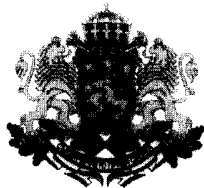


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) **BG**

**ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(11) **98855A**
(51) C07D233/80
C07D233/84
A01N 43/50

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 98855

(22) Заявено на 14.06.1994

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 9307663 (32) 18.06.1993 (33) FR
9402144 (32) 21.02.1994 FR

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 5 | 31.05.1995

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

BAYER S.A.S. , , 69009 LYON , 16, RUE
JEAN-MARIE LECLAIR (FR) ;

(72) Изобретател(и):

BASCOU , JEAN-PHILIPPE . , LYON (FR
); GADRAS , ALAIN . , LYON (FR) ;
LACROIX , GUY . , LYON (FR) ; PEREZ ,
JOSEPH . , LYON (FR) ;

(74) Представител по индустриална
собственост:

Георги Цветанов Перев , 1124 София , ул.
"Леонардо да Винчи" 3

(86) № на PCT заявка:

(87) № и дата на PCT публикация:

(54) ОПТИЧНО АКТИВНИ ФУНГИЦИДНИ ПРОИЗВОДНИ НА 2-ИМИДАЗОЛИН-5-ОНИ И 2-ИМИДАЗОЛИН-5-ТИОНИ

(57) Фунгицидите намират приложение в селското стопанство. Те имат обща формула в която m означава 0, s или sn_2 , в даден случай халогениран, w означава 0, s , r има значение 0 или 1, r_1 , r_2 , r_4 са въглероден оден радикал, по-специално арилов, евентуално заместен, по-специално с халогенни атоми, r_3 е n или c_1 - c_2 алкил, в даден случай халогениран, и r_5 е въглеродороден радикал.

17 претенции, 0

BG 98855A

пат. № 98855/1722

1

A-269/94-ГП

ОПТИЧНО-АКТИВНИ ФУНГИЦИДИ ПРОИЗВОДНИ НА 2-ИМИДАЗОЛИН-5-ОНИТЕ И 2-ИМИДАЗОЛИН-5-ТИОНИТЕ

Област на техниката

Настоящото изобретение се отнася до нови оптично-активни производни на 2-имидазолин-5-оните и 2-имидазолин-5-тионите с фитосанитарно приложение, метода за получаването им и съединенията, които се използват като междинни съгласно метода на получаването им. То се отнася също така до фунгицидни състави на базата на тези съединения и до метод за лечение на гъбични заболявания по културите, използващ тези съединения.

Предшествващо състояние на техниката

Рацемичните съединения, производни на 2-имидазолин-5-оните и 2-имидазолин-5-тионите са описани в европейски заяв-

ки за патент EP 551048 и EP 599749 и в международна заявка WO 94/01410.

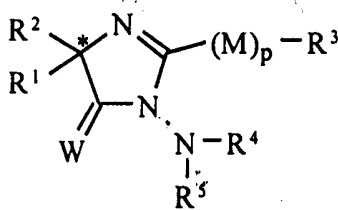
Техническа същност на изобретението

По настоящем е установено, че един от оптичните изомери на тези съединения притежава биологична активност, която е много по-висока от тази на останалите изомери и от тази на рацемичната смес.

Задача на настоящето изобретение е да предложи нови съединения, полезни в борбата срещу гъбичните заболявания по културите.

Друга задача на настоящето изобретение е да предложи нови производни на 2-имидазолин-5-оните и 2-имидазолин-5-тионите, активни при понижена доза в сравнение с дозата за рацемичните производни.

По настоящем е установено, че тези задачи могат да бъдат постигнати благодарение на продуктите съгласно изобретението, които представляват оптично-активни производни на 2-имидазолин-5-оните или 2-имидазолин-5-тионите с обща формула I:



в която:

- W представлява кислороден атом или сяра или S=O група;
- M представлява кислороден атом или серен атом или CH₂

радикал евентуално халогениран;

- p е цяло число равно на 0 или 1;

* означава, че съответният асиметричен въглероден атом притежава стереоспесифична конфигурация;

- R^1 и R^2 са различни и представляват:

- алкилов или халоалкилов радикал, съдържащ един до шест въглеродни атома или;

- алкоксиалкилов, алкилтиоалкилов, алкилсулфонилалкилов, моноалкиламиноалкилов, алкенилов или алкинилов радикал, съдържащ 2 до 6 въглеродни атома или ;

- диалкиламиноалкилов или циклоалкилов радикал, съдържащ 3 до 7 въглеродни атома или ;

- арилов радикал, включващ фенолов, нафтилов, тиенилов, фурилов, пиридилов, бензотиенилов, бензофурилов, хинолинилов, изохинолинилов или метилendioксифенолов, евентуално заместен с 1 до 3 групи, избрани между R^6 или;

- арилалкилов, арилоксиалкилов, арилтиоалкилов или арилсулфонилалкилов, като изразите арилов и алкилов имат значенията, дадени по-горе или;

- R^1 и R^2 могат да образуват заедно с въглеродния атом към който са свързани, цикъл, карбоцикъл или хетероцикъл, съдържащ 5 до 7 атома, като тези цикли могат да бъдат свързани с фенол, евентуално заместен с 1 до 3 групи, избрани между R^6 ;

- R^3 представлява:

- водород или C_1 - C_2 алкилов радикал, евентуално халогениран, когато $p=0$ или $(M)_p$ е CH_2 радикал,

- C_1 - C_2 алкилов радикал, евентуално халогениран,

когато (M)_p представлява кислороден или серен атом;

- R⁴ представлява:

- водороден атом или
- алкилова група с 1 до 6 въглеродни атома или
- алкоксиалкилова, алкилтиоалкилова, халоалкилова, цианоалкилова, тиоцианоалкилова, алкенилова или алкинилова група с 2 до 6 въглеродни атома или
- диалкиламиноалкилова, алкоксикарбонилалкилова или N-алкилкарбаминалалкилова група, съдържаща 3 до 6 въглеродни атома или
- N,N-диалкилкарбамоилалкилова група с 4 до 8 въглеродни атома или
- арилов радикал, включващ фенилов, нафтилов, тиенилов, фурилов, пиридилов, пиримидилов, пиридазинилов, пиазинилов, бензотиенилов, бензофурилов, хинолинилов, изохинолинилов или метилendioксифенилов, евентуално заместен с 1 до 3 групи, избрани между R⁶ или
- арилалкилов, арилоксиалкилов, арилтиоалкилов или арилсулфонилалкилов радикал, като изразите арилов или алкилов притежават дадените по-горе дефиниции;

R⁵ представлява:

- H, освен ако R⁴ е H или
- алкилов, халоалкилов, алкилсулфонилов, халоалкилсулфонилов радикал с 1 до 6 въглеродни атома или
- алкоксиалкилов, алкилтиоалкилов, ацилов, алкенилов, алкинилов, халоалкилов, алкаксикарбонилов, халоалкоксикарбонилов, алкоксиалкилсулфонилов,

цианоалкилсулфонилов с 2 до 6 въглеродни атома
или

- алкоксиалкоксикарбонилов, алкилтиоалкоксикарбонилов, цианоалкоксикарбонилов радикал с 3 до 6 въглеродни атома или

- формиллов радикал или

- циклоалкилов, алкоксиацилов, алкилтиоацилов, цианоацилов, алкенилкарбонилов, алкинилкарбонилов радикал с 3 до 6 въглеродни атома или

- циклоалкилкарбонилов радикал с 4 до 8 въглеродни атома или

- фенилов радикал; арилалкилкарбонилов, по-специално фенилацетилов и фенилпропионилов; арилкарбонилов, по-специално бензоилов, евентуално заместен с 1 до 3 групи между R^6 ; тиенилкарбонилов; фурилкарбонилов; пиридилкарбонилов; бензил-оксикарбонилов, фурфурилоксикарбонилов; тетрахидрофурфурилоксикарбонилов; тиенилметоксикарбонилов; пиридилметоксикарбонилов; феноксикарбонилов или фенилтиолкарбонилов, като фенилът е самият той евентуално заместен с 1 до 3 групи между R^6 ; алкилтиолкарбонилов; халоалкилтиолкарбонилов; алкоксиалкилтиолкарбонилов; цианоалкилтиолкарбонилов; бензилтиолкарбонилов; фурфурилтиолкарбонилов; тетрахидрофурфурилтиолкарбонилов; тиенилметилтиолкарбонилов; пиридилметилтиолкарбонилов или арилсулфонилов радикал или

- карбамоилов радикал, евентуално моно или диза-местен с:

- алкилова или халоалкилова група с 1 до 6

въглеродни атома или

- циклоалкилова, алкенилова или алкинилова група с 3 до 6 въглеродни атома или

- алкоксиалкилова, алкилтиоалкилова или цианоалкилова група с 2 до 6 въглеродни атома или

- фенилова група, евентуално заместена с 1 до 3 R⁶ групи;

- сулфамоилова група, евентуално моно или заместена с:

- алкилова или халоалкилова група с 1 до 6 въглеродни атома или

- циклоалкилова, алкенилова или алкинилова група с 3 до 6 въглеродни атома или

- алкоксиалкилова, алкилтиоалкилова или цианоалкилова група с 2 до 6 въглеродни атома или

- фенилова група, евентуално заместена с 1 до 3 R⁶ групи;

- алкилтиоалкилсулфонилова група с 3 до 8 въглеродни атома или циклоалкилсулфонилова група с 3 до 7 въглеродни атома;

R⁴ и R⁵ взети заедно могат също така да образуват с азотния атом, с който са свързани пиролидинова, пиперидинова, морфолинова или пиперазинова група, евентуално заместена с алкилова група, съдържаща от 1 до 3 въглеродни атома;

R⁶ представлява:

