



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 017 735** ⁽¹³⁾ **C1**

(51) МПК⁵ **C 07 D239/42// A 01 N 43/54**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 4742906/04, 24.01.1990

(30) Приоритет: 28.09.1987 СН 3750/87; 1333/88

(46) Дата публикации: 15.08.1994

(71) Заявитель:

Циба-Гейги АГ (СН)

(72) Изобретатель: Адольф Хубеле[DE]

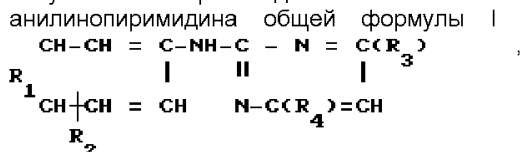
(73) Патентообладатель:

Циба-Гейги АГ (СН)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АНИЛИНОПИРИМИДИНА ИЛИ ИХ КИСЛОТНО-АДДИТИВНЫХ СОЛЕЙ

(57) Реферат:

Использование: в сельском хозяйстве как обладающий фунгицидной и инсектицидной активностью. Сущность изобретения: способ получения производных 2-анилинопиримидина общей формулы I



где R₁ - H; галоген; R₂ - H, галоген, метил; R₃ - (C₁-C₄) алкил, незамещенный или замещенный галогеном, циклопропил, R₄ - цикло - пропил, незамещенный или замещенный галогеном, метилом или их кислотно-аддитивных солей, заключающийся в том, что мочевины вводят во взаимодействие с дикетоном формулы II; R₃-C(O)CH₂C(O)R₄ в присутствии кислоты в инертном растворителе при 20 - 140°C и после этого циклизуют при температуре

кипения флегмы с образованием 2-оксипиримидина формулы III

$$\begin{array}{c}
 \text{HO} - \text{C} = \text{N} - \text{C}(\text{R}_3) \\
 | \quad | \\
 \text{N} = \text{C}(\text{R}_4) - \text{CH}
 \end{array}$$
гидроксигруппу в

полученном соединении в присутствии или отсутствии растворителя под действием избыточного количества PO(Hal)₃ при температурах 50 - 110°C заменяют галоидом и полученное соединение формулы II

$$\begin{array}{c}
 \text{Hal}-\text{C} = \text{N} - \text{C}(\text{R}_3) \\
 | \quad | \\
 \text{N} = \text{C}(\text{R}_4) - \text{CH}
 \end{array}$$
вводят во

взаимодействие с производным анилина формулы I

$$\begin{array}{c}
 \text{H}_2\text{N} - \text{C} = \text{CH} - \text{CH} \\
 | \\
 \text{HC} = \text{CH} \quad | \quad \text{CH} \\
 \quad \quad \quad | \\
 \quad \quad \quad \text{R}_2
 \end{array}$$
при 60 -

120°C в инертном растворителе в присутствии или отсутствии кислоты, целевой продукт выделяют в свободном виде или в виде соли. 4 табл.

RU 2 017 735 C1

RU 2 017 735 C1



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 017 735** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁵ **C 07 D239/42// A 01 N 43/54**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

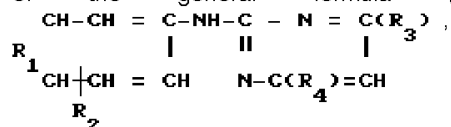
(21), (22) Application: 4742906/04, 24.01.1990
(30) Priority: 28.09.1987 CH 3750/87; 1333/88
(46) Date of publication: 15.08.1994

(71) Applicant:
TSIBA-GEJGI AG (CH)
(72) Inventor: ADOLF KHUBELE[DE]
(73) Proprietor:
TSIBA-GEJGI AG (CH)

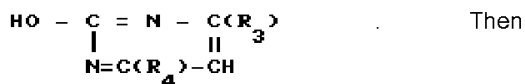
(54) **METHOD OF SYNTHESIS OF 2-ANILINOPYRIMIDINE DERIVATIVES OR THEIR ACID- ADDITIVE SALTS**

(57) Abstract:

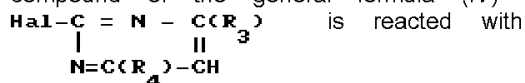
FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE:
products: derivatives of 2-anilinopyrimidine
of the general formula (I)



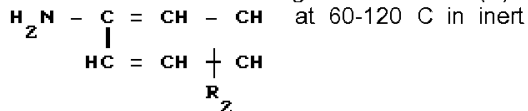
where R₁ - H, halogen; R₂ - H, halogen, methyl; R₃ - (C₁-C₄) - alkyl unsubstituted or substituted with halogen, cyclopropyl; R₄ - cyclopropyl unsubstituted or substituted with halogen, methyl or their acid-additive salts. Urea is interacted with diketone of the general formula (II) R₃-C(O)CH₂C(O)R₄ in the presence of acid in inert solvent at 20-140 C following by cyclization at boiling point of phlegm with formation of 2-hydroxyprymidine of the general formula (III)



hydroxy-group in compound prepared is replaced with haloid in the presence or absence of solvent by action of excess of compound PO(Hal)₃ at 50-110 C. Synthesized compound of the general formula (IV)



aniline derivative of the general formula (V)



solvent in the presence or absence of acid. The end product is isolated in the free form or in the form of salt. Synthesized compounds are used in agriculture. EFFECT: improved method of synthesis. 4 tbl

RU 2 017 735 C1

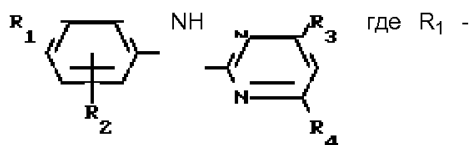
RU 2 017 735 C1

Изобретение относится к способам получения производных 2-анилинопиримидина или их кислотно-аддитивных солей - новых биологически активных соединений, которые могут найти применение в сельском хозяйстве.

