sloučenina 214 a kresoxim-methyl, sloučenina 214 a mancozeb, sloučenina 214 a mandipropamid, sloučenina 214 a metalaxyl, sloučenina 214 a metalaxyl-M, sloučenina 214 a metkonazol, sloučenina 214 a metiram, sloučenina 214 a penthiopyrad, sloučenina 214 a soli kyseliny fosforečné, sloučenina 214 a picoxystrobin, sloučenina 214 a propamocarb, sloučenina 214 a propikonazol, sloučenina 214 a propineb, sloučenina 214 a proquinazid, sloučenina 214 a pyraclostrobin, sloučenina 214 a quinoxifen, sloučenina 214 a tebukonazol, sloučenina 214 a triadimenol, sloučenina 214 a trifloxystrobin, sloučenina 214 a valiphenal, sloučenina 214 a zoxamid.

[0160] Složka sloučeniny (a) a její kombinace se sloučeninami složky (b) a/nebo jednou nebo více biologicky aktivní sloučeninou nebo čínidlem může být aplikována na rostliny geneticky transformované pro expresi proteinů toxických pro bezobratlé škůdce (jako delta-endotoxiny *Bacillus thuringiensis*). Účinek exogenně aplikovaných sloučenin pro kontrolu bezobratlých škůdců podle tohoto vynálezu může být synergický s exprimovanými toxinovými proteiny.

[0161] Obecné odkazy pro tyto zemědělské ochranné látky (tj. insekticidy, fungicidy, nematocidy, akaricidy, herbicidy a biologická čínidla) jsou uvedeny v *The Pesticide Manual*, 13. vydání, C. D. S. Tomlin, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U.K., 2003 a *The BioPesticide Manual*, 2. vydání, L. G. Copping, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U.K., 2001.

[0162] Tabulka A1 uvádí specifické kombinace sloučeniny složky (b) se složkou (a), ilustruje směsi, prostředky a způsoby podle předkládaného vynálezu. První sloupec tabulky A1 uvádí specifickou sloučeninu složky (b) (např., "amisulbrom" v prvním řádku). Druhý, třetí a čtvrtý sloupec tabulky A1 uvádí rozsahy hmotnostních poměrů, ve kterých se složka sloučeniny (b) typicky

aplikuje ve vztahu ke složce (a) (např., hmotnostně "60:1 až 1:6" amisulbromu vzhledem ke složce (a)). Tak například, první řádek tabulky A1 specificky popisuje kombinaci amisulbromu se složkou (a), která se typicky používá v hmotnostním poměru mezi 60:1 až 1:6. Zbývající řádky tabulky A1 mají být vykládány podobně.

Tabulka A1

Složka (b)	Typický poměr hmotnosti	Typičtější poměr hmotnosti	Nejtypičtější poměr hmotnosti
amisulbrom	60:1 až 1:6	20:1 až 1:2	12:1 až 2:1
azoxystrobin	90:1 až 1:4	30:1 až 1:2	24:1 až 3:1
benthiavalicarb	22:1 až 1:12	7:1 až 1:4	4:1 až 1:2
boscalid	180:1 až 1:2	60:1 až 2:1	36:1 až 4:1
chlorothalonil	900:1 až 1:2	300:1 až 3:1	120:1 až 14:1
oxychlorid měďnatý	2250:1 až 4:1	750:1 až 10:1	480:1 až 54:1
měďnaté soli, jako síran měďnatý a hydroxid měďnatý	1200:1 až 1:2	400:1 až 2:1	60:1 až 7:1
cyazofamid	45:1 až 1:6	15:1 až 1:2	9:1 až 2:1
cymoxanil	60:1 až 1:6	20:1 až 1:2	14:1 až 2:1
cyproconazol	45:1 až 1:6	15:1 až 1:2	9:1 až 2:1
difenoconazol	45:1 až 1:12	15:1 až 1:4	6:1 až 1:2
dimethomorph	90:1 až 1:2	30:1 až 2:1	24:1 až 4:1

Složka (b)	Typický poměr hmotnosti	Typičtější poměr hmotnosti	Nejtypičtější poměr hmotnosti
dithianon	150:1 až 1:2	50:1 až 3:1	40:1 až 7:1
epoxiconazol	37:1 až 1:12	12:1 až 1:4	10:1 až 2:1
ethaboxam	75:1 až 1:3	25:1 až 1:1	18:1 až 3:1
famoxadon	90:1 až 1:6	30:1 až 1:2	18:1 až 2:1
fenamidon	60:1 až 1:6	20:1 až 1:2	16:1 až 2:1
fluazinam	225:1 až 1:2	75:1 až 2:1	30:1 až 6:1
fluopicolid	37:1 až 1:6	12:1 až 1:2	9:1 až 2:1
flusilazol	150:1 až 1:3	50:1 až 1:1	24:1 až 3:1
folpet	900:1 až 1:2	300:1 až 3:1	120:1 až 14:1
fosetyl-aluminum	2250:1 až 5:1	750:1 až 15:1	240:1 až 40:1
iprovalicarb	90:1 až 1:3	30:1 až 1:1	18:1 až 3:1
kresoxim-methyl	75:1 až 1:6	25:1 až 1:2	18:1 až 2:1
mancozeb	1800:1 až 2:1	600:1 až 4:1	180:1 až 20:1
mandipropamid	60:1 až 1:6	20:1 až 1:2	16:1 až 2:1
metalaxyl	150:1 až 1:15	50:1 až 1:5	12:1 až 2:1
metalaxyl-M	150:1 až 1:15	50:1 až 1:5	12:1 až 2:1

Složka (b)	Typický poměr hmotnosti	Typičtější poměr hmotnosti	Nejtypičtější poměr hmotnosti
metconazol	30:1 až 1:6	10:1 až 1:2	8:1 až 2:1
metiram	1500:1 až 1:12	500:1 až 1:4	120:1 až 14:1
penthiopyrad	120:1 až 1:3	40:1 až 1:1	18:1 až 3:1
kyselina fosforečná a její soli	1500:1 až 1:12	500:1 až 1:4	120:1 až 14:1
picoxystrobin	75:1 až 1:6	25:1 až 1:2	15:1 až 2:1
propiconazol	45:1 až 1:6	15:1 až 1:2	12:1 až 2:1
propineb	450:1 až 2:1	150:1 až 5:1	90:1 až 14:1
proquinazid	30:1 až 1:12	10:1 až 1:4	6:1 až 1:2
pyraclostrobin	90:1 až 1:6	30:1 až 1:2	18:1 až 2:1
quinoxifen	45:1 až 1:6	15:1 až 1:2	9:1 až 2:1
tebuconazol	75:1 až 1:6	25:1 až 1:2	15:1 až 2:1
triadimenol	150:1 až 1:12	50:1 až 1:4	15:1 až 2:1
trifloxystrobin	60:1 až 1:6	20:1 až 1:2	16:1 až 2:1
valiphenal	60:1 až 1:6	20:1 až 1:2	16:1 až 2:1
zoxamid	60:1 až 1:6	20:1 až 1:2	16:1 až 2:1

[0163] Směsi složky (a) se složkou (b) lze dále smísit s jednou nebo více jinými biologicky aktivními sloučeninami nebo činidly zahrnující fungicidy, insekticidy, nematocidy, baktericidy, akaricidy, herbicidy, ochranné přípravky chránící před

poškozením (safenery) herbicidy, regulátory růstu jako inhibitory převlékání hmyzu a kořenové stimulanty, chemosterilanty, semiochemikálie, repelenty, atraktanty, feromony, krmné stimulanty, živné prostředky pro rostliny, další biologicky aktivní sloučeniny nebo entomopatogenní bakterie, virus nebo houby za vzniku multisložkového pesticidu dávajícího ještě širší spektrum zemědělské ochrany. Předložený vynález se tak také týká prostředku obsahujícího fungicidně účinné množství směsi složky (a) se složkou (b), kde hmotnostní poměr složky (b) ke složce (a) je 125:1 až 1:125 a biologicky účinné množství alespoň jedné další biologicky aktivní sloučeniny nebo činidla a může dále obsahovat alespoň jeden surfaktant, pevnou ředící složku nebo kapalnou ředící složku. Další biologicky aktivní sloučeniny nebo činidla lze také odděleně připravit do prostředků obsahujících alespoň jeden surfaktant, pevnou nebo kapalnou ředící složku. Pro směsi předloženého vynálezu lze přimíchat jednu nebo více jiných biologicky aktivních sloučenin nebo činidel spolu s jedním nebo oběma ze složek (a) a (b) za vzniku premixu nebo se může jedno nebo více jiných biologicky aktivních sloučenin míchat odděleně ze složek (a) a (b) a přípravky navzájem zkombinovat před aplikací (např. v zásobníku pro rozprašování) nebo alternativně, aplikovat po sobě.