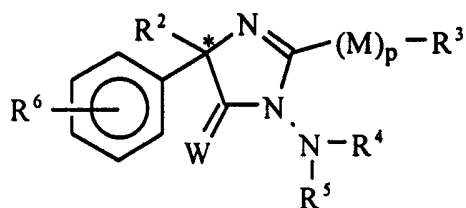
- халогенен атом или

- алкилов, халоалкилов, алкокси, халоалкокси, алкилтио, халоалкилтио или алкилсулфонилов радикал с 1 до 6 въглеродни атома или

- циклоалкилов, халоциклоалкилов, алкенилокси, алкинилокси, алкенилтио, алкинилтио радикал, с 3 до 6 въглеродни атома или
- нитро или циано група или
- амино радикал, евентуално моно или дизаместен с алкилов или ацилов радикал с 1 до 6 въглеродни атома или алкоксикарбонилов с 2 до 6 въглеродни атома
- фенилов, фенокси или пиридилокси радикал, като тези радикали са евентуално заместени с 1 до 3 групи, еднакви или различни, подбрани между R^7 ;
- R^7 представлява:
 - халогенен атом, подбран между флуор, хлор, бром, йод или
 - алкилов, линеен или разклонен радикал с 1 до 6 въглеродни атома или
 - алкокси или алкилтио радикал, линеен или разклонен, съдържащ 1 до 6 въглеродни атома или
 - халоалкокси или халоалкилтио радикал, линеен или разклонен, съдържащ 1 до 6 въглеродни атома или
 - нитрилов радикал или
 - нитро радикал.

Изобретението се отнася също така до солевите форми на дефинираните по-горе съединения, приемливи в земеделието.

Съгласно един предпочитан вариант на изобретението, оптично-активните съединения съгласно изобретението притежават формула II:



в която отделните символи имат значения дадени за формула I.

Между съединенията с формула II съгласно изобретението се предпочитат тези, в които W е кислороден атом.

Получаването на съединенията с формула I е описано в следващите по-долу параграфи съгласно двата варианта на методите А и Б. Означените върху формула I символи, които се появяват в описанието на получаването, запазват същите значения както в общото описание на изобретението, освен ако не им е приписан някакъв друг смисъл.

Следващите по-долу примери илюстрират оптично-активните производни с формула I и метода за тяхното получаване.

Структурите на всички илюстрирани производни са охарактеризирани с помоща на поне една от следните спектрални техники: протонна ЯМР спектроскопия, въглерод 13 ЯМР спектроскопия, инфрачервена спектроскопия, мас спектроскопия, както и с обичайните методи за измерване на оптичното въртене.

Енантиомерните излишъци се определят било чрез високоефективна, течна хроматография върху хирална фаза, било чрез ЯМР.

В следващите таблици радикалите фенилов, метилов, етилов са означени съответно с Ph, Me, Et.

Примери за изпълнение на изобретението

Вариант А:

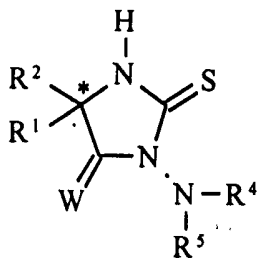
Първи етап

В първият етап на този вариант се описва получаването на оптичните изомери с формула I като се излиза от оптически чисти или силно обогатени на един енантиомер алфа-амино киселини. Под оптично-активно съединение силно обогатено на определен енантиомер се разбира съединение, съдържащо поне 80%, за предпочитане 95% от този енантиомер.

Оптичните изомери с формула I се получават съгласно 3 серии методи в зависимост от значението на $(M)_p - R^3$.

1°) Получаване на съединенията с формула I, в която $p=1$ и $M=S$ и $W=O$:

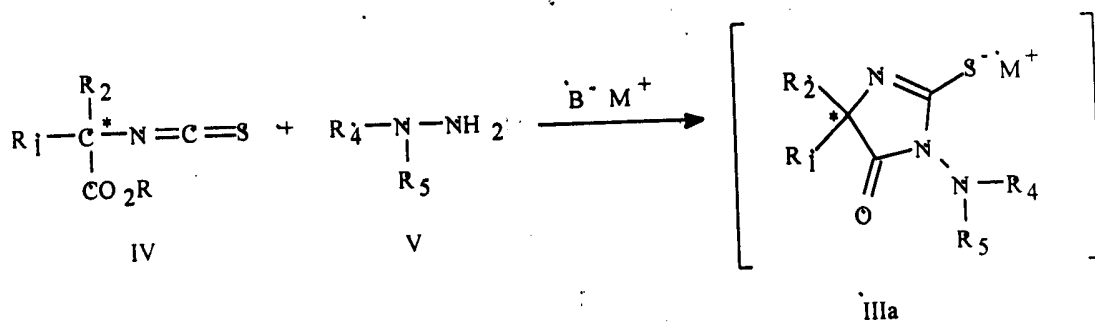
Съединенията с формула I, в която $p=1$ и $M=S$ и $W=O$ се получават при взаимодействието на съединенията с формула III:

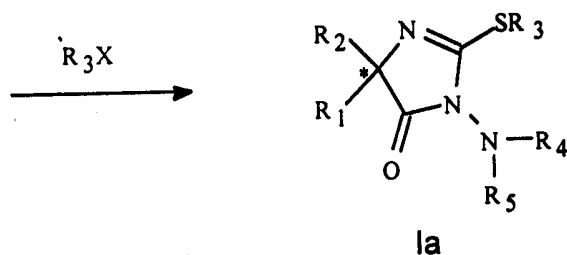


в която W представлява кислороден атом със съединение с формула R^3X , в която X представлява хлорен, бромнен или йоден атом или сулфатна група, или алкилсулфонилокси или арилсулфонилокси група, като алкил и арил имат значенията, дефинирани по-горе за R^1 и R^2 . Реакцията се осъществява в разтворител и в присъствие на база. Като база може да се използва алкохолат, например калиев терциобутилат, алкален или алкало-

земен хидроксис, алкален карбонат или третичен амин. Като разтворител могат да бъдат използвани етерите, цикличните етери, алкиловите естери, ацетонитрила, алкохолите, съдържащи 1 до 3 въглеродни атома, ароматните разтворители, например тетраhydroфуран при температура между -5 и $+80^{\circ}\text{C}$.

Един вариант на метода, описан по-рано се състои в използването на метода, наречен "едносъдов" ("one-pot") (схема 1), както е описано в европейска заявка за патент EP 551048. Този метод се състои в това, че се излиза директно от изоцианат с формула IV, който се обработва със съединение с формула V в разтворител и в присъствие на база, както е описано по-горе. Междинното съединение с формула IIIa под формата на сол не се изолира, а директно се обработва със съединение с формула R_3X , в която X има даденото по-горе значение.





(схема 1)

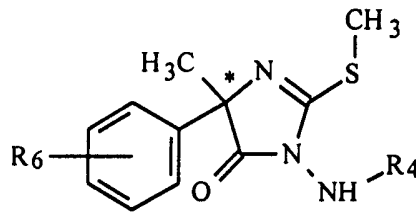
Пример 1: (+)(4-S) 4-метил-2-метилтио-4-фенил-1-фениламино-2-имидазолин-5-он (съединение 1)

В реактор от 20 л, продухван с ток от азот се въвеждат 682 г (3.08 мола) от (+)(2-S) 2-фенил-2-изотиоцианатометилпропионат, разтворени в 4 л безводен тетраhydroфуран. Охлажда се до 15⁰С. Наливат се 343 г (3.08 мола) фенилхидразин, разтворен в 2 л тетраhydroфуран за 30 мин., при което температурата се поддържа между 15 и 18⁰С. Средата се поддържа при разбъркване в продължение на 40 мин. и след това се охлажда до 0⁰С. Налива се разтвор на 346 г (3.08 мола) третицен калиев бутилат в 4 л тетраhydroфуран за 1 час, като едновременно с това температурата се поддържа 0⁰С. Разбъркването продължава 2 часа при 0⁰С, при което се наблюдава образуването на светло-розова утайка. Наливат се 218 мл (3.39 мола) метилйодид за 15 мин. като температурата се поддържа между 0 и 3⁰С и след това се оставя температурата да се повиши до стайна и разбъркването продължава два часа. Реакционната смес се излива в 5 л вода. След отдекантиране водната фаза се екстрахира 3 пъти с по 3 л етилацетат. Смесените органични фази се промиват с 5 л вода, сушат се върху магнезиев сулфат и се концентрират при понижено налягане. Получават се 1099 г твърдо кафяво вещество. Последното се прекрис-

тализира в 2 л толуол.

След сушене се получават 555 г (+)(4-S) 4-метил-2-метил-тио-4-фенил-1-фениламино-2-имидазолин-5-он под формата на бяло твърдо вещество, топящо се при 138°C (добив = 58%; $[\alpha]_D^{27} = +61,1^{\circ}$ (+ или - 2,9⁰) (с=0.86 в етанол); количество на енантиомерния излишък (е.и.) >98%).

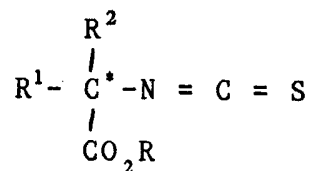
По същият начин се получават следните аналогични съединения с формула IIa:



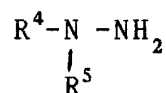
IIa

№ съедин.	R ⁴	R ⁶	(α) _D (C) _D разтв-л	Т. Т.°C)	добив %
1	Ph	H	+61° (0,8) EtOH	138	58
11	Ph	4-F	+53° (0,7) EtOH	114	60
12	Ph	4-F	(-)	114	66
13	3-FPh	4-F	+52° (0,7) EtOH	130	70
14	3-FPh	4-F	(-)	-	-
15	Ph	4-(4-FPh)O	(+)	138	45
16	Ph	4-(4-FPh)O	-13° (0,4) EtOH	139	71

Съединенията с формула III, в която W представлява кислороден атом могат да бъдат получени при реакция на циклизиране между изотиоцианат с формула IV:



в която R представлява C₁-C₄ алкил и съединение с формула V:



Реакцията на циклизация може да се осъществи по два начина:

- термично: в този случай сместа на реагентите се нагрява при температура между 110 и 180⁰С в ароматен разтворител като толуол, ксилол, хлорбензоли.

