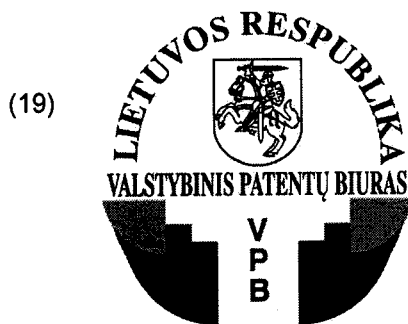




(10) **LT IP234 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

- (21) Paraiškos numeris: **IP234** (51) Int. Cl. (2006): **A01N 43/48**
C07D 231/00
- (22) Paraiškos padavimo data: **1992 12 04**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 06 15**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —
- (30) Prioritetas: **802978, 1991 12 06, US**
877907, 1992 05 01, US
967417, 1992 11 05, US
- (71) Pareiškėjas:
MONSANTO COMPANY, 800 North Lindbergh Boulevard, St. Louis, Missouri
63167, US
- (72) Išradėjas:
Jim I. MCLOUGHLIN, US
Suzanne METZ, US
- (74) Patentinis patikėtinis/atstovas:
Liudmila GERASIMOVICH, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“,
Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:
Pirazolkarboksanilidiniai fungicidai

- (57) Referatas:
—

PIRAZOLKARBOKSANILIDINIAI FUNGICIDAI

Išradimo sritis

Šis išradimas pateikia naujus N-/2-(cikloalkil)fenil/-pirazolo-4-karboksamidus, kurie yra tinkami kaip fungicidai.

Išradimo pagrindimas

Fungicidai kovoja su įvairiomis fitopatologinėmis ligomis nutraukdami grybo organizme įvairius metabolinius kelius. Taigi, skirtingi fungicidai kovoja su ta pačia liga skirtingais būdais. Tačiau, laikui bėgant, daugelis organizmų gali įgyti atsparumą konkrečiam veikimo būdui. Todėl, norint adekvačiai kontroliuoti daugumą ligų, yra svarbu turėti fungicidų, kurie veikia skirtingais būdais.

Vienas iš veikimo būdų yra fermento sukcinatdehidrogenazės (SDH) inhibicija grybo respiraciniame take. Šis veikimo būdas buvo pademonstruotas kovojant su basidiomicetais. Pavyzdžiui, karboksinas yra komercinis fungicidas, turintis tokį veikimo būdą prieš įvairius basidiomicetus. Drouhot ir kiti /"Properties of Botrytis cinerea Mitochondrija, and Effects of Various Toxicants Including Fungicides," Pesticide Science, 30: 415-417, 1991/ teigė, kad toks veikimo būdas reikalingas kovojant su askomicetais, tokiais kaip Botrytis sp., norint nugaltinti atsparumo problemas. Jų respiracinės inhibicijos testuose 1 μ M karboksino koncentracija sąlygojo 68% inhibiciją ir karboksinas buvo traktuojamas kaip geriausias iš fungicidų, bandytų

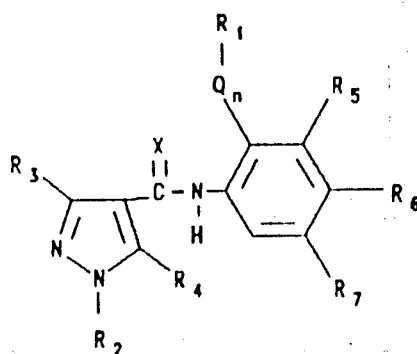
SDH veikimo būdu prieš Botrytis.

Pirazolkarboksamido fungicidai yra žinomi. JAV patente Nr. 4,134,987 (Huppatz, January 16, 1979) yra aprašyti įvairūs N-(fenil)pirazolkarboksamidai. Patente Nr. 4,742,074, Nishida ir kitų išleistame 1988 gegužės 3d, aprašyti įvairūs N-(inda-nil-pakeisti)pirazol-4-karboksamidai, kurie yra tinkami kaip fungicidai įvairių agronominių ligų atveju.

Šio išradimo tikslas - pateikti junginius, turinčius aukštą SDH aktyvumo inhibicijos askomicetuose lygį. Kitas šio išradimo tikslas yra pateikti junginius, turinčius platų aktyvumo prieš grybelines augalų ligas spektrą. Sekantis šio išradimo tikslas - kovos su augalų grybelinėmis ligomis arba jų išvengimo būdai. Dar tolimesnis šio išradimo tikslas - fungi-cidinės kompozicijos, reikalingos šių būdų įvykdymui.

Išradimo santrauka

Taigi, šis išradimas apima junginius, kurių formulė:



kur:

Q yra C1-C3 alkilas, C2-C3 alkenilas, C2-C3 alkinilas,

$-(CH_2)_mCH=$, arba $-(CH_2)_m-X-(CH_2)_m-$;

n yra 0 arba 1;x

kiekvienas m yra nepriklausomai 0, 1, 2 arba 3;

kiekvienas X yra nepriklausomai O arba S;

R_I yra C₃-C₁₂ cikloalkilas, C₃-C₁₂ cikloalkenilas, C₆-C₁₂ bicikloalkilas, C₃-C₁₂ oksacikloalkilas, C₃-C₁₂ oksacikloalkenilas, C₃-C₁₂ tiocikloalkilas, C₃-C₁₂ tiocikloalkenilas, arba C₃-C₁₂ cikloalkilaminas, kiekvienas iš jų nebūtinai gali būti pakeistas vienu ar daugiau C₁-8 alkilu, C₁-8 alkoksi, halogeno ar ciano grupėmis taip, kad kai $-Q-R_I$ yra $-(CH_2)_mCH=R_I$ cikloalkilas R_I yra cikloalkilidenas;

R_2 yra vandenilis, fluorintas metilas, metilas, etilas, C₂-C₆ alkenilas, C₃-C₆ cikloalkilas, fenilas, alkiltioalkilas, alkoksialkilas, halogenalkiltioalkilas, halogenalkoksialkilas arba hidroksialkilas;

R_3 yra halogenmetilas, halogenmetoksi, metilas, etilas, halogenas, cianas, metiltio, nitro, aminokarbonilas arba aminokarbonilmetilas;

R_4 yra vandenilis, halogenas arba metilas;

R_5 , R_6 ir R_7 kiekvienas yra nepriklausomai atrinkti iš vandenilio, halogeno, ciano, C₁-6 alkilo, C₂-C₆ alkenilo, C₂-C₆ alkinilo, C₁-C₄ alkoksi, C₁-C₄ alkiltio, C₃-C₄ cikloalkilo ir halogenmetoksi.

Šiame tekste taip pat pateikti kovos su augalų grybelinėmis ligomis arba pastarųjų išvengimo būdai, taikant vieną ar daugiau junginių, kaip kad aprašyta, tam tikrai augalo daliai. Šiame išradime taip pat pateiktos fungicidinės kompozicijos, apimančios vieną ar daugiau junginių, kaip kad aprašyta, ir vieną ar daugiau tų junginių veikimą stiprinančių preparatų.