Известны производные N-пиримидиланилинов, обладающие способностью поражать паразитирующие на растениях грибы. Однако их фунгицидная и инсектицидная активность недостаточно высоки.

Цель изобретения - способ получения новых производных 2-анилинопиримидина или их кислотно-аддитивных солей, малотоксичных соединений и обладающих более высокой инсектицидной активностью одновременно при хорошей совместимости с растениями.

Поставленная цель достигается описываемым способом получения производных 2-анилинопиримидина формулы I

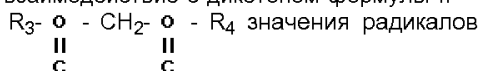


водород или галоид;

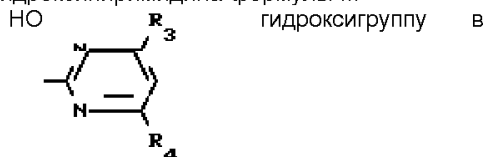
R₂ - водород, галоид или метил;

R₃ - алкил (C₁-C₄), замещенный галоидом (C₁-C₄) алкил, циклопропил;

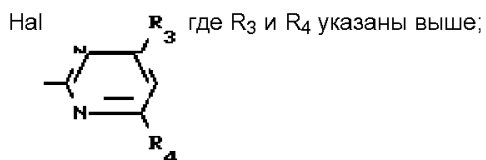
R₄ - циклопропил незамещенный или замещенный 1-3 раза галоидом или метилом, или их кислотно-аддитивных солей, заключающийся в том, что мочевины вводят во взаимодействие с diketоном формулы II



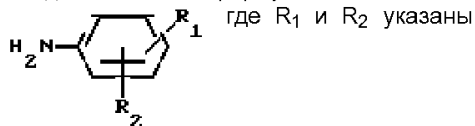
указаны выше, в присутствии кислоты в инертном растворителе при 20-140°C и после этого циклизуют при температуре кипения флегмы с образованием 2-гидроксипиримидина формулы III



полученном соединении в присутствии или отсутствии растворителя под действием избыточного количества PO(Hal)₃ при температуре от 50 до 100°C заменяют галоидом и полученное соединение формулы IV



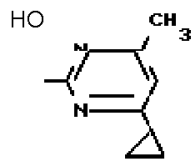
Hal - галоид, приводят во взаимодействие с производным анилина формулы V



выше, при 60-120°C в инертном растворителе, в присутствии или отсутствии

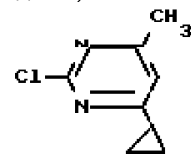
кислоты и целевой продукт выделяют в свободном виде или в виде кислотно-аддитивных солей.

Пример 1. Получение 2-гидрокси-4-метил-6-циклопропилпиримидина



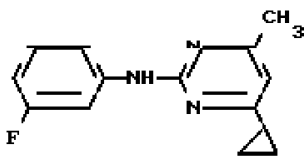
6 г (100 ммоль) мочевины и 12,6 г (100 ммоль) 1-циклопропил-1,3-бутадиона при комнатной температуре смешивают в 35 мл этанола с 15 мл концентрированной соляной кислоты. После 10-дневного стояния при комнатной температуре испаряют на роторном испарителе при температуре бани максимально 45°C. Остаток растворяют в 20 мл этанола, при этом очень быстро осажается гидрохлорид реакционного продукта. При перемешивании добавляют 20 мл диэтилового эфира, выпавшие белые кристаллы отфильтровывают и промывают смесью этанола и диэтилового эфира и высушивают. В результате испарения фильтрата и перекристаллизации из смеси этанола и диэтилового эфира (1:2) получают дополнительное количество гидрохлорида. Выход гидрохлорида 12,6 г (65,7 ммоль), 67,5% от теории.

Пример 2. Получение 2-хлор-4-метил-6-циклопропилпиримидина (соед. 3.1).



52,8 г (0,24 ммоль) гидрохлорида 2-гидрокси-4-метил-6-циклопропилпиримидина при перемешивании при комнатной температуре вносят в смесь 100 мл (1,1 ммоль) оксихлорида фосфора и 117 г (0,79 ммоль) диэтиленанилина, при этом температура поднимается до 63°C. После нагревания в течение 2 ч до 110°C охлаждают до комнатной температуры и реакционную смесь при перемешивании переносят в смесь воды со льдом и метилхлорида. Органическую фазу отделяют и промывают до нейтральной реакции насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. После испарения растворителя получают 116,4 г масла, которое состоит из продукта реакции и диэтиленанилина. Отделение диэтиленанилина и очистку сырого реакционного продукта осуществляют с помощью колончатой хроматографии через силикагель (гексан) диэтилацетат 3:1. Через несколько дней закристаллизовавшееся бесцветное масло имеет показатель преломления n_D²⁵ 1,5418. Выход 35,7 г (0,21 ммоль, 87,5 т теории). Т._{пл.} 33-34°C.