- в базична среда: работи се в присъствие на 1 еквивалент база, като алкален алкохолат, алкален хидроксид или третичен амин. При тези условия циклизацията протича при температура между -10 и +80⁰С. Като разтворител могат да бъдат използвани етери, циклични етери, алкохоли, естери, диметилформамид, диметилсулфоксид.

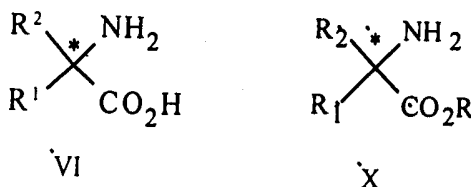
Пример 2: (+) (4-S) 4-метил-4-фенил-1-фенниламино-2-тиохида-
тоин (съединение № 7)

В тригърла колба от 100 мл в атмосфера на сух азот се въвеждат 0.7 г (0.00316 мола) (+)(2-S-изотиоцианато-2-фенил метилпропионат, разтворен в 15 мл сух тетраhydroфуран. Наведнъж при 20⁰С се наливат 0.32 мл (0.00316 мола) фенилхидразин, разтворен в 5 мл тетраhydroфуран. Температурата се повишава до 2⁰С. Средата се поддържа при разбъркване с магнитна бъркалка в продължение на 30 мин. Наблюдава се появата на тъмно-бежова утайка. Средата се неутрализира с 0.4 мл оцетна киселина и след това се обработва с 20 мл вода. След отдекантиране водната фаза се екстрахира трикратно с по 20

мл етилов етер. Органичните фази се смесват, промиват се два пъти с по 30 мл вода, сушат се върху магнезиев сулфат и се концентрират при понижено налягане. Получената твърда утайка се хроматографира през колона със силициев двуокис и при използването на елуент, съставен от смес на хептан и етилацетат в отношение 50/50.

Получават се 0.55 г (+) (4-S) 4-метил-4-фенилб-1-фенил-амино-2-тиохидантоин под формата на твърдо божово вещество, топящо се при 167⁰С (добив = 58%; $[\alpha]_D^{27^0} = +86$ (+ или - 3,2⁰) (с = 0.8 в метанол).

Изотиоцианатите с формула IV могат да бъдат получени съгласно някои от методите, цитирани в Sulfur Reports Volume 8 (5) pages 327-375 (1978), като се излезе от алфа-аминокиселина с формула VI и се премине през аминокестер с формула X



по начин добре известен на специалиста.

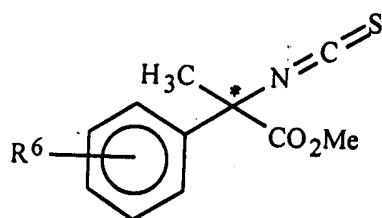
Пример 3: (+) (2-S) 2-изотиоцианато-2-фенилметилпропионат
(съединение № 8)

В реактор от 20 л се въвеждат 780 г (3.61 мола) (+) хлорхидрат на (2-S) 2-амино-2-фенилметилпропионат и след това 3.4 л вода. Температурата се довежда до 20⁰С. Добавят се 3.4 толуол и след това на части се добавят 911 г (10.8 мола) натриев бикарбонат в продължение на 1 час. Температурата се понижава до 8-9⁰С. Наливат се 276 мл (3.61 мола)

тиофосген в продължение на 2 часа. Реакцията се придружава от отделяне на газ и повишаване на температурата, която в края на наливането достига 24⁰С. Средата се държи още 2 часа при разбъркване. След отдекантиране водната фаза се екстрахира с 2 л толуол. Смесените толуолни фракции се промиват с 4 л вода и се сушат върху магнезиев сулфат. Разтворът се концентрира при понижено налягане.

Получават се 682 г (+) (2-S) 2-изотиоциано-2-фенил метилпропионат под формата на леко оцветена маслообразна течност. (добив= 85%; $[\alpha]_D^{29^0C} = +16^0$ (+ или - 6,4⁰) (с = 0.78 в хлороформ).

По същия начин се получават следните съединения аналози във формула IVa:



IVa

N° съедин.	R ⁶	(α) _D Сразтвор-л	Физич. съст-е	Добив %
8	H	+16° (0,78) CHCl ₃	масло	85
17	4-F	(+)	масло	72
18	4-F	(-)	масло	80
19	4-(4-FPh)O	(+)	масло	61
20	4-(4-FPh)O	-11° (0,7) EtOH	масло	70

Аминоестерите със структура X могат да бъдат получени по някои от следните познати методи:

- диастереоселективно аминирание на прохирално съединение, последвано от премахване на защитата на хиралната връзка, както е описано в R.S. Atkinson et coll., Tetrahedron, 1992, 48, pp. 7713-30.

- разделяне на съответния рацемат с хирално съединение, както е описано от Y. SUGI, S. MITSUE, Bull. Chem. Soc. Japan, 1969, 42, pp. 2984-89.

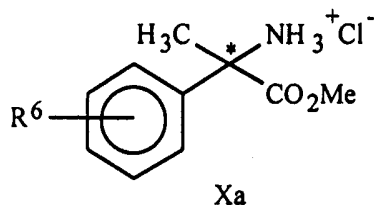
- естерификация на хирална аминокиселина, както е описано в D.J. CRAM et coll., J. Am.Chem. Soc., 1961, 83, pp. 21833-89.

Пример 4: (+) хлорхидрат на (2-S) 2-амино-2-фенил метилпропионат съединение № 9)

В реактор от 10 л се поставят 611 г (3.7 мола) (+) 2-амино-2-фенилпропионова киселина, към която се добавят 5 л метанол. Към получената бяла суспензия се наливат 819 мл (11,22 мола) тионилхлорид в продължение на 2 часа. В края на наливането температурата достига 58⁰С. Наблюдава се значително отделяне на газ, който се улавя с разреден разтвор на натриева основа. Средата се загрява при 65⁰С в продължение на 16 часа. След това разтворът се концентрира при понижено налягане. Полученото твърдо вещество се обработва с 1 л толуол, филтрува се и се суши под вакуум.

Получават се 762 г (+) хлорхидрат на (2-S) 2-амино-2-фенил метилпропионат под формата на бял прах, топящ се при 162⁰С. (добив: 62%; $[\alpha]_D^{29^{\circ}\text{C}} = +53,3^{\circ}$ (+ или - 3,3⁰) с = 0,75 във вода).

По същия начин се получават следните съединения, аналози на формула Ха



N° съединение	R ⁶	(α) _D С разтв-лк	Физич. състоян.	ТТ (°C)	Добив (%)
9	H	+54° (0,91) CHCl ₃	бели. кристали	162	62
21	4-F	+61° (0,9) EtOH	тв. бяло в-во	50-60°C	93
22	4-F	(-)	тв. бяло в-во	-	95
23	4-(4-FPh)O	(+)	тв. бяло в-во	-	87
24	4-(4-FPh)O	(-)	тв. бяло в-во	-	95

(+) (2-S) 2-амино-2-фенил метилпропионатът се получава чрез обработка на предварително получения хлорхидрат с един еквивалент натриев бикарбонат и след това екстракция с дихлорметан. Той е под формата на леко визкозно безцветно маслообразно вещество. ($[\alpha]_D^{29^{\circ}\text{C}} = +54,8^{\circ}$ (+ или - 2,7°) (с = 0,91 в хлороформ) е.е>95%).

2⁰) Получаване на оптичните изомери с формула I, в която p=1 и M=0 и W=0:

Съединенията с формула I, в която p=1 и M=0 и W=0 се получават при взаимодействие на съответното съединение с формула I, в която p=1 и M=S, съгласно метода, описан в европейска заявка за патент EP 599749 с алкохол с формула R³OH, в разтворител и в присъствие на силна база и при температура между 50 и 80⁰C. Като силна база може да се използва

алкален алкохолат $R^3O^-Met.^+$, в който $Met.^+$ представлява алкален или алкалоземен метал, алкален хидроксид или силна органична база. Реакцията се осъществява за предпочитане в алкохол R^3OH като разтворител и при използването на съответния натриев алкохолат $R^3O^-Na^+$ като база.

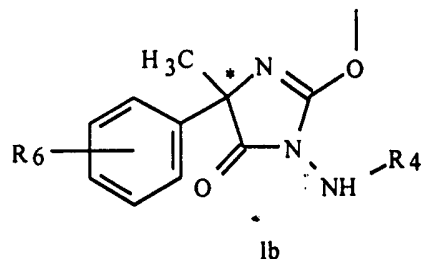
Пример 5: (+) (4-S) 4-метил-2-метокси-4-фенил-1-фениламино-2-имидазолин-5-он (съединение 3)

В тригърла колба от 250 мл и атмосфера на сух азот се въвеждат 80 мл метанол и след това 0.84 г (0.032 мола) натрий, нарязан на фини парчета. След това се добавят 5 г (0.016 мола) (+) (4-S) 4-метил-2-метилтио-4-фенил-1-фениламино-2-имидазолин-5-он. Остава се при кипене на обратен хладник в продължение на 20 часа. Остава се да се охлади до стайна температура и след това се подкислява с 0.5 мл оцетна киселина. Метанолът се отстранява чрез дестилация при понижено налягане и получената утайка се отнема с 50 мл етилов етер, промива се три пъти с по 40 мл вода, суши се върху магнезиев сулфат и след това разтворът се концентрира при понижено налягане. Получава се червеникаво вещество с консистенция на мед, което се пречиства чрез хроматография върху силициев двуокис и елуент, смес на хептан и етилацетат в съотношение 70:30.