Geriau, kai šiame išradime n yra 0, R_2 yra metilas, R_3 yra fluorintas metilas. ir R_4 yra vandenilis.

Šiame tekste terminas "alkilas", jei nenurodyta kitaip, reiškia alkilo radikalą, kurio grandinė linijinė arba šakota, ir turi, jei nenurodyta kitaip, nuo vieno iki dešimties anglies atomų. Terminai "alkenilas" ir "alkinilas" reiškia nesočius radikalus, turinčius nuo dviejų iki šešių anglies atomų. Šių alkenilo grupių pavyzdžiai yra etenilas, 1-propenilas, 2-propenilas, 1-butenilas, 2-butenilas, 3-butenilas, 2-metil-1-propenilas, 2-metil-2-propenilas, 1-metiletenilas ir panašūs. Tokių alkinilo grupių pavyzdžiai yra etinilas, 1-propinilas, 2-propinilas, 1,1-dimetil-2-propinilas ir t.t.

Terminas "cikloalkilas" šiame tekste reiškia ciklinį alkilo radikalą, turintį nuo trijų iki dvylikos anglies atomų. Tokių cikloalkilo grupių pavyzdžiai yra ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas, cikloheksilas, cikloheptilas, ciklooktilas ir kiti. Šiame tekste terminas "cikloalkenilas" reiškia nesotų ciklinį radikalą, turintį nuo trijų iki dvylikos anglies atomų. Radikalas gali turėti daugiau negu vieną dvidubą jungtį. Tokių alkenilo grupių pavyzdžiai yra ciklopropenilas, ciklobutenilas, ciklopentenilas, cikloheksenilas, cikloheptenilas, ciklooktenilas ir t.t.

Šiame tekste terminas "bicikloalkilas" reiškia ciklinį alkilo radikalą, turintį nuo šešių iki dvylikos anglies atomų, kur yra daugiau negu viena žiedinė struktūra. Tokių cikloalkilo grupių pavyzdžiuose yra norbornilas (biciklo/2.2.1/heptilas).

Šiame tekste terminai "oksacikloalkilas" ir "oksacikloalkenilas" reiškia ciklinius alkilo ir alkenilo radikalus, turinčius nuo trijų iki dvylikos anglies atomų, iš kurių vienas

pakeistas deguonimi. Pavyzdžiai yra oksanilas, oksepanilas, okosokanilas, oksinilas, oksepinilas, oksocinilas ir t.t.

Šiame tekste terminai "tiacikloalkilas" ir "tiacikloalkenilas" reiškia ciklinius alkilo ir alkenilo radikalus, turinčius nuo trijų iki dvylikos anglies atomų, iš kurių vienas buvo pakeistas divalentės sieros atomu. Pavyzdžiai yra tianilas, tiepanilas, tiokanilas, tiinilas, tiepinilas, tiocinilas ir t.t.

Šiame tekste terminas "cikloalkilaminas" reiškia ciklinį alkilo radikalą, turintį nuo trijų iki dvylikos anglies atomų, vienas iš kurių pakeistas divalente -NH- grupe, sudarančia antrinę aminą, arba divalente alkilamino grupe, sudarančia tretinę aminą. Pavyzdžiai yra perhidroazinilas, perhidroazepinilas, perhidroazocinilas ir t.t. ir N-metilperhidroazinilas, N-metilperhidroazepinilas, N-metilperhidroazocinilas ir t.t.

Šiame tekste terminas "alkoksi" reiškia alkilo grupę, turinčią, jei nenurodyta kitaip, nuo vieno iki šešių anglies atomų, surištų eterine jungtimi. Pavyzdžiai tokių alkoksi grupių yra metoksi, etoksi, propoksi, I-metiletoksi ir t.t.

Šiame tekste terminas "alkoksialkil" reiškia eterinį radikalą, turintį, jei nenurodyta kitaip, nuo vieno iki dešimt anglies atomų. Pavyzdžiai tokių alkoksialkilo grupių yra metoksimetilas, metoksietilas, etoksimetilas, etoksietilas ir taip toliau.

Šiame tekste terminas "fluorintas metilas" reiškia metilo radikalą, turintį vieną ar daugiau vandenilio atomų, pakeistų fluoro atomais, įskaitant radikalus, kur visi vandenilio atomai pakeisti fluoru, t.y. fluorometil, difluorometil, ir trifluorometil.

Šiame tekste terminas "halogenas" reiškia radikala, atrinktą iš chloro, bromo, fluoro ir jodo. Čia naudojami terminai "halogenmetilas" ar "halogenmetoksi" reiškia, kad vienas ar daugiau vandenilio atomų buvo pakeisti halogeno atomais, įskaitant metilo ar metoksi grupes, kur visi vandenilio atomai pakeisti halogenais. Terminas taip pat apima mišrų halogeno pakeitimą, pavyzdžiui, chlorodifluormetilas.

Šiame tekste "alkiltioalkilas" reiškia tioeterio radikala, turintį, jei nenurodyta kitaip, nuo vieno iki dešimties anglies atomų. Tokių tioalkilo grupių pavyzdžiai yra metiltiometilas, metiltioetilas, etiltiometilas, etiltioetilas ir t.t.

Detalus išradimo aprašymas

Dauguma šio išradimo junginių nesunkiai gali būti gauti vykstant kopuliacijai reikiamo 4-pirazolkarbonilchlorido su reikiamu anilinu. Toliau sekančiuose sintezės būduose yra parodyti 4-pirazolkarbonilchlorido junginių ir anilino pagaminimo ir kopuliacijos keliai. Kiti šio išradimo junginiai gali būti gauti iš taip paruoštų karboksianilidų. Toliau seka sutrumpinimų reikšmės:

KT	kambario temperatūra
RC	radialinė chromatografija
h	valanda(os)
min	minutė(s)
DMSO	dimetilsufoksidas
THF	tetrahidrofuranas
EtOAc	etilacetatas

Anilinai

2-Ciklooktilanilinas . 27,9 g anilino (Aldrich), 33,0 g ciklookteno (Aldrich) ir 9,2 g 'F-6' kvalifikacijos aliuminio oksido (clay) (Engelhard) buvo kaitinta maišomame autoklave 10 valandų 210°C. Tamsus produktas nufiltruotas, o lakios medžiagos pašalintos vakuume (60°C, 40 mm). Nudistiliavus alųvą (Kugelrohr, 110-140°C, 0,5 mm), gauta 41,2 g klampios geltonos alyvos. Produktas chromatografuotas ant aliuminio oksido (Waters 500 A, preparatyvinė skysčių chromatografija) su EtOAc ir heksanu, gauta 31,0 g 2-ciklooktilanilino, klampios geltonos alyvos pavidalo.