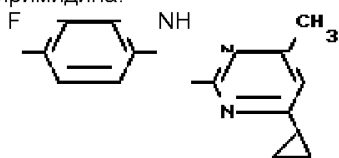
Пример 3. Получение 2-(м-фторфениламино)-4-метил-6-циклопропилпиримидина.



Раствор 5,5 г (50 ммоль) 3-фторанилина и 9,3 г (55 ммоль) 2-хлор-4-метил-6-циклопропил-пиримидана в 100 мл этанола при перемешивании добавлением 5 мл концентрированной соляной кислоты доводят до pH 1 и непосредственно после этого нагревают 18 ч до температуры кипения флегмы.

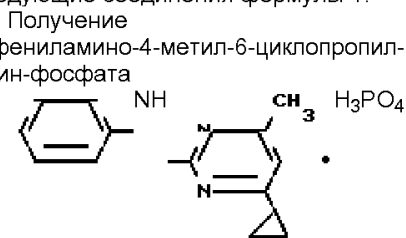
После охлаждения до комнатной температуры коричневую эмульсию доводят до щелочной реакции добавлением 10 мл 30%-ного аммиака, выливают в 100 мл воды со льдом и дважды экстрагируют диэтиловым эфиром порциями по 150 мл. Соединенные экстракты промывают 50 мл воды, высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и испаряют растворитель. Оставшиеся желтоватые кристаллы очищают перекристаллизацией из смеси диизопропиловый эфир (петролейный эфир). Т. кип. 50-70°C. Белые кристаллы плавятся при 87-89°C. Выход 8,3 г (34 ммоль, 68% от теории).

Пример 4. Получение 2-(4-фторфениламино)-4-метил-6-циклопропилпиримидина.



5 г (30 ммоль) 2-хлор-4-метил-6-циклопропилпиримидина растворяют в 50 мл абсолютного метанола и при перемешивании при комнатной температуре смешивают с 3,3 г (30 ммоль) 4-фторанилина. При температуре масляной бани 85-90 °C непосредственно после этого при перемешивании нагревают 19 ч при температуре кипения флегмы. После охлаждения в течение получаса прикапывают в 300 мл воды, которая содержит 1,2 г (30 ммоль) гидроокиси натрия. Очень скоро осаждаются бежевые кристаллы, которые отсасывают после перемешивания в течение последующего часа и промывают водой. После высушивания получают 6,8 г (28 ммоль) желтоватых кристаллов, которые плавятся при 89-91°C, выход 93,9% от теории.

Таким же образом могут быть получены следующие соединения формулы 1.

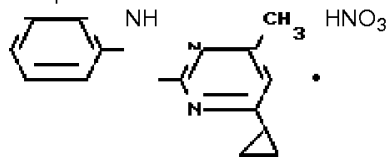


4 г (18 ммоль) 2-фенил-4-метил-6-циклопропил-пиримидина в 250 мл абсолютного диэтилового эфира при комнатной температуре, при быстром перемешивании и в течение 10 мин по каплям смешивают с 2,19 г (19 ммоль) 85%-ной р.а. ортофосфорной кислоты. Образующийся

белый осадок отфильтровывают и дополнительно промывают 20 мл абсолютного диэтилового эфира. Кристаллы белого цвета плавятся при 188-191 °C; выход: 5,6 г (17,3 ммоль=96% от теории).

Получение

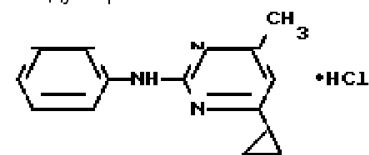
2-фениламино-4-метил-6-циклопропил-пиримидин-нитрата



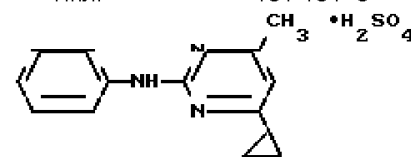
12 г (53 ммоль)

2-фениламино-4-метил-6-циклопропил-пиримидина в 180 мл абсолютного диэтилового эфира при комнатной температуре и быстром перемешивании, в течение 20 мин по каплям смешивают с 5,81 г (60 ммоль) р.а. 65% -ной азотной кислоты. Тотчас образующийся белый осадок отфильтровывают и дополнительно промывают 20 мл абсолютного диэтилового эфира. Белого цвета, слабо-бежеватые кристаллы плавятся при 151-153°C с разложением, выход 14,7 г (52 ммоль, 96% от теории).