[0164] Příklady těchto biologicky aktivních sloučenin nebo činidel, se kterými lze sestavit směsi složky (a) se složkou (b) jsou: insekticidy jako abamectin, acefát, acetamiprid, acetoprol, aldicarb, amidoflumet, amitraz, avermectin, azadirachtin, azinphos-methyl, bifenthrin, bifenazat, bistrifluron, buprofezin, carbofuran, cartap, chinomethionat, chlorfenapyr, chlorfluazuron, chlorantraniliprol, 3-brom-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-*N*-[4-kyano-2-methyl-6-[[(1-methylethyl) amino]karbonyl]fenyl]-1*H*-pyrazole-5-karboxamid, 3-brom-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-*N*-[4-kyano-2-methyl-6-[(methylamino)karbonyl]fenyl]-1*H*-pyrazol-5-karboxamid, 3-chlor-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-*N*-[4-kyano-2-methyl-6-[(methylamino)karbonyl]fenyl]-1*H*-pyrazol-5-

karboxamid, 3-chlor-1-(3-chlor-2-pyridinyl)-*N*-[4-kyano-2-methyl-6-[[(1-methylethyl) amino] karbonyl] fenyl]-1*H*-pyrazole-5-karboxamid, chlorpyrifos, chlorpyrifos-methyl, chlorobenzilat, chromafenozid, clothianidin, cyflumetofen, cyfluthrin, beta-cyfluthrin, cyhalothrin, gamma-cyhalothrin, lambda-cyhalothrin, cyhexatin, cypermethrin, cyromazin, deltamethrin, diafenthiuron, diazinon, dicofol, dieldrin, dienochlor, diflubenzuron, dimefluthrin, dimethoate, dinotefuran, diofenolan, emamectin, endosulfan, esfenvalerat, ethiprol, etoxazol, fenamiphos, fenazaquin, fenbutatin oxid, fenothiocarb, fenoxycarb, fenpropathrin, fenpyroximat, fenvalerat, fipronil, flonicamid, flubendiamid, flucythrinat, tau-fluvalinat, flufenerim, flufenoxuron, fonophos, halofenozid, hexaflumuron, hexythiazox, hydramethylnon, imicyafos, imidacloprid, indoxacarb, isofenphos, lufenuron, malathion, metaflumizon, metaldehyd, methamidophos, methidathion, methomyl, methopren, methoxychlor, methoxyfenozid, metofluthrin, monocrotophos, nitenpyram, nithiazin, novaluron, noviflumuron, oxamyl, parathion, parathion-methyl, permethrin, phorat, phosalon, phosmet, fosphamidon, pirimicarb, profenofos, profluthrin, propargit, protrifenbut, pymetrozin, pyrafluprol, pyrethrin, pyridaben, pyridalyl, pyrifluquinazon, pyriprol, pyriproxyfen, rotenon, ryanodin, spinetoram, spinosad, spiridiclofen, spiromesifen, spirotetramat, sulprofos, tebufenozid, tebufenpyrad, teflubenzuron, tefluthrin, terbufos, tetrachlorvinphos, thiacloprid, thiamethoxam, thiodicarb, thiosultap-sodium, tolfenpyrad, tralomethrin, triazamat, trichlorfon, triflumuron; nematocidy jako aldicarb, imicyafos, oxamyl a fenamiphos; baktericidy jako streptomycin; akaricidy jako amitraz, chinomethionat, chlorobenzilat, cyenopyrafen, cyhexatin, dicofol, dienochlor, etoxazol, fenazaquin, fenbutatin oxid, fenpropathrin, fenpyroximat, hexythiazox, propargit, pyridaben a tebufenpyrad; a biologická čínidla zahrnující entomopatogenní bakterie jako *Bacillus thuringiensis* subsp. *aizawai*, *Bacillus thuringiensis* subsp. *kurstaki*, a enkapsulované

delta-endotoxiny *Bacillus thuringiensis* (např., Cellcap, MPV, MPVII); entomopatogenní houby, jako zelená muskardina; a entomopatogenní viry zahrnující baculovirus, virus jaderné polyedrie (NPV) jako HzNPV, AfNPV; a virus granulózy (GV) jako CpGV.

[0165] Směsi tohoto vynálezu a jejich prostředky lze aplikovat na rostliny geneticky upravené k expresi proteinů toxických pro bezobratlé škůdce (jako delta-endotoxiny *Bacillus thuringiensis*). Účinek exogenně aplikovaných fungicidních směsí tohoto vynálezu může být synergický s exprimovanými toxickými proteiny.

[0166] Běžné odkazy na ochranné prostředky pro zemědělství (to jest insekticidy, fungicidy, nematocidy, akaricidy, herbicidy a biologická činidla) zahrnují publikace *The Pesticide Manual*, 13. vydání, C. D. S. Tomlin, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, UK, 2003 a *The BioPesticide Manual*, 2. vydání, L. G. Copping, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, UK, 2001.

[0167] Pro provedení, kde se použijí jedna nebo více z těchto různých vmíchávaných složek, je hmotnostní poměr těchto různých vmíchávaných složek (celkem) ke směsi složky (a) se složkou (b) typicky 1:100 až 3000:1. Významné jsou hmotnostní poměry 1:30 až 300:1 (například poměry 1:1 až 30:1). Je evidentní, že začleněním těchto dalších složek se může rozšířit spektrum kontrolovaných nemocí za spektrum kontrolované směsi složky (a) se složkou (b).

[0168] Významné je provedení prostředku, kde granule pevného prostředku obsahujícího sloučeninu (a) se smísí s granulami pevného prostředku obsahujícího složku (b). Tyto směsi mohou být dále smíchány s granulami obsahujícími další zemědělské ochranné látky. Alternativně mohou být v pevném prostředku jedné sady granulí smíchány dvě nebo více zemědělských ochranných látek

(například sloučenina složky (a), sloučenina složky (b), jiná zemědělsky ochranná složka než složka (a) nebo (b), která se pak smísí s jednou nebo více sadami granulí pevného prostředku, obsahující jednu nebo více dalších zemědělských ochranných látek. Tyto granulované směsi mohou být v souladu s obecným popisem granulové směsi popsané v PCT patentové publikaci WO 94/24861 nebo výhodněji, v homogenní směsi granulí popsaných v U.S. patentu 6,022,552.

[0169] Prostředky podle tohoto vynálezu jsou vhodné jako čínidla pro kontrolu onemocnění rostlin. Předložený vynález proto dále obsahuje způsob kontroly onemocnění rostlin způsobených houbovými rostlinnými patogeny obsahující aplikaci na rostlinu nebo její část, jež se má chránit, a to účinného množství směsi tohoto vynálezu nebo fungicidního prostředku obsahujícího uvedenou směs.

[0170] Kontrola onemocnění rostlin se obvykle dosahuje aplikací účinného množství směsi tohoto vynálezu, typicky sestaveného prostředku, a to buď před, nebo po infekci na část rostliny, jež se má chránit, jako jsou kořeny, stonky, olistění, ovoce, semena, hlízy nebo cibulky nebo do prostředí (půdy nebo písku), ve kterém se ochraňované rostliny pěstují. Směsi lze také aplikovat na semena k ochránění semen a semenáčků vyvíjejících se ze semen. Směsi lze také aplikovat prostřednictvím vody na zavlažování, a tak na tyto rostliny působit.

[0171] Aplikační dávky pro tyto směsi a prostředky tohoto vynálezu lze ovlivnit prostřednictvím mnoha faktorů z životního prostředí a měly by se určit podle aktuálních podmínek použití. Olistění lze normálně chránit, když se použije dávka aktivních složek od méně než 1 g/ha do 5000 g/ha. Semena a semenáčky lze normálně chránit, když se na semeno působí dávkou od 0,1 do 10 g na kilogram semen a jednotky vegetativního rozmnožování (např. řízků a hlízy) mohou být normálně chráněny, když se rozmnožovací

jednotka ošetřuje rychlostí 0,1 až okolo 10g na kilogram rozmnožovací jednotky.