Получават се 2 г (+) (4-S) 4-метил-2-метокси-4-фенил-1-фениламино-2-имидазолин-5-он под формата на светлорозово прахообразно вещество, топящо се при $132^{\circ}C$. (добив = 42%; $[\alpha]_D^{25^{\circ}C} = +53,1^{\circ}$ (+ или $-2,4^{\circ}$) (с = 1 в метанол); е.е > 98%.

По същият начин се получават следните съединения, ана-

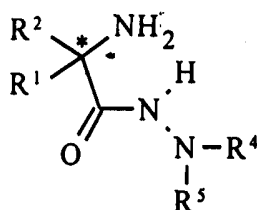
логични на формула Ib:



N° съедин.	R ⁴	R ⁶	(α) _D C разтв-л	т.т. (°C)	добит (%)
3	Ph	H	+53° (1,0) MeOH	132	42
25	Ph	4-F	+34° (0,5)	129	66
26	Ph	4-F	-33° (0,5) EtOH	129	66
27	3-FPh	4-F	+29° (0,5) EtOH	130	43
28	3-FPh	4-F	(-)	-	-
29	Ph	4-(4-FPh)O	(+)	стъкло verre	25
30	Ph	4-(4-FPh)O	-12° (0,4) EtOH	стъкло verre	44

3^o) Получаване на оптичните изомери с формула I, в която $p = 0$.

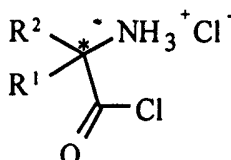
Съединенията с формула I, в която $p = 0$ и R³ е водороден атом се получават като се излезе от съединението с формула VII:



при взаимодействието му с диметилацетал на диметилформамида (ДМФДМА). Реакцията се осъществява при температура между 10

и 100⁰С в излишък на ДМФДМА.

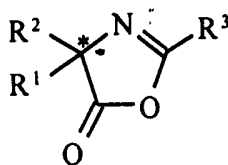
Съединението с формула VII се получава като се излезе от съединение с формула VIII:



при взаимодействието му със съединение с формула V при температура между -20 и 40⁰С в разтворител, цикличен или нецикличесен етер, евентуално в присъствие на база. Базата се подбира между азотираните органични бази, като триетиламин или пиридин.

Съединенията с формула VIII могат да се получат като се излезе от алфа аминокиселина с формула VI и се спазва метода, описан от S. Levine в J. Am. Chem. Soc., 1953 volume 76, pp. 1392.

Оптичноактивните съединения с формула I, в която R³ е C₁-C₂ алкилов радикал, евентуално халогениран, и в която p = 0 или p = 1 и M = CH₂ се получават като се излезе от съединение с формула IX:



в която R³ представлява C₁-C₃ алкилов радикал при взаимодействието му със съединение с формула V при условията, изложени

подробно в метода съгласно J.P. Brandquet et al., Bull. Soc. Chim. de France, 1965, (10), pp. 2942-2954.

В същата публикация се описва начина, по който съединението с формула IX може да бъде получено като се излезе от алфа аминокиселина с формула VI.

Втори етап

В този втори етап се използва излишък на оптично чисти или силно обогатени алфа аминокиселини с формула VI, използвани в предишния етап.

Тези аминокиселини могат да бъдат получени съгласно някои от следните методи:

- било чрез диастереоселективен синтез и след това отстраняване на хиралната връзка, както е описано в M. Chaari, A. Jenhi, J.P. Lavergne, P. Viallefont, Tetrahedron, 1991, Tome 4, pp. 4619-4630.

- било чрез ензимно разделяне на рацемичния амид, метод за който може да бъде намерена информация в следните източници:

R.M. Kellogg, E.M. Meijer et coll. J.Org. Chem. 1988
Tome 53, pages 1826-1828

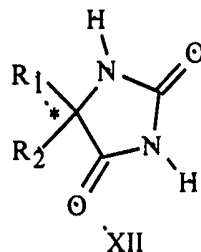
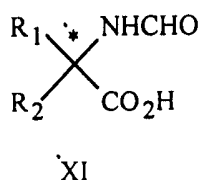
D.Rossi, A. Calcagni Experimentia 1985 Volume 41 pages
35-37

- било чрез хидролиза на един хирален прекурсор на аминокиселина, като например:

формиламинокиселина със структура XI, както е описано в Mac KENZIE, CLOUGH, J.Chem. Soc., 1912, pp. 390-397 или в D.J. CRAM et coll., J.Am. Chem. Soc., 1961, 83, pp. 2183-89.

хидантоин със структура XII, както е описано в

публикувана британска заявка за патент № 1201169.



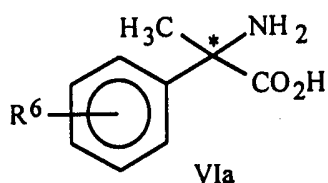
Съединенията с формули XI и XII могат да бъдат получени чрез разделяне на съответната рацемична смес с хирално съединение, както е описано от Mac KENZIE, CLOUGH, J.Chem. Soc., 1912, pp. 390-397 или в D.J. CRAM et coll., J.Am. Chem. Soc., 1961, 83, pp. 2183-89 за съединенията с формула XI и както е описано в международна заявка за патент № 9208702 за съединенията с формула XII.

Пример 6: (+) (2-S) 2-амино-2-фенилпропионова киселина (съединение № 10)

В автоклав от 1 л се въвеждат последователно 22 г (0.115 мола) (+) (5-S) 5-метил-5-фенилхидантоин, 100 мл вода и 100 мл 28%-ен амоняк. Средата се нагрява при 160°C в продължение на 15 часа. След охлаждане до стайна температура разтворът се концентрира при понижено налягане. Полученото твърдо вещество се обработва с 100 мл етилацетат в продължение на 2 часа и след това се филтрува и суши под вакуум при 80°C.

Получават се 10.5 г (+) (2-S) 2-амино-2-фенилпропионова киселина под формата на бяло прахообразно вещество, притежаващо температура на разлагане 260°C. (добив = 55%; $[\alpha]_D^{27} = +71,9^{\circ}$ (+ или - 3,1⁰) (c = 0,8 в 1N солна киселина).

По същия начин се получават следните съединения аналози на формула VIa:



№ съедин.	R ⁶	(α) _D С разтв-л	Т.Т. (°C)	Добив %
10	H	+72° (0,8) HCl 1N	266°C	55
31	4-F	(+)	-	44
32	4-F	(-)	-	92
33	4-(4-FPh)O	(+)	-	87
34	4-(4-FPh)O	(-)	-	76

Пример IX илюстрира получаването на съединенията с формула XII.

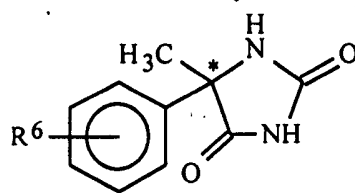
Пример 9: 5-S(+) 5-метил-фенилхидантоин (съединение № 35)

Към разбърквана суспензия на 70,0 г (0,368 мола) (5-R, S) 5-метил-5-хидантоин в 2000 мл вода се добавят 5,6 г (0,139 мола) натриев хидроксид. Полученият разтвор се довежда до 40°C и след това се добавят 44,6 г (0,368 мола) R-(+) - метилбензиламин. Полученият разтвор се държи при 50°C в продължение на 0,75 часа, като в края на третата минута се наблюдава появата на бяла утайка. лед завършване на нагриване-

то, реакционната смес се оставя да кристализира в продължение на 24 часа, след това кристалите се филтрат, промиват се с 70 мл вода, сушат се с поток от въздух в продължение на два часа, отделят се 45 г твърдо бяло вещество, което се добавя към 220 мл 1N солна киселина при 10°C. Получената суспензия се разбърква в продължение на два часа, кристалите се филтрат, промиват се с 100 мл вода, изцеждат се и след това се сушат при понижено налягане и 50°C в продължение на 15 часа. Така се получават 23 г (0,121 мола) 5-S(+) 5-метил-5-фенилхидантоин под формата на раздробено бяло вещество, топящо се при 242°C. (добив = 66%; $[\alpha]_D^{29^{\circ}\text{C}} = +113^{\circ}$ (с = 1,0 в етанол).

По същия начин, но при използването на S(-) -метилбензиламин се получава 5-R(-) 5-метил-5-фенилхидантоин под формата на твърдо бяло вещество, топящо се при 248°C (добив = 54% $[\alpha]_D^{29^{\circ}\text{C}} = +120^{\circ}$ (с = 1,0 в етанол).

По същия начин се получават следните съединения, аналози на формула XIIa:



XIIa

N° съедин.	R ⁶	(α) _D C разтв-л	т. т. (°C)	ДОБИВ %
35	H	+ 113° (1,0) EtOH	242	66
36	H	-120° (1,0) EtOH	248	54

37	4-F	+111° (0,8) EtOH	230	44
38	4-F	-114° (0,8) EtOH	230	31
39	4-(4-FPh)O	+54° (0,5) EtOH	190	-
40	4-(4-FPh)O	-57° (0,6) EtOH	189	40

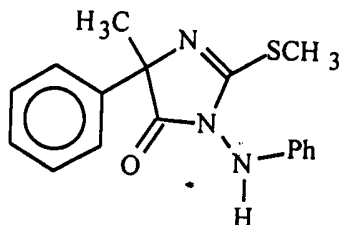
Вариант Б:

Съгласно един втори вариант на метода за получаване на оптичните изомери с формула I, същите се получават като се излезе от съответните рацемични съединения и се приложи високоефективна течна хроматография върху стационарна хирална фаза. Предпочита се стационарната хирална фаза да бъде от типа PIRKLE, присаден с D фенилглицин.