Sekantys 2-cikloalkilanilinai buvo gauti kaip ir aukščiau aprašytas 2-cikloaktilanilinas. Atitinkamai pakeisti anilinai ir cikloalkenai yra komerciniai (Aldrich) ir naudoti papildomai nevalant.

2-cikloheksilanilinas
2-ciklopentilanilinas
2-cikloheptilanilinas
2-(egzo)biciklo/2.2.1/heptilanilinas
2-cikloheksil-3-fluoroanilinas
2-cikloheksil-4-fluoroanilinas
2-cikloheksil-5-fluoroanilinas
2-cikloheksil-3-metilanilinas
2-cikloheksil-4-metilanilinas
2-cikloheksil-5-metilanilinas
2-ciklopentil-3,5-dimetilanilinas
2-cikloheksil-5-metoksianilinas
2-cikloaktil-3-metoksianilinas
2-cikloaktil-5-metoksianilinas

2-(I-metilciklopentil)anilinas

2-(I-metilcikloheksil)-4-fluoroanilinas

2-(3-metilcikloheksil)anilinas

2-(I-Metilciklopentiloksi)anilinas: 4,0 g natrio hidrido (60% alyvos dispersija, Aldrich) praplauta tris kartus su sausu heksanu azoto atmosferoje. Dėta 40 ml diglimo (bevandenio, Aldrich). Į greitai maišomą suspensiją kambario temperatūroje sulašinta I-metilciklopentanolis. Suspensija kaitinta iki 80°C, laikyta 30 min. ir po to atšaldyta iki kambario temperatūros. Sudėta 14,1 g 2-fluoronitrobenzolo ir mišinys virintas su grįžtamu šaldytuvu 2 h. Produktas išekstrahuotas eteriu. Eterinis sluoksnis praplautas vandeniu, džiovintas druskos tirpalu, atskirtas ir džiovintas virš K_2CO_3 . Tirpalas nufiltruotas ir sukcentravus vakuume gauta gelsva alyva. Nudistiliavus diglimą, buvo nudistiliuotas 2-(I-metilciklopentiloksi)nitrobenzolas (Kugelrohr, 100°C, 0,5 mm), gauta 21,0 g gelsvos alyvos. Nitro junginys ištirpintas 20 ml absoliutaus alkoholio ir įdėta 5% Pd ant medžio anglies (0,1 g). Suspensija purtyta Parr hidrogenizacijos aparate esant 40 psi (svarai/colis²) vandenilio 16 valandų. Pavyzdį nufiltravus ir sukcentravus gautas anilinas.

Sekantys 2-cikloalkoksianilinai ar 2-cikloalkiltioanilinai buvo gauti tokiu būdu kaip aukščiau aprašytas 2-(I-metilciklopentil)oksianilinas, naudojant komercinius alkoholius ar tiolius.

2-(cikloheksiloksi)anilinas

2-(ciklopentilmetoksi)anilinas

2-(2-ciklopentiletoksi)anilinas

- 2-(3-ciklopentilpropoksi)anilinas
- 2-(ciklobutilmetoksi)anilinas
- 2-(cikloheksiltio)anilinas
- 2-(cikloheksiloksi)-5-metilanilinas
- 2-/(egzo)-biciklo/2.2.1/heptiloksi/anilinas
- 2-/(endo)-biciklo/2.2.1/heptiloksi/anilinas

Sekantys 2-cikloalkoksianilinai buvo pagaminti iš komercinių diastereomerinių alkoholių mišinių tokiu būdu kaip aukščiau aprašytas 2-(1-metilciklopentiloksi)anilinas. Diastereomerai atskirti per silicio dioksidą chromatografiškai (Waters 500 A, preparatyvinė skysčių chromatografija) su EtOAc ir heksanu. Stereocheminė identifikacija pagrįsta protoninio BMR CDCl_3 sąveikos konstantomis.

- 2-(4-metilcikloheksiloksi)anilinas
- 2-(2,6-dimetilcikloheksiloksi)anilinas

2-(1-Ciklopentilidenetil)anilinas ir 2-(1-ciklopentil-etenil)anilinas: Į maišomą 27,2 g 2-acetilanilino (Aldrich) eterinį tirpalą 0°C supilta 205 ml ciklopentilmagnio chlorido (2,0 M eteryje, Aldrich). Geltonas tirpalas maišytas pašildant iki kambario temperatūros per naktį. Atsargiai pridėta vandens, produktas išekstrahuotas su keliomis porcijomis eterio. Jungtinė eterinė frakcija džiovinta su MgSO_4 , nufiltruota ir sukonzentruota vakuume. Nudistiliavus (Kugelrohr 130°C , 0,5 mm) gauta 24,3 g alkoholio, tirštos gintarinės alyvos pavidalo. 15,1 g alkoholio maišyta su 100 ml bevandenio DMSO (Aldrich) virinant su grįžtamu šaldytuvu 4 h. Tirpalas atšaldytas, produktai išekstrahuoti su eteriu ir heksanais. Organiniai ekstraktai praplauti vandeniu, sočiu NaHCO_3 ir rasalu,

po to džiovinti su magnio sulfatu. Tirpalas nufiltruotas ir sukonzentruotas vakuume. Nustatyta, kad olefininiai produktai tai 2-(1-ciklopentilidenetil)anilinas ir 2-(1-ciklopentiletenil)anilinas santykiu 3:2. Chromatografuojant per silicio dioksida (Waters 500A, preparatyvinė skysčių chromatografija) su EtOAc ir heksanu nepavyko atskirti mišinio, gauta 8,94 g produktų skaidrios, gelsvos alyvos pavidalo. Toks mišinys buvo panaudotas karboksianilido produktų gaminimui, kurie tada ir buvo atskirti.

2-(1-Cikloheksenil)anilinas Į 24,4 ml cikloheksanono ir 48,3 g 2,6-di-t-butyl-4-metilpiridino 700-e ml CH_2Cl_2 0°C sulašinta 42 ml trifluoro metanosulfoninės rūgšties anhidrido 100 ml CH_2Cl_2 . Mišinys maišytas per naktį, palaikant kambario temperatūrą. Baltos nuosėdos nufiltruotos, o filtratas sukonzentruotas vakuume. Liekana sutrinta su heksanu ir nufiltruota, o filtratas sukonzentruotas vakuume. Liekana chromatografuota per silicio dioksida eliuojant heksanais ir gautas O-trifluorometilsulfonil-1-cikloheksanolis.