[0172] Směsi a/nebo prostředky podle vynálezu poskytují kontrolu nemocí způsobených širokým spektrem rostlinných patogenů u tříd *Basidiomycete*, *Ascomycete*, *Oomycete* a *Deuteromycete*. Jsou účinné v kontrole širokého spektra nemocí rostlin, listových patogenů plodin, zahrnující obiloviny, jako pšenici, ječmen, oves žito, tritikale, rži, kukuřici, čirok a proso; révových plodin jako vinné révy pro stolní použití a pro vína; polních plodin, jako řepky olejné, (kanola), slunečnice; cukrové řepy, cukrové třtiny, sojového bodu, burského oříšku (podzemnice olejná), tabáku, lucerky, jetele, lespedézie, vojtěšky a vikve; jádrového ovoce, jako jablko, hruška, planá jabloň, mišpule, hloh a kdoule; peckovin, jako broskev, třešeň, blumy, meruňky, nektarinky a mandle; citrusového ovoce jako jsou citróny, limetky, pomeranče, grapefruity, mandarinky (tangerinky) a kumkvat; kořenových a hlízových zelenin a polních plodin (a jejich olištění) jako je artyčok, červená a cukrová řepa, mrkev, kasava, zázvor, ginseng, ředkvička, pastinák, brambor, křen, tuřín, sladký brambor, brukev a yam; cibulových zelenin, jako je česnek, pórek, cibule a šalotka; lupenové zeleniny, jako je rukola (raketa), celer, řeřicha, čekanka (štěrбак), fenykl, hlávkový a listový salát, petržel, italská čekanka (červená čekanka), rebarbora, špenát a řepa cvikla; brukvovité (kapustovité), lupenaté zeleniny, jako je brokolice, brokolice raab (rapini), růžičková kapusta, hlávkové zelí, brukev čínská, květák, zelené kapusty, brukev kadeřavá, kedlubna, hořčice a píciny; luštěniny (sukulentní nebo sušené) jako bob, fazole (*Phaseolus* spp.) (zahrnující fazol polní, fazol červený, fazol měsíčný, sušená fazole, fazole strakatá, fazol šarlatový, fazol vlašský, ostrolistý fazol a fazol obecný), boby (*Vigna* spp.) (zahrnující fazole adzuki, chřest boby, hrách kravský, katjang, *Vigna unguiculata*, *vigna* čínská, *Vigna unguiculata* subsp., *dekindtiana*, *Vigna aconitifolia*, *Vigna radiata*, *Vigna umbellata*,

Vigna unguiculata, *Vigna mungo* a *Vigna unguiculata* subsp. *sesquipedalis*), bob obecný (fava), cizrna (garbanzo), guar, kanválnie, bob egyptský, čočka a hrách (*Pisum* spp.) (zahrnující zakrslý hrách, hrášek cukrový, anglický hrách, hrášek polní, hrách setý, hrách dřeňový, hrách rolní, cukrový pnoucí hrách, *Cajanus cajan* a sója); plodnicové zeleniny jako lilek, *Physalis peruviana* (*Physalis* spp.), lilek zadní a pepř (zahrnující papriku, chili papriku, papriku na vaření, piment, sladkou papriku, tomatillo a rajče); tykvovité zeleniny, jako Chayote (plod), čínská vosková dýně (čínský nakládací meloun), citronový meloun, okurka, nakládačka, jedlá tykev (zahrnující hyotan, cucuzzu, hechimu, a čínskou okru), *Momordica* spp. (zahrnující balzamku, hrušku hořkou, hořký meloun, a čínskou okurku), ananasový meloun (zahrnující kantalupský meloun a oranžovou tykev), letní a zimní patizon (zahrnující tykev muškátovou, calabazu, *Cucurbita maxima*, *Cucurbita Pepo*, dýni špagetovou) a vodní meloun; bobuloviny jako ostružiny (zahrnující bobule, *Rubus ursinus*, *Rubus caesius*, *Rubus eubatus*, *Rubus* L. subgenus *Rubus*, kříženec olallieberry a *Rubus ursinus*), borůvky, brusinky, rybíz, černý bez, angrešt, *Gaylussacia baccata*, ostružiník, loganberry, maliny a jahody, stromové ořechy jako mandle, bukvice, brazilský ořech, ořešák popelavý, kešu, kaštan ološolistý, filbert (lískový ořech), ořech ořechovce vejčitého, makadonský oříšek, pekan a vlašský ořech; tropická ovoce a jiné plodiny, jako banány, banány banánovníku rajského, manga, kokosové ořechy, papája, guáva, avokádo, liči, agáve, káva, kakao, cukrová třtina, palma olejová, sezam, kaučuk a koření, vlákninové plodiny jako bavlna, len a juta, trávy na dostihové dráhy (zahrnující trávy na dostihové dráhy pro teplé a studené podnebí), jako psineček, lipnice luční, *Stenotaphrum secundatum*, *Festuca arundinacea* a bermundská tráva.

[0173] Tyto patogeny zahrnují: Oomycetes, zahrnující *Phytophthora* nemoci jako *Phytophthora infestans*, *Phytophthora megasperma*, *Phytophthora parasitica*, *Phytophthora cinnamomi* a

Phytophthora capsici, *Pythium nemoci* jako *Pythium aphanidermatum*, a nemoci v rodině Peronosporaceae jako *Plasmopara viticola*, *Peronospora* spp. (zahrnující *Peronospora tabacina* a *Peronospora parasitica*), *Pseudoperonospora* spp. (zahrnující *Pseudoperonospora cubensis*) a *Bremia lactucae*; Ascomycetes, zahrnující *Alternaria nemoci* jako *Alternaria solani* a *Alternaria brassicae*, *Guignardia nemoci* jako *Guignardia bidwelli*, *Venturia nemoci* jako *Venturia inaequalis*, *Septoria nemoci* jako *Septoria nodorum* a *Septoria tritici*, práškové plísňové nemoci jako *Erysiphe* spp. (zahrnující *Erysiphe graminis* a *Erysiphe polygoni*), *Uncinula necatur*, *Sphaerotheca fuliginea* a *Podosphaera leucotricha*, *Pseudocercospora herpotrichoides*, *Botrytis nemoci* jako *Botrytis cinerea*, *Monilinia fructicola*, *Sclerotinia nemoci* jako *Sclerotinia sclerotiorum*, *Magnaporthe grisea*, *Phomopsis viticola*, *Helminthosporium nemoci* jako *Helminthosporium tritici repentis*, *Pyrenophora teres*, antraknózové nemoci jako *Glomerella* nebo *Colletotrichum* spp. (jako *Colletotrichum graminicola* a *Colletotrichum orbiculare*), a *Gaeumannomyces graminis*; Basidiomycetes, zahrnující nemoci rzí způsobených *Puccinia* spp. (jako *Puccinia recondita*, *Puccinia striiformis*, *Puccinia hordei*, *Puccinia graminis* a *Puccinia arachidis*), *Hemileia vastatrix* a *Phakopsora pachyrhizi*; další patogeny zahrnující *Rhizoctonia* spp. (jako *Rhizoctonia solani* a *Rhizoctonia oryzae*); *Fusarium nemoci* jako *Fusarium roseum*, *Fusarium graminearum* a *Fusarium oxysporum*; *Verticillium dahliae*; *Sclerotium rolfsii*; *Rynchosporium secalis*; *Cercosporidium personatum*, *Cercospora arachidicola* a *Cercospora beticola*; *Rutstroemia floccosum* (také známé jako *Sclerotinia homoeocarpa*); a další rody a druhy blízce příbuzné s těmito patogeny. Navíc, k jejich fungicidní aktivitě, prostředky nebo jejich kombinace mají také účinnost proti baktériím, jako jsou *Erwinia amylovora*, *Xanthomonas campestris*, *Pseudomonas syringae*, a jiné příbuzné druhy.

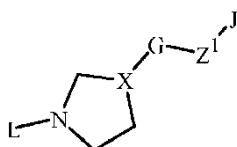
[0174] Směsi fungicidů mohou poskytovat významně lepší kontrolu nemoci, než by se dalo předpovědět na základě aktivity jednotlivých složek. Toto synergické působení je popsáno jako "takový součinný účinek dvou složek směsi, že celkový účinek je větší nebo prodloužený než součet účinků dvou (nebo více) složek použitých nezávisle" (viz Tames, P. M. L., Neth. J. Plant Pathology, (1964), 70, 73 až 80).

[0175] Prostředky jsou poskytovány v souladu s tímto vynálezem, které obsahují proporce složky (a) a složky (b), které jsou obzvláště užitečné pro kontrolu houbových nemocí. Tyto prostředky jsou považovány za zvláště užitečné pro kontrolu Oomycetes (jako *Phytophthora infestans*, *Phytophthora megasperma*, *Phytophthora parasitica*, *Phytophthora cinnamomi*, *Phytophthora capsici*, *Pythium aphanidermatum*, *Plasmopara viticola*, *Peronospora tabacina*, *Peronospora parasitica*, *Pseudoperonospora cubensis* a *Bremia lactucae*).

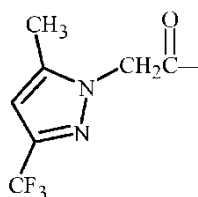
[0176] Následující testy demonstrují kontrolní účinnost směsí podle tohoto vynálezu na specifické patogeny. Nemoci kontrolované těmito směsmi nejsou omezeny, nicméně patogenní houby jsou doloženy. Pro popis sloučenin vzorce 1 viz indexovou tabulku A. Stereocentra jsou označena jako *R* (*rectus*) a *S* (*sinister*) na základě Cahn-Ingold-Prelogova systému. Indexová tabulka A uvádí molekulovou hmotnost nejvyššího izotopického vyskytujícího se mateřského iontu ($M+1$) tvořeného přidáním H^+ (molekulová hmotnost 1) k molekule, pozorované hmotnostní spektrometrií, za použití chemické ionizace při atmosférickém tlaku (AP^+).

INDEXOVÁ TABULKA A

[0177]



L skupiny jsou jak je definováno dále.