Съответните рацемични съединения с формула I се получават съгласно методите, описани в трите цитирани в уводната част на настоящия текст заявки за патенти.

Следващите по-долу примери илюстрират оптично-активните производни с формула I, получени съгласно вариант Б на метода за получаване.

Пример 7: Разделяне на (+) и (-) енантиомерите на съединението със следната формула (съединения № 1 и 2):



Съответното рацемично съединение се получава съгласно метод, аналогичен на описания в пример 1 на заявка за патент EP 551048, цитирана по-горе. Това рацемично съединение се разтваря в елуираща смес, съставена от n-хептан, изопропанол

и дихлорметан в тегловно съотношение съответно 93,5 и 2%.

2,3 мл от получената по-горе смес се инжектират в високоефективната хирална хроматографска колона със следните характеристики:

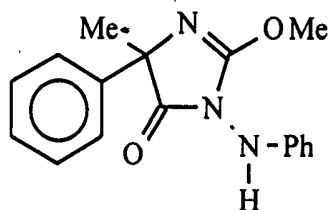
- колона от типа PIRKLE, диаметър 10 мм и дължина 250мм;
- пълнител: силициев двуокис 5 микрометъра 100 ангстрьома с присадка от йонен D фенилглицин.

Избраният дебит е 10 мл за минута, а използваният детектор е UV детектор, работещ при 250 nm. Енантиомерно чистите съединения се разделят чрез фракциониране и концентриране на чистите фракции.

На таблицата по-долу са представени физичните характеристики на получените енантиомери, а именно точка на топене т.т., оптично въртене $[\alpha]_D^{20}$, измерено в градуси за съединението, разтворено в етанол в концентрация 0,5 г на 100 мл и времето на задържане t_R :

Съединен.н°	т.т. (°C)	$[\alpha]_D^{20}$	t_R (в минути)
1	138	+ 60,7 + или - 1,3	5,73
2	138	-59,6+ или - 0,9	6,55

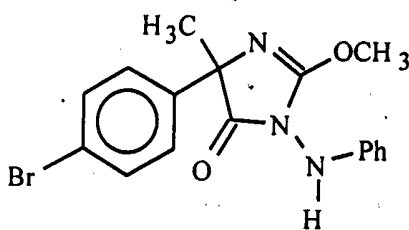
Пример 8: Разделяне на (+) и (-) енантиомерите на съединението със следната формула (съединения № 3 и 4):



Съответното рацемично съединение се получава съгласно метод, аналогичен на описания в пример 1 на заявка за патент EP 599749, цитирана по-горе. Съответните (+) и (-) енантиомери (респективно съединения №3 и 4) се получават по начина, описан по-горе. Инжектираният в хиралната колона обем е 1,5 мл. Оптичната активност е измерена след разтваряне на съединенията в метанол и фигурира заедно с другите физични характеристики, идентични на определените по-горе в следващата по-долу таблица:

Съединен. n°	Т. Т. (°C)	$[\alpha]_D^{20}$	t_R (В МИНУТИ)
3	132	+ 51,3 +или- 1,2	9,89
4	132	- 53,2 +или- 1,3	11,17

Пример 10: Разделяне на (+) и (-) енантиомерите на съединението със следната формула (съединения №5 и 6):

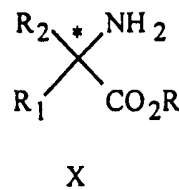
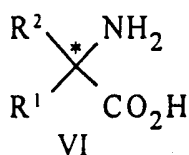
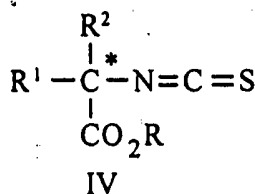
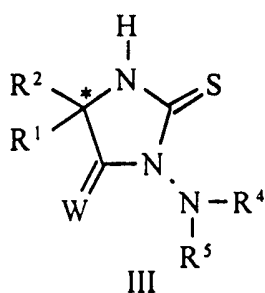


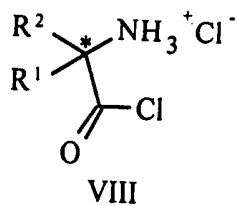
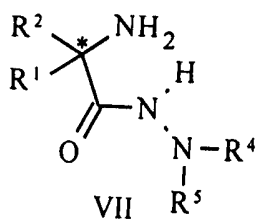
Съответното рацемично съединение се получава по начин аналогичен на описания в пример 1 в заявка за патент EP 599749, вече цитирана в по-горния пример. Съответните (+) и (-) енантиомери (съответно съединенията №5 и №6) се получават като се работи по описания по-горе начин. Получените резултати са представени в таблицата по-долу:

Съединение n°	Т. т. ($^\circ\text{C}$)	$[\alpha]_D^{20}$ С разтв-л	абсолютна конфигур.
5	202	+ 32,3 $^\circ$ (C=0,5) MeOH	S
6	202	- 32,2 $^\circ$ (C=0,5) MeOH	R

Абсолютната конфигурация на съединенията с № от 1 до 4 е определена чрез химична корелация с абсолютната конфигурация на съответната алфа-аминокиселина, описана в литературата. Абсолютната конфигурация на съединения с № 5 и 6 е определена с X-лъчи.

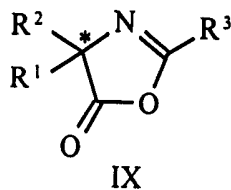
Изобретението има за задача също така нови оптично-активни съединения полезни по-специално като междинни съединения при получаването на съединенията с формула I. Тези съединения притежават формули III, IV, VI, VII, VIII, X:





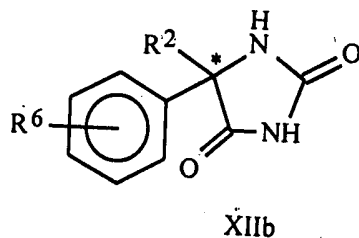
в които R^1 до R^5 имат значения, дадени за обща формула I от изобретението,

и съединението с формула IX:



в която R^1 и R^2 имат същите значения както по-горе, а R^3 представлява C_1 - C_3 алкилов радикал, евентуално халогениран,

и съединението с формула XIIb:



в която R^1 има същото значение както по-горе, R^6 представлява фенолов радикал, фенокси или пиридилокси радикал, като тези радикали са евентуално заместени с 1 до 3 еднакви или различни групи, избрани между R^7 , дефиниран по-горе.

Приложение на изобретението

Следващите по-долу примери илюстрират фунгицидните свойства на съединенията с формула (I) съгласно изобретението ~~№~~ 1 до 6, 11 до 14, 25 до 28. В тези примери съответната рацемична смес на енантиомерните съединения 1 и 2 е означена като 1+2. По същият начин съответната рацемична смес на съединенията 3 и 4 е означена с 3+4. Най-общо съответната рацемична смес на енантиомерните съединения n и n+1 е отбелязана като n+(n+1).

Пример B1: Тест in vivo върху *Puccinia recondita* (ръжда по пшеницата).

Чрез фино смилане се приготвя водна суспензия на изпитваното активно вещество със следния състав:

- активно вещество 60 мг
- повърхностно-активно вещество Tween 80 (олеат на полиетоксилирано производно на сорбитана) разрежено 10% във вода: 0,3 мл
- допълва се до 60 мл с вода.

Изпитваното активно вещество представлява било един от двата енантиомера съгласно изобретението, било съответната рацемична смес.

Тази водна суспензия след това се разрежда с вода така, че да се получи желаната концентрация на активното вещество.

Пшеница от вида Talent, посадена в саксии върху субстрат, представляващ смес на торфена пръст и пузолан в отношение 50:50 се обработва на етап на развитие 10 см височина чрез пулверизация с описаната по-горе водна суспензия.

На 24-ия час растенията се пулверизират с водна суспензия на спори ($100\ 000$ спори/см³), получена от заразени рас-

тения. След това пшеницата се поставя в продължение на 24 часа в инкубатор при около 20⁰C и 100% относителна влажност и след това в продължение на 7 до 14 дни при 60% относителна влажност.

Отчитането на състоянието на растенията се извършва между 8-ия и 15-ия ден след заразяването чрез сравняването с необработен свидетел. След това се определя концентрацията на изпитваното активно вещество CI₇₅ (изразена в ppm), при която се наблюдава 75%-но инхибиране на заболяването. Резултатите са представени в следната таблица:

№ съединение	CI75 (ppm)
1+2	330
1	37
2	>1000
3+4	330
3	110
4	>1000
5+6	330
5	110-330
6	>1000
11+12	37-110
11	12-37
12	-
13+14	37
13	12
14	-
25+26	12
25	-
26	>1000
27+28	37

27	4
28	-

Пример Б2: Тест in vivo върху *Phytophthora infestans* (милдю по домата).

Чрез фино смилане се приготвя водна суспензия на изпитваното активно вещество със следния състав:

- активно вещество 60 мг
- повърхностно-активно вещество Tween 80 (олеат на полиетоксилирано производно на сорбитана) разрежено 10% във вода: 0,3 мл
- допълва се до 60 мл с вода.

Изпитваното активно вещество е подбрано между същите съединения както в предишния пример.

Тази водна суспензия след това се разрежда с вода така, че да се получи желаната концентрация на активното вещество.

Доматени растения (Marmande) се отглеждат в саксии. Когато растенията навършат един месец (стадий 5 до 6 листа, височина 12 до 15 см) те се обработват чрез пулверизация на водната суспензия, описана по-горе с различна концентрация на изпитваното съединение.

След 24 часа всяко растение се заразява чрез пулверизация с водна суспензия на спори (30 000 спори на см³) на *Phytophthora infestans*.