Į 30,8 g N-Boc-anilino 300 ml THF esant -78°C sulašinta t-butillitis (1,7 M pentane, 226 ml). Mišinys pašildytas iki -22°C, palaikytas 2 h ir vėl atšaldytas iki -78°C. Sulašintas trimetilalavo chloridas (67,4 g) 200-uose ml THF. Reakcijos mišinys maišytas per naktį, pamažu pasiekiant kambario temperatūrą, ir tada pasidalino tarp eterio ir ledinio vandens. Eterinis sluoksnis buvo išdžiovintas (MgSO_4) ir sukonzentruotas vakuume. Liekana chromatografuota ant silikagelio, eliuojant su 10% EtOAc/heksanu.

6,9 g aukščiau pagaminto O-trifluorometilsulfonil-1-cikloheksenolio, 0,77 g trifenilarsino, 0,0,28 g tris(dibenzili-

denacetono)dipaladžio ir 10,7g N-Boc-(2-trimetilalavo)anilino su-
maišyta 100 ml N-metilpirolidinono ir maišyta per naktį. Po to
reakcijos mišinys praplautas vandeniu (2X100 ml), maišytas su
150 ml sotaus vandeninio KF 0,5 h, džiovintas (MgSO_4) ir sukon-
centruotas vakuumė. Liekana chromatografuota ant silikagelio ,
eliuuoiant su 5% EtOAc/heksanu ir gautas N-Boc-2-(I-cikloheksen-
nil)anilinas.

Į 15 g N-Boc-2-(I-cikloheksenil)aniliną 15 ml CH_2Cl_2 prie
 0°C sulašinta 15 ml trifluoracto rūgšties. Mišinys maišytas per
naktį šylant iki kambario temperatūros ir sukoncentruotas vakuu-
me. Liekana pasidalino tarp CH_2Cl_2 ir vandens, pridedant į vande-
ninį sluoksnį 2,5N NaOH iki pH 9. CH_2Cl_2 sluoksnis džiovintas
(MgSO_4) , sukoncentravus vakuumė liko 10,3 g alyvos, kuri nudis-
tiliuota (Kugelrohr), esant $75-85^\circ\text{C}$ (0,25 mm) ir gauta 8,6 g
švaraus 2-(I-cikloheksenil)anilino, bespalvės alyvos pavidalo.

Sekantys junginiai buvo gauti aukščiau aprašytu būdu, nau-
dojant atitinkamus pradinius ketonus:

- 2-(I-ciklopentenil)anilinas
- 2-(I-cikloheptenil)anilinas
- 2-(I-ciklooktenil)anilinas
- 2-(2-metil-I-ciklopentenil)anilinas
- 2-(5,5-dimetil-I-ciklopentenil)anilinas
- 2-(2,6-dimetil-I-cikloheksenil)anilinas
- 2-(3,3,5,5-tetrametil-I-cikloheksenil)anilinas
- 2-(4-etil-I-cikloheksenil)anilinas
- 2-{2-/((I-metil)etil/-I-cikloheksenil)} anilinas
- 2-{6-/((I-metil)etil/-I-cikloheksenil)} anilinas
- 2-{4-/((I,I-dimetil)etil/-I-cikloheksenil)} anilinas
- 2-(6-etil-2-metil-I-cikloheksenil)anilinas

2-{6-/(I,I-dimetil)etil/-I-cikloheksenil}anilinas

2-(5,6-dihidro-2H-piran-4-il)anilinas

2-(5,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)anilinas

2-(3-metil-I-ciklopenten-I-il)anilinas

2-(4-metil-I-ciklopenten-I-il)anilinas

2- /4-(I,I-dimetil)etil/cikloheksil anilinas. 3 g aukščiau
čiau aprašytu būdu pagaminto 2- /4-(I,I-dimetil)etil/-I-ciklo-
heksenil anilino, 200 mg platinos oksido, 1 ml ledinės acto
rūgšties ir 50 ml etanolio buvo purtyta. Paro hidrogeniza-
cijos aparate, esant 60 lbs vandenilio, per naktį. Turinys bu-
vo nufiltruotas, filtratas sukonzentruotas vakuumu, liko 2,8 g
alyvos. Alyva valyta chromatografiškai ant silikagelio, eliuuo-
jant su 7,5% EtOAc/heksanais, gautas švarus 2-{/4-(I,I-dimetil)
etil/cikloheksil}anilinas. Ankstyvesnės frakcijos buvo turtin-
gesnės trans izomeru, o vėlesnės - cis izomeru.

Šiuo būdu taip pat buvo pagamintas:

2-/(3,3,5,5-tetrametil)-I-cikloheksil/anilinas.

2-(Cikloheksilidenmetil)anilinas. Į 16,6 g trifenilfosfo-
nio bromido suspensiją 100 ml THF 24°C sudėta 4,38 g kalio t-
butoksido. Mišinys maišytas 30 min. Sulašinta 3,93 g o-nitro-
benzaldehido 50-yje ml THF esant žemiau 30°C ir maišyta 30
min. Tada mišinys pasidalino tarp EtOAc ir ledinio vandens.
EtOAc sluoksnis gerai praplautas vandeniu, džiovintas (MgSO₄)
ir sukonzentruotas vakuumu. Liekana chromatografuota ant sili-
kagelio su 5% EtOAc/heksanais ir gauta I-(cikloheksilidenmetil)
-2-nitrobenzolas.

Į 1,6 g I-(cikloheksilidenmetil)-2-nitrobenzolo 50 ml le-
dinės acto rūgšties, esant 85°C, sudėta 2,07 g geležies

miltelių. Mišinys virintas su grįžtamu šaldytuvu 15 min. Po to atšaldytas ir filtruotas per aliuminio oksidą (clay). Filtratas pasiskirstė tarp EtOAc ir ledinio vandens. Etilacetato sluoksnis buvo gerai praplautas su sočiu NaHCO_3 tirpalu, džiovintas (MgSO_4) ir sukonzentruotas vakuume. Liekana chromatografuota ant silikagelio, eliuuojant heksanais, ir gautas 2-(cikloheksilidenmetil)anilinas.

Aukščiau aprašytu būdu gauti šie 2-(cikloalkilidenmetil)anilinai:

2-(cikloheptilidenmetil)anilinas

2-(ciklopentilidenmetil)anilinas

Gaminant I-(ciklopentilidenmetil)-2-nitrobenzolą, taip pat buvo išskirtas jo izomeras I-/((ciklopent-I-enil)metil)/-2-nitrobenzolas ir tada pervestas į 2-/((ciklopent-I-enil)aniliną.

2-(Cikloheksilmetil)anilinas. 3,45 g aukščiau pagaminto I-(cikloheksilidenmetil)-2-nitrobenzolo, 30 ml ledinės acto rūgšties, 50 ml etanolio ir katalitinis kiekis 10% Pd/C buvo purtyti Parro hidrogenizatoriuje vandenilio atmosferoje 23°C 24 valandas. Mišinys nufiltruotas per aliuminio oksidą (clay) ir sukonzentruotas vakuume. Liekana chromatografuota ant silikagelio, eliuojant su 10% EtOAc/heksanais, gauta 2-(cikloheksilmetil)anilinas.