L-1

Slouč.	L	X	G	Z ¹ -J	AP ⁺ (M+1)
214	L-1	X ¹	G-1	4,5-dihydro-5-(2,6-difluorfenyl)-3-izoxazolyl (Poznámka 22) (Poznámka 23) a (Poznámka 24)	540

[Poznámka 22]: T.t. sloučeniny 214 byla 125-128 °C když se sloučenina připravila metodou příkladu 12, krok F, s tím rozdílem, že jako rozpouštědlo se použil methanol místo ethanolu a po zředění reakční směsi vodou sloučenina 214 vysrážená z reakční směsi se sebrala a nechala se sušit.

[Poznámka 23]: T.t. sloučeniny 214 byla 130-135 °C když se sloučenina připravila podle postupů popsaných v tomto dokumentu a poté rekrystalizovala z methanolu.

[Poznámka 24]: Odborník v oboru pozná, že "4,5-dihydro-5-(2,6-difluorfenyl)-3-izoxazolyl" je ekvivalentní k "5-(2,6-difluorfenyl)-4,5-dihydro-3-izoxazolu".

BIOLOGICKÉ PŘÍKLADY VYNÁLEZU

[0178] Obecný protokol pro přípravu testovaných sloučenin pro testy A-B: 5-chlor-6-(2,4,6-trifluorfenyl)-7-(4-methylpiperidin-1-yl)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin (BAS600), fenamidon, fluopicolid, penthiopyrad a quinoxifen byly získány jako neformulované, technicky čisté materiály. Azoxystrobin, benthiovalicarb, boscalid, chlorothalonil, hydroxid měďnatý, cyazofamid, cymoxanil, dimethomorph, ethaboxam, famoxadon, fluazinam, folpet, fosetyl-aluminum, iprovalicarb, kresoxim-methyl, mancozeb, mandipropamid, mefenoxam, propamocarb, proquinazid, pyraclostrobin a trifloxystrobin byly získány jako formulované produkty dodávané na trh pod ochrannými známkami

Amistar[®], Benthiovalicard[®], Endura[®], Bravo[®], Weatherstik[®], Kocide[®], Ranman[®], Curzate[®], Acrobat[®], Guardian[®], Famoxate[®], Shirlan[®], Phaltan[®], Aliette[®], Melody[®], kresoxim-methyl[®], Manzate[®], Revus[®], Ridomil Gold[®], Previcur[®], Talius[®], Headline[®] a Flint[®], resp. Sloučenina 214 byla formulována jako olejová disperze obsahující směs POE (polyoxyethylen) 40 sorbitol hexaoleát, POE 20 sorbitan trioleát, a surfaktanty na bázi alkyl-peg pryskyřice v kapalném nosiči, sestávajícím z methylesteru destilované C18 mastné kyseliny. Neformulované materiály byly nejprve rozpuštěny v acetonu a poté suspendovány na žádanou koncentraci (v ppm) v acetonu a čištěné vodě (50/50 směs, objemově) obsahující 250 ppm surfaktantu Trem[®] 014 (estery vícesytného alkoholu). Formulované materiály byly dispergovány v dostatečném množství vody za získání žádaných koncentrací a do suspenze nebylo přidáno organické rozpouštědlo, ani surfaktant. Vzniklé testované směsi se poté použily v testech A-B. Sprejování 200 ppm testované směsi do bodu odtoku na testovaných rostlinách bylo ekvivalentní množství 500 g/ha. Tyto testy byly opakovány třikrát a uváděné výsledky jsou střední průměr tří opakování.

[0179] Přítomnost synergického účinku dvou aktivních složek byla prokázána pomocí Colbyho rovnice (viz Colby, S. R. "Calculating Synergistic a Antagonistic Responses of Herbicide Combinations", Weeds, (1967), 15, 20 až 22):

$$p = A + B - \left[\frac{A \times B}{100} \right]$$

[0180] Použitím Colbyho způsobu se přítomnost synergické interakce mezi dvěma aktivními složkami prokáže nejprve výpočtem očekávané aktivity p směsi, v závislosti na aktivitách dvou složek aplikovaných jednotlivě. Je-li p menší než experimentálně určený účinek, nastala synergie. Ve výše uvedené rovnici je A fungicidní aktivita v procentu kontroly jedné složky aplikované samostatně s dávkou x. Člen B je fungicidní aktivita v procentech kontroly druhé složky aplikované s dávkou y.

Rovnicí se vypočte p , tedy očekávaná fungicidní aktivita směsi složky A při dávce x se složkou B při dávce y , jestliže jsou jejich efekty striktně aditivní a neobjevuje se žádná interakce.

TEST A

[0181] Testovaná směs se rozprášila do okamžiku, jejího odkapávání na semenáčky rajčat. Následující den se semenáčky očkovaly sporami suspenze *Phytophthora infestans* (aktivní činidlo plísně rajčete) a inkubovaly se v nasycené atmosféře při 20 °C po dobu 24 hodin a poté se přenesly do růstové komory při 20 °C po dobu 5 dnů, načež se provedlo vyhodnocení poškození.

TEST B

[0182] Testovaná směs se rozprášila do okamžiku, jejich odkapávání na sazenice okurek. Následující den se sazenice očkovaly sporami suspenze *Pseudoperonospora cubensis* (aktivní činidlo plísně okurek) a inkubovaly se v nasycené atmosféře při 20 °C po dobu 24 hodin a poté se přenesly do růstové komory při 20 °C po dobu 6 dnů, načež se provedlo vyhodnocení poškození.

[0183] Výsledky pro testy A až B jsou uvedeny v tabulce A-P. Každá tabulka odpovídá sadě hodnocení, provedené souběžně ve stejnou dobu. V této tabulce hodnota 100 označuje 100% kontrolu nemoci a hodnota 0 označuje žádnou kontrolu choroby (vzhledem ke kontrolám). Sloupce označené "Prům" uvádějí průměr tří replikací. Sloupce označené "Exp" označují předpokládanou hodnotu pro každou ošetřující směs za použití Colbyho rovnice.

Tabulka M

Pozorované a očekávané účinky samotné sloučeniny 214 a směsí s azoxystrobinem, bentiavalikarbem, chlorothalonilem, hydroxidem měďnatým, fosetyl-aluminem, iprovalikarbem a pyraklostrobinem při kontrole rajčatové a okurkové plísně						
Míra aplikace (ppm) sloučeniny 214	Složka (b)	Míra aplikace (ppm) složky (b)	TLB		CDM	
			Prům	Exp	Prům	Exp
0	-	0	0	-	0	-
0,00001	-	0	0	-	0	-
0,0001	-	0	7	-	0	-
0,001	-	0	44	-	16	-
0,01	-	0	98	-	83	-
0,1	-	0	100	-	100	-
0	-	0,08	7	-	0	-
0	azoxystrobin	0,4	29	-	0	-
0	azoxystrobin	2	56	-	70	-
0	azoxystrobin	10	90	-	100	-
0	azoxystrobin	40	100	-	100	-
0,001	azoxystrobin	0,08	21	48	8	16
0,001	azoxystrobin	0,4	22	60	17	16
0,001	azoxystrobin	2	53	75	85	74

Pozorované a očekávané účinky samotné sloučeniny 214 a směsí s azoxystrobinem, bentiavalikarbem, chlorothalonilem, hydroxidem měďnatým, fosetyl-aluminem, iprovalikarbem a pyraklostrobinem při kontrole rajčatové a okurkové plísně

Míra aplikace (ppm) sloučeniny 214	Složka (b)	Míra aplikace (ppm) složky (b)	TLB		CDM	
			Prům	Exp	Prům	Exp
0,001	azoxystrobin	10	100	94	100	100
0,001	azoxystrobin	40	100	100	100	100
0,01	azoxystrobin	0,08	69	99	75	83
0,01	azoxystrobin	0,4	94	99	64	83
0,01	azoxystrobin	2	100	99	98	95
0,01	azoxystrobin	10	100	100	100	100
0,01	azoxystrobin	40	100	100	100	100
0	bentiavalicarb	0,08	21	-	0	-
0	bentiavalicarb	0,4	82	-	75	-
0	bentiavalicarb	2	100	-	100	-
0	bentiavalicarb	10	100	-	100	-
0	bentiavalicarb	40	100	-	100	-
0,001	bentiavalicarb	0,08	29	56	0	16
0,001	bentiavalicarb	0,4	100	90	81	79
0,001	bentiavalicarb	2	100	100	100	100

Pozorované a očekávané účinky samotné sloučeniny 214 a směsí s azoxystrobinem, bentiavalikarbem, chlorothalonilem, hydroxidem měďnatým, fosetyl-aluminem, iprovalikarbem a pyraklostrobinem při kontrole rajčatové a okurkové plísně