След заразяването, доматените растения се подлагат на инкубация в продължение на 7 дни при около 20⁰С в атмосфера, наситена на влага.

7 дни след заразяването се сравняват резултатите, получени за растенията, обработени с изпитваното активно вещество с тези, получени за растенията, използвани като свидетел-

ли. След това се определя концентрацията на изпитваното активно вещество CI_{75} (изразена в ppm), при която се наблюдава 75%-но инхибиране на заболяването. Резултатите са представени в следната таблица:

<i>N°</i> съединение	<i>CI75 (ppm)</i>
<i>1+2</i>	<i>110</i>
<i>1</i>	<i>37</i>
<i>2</i>	<i>>1000</i>
<i>3+4</i>	<i>330</i>
<i>3</i>	<i>110</i>
<i>4</i>	<i>>1000</i>
<i>5+6</i>	<i>>1000</i>
<i>5</i>	<i>37</i>
<i>6</i>	<i>>1000</i>
<i>11+12</i>	<i>110</i>
<i>11</i>	<i>12-37</i>
<i>12</i>	<i>-</i>
<i>13+14</i>	<i>110</i>
<i>13</i>	<i>37</i>
<i>14</i>	<i>-</i>
<i>25+26</i>	<i>110</i>
<i>25</i>	<i>37</i>
<i>26</i>	<i>>1000</i>
<i>27+28</i>	<i>37</i>
<i>27</i>	<i>4-12</i>
<i>28</i>	<i>-</i>

Изобретението се отнася също така до съставите за защита от гъбични заболявания, съдържащи в смес с твърди или течни носители, приемливи в земеделието и/или повърхностно-ак-

тивни вещества, също така приемливи в земеделието, едно (или повече) активно вещество, представляващо съединение с формула I.

Всъщност за практическото им приложение, съединенията съгласно изобретението рядко се използват самостоятелно. Най-често тези съединения са съставна част на състави. Тези състави, приложими като фунгициди, съдържат като активно вещество съединение съгласно изобретението, както е описано по-горе, в смес с твърди или течни носители, приемливи в земеделието и повърхностно-активни вещества също така приемливи в земеделието. В частност са приложими инертни и обичайни носители и обичайни повърхностно-активни вещества. Тези състави са също съставна част на изобретението.

Тези състави могат да съдържат също така всякакви други компоненти, като например защитни колоиди, адхезиви, агитатори, тиксотропни агенти, пенетрационни агенти, стабилизатори, комплексообразуватели и т.н.. Най-общо съединенията съгласно изобретението могат да бъдат смесвани с различни твърди и течни адитиви, подходящи за обичайната техника за получаване на състави.

Най-общо съставите съгласно изобретението съдържат обикновено от около 0,05 до около 95% (тегловни) от съединението съгласно изобретението (наричано по-нататък активно вещество) единни или повече течни или твърди носители и евентуално едно или повече повърхностно-активни вещества.

Изразът "носител", използван в настоящето изложение означава органично или минерално, естествено или синтетично вещество, с което съединението е смесено, за да се облекчи приложението му върху растенията, семената или почвата. Този носител впрочем обикновено е инертен и трябва да бъде прием-

лив за земеделието и по-специално за обработваното растение. Носителят може да бъде твърд (глини, естествени или синтетични силикати, силициев двуокис, смоли, восъци, твърди торове и т.н.) или течен (вода, алкохоли, по-специално бутанол и т.н.).

Повърхностно-активното вещество може да бъде емулгиращ, диспергиращ или омокрящ агент от йоногенен или нейоногенен тип или смес на такива повърхностно-активни вещества. Могат да бъдат цитирани например солите на полиакриловите киселини, солите на лигносулфоновите киселини, солите на фенолсулфоновите киселини или нафталинсулфоновите киселини, поликондензационните продукти на етиленов окис с мастни алкохоли или мастни киселини или мастни амини, заместените феноли (по-специално алкилфенолите и арилфенолите), солите на естерите на сулфосукциновите киселини, производните на таурин (по-специално алкилтауратите), фосфорните естери на полиетоксилираните алкохоли и феноли, естерите на мастните киселини и на полиолите, производните, съдържащи сулфатни, сулфонатни и фосфатни групи на цитираните по-горе съединения. Присъствието на поне едно повърхностно-активно вещество е обикновено немислимо когато съединението и/или инертният носител са неразтворими във вода и когато носителът на приложението е вода.

Така впрочем, съставите със земеделско предназначение, съгласно изобретението могат да съдържат активните вещества съгласно изобретението в много широки граници, простиращи се между 0,05 и 95% (тегловни). Съдържанието на повърхностно-активно вещество е обикновено за предпочитане между 5 и 40 тегл. %.

Тези състави съгласно изобретението са самите в различ-

на форма, твърди или течни.

Като форми на твърди състави могат да бъдат цитирани праховете за опудряне (съдържащи съединението до 100%) и гранулите, по-специално получените чрез екструзия, компактиране, импрегниране на гранулиран носител, гранулиране като се излезе от прах (при което съдържанието на съединението в тези гранули е между 0,5 до 80% в последния случай), таблетки и ефеверсцентни таблетки.

Съединенията с формула (I) могат да бъдат използвани също така под формата на прахове за опудряне; може да се използва състав, съдържащ 50 г активно вещество и 950 г талк; може да се използва също така състав, съдържащ 20 г активно вещество, 10 г фино раздробен силициев двуокис и 970 г талк; тези компоненти се смесват, раздробяват и сместа се прилага чрез опудряне. Като форми на течни състави или предназначени за създаване на течни състави по време на приложението могат да бъдат цитирани разтворите, в частност разтворимите във вода концентрати, емулгируемите концентрати, емулсиите, концентрираните суспензии, аерозолите, омокряемите прахове (или прахове за пулверизиране), кашите, геловете.

Емулгируемите или разтворими концентрати съдържат най-често 10 до 80% активно вещество, докато емулсиите и разтворите готови за приложение съдържат 0,001 до 20% активно вещество.

Освен разтворител, емулгируемите концентрати могат да съдържат, ако е необходимо от 2 до 20% подходящи адитиви, като стабилизатори, повърхностно-активни вещества, пенетрационни агенти, инхибитори на корозията, оцветители или адхезиви, цитирани по-горе.

Излизайки от тези концентрати, чрез разреждане с вода

могат да се получат емулсии с каквато и да е желана концентрация, подходяща за приложение върху културите.

В качеството на пример по-долу са дадени съставите на няколко емулгируеми концентрата.

Пример СЕ1:

- активно вещество	400 г/л
- алкален додецилбензолсулфонат	24 г/л
- етоксилиран с 10 мола етиленов окис нонилфенол	16 г/л
- циклохексанон	200 г/л
- ароматен разтворител	q.s.p. 1 л

Съгласно един друг състав на емулгируем концентрат се използва:

Пример СЕ2:

- активно вещество	250 г
- етоксилирано растително масло	25 г
- смес на алкиларилсулфонат и поли- гликолов етер и мастни алкохоли	100 г
- диметилформаид	50 г
- ксилол	275 г

Концентрираните суспензии, които също се прилагат чрез пулверизация се приготвят по такъв начин, че да се получи един стабилен флуид, който не се утаява и обикновено те съдържат 10 до 75% активно вещество, 0,5 до 15% повърхностно-активни агенти, 0,1 до 10% тиксотропни агенти, 0 до 10% подходящи адитиви, като антипенители, инхибитори на корозията, стабилизатори, пенетрационни агенти и адхезиви и като носител вода или органична течност, в която активното веществ-

во е слабо или неразтворимо: в носителя могат да бъдат разтворени някои твърди органични вещества или минерални соли така, че да се попречи на седиментацията или като антифриз за вода.

В качеството на пример по-долу е даден състава на концентрирана суспензия.

Пример SC1:

- активно вещество	500 г
- фосфат на полиетоксилиран тристирилфенол	50 г
- полиетоксилиран алкилфенол	50 г
- натриев поликарбоксилат	20 г
- етиленгликол	50 г
- органополисилоксаново масло (антипенител)	1 г
- полизахарид	1,5 г
- вода	316,5 г

Омокряемите прахове (или праховете за пулверизиране) се прготвят обикновено по такъв начин, че да съдържат 20 до 95% активно вещество и те съдържат обикновено, освен това твърд носител, от 0 до 30% омокрящ агент, от 3 до 20% диспергиращ агент и когато е необходимо от 0,1 до 10% от един или повече стабилизатори и/или други адитиви като пенетрационни агенти, адхезиви или антипенители, оцветители и т.н.

За получаването на праховете за пулверизиране или омокряемите прахове в подходящи смесители се смесват интимно активните вещества с допълнителните вещества и се смилат с мелница или друго подходящо раздробяващо устройство. По този начин се получават прахове за пулверизиране, чиято омокряе-

мост и суспендируемост са предпочитани; те могат да бъдат превърнати в суспензии с вода в каквато и да е желана концентрация и тези суспензии се използват много удобно за прилагане върху листата на растенията.

Вместо омокряеми прахове могат да бъдат реализирани каши. Условията и начина на приложение на тези каши са подобни на омокряемите прахове или праховете за пулверизиране.