Aukščiau aprašytu būdu gauti šie 2-(cikloalkilmetil)anilinai:

2-(cikloheptilmetil)anilinas

2-(ciklopentilmetil)anilinas

5-Chloro-2-cikloheksilanilinas. Į 1,7 g I-chloro-4-cikloheksilbenzolo 10-yje ml H_2SO_4 prie $20^{\circ}C$ sudėta 2,5 g HNO_3 10 ml H_2SO_4 , palaikant temperatūrą žemiau $30^{\circ}C$. Mišiniui leista maišytis 1 h ir tada pasiskirstyti tarp CH_2Cl_2 ir vandens. Po to CH_2Cl_2 sluoksnis gerai praplautas su sočiu $NaHCO_3$ tirpalu, džiovintas ($MgSO_4$) ir sukonzentruotas vakuume. Liekana chromatografuota ant silikagelio, eliuuojant su 5% EtOAc/heksanais, kad gauti 5-chloro-2-cikloheksil-I-nitrobenzolą. Po to šis junginys redukuotas su geležies milteliais aukščiau aprašytu būdu, norint gauti reikiamą junginį.

2-Cikloheksil-3,5-dibromoanilinas. Į 10 g 4-cikloheksilanilino, 9,4 g CuBr, ir 20,9 g $CuBr_2$ 200-uose ml acetonitrilo $30^{\circ}C$ sulašintas 90% t-butilnitrito tirpalas (16,9 ml). Mišinys maišytas 1 h ir sukonzentruotas vakuume. Liekana užpilta su EtOAc ir praplauta su 10% HCl, džiovinta ($MgSO_4$) ir sukonzentruota vakuume. Liekana chromatografuota ant silikagelio, eliuuojant su heksanais, gautas 4-bromo-I-cikloheksilbenzolo ir I-cikloheksil-2,4-dibromobenzolo mišinys.

Į 2,8 g šio mišinio 18-oje ml H_2SO_4 esant $20^{\circ}C$ sulašinta 11,8 ml HNO_3 11,8-iuose ml H_2SO_4 , palaikant žemesnę negu $30^{\circ}C$ temperatūrą. Mišinys maišytas 1 h ir tada padalintas tarp vandens ir CH_2Cl_2 . CH_2Cl_2 sluoksnis gerai praplautas su sočiu $NaHCO_3$ tirpalu, džiovintas ($MgSO_4$) ir sukonzentruotas vakuume. Liekana chromatografuota ant silikagelio eliuojant heksanais, gautas 2-cikloheksil-3,5-dibromo-I-nitrobenzolas. Norint gauti reikalingą junginį, minėtas junginys buvo redukuotas su geležies milteliais.

Pirazolai

Etil 3-ciano-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksilatas. †

7,8 g etil 3-(karboksaldehid)-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksilato etanolyje 0°C sudėta 3,3 g hidroksilamino hidrochlorido. Medžiaga sukonzentruota vakuume; norint pašalinti visą etanolį, buvo pilta chloroformo ir nugarinta vakuume. Gelsva kietą masę laikyta vakuume kambario temperatūroje. Užpylus 150 ml bėvandens CH_2Cl_2 gauta suspensija. Suspensija atšaldyta iki 0°C, supilta 10,4 ml piridino, po to atsargiai supilta 15,7 ml trifluoractorūgšties anhidrido. Tirpalas maišytas 1 h kambario temperatūroje, po to 3 h virintas su grįžtamu šaldytuvu. Produktas išekstrahuotas su CH_2Cl_2 . Organinė medžiaga praplauta su sočiu NaHCO_3 ir rasalu, tada atskirta ir džiovinta su MgSO_4 . Nufiltravus ir sukonzentravus vakuume gauta 7,4 g švairaus produkto. Po chromatografijos ant silikagelio su heksanu, EtOAc ir CH_2Cl_2 gauta 3,1 g reikiamo produkto.

Etil 3-(trifluorometil)-I-metil-I-H-pirazolo-4-karboksilatas. † 132 g etil 2-(etoksimetileno)-4,4,4-trifluorometil-acetoacetato (paruošto pagal JACS 73: 3684, 1951) 600-e ml etanolio 0°C lėtai sulašinta 29 ml metilhidrazino 100-e ml etanolio. Sulašinus mišinys virintas su grįžtamu šaldytuvu 2 h. Buvo maišyta per naktį, kol mišinys atšalo iki kambario temperatūros. Nufiltravus nuosėdas gauta 21 g reikiamo produkto. Sukonzentravus filtratą, vakuume, liko 81,6 g geltonos alyvos. Alyva nudistiluuota (Kugelrohr 50°, 0,025 mm), gauta 30 g reikiamo junginio N-metilizomero, geltonos alyvos pavidalo. Dar distiliuota (80°C, 0,025 mm) ir gautas papildomas reikiamas produktas kietos geltonos masės pavidalo (35,8 g).

14

Sekantys IH-pirazolo-4-karboksilinės rūgšties esteriai buvo pagaminti taip, kaip aukščiau aprašyta. Atitinkami etil-2-(etoksimetilen)acetoacetatai pagaminti taip kaip aprašyta JACS, 73; 3684, 1951, naudojant komercinius etilacetoacetatus.

Etil 3-(difluorometil)-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksilatas

Etil I,3-dimetil-IH-pirazolo-4-karboksilatas

Etil 3-(difluorometil)-IH-pirazolo-4-karboksilatas

Etil I,3,5-trimetil-IH-pirazolo-4-karboksilatas

Etil 3-(chlorodifluorometil)-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksilatas

Etil I,5-dimetil-3-trifluorometil-IH-pirazolo-4-karboksilatas

Etil 3-(difluorometil)-I-(2-propenil)-IH-pirazolo-4-karboksilatas. Į 3,5 g kalio hidroksido tirpalą 50 ml etanolio 0°C sulašinta 10,1 g 3-(difluorometil)-IH-pirazolo-4-karboksilinės rūgšties 50-yje ml etanolio, po to sulašinta 4,6 ml alilo bromido. Mišinys maišytas per naktį, paskirstytas tarp eterio ir 2N HCl. Eterinis sluoksnis džiovintas ($MgSO_4$), sukoncentruotas vakuumu, liko 11,4 g alyvos. Alyva distiliuota, (Kugelrohr 80-85°C, 0,3 mm), gauta 2,6 g alyvos pavidalo reikiamo produkto izomero. Distiliacija pratęsta (100-105°C, 0,3 mm) ir gauta 8,0 g reikiamo produkto, bespalvės alyvos pavidalo.