Míra aplikace (ppm) sloučeniny 214	Složka (b)	Míra aplikace (ppm) složky (b)	TLB		CDM	
			Prům	Exp	Prům	Exp
0,001	bentiavalicarb	10	100	100	100	100
0,001	bentiavalicarb	40	100	100	100	100
0,01	bentiavalicarb	0,08	95	99	73	83
0,01	bentiavalicarb	0,4	100	100	99	96
0,01	bentiavalicarb	2	100	100	100	100
0,01	bentiavalicarb	10	100	100	100	100
0,01	bentiavalicarb	40	100	100	100	100
0	chlorothalonil	0,08	14	-	0	-
0	chlorothalonil	0,4	14	-	0	-
0	chlorothalonil	2	21	-	0	-
0	chlorothalonil	10	100	-	70	-
0	chlorothalonil	40	100	-	71	-
0,001	chlorothalonil	0,08	36	52	0	16
0,001	chlorothalonil	0,4	28	52	0	16
0,001	chlorothalonil	2	36	56	0	16

Pozorované a očekávané účinky samotné sloučeniny 214 a směsí s azoxystrobinem, bentiavalikarbem, chlorothalonilem, hydroxidem měďnatým, fosetyl-aluminem, iprovalikarbem a pyraklostrobinem při kontrole rajčatové a okurkové plísně

Míra aplikace (ppm) sloučeniny 214	Složka (b)	Míra aplikace (ppm) složky (b)	TLB		CDM	
			Prům	Exp	Prům	Exp
0,001	chlorothalonil	10	92	100	62	74
0,001	chlorothalonil	40	100	100	95	75
0,01	chlorothalonil	0,08	82	99	75	83
0,01	chlorothalonil	0,4	70	99	79	83
0,01	chlorothalonil	2	86	99	72	83
0,01	chlorothalonil	10	100	100	75	95
0,01	chlorothalonil	40	100	100	99	95
0	hydroxid měďnatý	2	22	-	0	-
0	hydroxid měďnatý	10	36	-	0	-
0	hydroxid měďnatý	40	50	-	0	-
0	hydroxid měďnatý	200	71	-	29	-
0	hydroxid měďnatý	500	77	-	37	-
0,001	hydroxid měďnatý	2	56	56	0	16
0,001	hydroxid měďnatý	10	61	64	0	16
0,001	hydroxid měďnatý	40	84	72	26	16

Pozorované a očekávané účinky samotné sloučeniny 214 a směsí s azoxystrobinem, bentiavalikarbem, chlorothalonilem, hydroxidem měďnatým, fosetyl-aluminem, iprovalikarbem a pyraklostrobinem při kontrole rajčatové a okurkové plísně

Míra aplikace (ppm) sloučeniny 214	Složka (b)	Míra aplikace (ppm) složky (b)	TLB		CDM	
			Prům	Exp	Prům	Exp
0,001	hydroxid měďnatý	200	71	83	52	40
0,001	hydroxid měďnatý	500	82	87	64	47
0,01	hydroxid měďnatý	2	88	99	47	83
0,01	hydroxid měďnatý	10	80	99	47	83
0,01	hydroxid měďnatý	40	74	99	47	83
0,01	hydroxid měďnatý	200	71	100	47	88
0,01	hydroxid měďnatý	500	85	100	47	89
0	fosetyl-alumin	10	0	-	0	-
0	fosetyl-alumin	40	0	-	0	-
0	fosetyl-alumin	200	50	-	0	-
0	fosetyl-alumin	1000	99	-	68	-
0	fosetyl-alumin	2000	100	-	73	-
0,001	fosetyl-alumin	10	29	44	47	16
0,001	fosetyl-alumin	40	58	44	0	16
0,001	fosetyl-alumin	200	90	72	33	16

Pozorované a očekávané účinky samotné sloučeniny 214 a směsí s azoxystrobinem, bentiavalikarbem, chlorothalonilem, hydroxidem měďnatým, fosetyl-aluminem, iprovalikarbem a pyraklostrobinem při kontrole rajčatové a okurkové plísně

Míra aplikace (ppm) sloučeniny 214	Složka (b)	Míra aplikace (ppm) složky (b)	TLB		CDM	
			Prům	Exp	Prům	Exp
0,001	fosetyl-aluminum	1000	99	100		
0,001	fosetyl-aluminum	2000	100	100	67	78
0,01	fosetyl-aluminum	10	92	98	52	83
0,01	fosetyl-aluminum	40	99	98	75	83
0,01	fosetyl-aluminum	200	100	99	90	83
0,01	fosetyl-aluminum	1000	100	100	100	94
0,01	fosetyl-aluminum	2000	100	100	100	95
0	iprovalicarb	0,08	0	-	0	-
0	iprovalicarb	0,4	21	-	0	-
0	iprovalicarb	2	74	-	0	-
0	iprovalicarb	10	98	-	99	-
0	iprovalicarb	40	100	-	100	-
0,001	iprovalicarb	0,08	36	44	0	16
0,001	iprovalicarb	0,4	54	56	0	16
0,001	iprovalicarb	2	79	85	0	16

Pozorované a očekávané účinky samotné sloučeniny 214 a směsí s azoxystrobinem, bentiavalikarbem, chlorothalonilem, hydroxidem měďnatým, fosetyl-aluminem, iprovalikarbem a pyraclostrobinem při kontrole rajčatové a okurkové plísně

Míra aplikace (ppm) sloučeniny 214	Složka (b)	Míra aplikace (ppm) složky (b)	TLB		CDM	
			Prům	Exp	Prům	Exp
0,001	iprovalicarb	10	100	99	100	99
0,001	iprovalicarb	40	100	100	100	100
0,01	iprovalicarb	0,08	82	98	71	83
0,01	iprovalicarb	0,4	79	99	64	83
0,01	iprovalicarb	2	99	100	58	83
0,01	iprovalicarb	10	100	100	100	100
0,01	iprovalicarb	40	100	100	100	100
0	pyraclostrobin	0,08	15	-	0	-
0	pyraclostrobin	0,4	35	-	0	-
0	pyraclostrobin	2	63	-	68	-
0	pyraclostrobin	10	90	-	100	-
0	pyraclostrobin	40	94	-	100	-
0,001	pyraclostrobin	0,08	42	52	0	16
0,001	pyraclostrobin	0,4	79	63	40	16
0,001	pyraclostrobin	2	65	79	62	73

Pozorované a očekávané účinky samotné sloučeniny 214 a směsí s azoxystrobinem, bentiavalikarbem, chlorothalonilem, hydroxidem měďnatým, fosetyl-aluminem, iprovalikarbem a pyraclostrobinem při kontrole rajčatové a okurkové plísně

Míra aplikace (ppm) sloučeniny 214	Složka (b)	Míra aplikace (ppm) složky (b)	TLB		CDM	
			Prům	Exp	Prům	Exp
0,001	pyraclostrobin	10	82	94	100	100
0,001	pyraclostrobin	40	95	96	100	100
0,01	pyraclostrobin	0,08	94	99	60	83
0,01	pyraclostrobin	0,4	94	99	60	83
0,01	pyraclostrobin	2	95	99	95	95
0,01	pyraclostrobin	10	99	100	100	100
0,01	pyraclostrobin	40	92	100	100	100

Tabulka N

Pozorované a očekávané účinky samotné sloučeniny 214 a směsí s cymoxanilem, dimethomorfem, fluazinamem, folpetem, mancozebem, mandipropamidem a propamokarbem při kontrole rajčatové a okurkové plísně

Míra aplikace (ppm) sloučeniny 214	Složka (b)	Míra aplikace (ppm) složky (b)	TLB		CDM	
			Prům	Exp	Prům	Exp
0	-	0	30	-	15	-

Pozorované a očekávané účinky samotné sloučeniny 214 a směsí s cymoxanilem, dimethomorfem, fluazinamem, folpetem, mancozebem, mandipropamidem a propamokarbem při kontrole rajčatové a okurkové plísně

Míra aplikace (ppm) sloučeniny 214	Složka (b)	Míra aplikace (ppm) složky (b)	TLB		CDM	
			Prům	Exp	Prům	Exp
0,00001	-	0	8	-	23	-
0,0001	-	0	38	-	31	-
0,001	-	0	56	-	21	-
0,01	-	0	99	-	73	-
0,1	-	0	100	-	100	-
0	cymoxanil	0,04	44	-	15	-
0	cymoxanil	2	46	-	0	-
0	cymoxanil	10	100	-	0	-
Míra aplikace (ppm) sloučeniny 214	Složka (b)	Míra aplikace (ppm) složky (b)	TLB		CDM	
			Prům	Exp	Prům	Exp
0	cymoxanil	40	100	-	0	-
0	cymoxanil	200	100	-	21	-
0,001	cymoxanil	0,04	67	75	0	33

Pozorované a očekávané účinky samotné sloučeniny 214 a směsí s cymoxanilem, dimethomorfem, fluazinamem, folpetem, mancozebem, mandipropamidem a propamokarbem při kontrole rajčatové a okurkové plísně