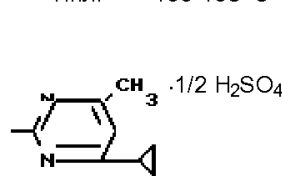
Аналогично осуществленным в примерах способам дополнительно получают следующие соли:



Т.пл. 151-154°C



Т.пл. 183-185°C

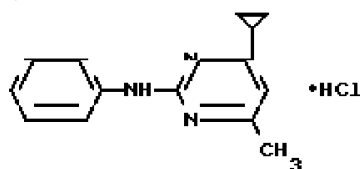


Т.пл. 200-202°C

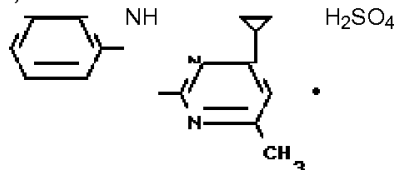
Подтверждение активности солей соединений формулы 1

1. Соли-соединения:

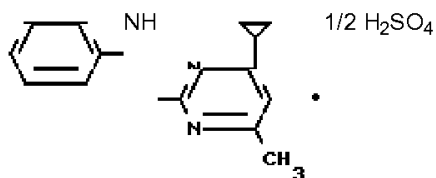
A)



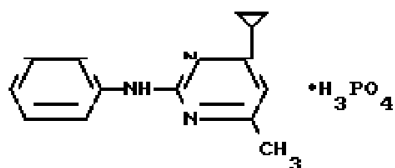
B)



C)



D)



2. Опыты.

2.1. Действие против *Botrytis cinerea* на яблоках.

Искусственно поврежденные яблоки обрабатывают тем, что капают на места повреждения приготовленный из смачивающегося порошка активного вещества бульон для опрыскивания (0,02, 0,006, 0,002, 0,0006 активного вещества). Обработанные плоды затем инокулируют суспензией спор гриба и в течение недели инкубируют при высокой влажности воздуха примерно при 20°C. При оценке подсчитывают подгнившие места повреждений и из этого делают вывод о фунгицидном действии испытуемого вещества. Соединения по изобретению (см. табл. 1) снизили поражение *Botrytis* до 0-10%.

Сравнительным образом необработанные, но инфицированные контрольные растения показывают поражение *Botrytis*=100%.

2.2. Действие против *Venturia inaequalis* на яблоневых побегах.

Яблоневые черенки со свежими побегами длиной 10-20 см опрыскивают приготовленным из смачивающегося порошка биологически активного вещества бульоном для опрыскивания (0,02, 0,006, 0,002, 0,0006% активного вещества). Спустя 24 ч обработанные растения инфицируют суспензией конидий гриба. Растения затем инкубируют в течение 5 дней при относительной влажности воздуха 90-100% и в течение следующих 10 дней выдерживают в теплице при 20-24°C. Поражение паршой оценивают спустя 15 дней после инфекции.

Сравнительным образом необработанные, однако инфицированные контрольные растения показывают поражение *Venturia*=100%.

Соединения по изобретению сокращают поражение на 0-10%.

3. Оценочная шкала:

- Оценка % активности
- 1 95 (Полное действие)
- 3 80-95 (Акцетуемое действие)
- 6 50-80 (недостаточное действие)
- 9 50 (никакого действия)

Оценки с промежуточными значениями представляют собой средние значения результатов многих опытов.

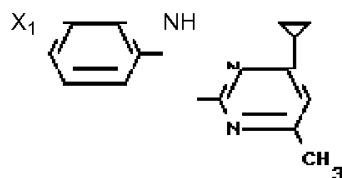
Результаты приведены в табл. 1.

Отчет об испытании.

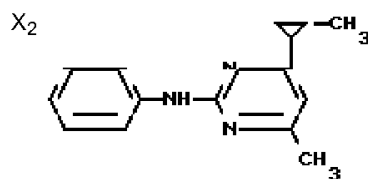
Сравнение активности биологически активных веществ по изобретению с таковых из уровня техники.

1. Соединения по изобретению.

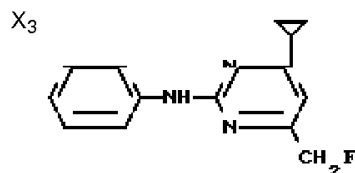
5



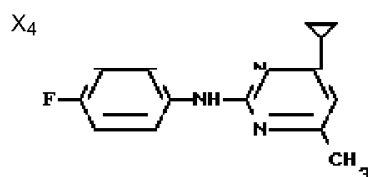
10



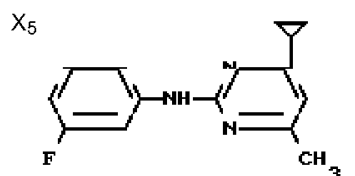
15



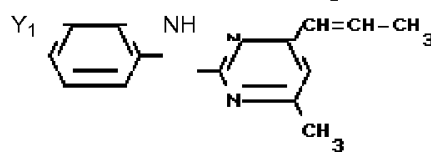
20



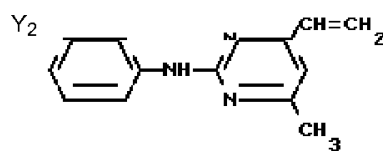
25



30



35



40

Соединения Y₁ и Y₂ известны, описаны ранее.

2. Осуществление опытов.

2.1. Действие против *Botrytis cinerea* на яблоках.

Искусственно поврежденные яблоки обрабатывают тем, что на места повреждения капают приготовленный из смачивающегося порошка активного вещества бульон для опрыскивания (0,002% активного вещества). Обработанные плоды затем инокулируют суспензией спор гриба и инкубируют в течение недели при высокой влажности воздуха и примерно при 20°C. При оценке подсчитывают подгнившие места повреждения и из этого делают вывод о фунгицидном действии испытуемого вещества. Все соединения показали хорошую эффективность (поражение менее 20%).