В качеството на пример по-долу са дадени различни състави на омокряеми прахове (или прахове за пулверизиране):

Пример РМ1

- активно вещество	50%
- етоксилиран мастен алкохол (омокрящ агент)	2,5%
- етоксилиран фенилетилфенол (диспергиращ агент)	5%
- креда (инертен носител)	42,5%

Пример РМ2

- активно вещество	10%
- синтетичен оксо алкохол от разклонен тип с C13, етоксилиран с 8 до 10 етиленов окис (омокрящ агент)	0,75%
- неутрален калциев лигносулфонат (диспергиращ агент)	12%
- калциев карбонат (инертен пълнител)	q.s.p. 100%

Пример РМ3

Този омокряем прах съдържа същите ингредиенти както в предишния пример, но в следните количества:

- активно вещество	75%
- омокрящ агент	1,50%
- диспергиращ агент	8%
- калциев карбонат (инертен пълнител)	q. s. p. 100%

Пример РМ4

- активно вещество	90%
- етоксилиран мастен алкохол (омокрящ агент)	4%
- етоксилиран фенилетилфенол (диспергиращ агент)	6%

Пример РМ5

- активно вещество	50%
- смес на анионактивни и нейоно- генни повърхностно-активни вещества (омокрящ агент)	2,5%
- натриев лигносулфонат (диспергиращ агент)	5%
- каолинова глина (инертен носител)	42,5%

Водните дисперсии и емулсии, например съставите, получени при разреждане с вода на омокряем прах или на емулгируем концентрат съгласно изобретението, представляват също част от настоящето изобретение. Емулсиите могат да бъдат от тип вода и масло или масло във вода и могат да притежават

гъста консистенция като тази на "майонезата".

Съединенията съгласно изобретението могат да бъдат формулирани като диспергируеми във вода гранули и те също представляват обект на изобретението.

Диспергируемите гранулати с привидна плътност обикновено между около 0,3 и 0,6 притежават размер на частиците обикновено между 150 и 2000 и за предпочитане между 300 и 1500 микрона.

Съдържанието на активно вещество в тези гранулати е обикновено между около 1% и 90%, за предпочитане между 25 и 90%.

Остатъкът от гранулата е съставен главно от твърд пълнител и евентуално повърхностно-активни добавки, придаващи на гранулата диспергируемост във вода. Тези гранулати могат да бъдат главно от два различни типа в зависимост от това дали съдържащият се в тях пълнител е разтворим или неразтворим във вода. Когато пълнителят е водоразтворим, той може да бъде минерален или за предпочитане органичен. Отлични резултати се получават с карбамид. Когато става въпрос за неразтворим пълнител, последният е за предпочитане минерален, като например каоли или бентонит. В този случай се предпочита той да бъде придружен от повърхностно-активни агенти (в количество 2 до 20 тегл.% от гранулата), като повече от половината от същия е съставена например от поне един диспергиращ агент, предимно анионоактивен, като алкален или алкалоземен полинафталинсулфонат или алкален или алкалоземен лигносулфонат, а остатъкът е съставен от нейногенни или анионоактивни омокрящи вещества, като алкален или алкалоземен алкилнафталинсулфонат.

Впрочем, освен ако това не е възможно, могат да бъдат

добавени други добавки, като например антипенители.

Гранулатът съгласно изобретението може да бъде приготвен чрез смесване на необходимите ингредиенты и след това гранулиране чрез коя да е от познатите техники (дражетиране, кипящ слой, атомизиране, екструзия и т.н.). Обикновено се завърва с раздробяване, последвано от пресяване до размер на частиците, избран в споменатите по-горе граници. Също така могат да бъдат използвани гранулати, получени както е описано по-горе и след това импрегниране със състав, съдържащ активното вещество.

За предпочитане те се получават чрез екструзия, като се работи както е описано в следващите по-долу примери.

Пример GD1: Диспергируеми гранулати

В смесител се смесват 90 тегл.% активно вещество и 10% карбамид на перли. След това сместа се раздробява в чукова мелница. Получава се прах, който се овлажнява до около 8 тегл.% с вода. Влажният прах се екструдира в екструдер с перфориран цилиндър. Получава се гранулат, който се суши, след това се раздробява и пресява по начин, че да се запазят съответно само гранулитите с размери между 150 и 200 микрона.

Пример GD2: Диспергируеми гранулати

В смесител се смесват следните компоненти:

- активно вещество	75%
- омокрящ агент (натриев алкилнафталин сулфонат)	2%
- диспергиращ агент (натриев полинафталин-сулфонат)	8%
- неразтворим във вода инертен пълнител (каолин)	15%

Тази смес се гранулира в псевдокипящ слой в присъствие на вода, суши се, раздробява се и се пресява по такъв начин, че да се получат гранули с размер между 0,15 и 0,80 мм.

Тези гранули могат да бъдат използвани самостоятелно в разтвор или дисперсия във вода така, че да се получи желаната доза. Те могат да бъдат използвани също за получаването на състави с други активни вещества, и по-специално фунгициди, като последните са под формата на омокряеми прахове или гранули или водни суспензии.

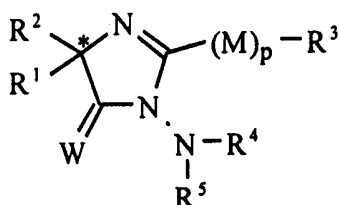
Що се отнася до съставите, адаптирани за складиране и транспорт, удобно е те да съдържат от 0,5 до 95% (тегловни) активно вещество.

Изобретението има за задача също да предложи метод за третиране на културите, засегнати или застрашени от гъбични заболявания, характеризира се с това, че ефикасно количество от оптично-активното съединение с формула I се прилага с превантивна или лечебна цел.

Съединенията с формула I се прилагат предимно в количества от 0,005 до 5 кг на хектар и по-точно 0,01 до 1 кг на хектар.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Оптично-активни производни на 2-имидазолин-5-оните или 2-имидазолин-5-тионите с обща формула I:



в която:

- W представлява кислороден атом или сяра или S=O група;
- M представлява кислороден атом или серен атом или CH₂ радикал евентуално халогениран;
- p е цяло число равно на 0 или 1;
- * означава, че съответният асиметричен въглероден атом притежава стереоспесифична конфигурация;
- R¹ и R² са различни и представляват:
 - алкилов или халоалкилов радикал, съдържащ един до шест въглеродни атома или;
 - алкоксиалкилов, алкилтиоалкилов, алкилсулфонил-алкилов, моноалкиламинноалкилов, алкенилов или алкинилов радикал, съдържащ 2 до 6 въглеродни атома или ;
 - диалкиламиноалкилов или циклоалкилов радикал, съдържащ 3 до 7 въглеродни атома или ;
 - арилов радикал, включващ фенилов, нафтилов, тиенилов, фурилов, пиридилов, бензотиенилов, бензофурилов, хинолинилов, изохинолинилов или метилendioксифенилов, евентуално заместен с 1 до 3 гру-

пи, избрани между R^6 или;

- арилалкилов, арилоксиалкилов, арилтиоалкилов или арилсулфонилалкилов, като изразите арилов и алкилов имат значенията, дадени по-горе или;

- R^1 и R^2 могат да образуват заедно с въглеродния атом към който са свързани, цикъл, карбоцикъл или хетероцикъл, съдържащ 5 до 7 атома, като тези цикли могат да бъдат свързани с фенил, евентуално заместен с 1 до 3 групи, избрани между R^6 ;

- R^3 представлява:

- водород или C_1 - C_2 алкилов радикал, евентуално халогениран, когато $p=0$ или $(M)_p$ е CH_2 радикал,

- C_1 - C_2 алкилов радикал, евентуално халогениран, когато $(M)_p$ представлява кислороден или серен атом;

- R^4 представлява:

- водороден атом или

- алкилова група с 1 до 6 въглеродни атома или

- алкоксиалкилова, алкилтиоалкилова, халоалкилова, цианоалкилова, тиоцианоалкилова, алкенилова

или алкинилова група с 2 до 6 въглеродни атома или

- диалкиламиноалкилова, алкоксикарбонилалкилова

или N-алкилкарбамилалкилова група, съдържаща 3 до 6 въглеродни атома или

- N,N-диалкилкарбамоилалкилова група с 4 до 8 въглеродни атома или

- арилов радикал, включващ фенилов, нафтилов, тинилов, фурилов, пиридилов, пиримидилов,

пиридазинилов, пиазинилов, бензотиенилов, бензофурилов, хинолинилов, изохинолинилов или метилен-

диоксифенилов, евентуално заместен с 1 до 3 групи, избрани между R^6 или

- арилалкилов, арилоксиалкилов, арилтиоалкилов или арилсулфонилалкилов радикал, като изразите арилов или алкилов притежават дадените по-горе дефиниции;

R^5 представлява:

- H, освен ако R^4 е H или

- алкилов, халоалкилов, алкилсулфонилов, халоалкилсулфонилов радикал с 1 до 6 въглеродни атома или

- алкоксиалкилов, алкилтиоалкилов, ацилов, алкенилов, алкинилов, халоалкилов, алкоксикарбонилов, халоалкоксикарбонилов, алкоксиалкилсулфонилов, цианоалкилсулфонилов с 2 до 6 въглеродни атома или

- алкоксиалкоксикарбонилов, алкилтиоалкоксикарбонилов, цианоалкоксикарбонилов радикал с 3 до 6 въглеродни атома или

- формиллов радикал или

- циклоалкилов, алкоксиацилов, алкилтиоацилов, цианоацилов, алкенилкарбонилов, алкинилкарбонилов радикал с 3 до 6 въглеродни атома или

- циклоалкилкарбонилов радикал с 4 до 8 въглеродни атома или

- фенилов радикал; арилалкилкарбонилов, по-специално фенилацетилов и фенилпропионилов; арилкарбонилов, по-специално бензоилов, евентуално заместен с 1 до 3 групи между R^6 ; тиенилкарбонилов; фурилкарбонилов; пиридилкарбонилов; бензил-

оксикарбонилوں, фурфурилоксикарбонилوں; тетрагидрофурфурилоксикарбонилوں; тиенилметоксикарбонилوں; пиридилметоксикарбонилوں; феноксикарбонилوں или фенилтиолкарбонилوں, като фенилът е самият той евентуално заместен с 1 до 3 групи между R⁶; алкилтиолкарбонилوں; халоалкилтиолкарбонилوں; алкоксиалкилтиолкарбонилوں; цианоалкилтиолкарбонилوں; бензилтиолкарбонилوں; фурфурилтиолкарбонилوں; тетрагидрофурфурилтиолкарбонилوں; тиенилметилтиолкарбонилوں; пиридилметилтиолкарбонилوں или арилсулфонилوں радикал или