Míra aplikace (ppm) sloučeniny 214	Složka (b)	Míra aplikace (ppm) složky (b)		TLB		CDM	
				Prům	Exp	Prům	Exp
0,001	cymoxanil	2		72	76	15	21
0,001	cymoxanil	10		100	100	0	21
0,001	cymoxanil	40		100	100	15	21
0,001	cymoxanil	200		100	100	0	38
0,01	cymoxanil	0,04		96	99	89	77
0,01	cymoxanil	2		96	99	83	73
0,01	cymoxanil	10		100	100	65	73
0,01	cymoxanil	40		100	100	85	73
0,01	cymoxanil	200		100	100	79	78
0	dimethomorph	0,08		31	-	52	-
0	dimethomorph	0,4		62	-	54	-
0	dimethomorph	2		95	-	88	-
0	dimethomorph	10		88	-	100	-
0	dimethomorph	40		100	-	100	-
0,001	dimethomorph	0,08		62	70	16	62

Pozorované a očekávané účinky samotné sloučeniny 214 a směsí s cymoxanilem, dimethomorfem, fluazinamem, folpetem, mancozebem, mandipropamidem a propamokarbem při kontrole rajčatové a okurkové plísně

Míra aplikace (ppm) sloučeniny 214	Složka (b)	Míra aplikace (ppm) složky (b)		TLB		CDM	
				Prům	Exp	Prům	Exp
0,001		dimethomorph	0,4	62	83	0	64
0,001		dimethomorph	2	88	98	80	91
0,001		dimethomorph	10	78	95	100	100
0,001		dimethomorph	40	97	100	100	100
0,01		dimethomorph	0,08	94	99	39	87
0,01		dimethomorph	0,4	89	99	70	87
0,01		dimethomorph	2	94	100	94	97
0,01		dimethomorph	10	88	100	100	100
0,01		dimethomorph	40	99	100	100	100
0		fluazinam	0,04	23	-	56	-
0		fluazinam	2	71	-	89	-
0		fluazinam	10	99	-	98	-
0		fluazinam	40	99	-	100	-
0		fluazinam	200	100	-	100	-
0,001		fluazinam	0,04	75	66	8	65

Pozorované a očekávané účinky samotné sloučeniny 214 a směsí s cymoxanilem, dimethomorfem, fluazinamem, folpetem, mancozebem, mandipropamidem a propamokarbem při kontrole rajčatové a okurkové plísně

Míra aplikace (ppm) sloučeniny 214	Složka (b)	Míra aplikace (ppm) složky (b)		TLB		CDM	
				Prům	Exp	Prům	Exp
0,001	fluazinam	2		90	87	75	92
0,001	fluazinam	10		97	100	100	98
0,001	fluazinam	40		100	99	100	100
0,001	fluazinam	200		100	100	99	100
0,01	fluazinam	0,04		95	99	75	88
0,01	fluazinam	2		97	100	90	97
0,01	fluazinam	10		100	100	100	99
0,01	fluazinam	40		100	100	100	100
0,01	fluazinam	200		100	100	100	100
0	folpet	0,04		0	-	0	-
0	folpet	2		8	-	0	-
0	folpet	10		31	-	44	-
0	folpet	40		46	-	74	-
0	folpet	200		93	-	87	-
0,001	folpet	0,04		16	56	0	21

Pozorované a očekávané účinky samotné sloučeniny 214 a směsí s cymoxanilem, dimethomorfem, fluazinamem, folpetem, mancozebem, mandipropamidem a propamokarbem při kontrole rajčatové a okurkové plísně

Míra aplikace (ppm) sloučeniny 214	Složka (b)	Míra aplikace (ppm) složky (b)		TLB		CDM	
				Prům	Exp	Prům	Exp
0,001	folpet	2	23	59	0	21	
0,001	folpet	10	44	70	65	56	
0,001	folpet	40	51	76	87	79	
0,001	folpet	200	87	97	86	90	
0,01	folpet	0,04	85	99	31	73	
0,01	folpet	2	86	99	75	73	
0,01	folpet	10	75	99	86	85	
0,01	folpet	40	65	99	89	93	
0,01	folpet	200	95	100	99	97	
0	mancozeb	0,04	23	-	0	-	
0	mancozeb	2	24	-	0	-	
0	mancozeb	10	66	-	36	-	
0	mancozeb	40	100	-	92	-	
0	mancozeb	200	100	-	100	-	
0,001	mancozeb	0,04	31	66	69	21	

Pozorované a očekávané účinky samotné sloučeniny 214 a směsí s cymoxanilem, dimethomorfem, fluazinamem, folpetem, mancozebem, mandipropamidem a propamokarbem při kontrole rajčatové a okurkové plísně

Míra aplikace (ppm) sloučeniny 214	Složka (b)	Míra aplikace (ppm) složky (b)		TLB		CDM	
				Prům	Exp	Prům	Exp
0,001	mancozeb	2		60	66	49	21
0,001	mancozeb	10		77	85	49	50
0,001	mancozeb	40		100	100	95	93
0,001	mancozeb	200		100	100	100	100
0,01	mancozeb	0,04		92	99	93	73
0,01	mancozeb	2		100	99	86	73
0,01	mancozeb	10		98	99	88	82
0,01	mancozeb	40		99	100	99	98
0,01	mancozeb	200		100	100	95	100
0	mandipropamid	0,08		80	-	86	-
0	mandipropamid	0,4		97	-	100	-
0	mandipropamid	2		99	-	100	-
0	mandipropamid	10		100	-	100	-
0	mandipropamid	40		100	-	100	-
0,001	mandipropamid	0,08		96	91	79	89

Pozorované a očekávané účinky samotné sloučeniny 214 a směsí s cymoxanilem, dimethomorfem, fluazinamem, folpetem, mancozebem, mandipropamidem a propamocarbem při kontrole rajčatové a okurkové plísně

Míra aplikace (ppm) sloučeniny 214	Složka (b)	Míra aplikace (ppm) složky (b)	TLB		CDM	
			Prům	Exp	Prům	Exp
0,001	mandipropamid	0,4	93	99	100	100
0,001	mandipropamid	2	95	99	100	100
0,001	mandipropamid	10	98	100	100	100
0,001	mandipropamid	40	100	100	100	100
0,01	mandipropamid	0,08	98	100	97	96
0,01	mandipropamid	0,4	95	100	100	100
0,01	mandipropamid	2	100	100	100	100
0,01	mandipropamid	10	100	100	100	100
0,01	mandipropamid	40	100	100	100	100
0	propamocarb	10	0	-	46	-
0	propamocarb	40	0	-	31	-
0	propamocarb	200	0	-	86	-
0	propamocarb	1000	38	-	99	-
0	propamocarb	5000	92	-	100	-
0,001	propamocarb	10	38	56	72	57

Pozorované a očekávané účinky samotné sloučeniny 214 a směsí s cymoxanilem, dimethomorfem, fluazinamem, folpetem, mancozebem, mandipropamidem a propamocarbem při kontrole rajčatové a okurkové plísně

Míra aplikace (ppm) sloučeniny 214	Složka (b)	Míra aplikace (ppm) složky (b)	TLB		CDM	
			Prům	Exp	Prům	Exp
0,001		propamocarb 40	51	56	76	45
0,001		propamocarb 200	56	56	88	89
0,001		propamocarb 1000	92	73	100	99
0,001		propamocarb 5000	98	96	100	100
0,01		propamocarb 10	97	99	93	85
0,01		propamocarb 40	95	99	93	81
0,01		propamocarb 200	97	99	100	96
0,01		propamocarb 1000	99	99	99	100
0,01		propamocarb 5000	100	100	100	100

Tabulka O

Pozorované a očekávané účinky samotné sloučeniny 214 a směsí s ethanboxamem, fluopikolidem, fenamidonem, penthiopyradem a quinoxifenem při kontrole rajčatové a okurkové plísně

Míra aplikace (ppm) sloučeniny 214	Složka (b)	Míra aplikace (ppm) složky (b)	TLB		CDM	
			Prům	Exp	Prům	Exp

Pozorované a očekávané účinky samotné sloučeniny 214 a směsí s ethaboxamem, fluopikolidem, fenamidonem, penthiopyradem a quinoxyfenem při kontrole rajčatové a okurkové plísně						
Míra aplikace (ppm) sloučeniny 214	Složka (b)	Míra aplikace (ppm) složky (b)	TLB		CDM	
			Prům	Exp	Prům	Exp
0	-	0	0	-	0	-
0,00001	-	0	22	-	0	-
0,0001	-	0	7	-	0	-
0,001	-	0	22	-	24	-
0,01	-	0	98	-	88	-
0,1	-	0	100	-	100	-
0	ethaboxam	0,016	22	-	0	-
0	ethaboxam	0,08	15	-	0	-
0	ethaboxam	0,4	95	-	41	-
0	ethaboxam	2	87	-	100	-
0	ethaboxam	10	100	-	100	-
0,001	ethaboxam	0,016	22	40	0	24
0,001	ethaboxam	0,08	33	34	0	24
0,001	ethaboxam	0,4	67	96	0	56
0,001	ethaboxam	2	91	90	100	100
0,001	ethaboxam	10	96	100	100	100
0,01	ethaboxam	0,016	84	99	58	88