Сравнительным образом необработанные, но инфицированные контрольные растения показывают поражение *Botrytis*=100%.

2.2. Действие против *Venturia inaequalis* на яблоневых побегах.

Яблоневые черенки со свежими побегами длиной 10-20 см опрыскивают приготовленным из смачивающегося порошка биологически активного вещества бульоном для опрыскивания (0,006% активного

вещества). Спустя 24 ч обработанные растения инфицируют суспензией конидий гриба. Растения затем инкубируют в течение 5 дней при относительной влажности воздуха 90-100% и в течение 10 следующих дней выдерживают в теплице при 20-24°C. Поражение паршой оценивают спустя 15 дней после инфекции.

Сравнительным образом необработанные, но инфицированные контрольные растения показывают поражение *Venturia*=100%.

2.3. Действие против *Erysiphae graminis* на ячмене.

Высотой примерно 8 см растения ячменя опрыскивают приготовленным из смачивающегося порошка активного вещества бульоном для опрыскивания (0,006% активного вещества). Спустя 3-4 ч обработанные растения опыливают конидиями гриба. Инфицированные растения ячменя выдерживают в теплице примерно при 22°C и оценивают поражение грибом спустя 10 дней.

Соединения табл. 1 показали по отношению к *Erysiphae graminis* хорошую эффективность (поражение менее 20%).

Сравнительным образом необработанные, но инфицированные контрольные растения показывают поражение *Erysiphae*=100%.

3. Оценочная шкала

Оценка % активности

1 95 (Полное действие)

3 80-95 (Акцептуемое действие)

6 50-80 (Недостаточное действие)

9 50 (Никакого действия).

Оценки с промежуточными значениями представляют собой средние значения результатов многих опытов.

4. Результаты приведены в табл. 2.

Соединения табл. 7 показали по отношению к *Botrytis* хорошую эффективность (поражение менее 20%). Так, например, соединения N 1.1, 1.4, 1.6, 1.9, 1.12, 1.13, 1.16, 1.21, 1.32, 1.23, 1.29, 1.35, 1.36, 1.37, 1.38, 1.40, 1.42, 1.45, 1.46, 1.50a, 1.52, 1.55, 1.51, 1.59, 1.64, 1.66, 1.68, 1.69, 1.71, 1.72, 1.77, 1.81, 1.92, 1.93, 1.94 снизили поражение *Botrytis* до 0-10%. Необработанные зараженные контрольные растения были поражены *Botrytis* на 100%.

Пример 3.3. Действие против *Erysiphae graminis* на ячмене.

а) Резидуально-протективное действие.

Растения ячменя высотой около 8 см были опрысканы бульоном для разбрызгивания, приготовленным из смачивающегося порошка биологически активного вещества (0,006% активного вещества). Через 3-4 ч обработанные растения были опылены спорами гриба. Зараженные растения ячменя помещали в теплицу при температуре около 22°C и оценивали поражение грибом через 10 дней.

Соединения табл. 4 показали по отношению к *Erysiphae* хорошую эффективность (поражение менее 20%). Так, соединения 1.1, 1.6, 1.12, 1.13, 1.33, 1.35, 1.29, 1.36, 1.37, 1.38, 1.40, 1.46, 1.50, 1.52, 1.51, 1.64, 1.77, 1.86 и 1.87 снизили поражение *Erysiphae* до 0-10%. Необработанные зараженные контрольные растения показали, напротив, поражение 100%.

Пример 2.4. Действие против *Helminthosporium gramineum*.

Зерна пшеницы пропитывали суспензией спор гриба и снова высушивали. Пропитанные зерна протравливали полученной из смачивающегося порошка суспензией испытываемого вещества (600 млн⁻¹ активного вещества, считая на массу семян). Через два дня зерна помещали на соответствующие агарные тарелки и через четыре дня оценивали развитие колонии гриба вокруг зерна. Количество и величина колоний гриба служили для оценки испытываемого вещества. Соединения таблицы сильно препятствуют поражению грибом (0-10% поражения).

Пример 2.5. Действие против *Colletotrichum lagenarium* на огурцах.

Растения огурцов после прорастания в течение 2 недель опрыскивали бульоном для опрыскивания, приготовленным из смачивающегося порошка биологически активного вещества (концентрация 0,002%). Через 2 дня растения заражали суспензией спор (1,5x10⁵ спор/мл) гриба и инкубировали 36 ч при 23°C и высокой влажности воздуха. Инкубацию продолжали затем при нормальной влажности воздуха и температуре около 22-23°C. Поражения грибом оценивали через 8 дней после заражения. Необработанные, но зараженные контрольные растения были поражены грибом на 100%.

Соединения из табл. 4 показали хорошую эффективность и предотвратили широкое поражение болезнью. Поражение грибом было снижено до 20% или менее.

Пример 2.6. а) Контактное действие против *Nephotettix cineticiceps* и *Nilaparvate lugens* (Nymphen)

Тест проводили на проросших растениях риса. Для этого высаживали в горшки (диаметр 5,5 см) соответственно по 4 растения (14-20 дней) высотой около 15 см.