- карбамоилوں радикал, евентуално моно или диза-местен с:

- алкилова или халоалкилова група с 1 до 6 въглеродни атома или

- циклоалкилова, алкенилова или алкинилова група с 3 до 6 въглеродни атома или

- алкоксиалкилова, алкилтиоалкилова или цианоалкилова група с 2 до 6 въглеродни атома или

- фенилова група, евентуално заместена с 1 до 3 R⁶ групи;

- сулфамойлова група, евентуално моно или диза-местена с:

- алкилова или халоалкилова група с 1 до 6 въглеродни атома или

- циклоалкилова, алкенилова или алкинилова група с 3 до 6 въглеродни атома или

- алкоксиалкилова, алкилтиоалкилова или цианоалкилова група с 2 до 6 въглеродни атома или

- фенилова група, евентуално заместена с 1 до

3 R⁶ групи;

- алкилтиоалкилсулфонилова група с 3 до 8 въглеродни атома или циклоалкилсулфонилова група с 3 до 7 въглеродни атома;

R⁴ и R⁵ взети заедно могат също така да образуват с азотния атом, с който са свързани пиролидинова, пиперидинова, морфолинова или пиперазинова група, евентуално заместена с алкилова група, съдържаща от 1 до 3 въглеродни атома;

R⁶ представлява:

- халогенен атом или

- алкилов, халоалкилов, алкокси, халоалкокси, алкилтио, халоалкилтио или алкилсулфонилов радикал с 1 до 6 въглеродни атома или

- циклоалкилов, халоциклоалкилов, алкенилокси, алкинилокси, алкенилтио, алкинилтио радикал, с 3 до 6 въглеродни атома или

- нитро или циано група или

- амино радикал, евентуално моно или дизаместен с алкилов или ацилов радикал с 1 до 6 въглеродни атома или алкоксикарбонилов с 2 до 6 въглеродни атома

- фенилов, фенокси или пиридилокси радикал, като тези радикали са евентуално заместени с 1 до 3 групи, еднакви или различни, избрани между R⁷;

- R⁷ представлява:

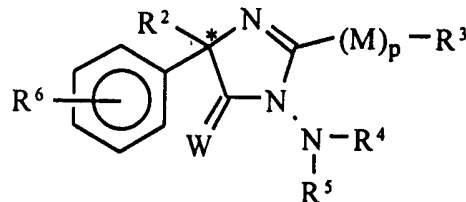
- халогенен атом, избран между флуор, хлор, бром, йод или

- алкилов, линеен или разклонен радикал с 1 до 6 въглеродни атома или

- алкокси или алкилтио радикал, линеен или разклонен, съдържащ 1 до 6 въглеродни атома или
- халоалкокси или халоалкилтио радикал, линеен или разклонен, съдържащ 1 до 6 въглеродни атома или
- нитрилов радикал или
- нитро радикал;

и солевите форми приемливи в земеделието.

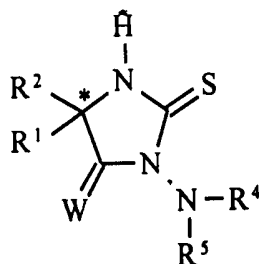
2. Оптично-активни съединения съгласно претенция 1 с формула II:



3. Оптично-активни съединения с формула II съгласно претенция 2, в която W представлява кислороден атом.

4. Съединение съгласно претенция 3, характеризиращо се с това, че представлява S (+) енантиомер на съединението с II, в която W е кислороден атом, R² е метил, M е серен атом, p = 1, R³ е метил, R⁴ е фенил, R⁵ и R⁶ са водородни атоми.

5. Метод за получаване на съединенията с формула I, в която p = 1 и M = S и W = O, съгласно коя да е от претенции от 1 до 4, характеризиращ се с това, че съединение с формула III:



в която W представлява кислороден атом, взаимодейства със съединение с формула R^3X , в която X представлява хлорен, бромнен или йоден атом или сулфатна група или алкилсулфонил-окси или арилсулфонилокси група,

в разтворител и в присъствие на база при температура между -5 и $+80^{\circ}\text{C}$.

6. Метод за получаване съгласно претенция 5, характеризира се с това, че разтворителят е подбран между етерите, цикличните етери, алкиловите естери, ацетонитрила, алкохолите с 1 до 3 въглеродни атома, ароматните разтворители, за предпочитане тетраhydroфуран.

7. Метод за получаване съгласно претенция 5, характеризира се с това, че базата е подбрана между алкохолат, за предпочитане калиев третичен бутилат, алкален хидроксид или алкалоземен хидроксид, алкален карбонат или терциерен амин.

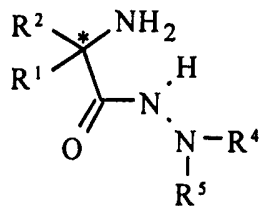
8. Метод за получаване на съединенията с формула I, в която $p = 1$, $M = 0$ и $W = 0$ съгласно коя да е от претенции 1 до 4, характеризира се с това, че съответното съединение с формула I, за която $p = 1$ и $M = S$ взаимодейства с алкохол с формула R^3OH , в разтворител и в присъствие на силна база, при температура между 50 и 80°C .

9. Метод за получаване съгласно претенция 8, характеризира се с това, че силната база е подбрана между алкален хидроксид, силна органична база или алкален алкохолат с формула $R^3O^-Met^+$, в която Met^+ представлява алкален или алкалоземен метал.

10. Метод за получаване съгласно претенция 8, характеризира се с това, че реакцията се осъществява в разтворител алкохол R^3OH и в присъствие на база натриев алкохолат

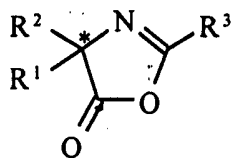
$R^3O^-Na^+$.

11. Метод за получаване на съединенията с формула I, в която $p = 0$ и R^3 е водороден атом съгласно една от претенции от 1 до 4, хараактеризиращ се с това, че съединение с формула VII:

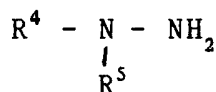


взаимодейства с излишък на диметилацетал на диметилформамида при температура между 10 и 100⁰С.

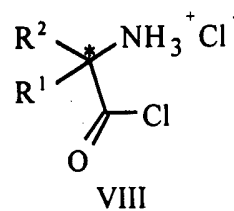
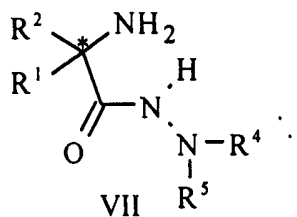
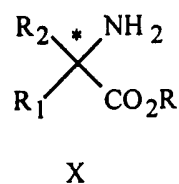
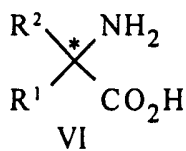
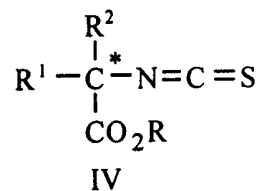
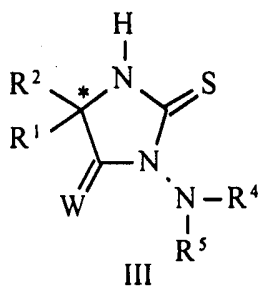
12. Метод за получаване на оптично-активните съединения с формула I, в която R^3 е C_1-C_2 алкилов радикал, евентуално заместен, и в която $p = 0$ или $p = 1$ и $M = CH_2$ съгласно една от претенции от 1 до 3, хараактеризиращ се с това, че съединение с формула IX:



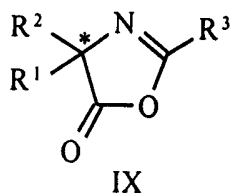
взаимодейства със съединение с формула V:



13. Оптично-активни съединения полезни по-специално като междинни за получаването на съединенията с формула I съгласно претенции от 1 до 4, характеризиращи се с това, че притежават формула:

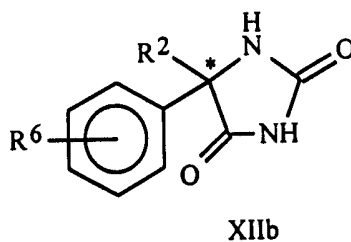


в които R^1 до R^5 имат същите значения както за обща формула I съгласно изобретението,
и формула IX:



в която R^3 представлява C_1-C_3 алкилов радикал, евентуално халогениран,

и формула XIIb:



в която R^1 има същото значение както по-горе, R^6 представлява фенилов, фенокси или пиридилокси радикал, като тези радикали са евентуално заместени с 1 до 3 групи, еднакви или различни, подбрани между R^7 както е дефинирано по-горе.

14. Съединения съгласно претенция 13, характеризирани се с това, че във формули III, IV, VI, VII, VIII и IX R^1 е фенил, а R^2 е метил.

15. Фунгицидни състави, съдържащи в смес с един или повече твърди или течни носители, приемливи в земеделието и/или повърхностно-активни вещества, също така приемливи в земеделието, (едно или повече) активно вещество, подбрано между съединенията с формула I съгласно една от претенции от 1 до 4.

16. Метод за обработка на културите, засегнати или застрашени от гъбични заболявания, характеризиращ се с това, че

ефикасно количество от оптично-активно съединение с формула I съгласно една от претенции от 1 до 4 се прилага превантивно или лечебно.

17. Метод за обработка на културите съгласно претенция 16, характеризиращ се с това, че съединенията с формула I се прилагат в количества между 0,005 до 5 кг/ха, за предпочитане от 0,01 до 1 кг/ха.