Pozorované a očekávané účinky samotné sloučeniny 214 a směsí s ethanboxamem, fluopikolidem, fenamidonem, penthiopyradem a quinoxyfenem při kontrole rajčatové a okurkové plísně						
Míra aplikace (ppm) sloučeniny 214	Složka (b)	Míra aplikace (ppm) složky (b)	TLB		CDM	
			Prům	Exp	Prům	Exp
0,01	ethaboxam	0,08	99	99	53	88
0,01	ethaboxam	0,4	100	100	66	93
0,01	ethaboxam	2	100	100	100	100
0,01	ethaboxam	10	100	100	100	100
0	fluopicolid	0,08	7	-	0	-
0	fluopicolid	0,4	0	-	0	-
0	fluopicolid	2	90	-	83	-
0	fluopicolid	10	100	-	100	-
0	fluopicolid	40	100	-	100	-
0,001	fluopicolid	0,08	22	28	9	24
0,001	fluopicolid	0,4	69	22	33	24
0,001	fluopicolid	2	85	92	87	87
0,001	fluopicolid	10	100	100	100	100
0,001	fluopicolid	40	100	100	100	100
0,01	fluopicolid	0,08	99	99	79	88
0,01	fluopicolid	0,4	100	98	71	88
0,01	fluopicolid	2	100	100	95	98

Pozorované a očekávané účinky samotné sloučeniny 214 a směsí s ethanboxamem, fluopikolidem, fenamidonem, penthiopyradem a quinoxyfenem při kontrole rajčatové a okurkové plísně						
Míra aplikace (ppm) sloučeniny 214	Složka (b)	Míra aplikace (ppm) složky (b)	TLB		CDM	
			Prům	Exp	Prům	Exp
0,01	fluopicolid	10	100	100	100	100
0,01	fluopicolid	40	100	100	100	100
0	fenamidon	0,08	22	-	0	-
0	fenamidon	0,4	30	-	0	-
0	fenamidon	2	99	-	85	-
0	fenamidon	10	100	-	100	-
0	fenamidon	40	100	-	100	-
0,001	fenamidon	0,08	30	40	0	24
0,001	fenamidon	0,4	74	45	0	24
0,001	fenamidon	2	92	99	91	89
0,001	fenamidon	10	100	100	100	100
0,001	fenamidon	40	100	100	100	100
0,01	fenamidon	0,08	99	99	80	88
0,01	fenamidon	0,4	94	99	76	88
0,01	fenamidon	2	100	100	97	98
0,01	fenamidon	10	100	100	100	100
0,01	fenamidon	40	100	100	100	100

Pozorované a očekávané účinky samotné sloučeniny 214 a směsí s ethanboxamem, fluopikolidem, fenamidonem, penthiopyradem a quinoxyfenem při kontrole rajčatové a okurkové plísně						
Míra aplikace (ppm) sloučeniny 214	Složka (b)	Míra aplikace (ppm) složky (b)	TLB		CDM	
			Prům	Exp	Prům	Exp
0	penthiopyrad	0,4	0	-	0	-
0	penthiopyrad	2	22	-	0	-
0	penthiopyrad	10	7	-	0	-
0	penthiopyrad	40	15	-	0	-
0	penthiopyrad	200	7	-	16	-
0,001	penthiopyrad	0,4	65	22	16	24
0,001	penthiopyrad	2	22	40	0	24
0,001	penthiopyrad	10	61	28	0	24
0,001	penthiopyrad	40	70	34	0	24
0,001	penthiopyrad	200	48	28	40	36
0,01	penthiopyrad	0,4	100	98	66	88
0,01	penthiopyrad	2	100	99	63	88
0,01	penthiopyrad	10	99	99	68	88
0,01	penthiopyrad	40	100	99	63	88
0,01	penthiopyrad	200	98	99	94	90
0	quinoxyfen	0,4	0	-	0	-
0	quinoxyfen	2	7	-	0	-

Pozorované a očekávané účinky samotné sloučeniny 214 a směsí s ethanboxamem, fluopikolidem, fenamidonem, penthiopyradem a quinoxyfenem při kontrole rajčatové a okurkové plísně						
Míra aplikace (ppm) sloučeniny 214	Složka (b)	Míra aplikace (ppm) složky (b)	TLB		CDM	
			Prům	Exp	Prům	Exp
0	quinoxyfen	10	7	-	0	-
0	quinoxyfen	40	0	-	0	-
0	quinoxyfen	200	0	-	0	-
0,001	quinoxyfen	0,4	7	22	0	24
0,001	quinoxyfen	2	49	28	0	24
0,001	quinoxyfen	10	68	28	0	24
0,001	quinoxyfen	40	76	22	0	24
0,001	quinoxyfen	200	53	22	0	24
0,01	quinoxyfen	0,4	99	98	47	88
0,01	quinoxyfen	2	100	99	47	88
0,01	quinoxyfen	10	93	99	17	88
0,01	quinoxyfen	40	100	98	16	88
0,01	quinoxyfen	200	100	98	0	88

Tabulka P

Pozorované a očekávané účinky samotné sloučeniny 214 a směsí s cyazofamidem, valifenalem, boscalidem, famoxadonem, kresoximem-methylem, trifloxystrobinem a proquinazidem při kontrole rajčatové a okurkové plísně

Míra aplikace (ppm) sloučeniny 214	Složka (b)	Míra aplikace (ppm) složky (b)	TLB		CDM	
			Prům	Exp	Prům	Exp
0	-	0	24	-	37	-
0,00001	-	0	8	-	31	-
0,0001	-	0	17	-	16	-
0,001	-	0	39	-	63	-
0,01	-	0	94	-	68	-
0,1	-	0	100	-	100	-
0	cyazofamid	0,016	25	-	43	-
0	cyazofamid	0,08	52	-	57	-
0	cyazofamid	0,4	58	-	100	-
0	cyazofamid	2	100	-	100	-
0	cyazofamid	10	100	-	100	-
0,001	cyazofamid	0,016	8	54	72	78
0,001	cyazofamid	0,08	38	71	82	84
0,001	cyazofamid	0,4	84	74	100	100
0,001	cyazofamid	2	95	100	100	100

Pozorované a očekávané účinky samotné sloučeniny 214 a směsí s cyazofamidem, valifenalem, boscalidem, famoxadonem, kresoximem-methylem, trifloxystrobinem a proquinazidem při kontrole rajčatové a okurkové plísně

Míra aplikace (ppm) sloučeniny 214	Složka (b)	Míra aplikace (ppm) složky (b)	TLB		CDM	
			Prům	Exp	Prům	Exp
0,001	cyazofamid	10	100	100	100	100
0,01	cyazofamid	0,016	94	95	90	82
0,01	cyazofamid	0,08	95	100	98	100
0,01	cyazofamid	0,4	96	100	99	100
0,01	cyazofamid	2	100	100	100	100
0,01	cyazofamid	10	100	100	100	100
0	valiphenal	0,016	8	-	31	-
0	valiphenal	0,08	8	-	16	-
0	valiphenal	0,4	8	-	16	-
0	valiphenal	2	32	-	53	-
0	valiphenal	10	99	-	100	-
0,001	valiphenal	0,016	17	44	67	74
0,001	valiphenal	0,08	24	44	64	68
0,001	valiphenal	0,4	32	44	68	68
0,001	valiphenal	2	72	59	78	82

Pozorované a očekávané účinky samotné sloučeniny 214 a směsí s cyazofamidem, valifenalem, boscalidem, famoxadonem, kresoximem-methylem, trifloxystrobinem a proquinazidem při kontrole rajčatové a okurkové plísně

Míra aplikace (ppm) sloučeniny 214	Složka (b)	Míra aplikace (ppm) složky (b)	TLB		CDM	
			Prům	Exp	Prům	Exp
0,001	valiphenal	10	99	99	95	100
0,01	valiphenal	0,016	81	94	92	78
0,01	valiphenal	0,08	72	100	95	100
0,01	valiphenal	0,4	75	100	94	100
0,01	valiphenal	2	93	100	90	100
0,01	valiphenal	10	99	100	99	100
0	boscalid	0,04	25	-	68	-
0	boscalid	2	0	-	0	-
0	boscalid	10	0	-	0	-
0	boscalid	40	17	-	0	-
0	boscalid	200	32	-	0	-
0,001	boscalid	0,04	8	54	31	88
0,001	boscalid	2	21	39	16	63
0,001	boscalid	10	25	39	21	63
0,001	boscalid	40	17	49	0	63

Pozorované a očekávané účinky samotné sloučeniny 214 a směsí s cyazofamidem, valifenalem, boscalidem, famoxadonem, kresoximem-methylem, trifloxystrobinem a proquinazidem při kontrole rajčatové a okurkové plísně