Растения опрыскивали на вращающейся тарелке 100 мл готовой водной суспензии, содержащей 400 млн⁻¹ соответствующего биологически активного вещества. После высыхания разбрызганного слоя на каждое растение сажали по 40 нимф (личинки) испытываемых животных на третьей стадии развития. Чтобы препятствовать распространению цикад, растения с личинками окружали открытым с обеих сторон цилиндром и его накрывали металлической сеткой. Через 6 дней нимфы достигали стадии развития взрослых особей на обработанных растениях. Оценку уничтожения в процентах осуществляли через 6 дней после высаживания нимф. Опыт проводили приблизительно при 27°C, 60% относительной влажности воздуха и периоде освещенности 16 ч.

б) Системное действие против *Nilaparvate lugens* (вода).

Растения риса приблизительно 10-дневного возраста (высота 10 см) помещали в пластиковые стаканы, которые содержали готовые водные эмульсии подлежащего испытанию биологически активного вещества с концентрацией 100 млн⁻¹ и были закрыты пластиковой крышкой с дыркой. Корень растения риса через дыру в пластиковой крышке помещали в готовый испытываемый раствор. Затем на растения риса сажали на 20 нимф (личинки *Nilaparvate*

lугенс на стадии развития N2 и N3) и закрывали пластиковым цилиндром. Опыт проводили приблизительно при 26°C и 60% относительной влажности воздуха с периодом освещенности 16 ч. Через пять дней оценивали уничтоженных испытуемых животных по сравнению с необработанными контрольными. Таким образом было установлено, что биологически активное вещество, поступающее через корень, поражает испытуемых животных на верхних частях растений.

Соединения из табл. 4 показали как в тесте а), так и в тесте б) сильное уничтожающее действие по отношению к вредителям риса. Степень уничтожения составляет 80% и более. С помощью соединений N 1.1, 1.6, 1.13, 1.36, 1.38, 1.50, 1.52 и 1.77 было достигнуто почти полное уничтожение (98-100%).

Данные по токсичности, подтверждающие, что полученные соединения являются слаботоксичными, приведены в табл. 3.

Токсичность на теплокровных соединений по изобретению Летальная доза 50% (ЛД₅₀)

Проведенные испытания показали, что соединения формулы 1 обладают очень благоприятным для практического использования биоцидным спектром для борьбы с насекомыми и фитопатогенными микроорганизмами, в частности грибами. Они обладают очень выгодными куративными, превентивными и, в частности, системными свойствами и могут быть использованы для защиты многих культурных растений. С помощью биологически активных веществ формулы I у растений или отдельных частей растений (фрукты, цветы, листья, стебель, клубни, корни) различных полезных культур можно ограничить или уничтожить появляющиеся повреждения, причем даже позднее выросшие части растений остаются защищенными, например, от фитопатогенных микроорганизмов.

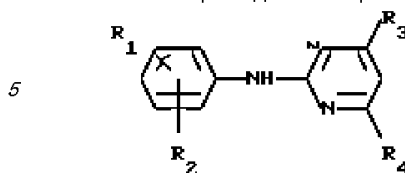
Соединения формулы 1 обладают биологической активностью против следующих классов фитопатогенных грибов: Fungi imperfecti (insbesondere Botrytis, Jerner Pycularia, Helminthos porium, Fusorium, septoria, Cercospora und Alternaria, Basidiomyceten (Z.B. Rhizootonia, Hemileia, Puccima).

Кроме того, они действуют против класса аскомицетов (например, Z.B. Ventura und Erysiphe, Podoophaera, monilinia uncimula Plasmopara) и оомицетов (например, Z.B. Phitophthora, Pythim).

Проведенные испытания показали, что соединения по изобретению со всеми характерными заместителями проявляют более высокую фунгицидную активность, чем известные соединения - аналоги. Кроме того, они малотоксичны и обладают инсектицидными свойствами.

Формула изобретения:

Способ получения производных 2-анилинопиримидина общей формулы



где R₁ - водород или галоид;

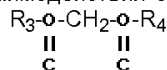
R₂ - водород, галоид или метил;

R₃-(C₁-C₄)-алкил, замещенный

галоидом C₁ - C₄-алкил, циклопропил;

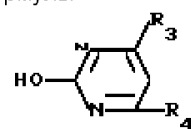
R₄ - циклопропил, незамещенный или 1 - 3

раза замещенный галоидом или метилом, или их кислотнo-аддитивных солей, отличающийся тем, что мочевины вводят во взаимодействия с дикетоном общей формулы



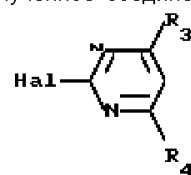
где R₃ и R₄ имеют указанные значения,

в присутствии кислоты в инертном растворителе при 20 - 140°C и после этого циклизуют при температуре кипения флегмы с образованием 2-гидрокси-пиримидина общей формулы



где R₃ и R₄ имеют указанные значения,

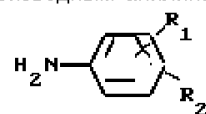
гидроксигруппу в полученном соединении в присутствии или отсутствии растворителя под действием избыточного количества PO(Hal)₃ при 50 - 100°C заменяют галоидом и полученное соединение общей формулы



где R₃ и R₄ имеют указанные значения;

Hal - галоид,

приводят во взаимодействие с производным анилина общей формулы



где R₁ и R₂ имеют указанные значения,

при 60 - 120°C в инертном растворителе в присутствии или отсутствии кислоты, и целевой продукт выделяют в свободном виде или в виде кислотнo-аддитивных солей.