Etil 3-(metiltio)-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksilatas. Į 10 g 3-amino-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksilinės rūgšties esterio (pagal U.S. patentą Nr. 3,098,075) ir 7,5 ml metilo disulfido 80-yje ml CH_3N sulašintas t-butilnitritas 20-yje ml CH_3CN . Turinys maišytas per naktį ir paskirstytas tarp vandens ir eterio. Eterinis sluoksnis džiovintas ($MgSO_4$) ir sukoncentruotas vakuumu, liko 13,5 g gintarinės kietos medžiagos.

Kieta masė perkristalinta iš EtOAc/heksanų ir gauta 8,0 g reikiamo esterio, šviesios gintarinės masės pavidalo.

Etil 3-bromo-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksilatas buvo pagamintas kaip aukščiau aprašytas etil 3-(metil-tio)-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksilatas, naudojant vario (II) bromidą.

Etil 3-chloro-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksilatas buvo pagamintas kaip aukščiau aprašytas etil 3-(metiltio)-I-metil-IH-pirazolas-4-karboksilatas, naudojant vario(II) chloridą.

Etil 3-jodo-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksilatas buvo pagamintas kaip aukščiau aprašytas etil 3-(metiltio)-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksilatas, naudojant vietoje metildisulfido jodą.

Etil 1,3-bis-(difluorometil)-IH-pirazolo-4-karboksilatas
Į etil 3-(difluorometil)-IH-pirazolo-4-karboksilato (5,6 g) tirpalą 200ml DMF 0°C "suburbuliuota" 26 g chlorodifluorometano. Sulašinta 24 g 50% natrio hidroksido. Turinys maišytas per naktį, artėjant prie kambario temperatūros, ir paskirstytas tarp vandens ir EtOAc. EtOAc sluoksnis džiovintas ($MgSO_4$) ir sukonzentruotas vakuume, liko 5,3 g šviesios gintarinės alyvos. Chromatografuojant ant silikagelio, eliuuojant su 15% EtOAc/heksanų mišiniu gautas 2,1 g švaraus reikiamo junginio bespalvės alyvos pavidalo.

Etil 3-(difluorometoksi)-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksilatas. Į 10,0 g etil 3-hidroksi-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksilato tirpalą 100 ml DMF, paruoštą kaip minėta aukščiau, 0°C barbotuota 50 g chlorodifluorometano. Esant 0°C sulašinta 48g 50% NaOH ir maišyta 72 h, šylant iki kambario temperatūros. Mišinys paskirstytas tarp EtOAc ir vandens. EtOAc sluoksnis buvo džiovintas ($MgSO_4$), sukonzentruotas vakuume ir gauta 7,9 g

geltonos alyvos. Alyva chromatografuota ant silikagelio eliuuojant su 40% EtOAc/heksanais, gauta 3,4 g šviesios gintarinės alyvos pavidalo reikiamo junginio, kuris sukietėjo.

I-Metil-3-nitro-IH-pirazolo-4-karboksilinė rūgštis.

4,6 g 3-amino-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksamido, paruošto pagal Helv Chim Acta 42:349 (1959) ir 3,5 g natrio nitrito greitai supilta 19 ml konc. HCl. Mišinys virintas su grįžtamu šaldytuvu Ih, po to leista atšalti ir ekstrahuota su eteriu. Eterinis sluoksnis džiovintas ($MgSO_4$) ir sukonzentruotas vakuumė, gauta 900 mg reikiamo junginio, šviesiai geltonos kietos masės.

3-(Trifluorometil)-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksilinė rūgštis. 22,3 g etil 3-(trifluorometil)-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksilato sudėta į 4,4 g natrio hidroksido tirpalą 200 ml metanolio. Mišinys kaitintas su grįžtamu šaldytuvu Ih, po to atšaldytas ir maišytas per naktį. Po to sukonzentruotas vakuumė ir praskiestas su vandeniu. Vandeninis tirpalas parūgštintas su 2N HCl, iškritusi balta kieta masė nufiltruota ir gauta 18,2 g reikiamos rūgšties.

Sekantys junginiai gauti aukščiau aprašytu būdu, naudojant atitinkamus pirazolo esterius:

3-(Difluorometil)-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksilinė rūgštis

1,3-Dimetil-IH-pirazolo-4-karboksilinė rūgštis

1,3,5-Trimetil-IH-pirazolo-4-karboksilinė rūgštis

3-(Difluorometil)-I-(2-propenil)-IH-pirazolo-4-karboksilinė rūgštis

3-(Metiltio)-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksilinė rūgštis

3-Bromo-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksilinė rūgštis

3-Ciano-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksilinė rūgštis

3-Chloro-1-metil-1H-pirazolo-4-karboksilinė rūgštis

3-Jodo-1-metil-1H-pirazolo-4-karboksilinė rūgštis

3-Metoksi-1-metil-1H-pirazolo-4-karboksilinė rūgštis

3-Difluorometil-1-metil-1H-pirazolo-4-karboksilinė
rūgštis

1,3-Bis(difluorometil)-1H-pirazolo-4-karboksilinė
rūgštis

3-(Difluorometoksi)-1-metil-1H-pirazolo-4-karboksilinė
rūgštis

3-(Chlorodifluorometil)-1-metil-1H-pirazolo-4-karboksili-
nė rūgštis

1,5-Dimetil-3-trifluorometil-1H-pirazolo-4-karboksilinė
rūgštis

5-Chloro-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazolo-4-karboks-
aldehidas. Į 18 ml etil-4,4,4-trifluoroacetoacetato (Aldrich) 200
ml etanolio supilta 6,6 ml metilhidrazino 50-yje ml etanolio.
Mišinys virintas su grįžtamu šaldytuvu 16 h, sukonzentruotas
vakuume ir liko balta kieta masė. Perkristalinus iš EtOAc/to-
luolo 50:50, gautas švarus 5-hidroksi-1-metil-3-trifluorometil-
1H-pirazolas.

106 ml DMF maišyta azoto atmosferoje, šaldant ledo/drus-
kos vonioje iki 0°C. Sulašinta 364 ml POCl₃ tokiu greičiu,
kad temperatūra nepakiltų aukščiau 10°C. Šis mišinys trumpai
maišytas 0°C ir po to, pastoviai maišant, sudėta 106 g 5-hidrok-
si-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo. Mišinys maišytas
pamažu šildant iki 90°C. Temperatūrai pasiekus 90°C, reakcija
tampa egzotermine ir išsiskiria HCl. Temperatūra pakilo iki vi-
rimo. Pasibaigus egzoterminei reakcijai, mišinys 16 h švelniai
virintas su grįžtamu šaldytuvu. Tamsiai gintarinės spalvos

21

tirpalas atšaldytas iki kambario temperatūros ir išpiltas į 3 kg ledo, visą laiką maišant. Mišinys buvo kruopščiai maišomas su ledu ir dar pridėta ledo, kad temperatūra būtų žemiau 5°C. Susidariusi suspensija buvo maišyta dar 4 h, pridedant ledo, kad būtų palaikoma žema temperatūra. Nuosėdos atskirtos filtruojant vandeninį sluoksnį per iškaitintą stiklinį filtrą. Po to nuosėdos suspenduotos vandenyje (4 X 1 l), nufiltruotos ir išdžiovintos ore. Produktas iškristalintas iš heksano, gauta 137 g adatų pavidalo reikiamo junginio, t.t. 39-41°C. Dar 30 g produkto gauta sukonzentravus supernatantą.