Míra aplikace (ppm) sloučeniny 214	Složka (b)	Míra aplikace (ppm) složky (b)	TLB		CDM	
			Prům	Exp	Prům	Exp
0,001	boscalid	200	25	59	0	63
0,01	boscalid	0,04	63	95	93	90
0,01	boscalid	2	62	100	91	100
0,01	boscalid	10	68	100	76	100
0,01	boscalid	40	70	100	73	100
0,01	boscalid	200	71	100	0	100
0	famoxadon	0,04	100	-	100	-
0	famoxadon	2	32	-	21	-
0	famoxadon	10	93	-	72	-
0	famoxadon	40	98	-	100	-
0	famoxadon	200	100	-	100	-
0,001	famoxadon	0,04	65	100	0	100
0,001	famoxadon	2	90	59	47	71
0,001	famoxadon	10	84	96	60	90
0,001	famoxadon	40	100	99	100	100

Pozorované a očekávané účinky samotné sloučeniny 214 a směsí s cyazofamidem, valifenalem, boscalidem, famoxadonem, kresoximem-methylem, trifloxystrobinem a proquinazidem při kontrole rajčatové a okurkové plísně

Míra aplikace (ppm) sloučeniny 214	Složka (b)	Míra aplikace (ppm) složky (b)	TLB		CDM	
			Prům	Exp	Prům	Exp
0,001	famoxadon	200	100	100	100	100
0,01	famoxadon	0,04	83	100	95	100
0,01	famoxadon	2	81	100	95	100
0,01	famoxadon	10	95	100	96	100
0,01	famoxadon	40	100	100	100	100
0,01	famoxadon	200	100	100	100	100
0	kresoxim-methyl	0,04	8	-	9	-
0	kresoxim-methyl	2	32	-	9	-
0	kresoxim-methyl	10	86	-	30	-
0	kresoxim-methyl	40	96	-	37	-
0	kresoxim-methyl	200	100	-	100	-
0,001	kresoxim-methyl	0,04	17	44	31	66
0,001	kresoxim-methyl	2	39	59	16	66
0,001	kresoxim-methyl	10	85	92	75	74
0,001	kresoxim-methyl	40	99	98	93	76

Pozorované a očekávané účinky samotné sloučeniny 214 a směsí s cyazofamidem, valifenalem, boscalidem, famoxadonem, kresoximem-methylem, trifloxystrobinem a proquinazidem při kontrole rajčatové a okurkové plísně

Míra aplikace (ppm) sloučeniny 214	Složka (b)	Míra aplikace (ppm) složky (b)	TLB		CDM	
			Prům	Exp	Prům	Exp
0,001	kresoxim-methyl	200	100	100	100	100
0,01	kresoxim-methyl	0,04	90	94	90	71
0,01	kresoxim-methyl	2	87	100	92	100
0,01	kresoxim-methyl	10	94	100	95	100
0,01	kresoxim-methyl	40	99	100	100	100
0,01	kresoxim-methyl	200	100	100	100	100
0	trifloxystrobin	0,04	0	-	0	-
0	trifloxystrobin	2	0	-	0	-
0	trifloxystrobin	10	72	-	16	-
0	trifloxystrobin	40	38	-	89	-
0	trifloxystrobin	200	25	-	100	-
0,001	trifloxystrobin	0,04	38	39	63	63
0,001	trifloxystrobin	2	38	39	39	63
0,001	trifloxystrobin	10	39	83	68	68
0,001	trifloxystrobin	40	25	62	83	96

Pozorované a očekávané účinky samotné sloučeniny 214 a směsí s cyazofamidem, valifenalem, boscalidem, famoxadonem, kresoximem-methylem, trifloxystrobinem a proquinazidem při kontrole rajčatové a okurkové plísně

Míra aplikace (ppm) sloučeniny 214	Složka (b)	Míra aplikace (ppm) složky (b)	TLB		CDM	
			Prům	Exp	Prům	Exp
0,001	trifloxystrobin	200	52	54	100	100
0,01	trifloxystrobin	0,04	62	94	89	68
0,01	trifloxystrobin	2	87	100	85	100
0,01	trifloxystrobin	10	62	100	83	100
0,01	trifloxystrobin	40	82	100	93	100
0,01	trifloxystrobin	200	87	100	98	100
0	proquinazid	0,04	17	-	0	-
0	proquinazid	2	0	-	0	-
0	proquinazid	10	8	-	0	-
0	proquinazid	40	8	-	0	-
0	proquinazid	200	17	-	0	-
0,001	proquinazid	0,04	55	49	0	63
0,001	proquinazid	2	17	39	0	63
0,001	proquinazid	10	8	44	0	63
0,001	proquinazid	40	25	44	31	63

Pozorované a očekávané účinky samotné sloučeniny 214 a směsí s cyazofamidem, valifenalem, boscalidem, famoxadonem, kresoximem-methylem, trifloxystrobinem a proquinazidem při kontrole rajčatové a okurkové plísně						
Míra aplikace (ppm) sloučeniny 214	Složka (b)	Míra aplikace (ppm) složky (b)	TLB		CDM	
			Prům	Exp	Prům	Exp
0,001	proquinazid	200	25	49	9	63
0,01	proquinazid	0,04	77	95	24	68
0,01	proquinazid	2	81	100	37	100
0,01	proquinazid	10	96	100	47	100
0,01	proquinazid	40	82	100	58	100
0,01	proquinazid	200	96	100	72	100

[0184] Tabulky M-P ukazují prostředky podle předkládaného vynálezu, které obsahují směsi (a) sloučeniny s různými složkami (b), které demonstrují synergickou kontrolu rajčatových latexů a plísni okurky. Vzhledem k tomu, že kontrola nemůže překročit 100 %, může být zvýšení nad očekávanou fungicidní aktivitou největší, pokud jsou samostatné složky samotné účinné složky v aplikačních dávkách poskytujících podstatně méně než 100 % kontrolu. Synergie nemusí být zřejmá při nízkých aplikačních dávkách, kde samotné jednotlivé složky účinné složky mají malou aktivitu. V některých případech však byla pozorována vysoká aktivita u kombinací, kde jednotlivé účinné složky samotné při stejných aplikačních dávkách neměly v podstatě žádnou aktivitu. Jak bylo demonstrováno výše, tento vynález poskytuje výhodný

způsob potírání rajčatové pozdní plísně (*Phytophthora infestans*)
a plísně okurky (*Pseudoperonospora cubensis*).

Patentové nároky

1. Fungicidní prostředek zahrnující:

(a) alespoň jednu sloučeninu vybranou z 1-[4-[4-[(5R)-5-(2,6-difluorfenyl)-4,5-dihydro-3-izoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanonu, jeho enantiomeru nebo jejich směsi, *N*-oxidů a jejich solí; a

(b) alespoň jednu další fungicidní sloučeninu vybranou ze souboru, který tvoří amisulbrom, azoxystrobin, benthiavalicarb, boscalid, chlorothalonil, hydroxid měďnatý, oxychlorid měďnatý, síran měďnatý, cyazofamid, cymoxanil, cyprokonazol, dithianon, difenokonazol, dimethomorph, ethaboxam, epoxikonazol, famoxadon, fenamidon, fluazinam, fluopicolid, flusilazol, folpet, fosetyl-aluminum, iprovalicarb, kresoxim-methyl, mancozeb, mandipropamid, metalaxyl, metalaxyl-M, metkonazol, metiram, penthiopyrad, kyselina fosforečná a její soli, picoxystrobin, propamacarb, propikonazol, propineb, proquinazid, pyraclostrobin, quinoxifen, tebukonazol, triadimenol, trifloxystrobin, valiphenal, a zoxamid.

2. Fungicidní prostředek podle nároku 1, kde složka (b) je vybrána ze souboru, který tvoří azoxystrobin, benthiovalicarb, chlorothalonil, dimethomorph, dithianon, difenokonazol, famoxadon, folpet, fluazinam, fosetyl-aluminum, mancozeb, mandipropamid, metalaxyl, metalaxyl-M, kyselina fosforečná a její soli, a zoxamid.

3. Fungicidní prostředek podle nároku 1 nebo nároku 2, kde složka (a) je 1-[4-[4-[(5R)-5-(2,6-difluorfenyl)-4,5-dihydro-3-izoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanon.

4. Fungicidní prostředek podle nároku 1 nebo nároku 2, kde složka (a) je racemická směs 1-[4-[4-[(5R)-5-(2,6-difluorfenyl)-4,5-dihydro-3-izoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]ethanonu a jeho enantiomeru.
5. Prostředek podle kteréhokoli z nároků 1-4 dále zahrnující alespoň jednu další složku vybranou ze souboru, který tvoří surfaktant, pevné ředidlo a kapalně ředidlo.
6. Prostředek podle kteréhokoli z nároků 1-5, kde hmotnostní poměr složky (a) ke složce (b) je od 125:1 do 1:125.
7. Způsob kontroly nemocí rostlin, způsobených houbovými rostlinnými patogeny, zahrnující aplikaci na rostlinu nebo její část, nebo na semeno rostliny, fungicidně účinného množství prostředku podle kteréhokoli z nároků 1 až 6.