Приоритет по признакам:

28.09.87 при R₃ - C₁-C₄-алкил, незамещенный или замещенный галоидом.

11.04.88 при R₃ - циклопропил, незамещенный или замещенный метилом.

Таблица 1

Соли	Оценка				Опыт			
	2.1				2.2			
	200	60	20	6	200	60	20	6
A	1	1	1	2	1	1	1	2
B	1	1	1	2	1	1	1	2
C	1	1	1	1	1	1	1	1
D	1	1	1	1	1	1	3	1

Таблица 2

Соединение	Оценка/опыт		
	2.1	2.2	2.3
X ₁	1	1	1
X ₂	2	2	1
X ₃	1	3	1
X ₄	1	3	2
X ₅	1	1	1
Y ₁	9	9	9
Y ₂	9	9	9

Таблица 3

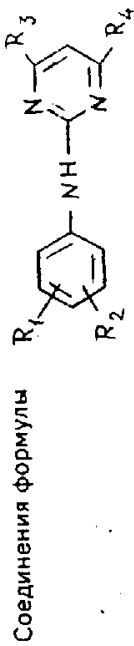
Токсичность на теплокровных соединений по изобретению
Летальная доза 50% (ЛД₅₀)

Соединение	ЛД ₅₀ , ppm	Организм, подвергшийся контролю
1,20	200	Erysiphae graminis
1,21	200	Erysiphae graminis
1,28	200	Erysiphae graminis
1,73	200	Erysiphae graminis
1,77	60	Erysiphae graminis

RU 2017735 C1

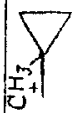







RU 2017735 C1

Таблица 4











Соединение	R1	R2	R3	R4	Физические констан- ты
1.1	H	H	CH3		Т. пл. 67-69 °С
1.2	H	H	H		Т. пл. 53-56 °С
1.3	H	H	-CH2Br		Т. пл. 77,5-79,5 °С
1.4	3-Cl	H	CH		Т. пл. 104-105 °С
1.5	H	H	-C2H5		Т. пл. 42-45 °С
1.6	4-Cl	H	-CH3		Т. пл. 86-87 °С









Продолжение табл. 4

Соединение	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Физические констан- ты
1.7	H	H	-CH ₂ Cl		Т. пл. 50-52 °С
1.10	4-CH ₃	H	-CH ₃		Т. пл. 53-56 °С
1.11	H	H	-C ₃ H ₇ -n		Т. пл. 44-46 °С
1.12	H	H	-CH ₂ OH		Т. пл. 111-113 °С
1.13	H	H	-CH ₃		Т. пл. 73-74 °С
1.14	4-OCH ₃	H	CH ₃		Т. пл. 48-50 °С
1.16	H	H	-C ₄ H ₉ -n		Темно-коричневое масло nD ₂₀ 1.5992
1.17	H	H	-CH ₂ OH		-









Продолжение табл. 4

Соединение	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Физические константы
1.18	H	H	-C ₄ H ₉ -sek		Масло n _D ²⁴ : 1.6002
1.19	4-Br	H	-CH ₃		T. пл. 94-95 °C
1.20	H	H	-CH ₃		T. пл. 97-98 °C
1.21	H	H	-CH ₃		T. пл. 50-52 °C
1.22	4-F	H	-CH ₃		T. пл. 89-91 °C
1.23	H	H	-CH ₂ Cl		T. пл. 55-57 °C
1.24	4-OCHF ₂	H	-CH ₃		Масло n _D ²⁵ : 1.5763
1.25	H	H	-CHCl ₂		T. пл. 56-58 °C




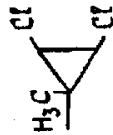





Продолжение табл. 4

Соединение	R1	R2	R3	R4	Физические константы
1.26	H	H	-CH ₃		Т. пл. 63-65 °С
1.27	3-OC ₂ H ₅	4-OC ₂ H ₅	-CH ₃		Масло по ²⁵ : 1.5498
1.28	H	H	-CF ₃		Т. пл. 66-69 °С
1.29	H	H	-CH ₂ OH		Т. пл. 123-125 °С
1.30	3-CF ₃	4-Cl	-CH ₃		Т. пл. 128-130 °С
1.31	H	H	-CH ₂ CH ₂ OH		-
1.32	3-Cl	4-Cl	-CH ₃		Т. пл. 85-87 °С
1.33	H	H	-CH ₃		Т. пл. 73-74 °С






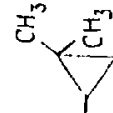



Продолжение табл. 4

Соединение	R1	R2	R3	R4	Физические константы
1.34	2-F	H	-CH ₃		T. пл. 51-53 °C
1.35	H	H	-CH ₃		T. пл. 58-61 °C
1.36	H	H	-CH ₂ F		T. пл. 48-52 °C
1.37	3-F	H	-CH ₃		T. пл. 87-89 °C
1.38	H	H	-CH ₃		T. пл. 81-84 °C
1.39	H	H	-CH ₂ F		T. пл. 63-65 °C
1.40	H	H	-CH ₃		T. пл. 67-69 °C
1.41	H	H	-CH ₃		T. пл. 64-66 °C