Šiuo būdu gauti ir sekantys pirazolkarboksaldhidai:

5-Chloro-3-difluorometil-1-metil-1H-pirazolo-4-karboksaldhidas

5-Chloro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-4-karboksaldhidas

5-Fluoro-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazolo-4-karboksaldhidas. Suspensija 4 g bevandenio KF 20 ml bevandenio DMF maišyta azoto atmosferoje ir sudėta 10,6 g 1-metil-3-trifluorometil-5-chloropirazolo-4-karboksaldhido. Mišinys kaitintas 150°C 6 h. Po to mišinys išpiltas ant 250 g ledo ir gerai išmaišytas. Šis mišinys ekstrahuotas eteriu (5 X 50 ml). Eterinis sluoksnis džiovintas ($MgSO_4$) ir sukonzentravus vakuume liko 10 g gintarinio skysčio. Mišinys distiliuotas esant sumažintam slėgiui, surinkta viena frakcija, 8,0 g geltono skysčio, v.t. 68-74°C 0,4 Torr.

Šiuo būdu gauti sekantys pirazolkarboksaldhidai:

3-Difluorometil-5-fluoro-1-metil-1H-pirazolo-4-karboksaldhidas

1,3-Dimetil-5-fluoro-1H-pirazolo-4-karboksaldhidas

77

I-Metil-3-trifluorometil-5-fluoro-IH-pirazolo-4-karboksilinė rūgštis. I-Metil-3 trifluorometil-5-fluoro-IH-pirazolo-4-karboksaldhido tirpalas (9,8 g / 60 ml acetono) buvo greitai maišomas, kambario temperatūroje, kol buvo supiltas kalio bichromato dihidrato tirpalas (5,6 g / 38 ml vandens) ir 4,6 ml sieros rūgšties. Mišinys greitai maišytas per naktį, po to praskiestas 150 ml vandens. Šis mišinys ekstrahuotas su CH_2Cl_2 (6 X 75 ml). Sujungti organiniai tirpalai praplauti vandeniu, džiovinti (MgSO_4), nufiltruoti ir sukonzentravus vakuumu liko 7,2 g gelsvos kietos masės. Pastaroji iškristalinta iš EtOAc/heksano, gauta 3,8 g reikiamos medžiagos kristalų, t.t. 165-166°C.

Šiuo būdu iš aukščiau minėtų pirazolkarboksaldhidų pagamintės sekančios pirazolkarboksilinės rūgštys:

5-Chloro-3-difluorometil- I-metil-IH-pirazolo-4-karboksilinė rūgštis

5-Chloro-1,3-dimetil-IH-pirazolo-4-karboksilinė rūgštis

3-Difluorometil-5-fluoro-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksilinė rūgštis

1,3-Dimetil-5-fluoro-IH-pirazolo-4-karboksilinė rūgštis

I-Metil-3-(trifluorometil)-IH-pirazolo-4-karboksilinės rūgšties chloridas. 2I g 3-(trifluorometil)-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksilinės rūgšties ir 75 ml tionilo chlorido 1,5 h buvo virinta su grįžtamu šaldytuvu. Turinys sukonzentruotas vakuumu, liko geltonos alyvos pavidalo reikiamos rūgšties chloridas.

Šis būdas naudotas pagaminimui kiekvienos aukščiau minėtos pirazolo-4-karboksilinės rūgšties chloranhidridui.

3-(Difluorometil)-IH-pirazolo-4-karboksilinė rūgštis.

10 g 3-(difluorometil)-IH-pirazolo-4-karboksilinės rūgšties etilo esterio ir 25 ml šviežiai nudistiliuoto trimetilsililjodido kaitinta 90°C 4 h. Atšaldžius, turinys pasiskirstė tarp eterio ir ledo vandens. Eterinis sluoksnis praplautas su vandeniniu natrio metabisulfitu, džiovintas (MgSO_4), sukonzentruotas vakuumu, liko 8 g baltos kietos masės.

Pirazolo - Anilino azoderinimas (kopuliacija)

N-(2-Cikloheksilfenil)-I-metil-3-(trifluorometil)-IH-pirazolo-4-karboksamidas. Į 1,6 g I-metil-3-(trifluorometil)-IH-pirazolo-4-karboksilinės rūgšties chloranhidrido 25-e ml CH_2Cl_2 0°C sulašintas tirpalas 1,3 g 2-cikloheksilanilino ir 1,0 ml trietilamino 25-e ml CH_2Cl_2 ir maišyta per naktį šylant iki kamb. temperatūros. Po to praplauta vandeniu, 2N HCl (2 X 100 ml), džiovinta (MgSO_4) ir sukonzentruota vakuumu, liko 2,9 g gintarinės putotos masės. Po kristalizacijos iš EtOAc/heksano gauta 1,2 g reikiamo amido baltų kristalų. Dauguma šio išradimo junginių buvo pagaminti naudojant šią azoderinimo procedūrą.

N-(2-Cikloheksilfenil)-3-(difluorometil)-IH-pirazolo-4-karboksamidas. 2,0 g 3-(difluorometil)-IH-pirazolo-4-karboksilinės rūgšties ir 2,0 g I,I'-karbonildiimidazolo buvo sumaišyta 20 ml bevandenio THF ir maišyta 1 h. Pridėta 2,2 g 2-cikloheksilanilino ir turinys kaitintas su grįžtamu šaldytuvu 2 h. Atšaldžius iki kambario temperatūros, turinys sukonzentruotas vakuumu, liko 3,7 g putotos masės. Pastaroji buvo chromatografuota ant silikagelio (Waters Prep 500), eliuuojant EtOAc ir heksanais, gauta 750 g reikiamo amido baltų putų pavidalo.

Putos iškristalintos iš EtOAc/pentano, gauta 510 g produkto, baltos kietos masės pavidalo.

Tioamidai

N-(2-Cikloheksilfenil)-3-(difluorometil)-I-metil-IH-pirazolo-4-karbotioamidas. 2,0 g N-(cikloheksilfenil)-3-(difluorometil)-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksamido ir 2,4 g Lawesson reagento buvo virinti 100 ml toluolo su grįžtamu šaldytuvu 1 h. Turinys maišytas per naktį kambario temperatūroje ir nufiltruotas. Filtratas sukondensuotas vakuume, liko geltona kieta masė, kuri buvo chromatografuota ant silikagelio eliuuojant su 35% EtOAc/heksanais, gauta geltona kieta masė. Ši iškristalinta iš EtOAc ir gauta 1,1 g reikiamo junginio, geltonos kietos masės pavidalo.