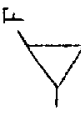
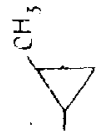

Продолжение табл. 4

Соединение	R1	R2	R3	R4	Физические константы
1.42	H	H	-CH ₂ F		Т. пл. 43-45 °С
1.43	H	H	-CH ₃		Т. пл. 51-53 °С
1.44	H	H			Масло по ²⁴ : 1.6101
1.45	3-Cl	4-F	-CH ₃		Т. пл. 79-81 °С
1.46	H	H	-CH ₃		Т. пл. 81-84 °С
1.47	H	H	-CH ₂ F		Т. пл. 63-65 °С
1.48	H	H	-C ₃ H ₇ -l		Масло по ²⁴ : 1.6074
1.49	H	H	-CH ₃		Т. пл. 65-68 °С

Продолжение табл. 4

Соединение	R1	R2	R3	R4	Физические константы
1.50a	H	H	-CH ₂ F		T. пл. 48-50 °C
1.50	H	H	-CH ₂ F		T. пл. 38-41 °C
1.51	3-CH ₃	H	-CH ₃		T. пл. 51-52 °C
1.52	H	H	-CH ₂ F		T. пл. 55-57 °C
1.53	H	H	-CH ₃		T. пл. 83-85 °C
1.54	H	H	-CH ₃		T. пл. 51-54 °C
1.55	H	H	-CH ₂ F		T. пл. 44-47 °C
1.56	H	H			T. пл. 54-56 °C

Продолжение табл. 4

Соединение	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Физические константы
1.57	H	H	-C ₂ H ₅		T. пл. 57-59 °C
1.58	2CF ₃	H	-CH ₃		T. пл. 56-58 °C
1.59	2-OCHF ₂	4-CH ₃	-CH ₃		T. пл. 85-87 °C
1.60	3-Cl	4-OCHF	-CH ₃		n _D ²⁵ : 1.5898
1.61	3-OCH ₃	4-OCH ₃	-CH ₃		T. пл. 74-76 °C
1.62	H	H	-CH ₃		T. пл. 97-99 °C
1.63	3F	H	-CH ₃		T. пл. 79-80 °C
1.64	H	H	-C ₂ H ₅		T. пл. 55-60 °C









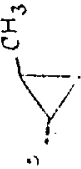
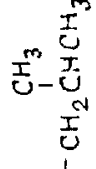


Продолжение табл. 4

Соединение	R1	R2	R3	R4	Физические константы
1.65	3F	5-F	-CH3		T. пл. 105-107 °C
1.66	4-F	H	-CH3		T. пл. 89-91 °C
1.67	3-CF3	H	-CH3		T. пл. 81-83 °C
1.68	4-CF3	H	-CH3		T. пл. 60-62 °C
1.69	H	H	-CH2Cl		T. пл. 63-66 °C
1.70	H	H	-CH3		T. пл. 99-109 °C
1.71	H	H	-C2H5		T. пл. 58-61 °C
1.72	H	H	-CH2Cl		T. пл. 55-57 °C





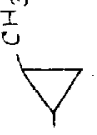


Продолжение табл. 4

Соединение	R1	R2	R3	R4	Физические константы
1.73	2-F	3-F	-CH ₃		Т. пл. 65-67 °С
1.74	3-OCH ₃	H	-CH ₃		Т. пл. 47-50 °С
1.75	2-F	4-F	-CH ₃		Т. пл. 73-73.5 °С
1.76	2-F	5-F	-CH ₃		Т. пл. 77-79 °С
1.77	H	H			Масло н ^о 24:1.6074
1.78	2-F	6-F			Т. пл. 135-137 °С
1.79	3-F	4-F			Т. пл. 91-92 °С
1.73	H	H			Масло н ^о 24:1.6077

Продолжение табл. 4

Соединение	R1	R2	R3	R4	Физические константы
1.80	H	H	-CF ₂ CF ₃		Т. пл. 50-52 °С
1.81	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃		Т. пл. 122-123 °С
1.82	H	H			Т. пл. 58-60 °С
1.83	H	H			Т. пл. 75-77 °С
1.84	H	H	-CH ₂ OH		Т. пл. 98-101 °С
1.85	H	H			Масло n _D ²⁵ : 1,6232
1.86	H	H			Т. пл. 44-46 °С
1.87	3-F	4-CH ₃	-CH ₃		Т. пл. 75-78 °С

Продолжение табл. 4

Соединение	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Физические констан- ты
1.88	2-OCHF ₂	4-CH ₃	-CH ₃		Т. пл. 85-87 °С
1.89	3-Cl	4-OCHF ₂	-CH ₃		n _D ²⁵ : 1,5898
1.90	3-OCH ₃	4-OCH ₃	-CH ₃		Т. пл. 74-76 °С
1.91	H	H	-CH ₃		Т. пл. 97-99 °С
1.92	3-F	H	-CH ₃		Т. пл. 79-80 °С
1.93	3-F	5-F	-CH ₃		Т. пл. 105-107 °С
1.94	4-F	H	-CH ₃		Т. пл. 89-91 °С