Šiuo būdu gauti sekantys karbotioamidai, naudojant atitinkamus karboksamidus:

N-(2-Cikloheptilfenil)-I-metil-3-(trifluorometil)-IH-pirazolo-4-karbotioamidas

N-(2-Biciklo/2.2.1/hept-2-ilfenil)-3-(difluorometil)-I-metil-IH-pirazolo-4-karbotioamidas, egzo-

N-(2-Biciklo/2.2.1/hept-2-ilfenil)-3-chloro-I,5-dimetil-I-metil-IH-pirazolo-4-karbotioamidas, egzo-

Kiti junginiai

N-/2-(I-ciklopentiletetil)fenil/-I-metil-3-(trifluorometil)-IH-pirazolo-4-karboksamidas. Mišinys N-/2-(ciklopentilidenetil)fenil/-I-metil-3-(trifluorometil)-IH-pirazolo-4-karboksamido ir N-/2-(I-ciklopentiletetil)fenil/-I-metil-3-(trifluorometil)-IH-pirazolo-4-karboksamido (2,5 g) (kiekvienas iš jų pagamintas aukščiau aprašytais būdais) buvo purtytas ant

Parr kratytuvu su 5% Pd/C 75-iuose ml etanolio, esant 60 svarų H_2 , per naktį. Turinys buvo nufiltruotas ir sukonzentravus vakuume liko 2,44 g baltos kietos masės. Pastaroji buvo perkristalinta iš EtOAc/heksanų, gauta 1,3 g reikiamo junginio baltos kietos masės pavidalo.

Sekantys šiame išradime minimi junginiai buvo pagaminti naudojant aukščiau minėtus būdus ir panaudoti žemiau aprašytuose biologiniuose bandymuose.

<u>Pavyzdžio</u> <u>Nr.</u>	<u>Junginys</u>	<u>Lydimosi</u> <u>temperatura,</u> <u>(°C)</u>
I	N-(2-cikloheksilfenil)-3-(difluorometil)-1-metil-IH-pirazolo-4-karboksamidas	132 - 134
2	N-(2-cikloheksilfenil)-1-metil-3-(trifluorometil)-IH-pirazolo-4-karboksamidas	120 - 122
3	N-(2-cikloheksilfenil)-1,3-dimetil-IH-pirazolo-4-karboksamidas	182 - 184
4	3-ciano-N-(2-cikloheksilfenil)-1-metil-IH-pirazolo-4-karboksamidas	161 - 163
5	3-bromo-N-(2-cikloheksilfenil)-1-metil-IH-pirazolo-4-karboksamidas	158 - 160
6	N-(2-ciklopentilfenil)-1,3-dimetil-IH-pirazolo-4-karboksamidas	150 - 152

7	N-(2-ciklopentilfenil)-3- (difluorometil)-I-metil- IH-pirazolo-4-karboksamidas	I27 - I28
8	N-(2-ciklopentilfenil)-I-metil-3- (trifluorometil)- IH-pirazolo-4-karboksamidas	I47 - I49
9	N-(2-cikloheptolfenil)-3--- (difluorometil)-I-metil- IH-pirazolo-4-karboksamidas	II6 - II7
IO	N-(2-cikloheptilfenil)-I-metil- 3-(trifluorometil)- IH-pirazolo-4-karboksamidas	I3I - I32
II	N-(2-cikloheksil-4-fluorofenil)-3- (difluorometil)-I-metil- IH-pirazolo-4-karboksamidas	I35 - I37
I2	N-(2-cikloheksil-4-fluorofenil)-I- metil-3-(trifluorometil)- IH-pirazolo-4-karboksamidas	I7I - I72
I3	N-(2-cikloheptilfenil)-I,3-dimetil- IH-pirazolo-4-karboksamidas	I37 - I39
I4	N-(2-cikloheksilfenil)-3- (difluorometil)-I-(2-propenil)- IH-pirazolo-4-karboksamidas	I29 - I3I

- 24
- | | | |
|----|---|-----------|
| I5 | N-(2-cikloheksilfenil)-3-
(difluorometil)-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | I38 - I40 |
| I6 | N-(2-cikloheksil-5-fluorofenil)-3-
(difluorometil)-I-metil-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | I39 - I41 |
| I7 | N-(2-cikloheksil-3-fluorofenil)-3-
(difluorometil)-I-metil-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | I41 - I43 |
| I8 | N-(2-cikloheksil-5-metilfenil)-I-
metil-3-(trifluorometil)-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | I46 - I47 |
| I9 | N-(2-cikloheksil-3-metilfenil)-I-
metil-3-(trifluorometil)-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | I78 - I79 |
| 20 | N-(2-cikloheksil-3-metilfenil)-3-
(difluorometil)-I-metil-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | I57 - I59 |
| 2I | N-(2-cikloheksil-5-metilfenil)-3-
(difluorometil)-I-metil-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | I28 - I29 |
| 22 | N-/2-(cikloheksiloksi)fenil/-3-
(difluorometil)-2-metil-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | I25 - I26 |

- 23 N-/2-(cikloheksiloksi)fenil/-I-metil- 128 - 129
3-(trifluorometil)-
IH-pirazolo-4-karboksamidas
- 24 N-(2-ciklooktilfenil)-3- 105 - 107
(difluorometil)-I-metil-
IH-pirazolo-4-karboksamidas
- 25 N-(2-ciklooktilfenil)-I-metil-3- 100 - 102
(trifluorometil)-
IH-pirazolo-4-karboksamidas
- 26 N-(2-biciklo/2.2.I/hept-2-ilfenil)-3- 129 - 130
(difluorometil)-I-metil-, egzo-
IH-pirazolo-4-karboksamidas
- 27 N-(2-biciklo/2.2.I/hept-2-ilfenil)-I- 171 - 173
metil-3-(trifluorometil)-, egzo
IH-pirazolo-4-karboksamidas
- 28 N-(2-cikloheksil-4-metilfenil)-3- 171 - 172
(difluorometil)-I-metil-
IH-pirazolo-4-karboksamidas
- 29 N-(2-cikloheksil-4-metilfenil)-I- 179 - 180
metil-3-(trifluorometil)-
IH-pirazolo-4-karboksamidas
- 30 N-(2-cikloheksilfenil)-I,3,5-trimetil- 144 - 146
IH-pirazolo-4-karboksamidas
- 31 N-(2-ciklopentil-3,5-dimetilfenil)-I- 146 - 148
metil-3-(trifluorometil)-
IH-pirazolo-4-karboksamidas

- 32 N-(2-cikloheksil-5-metoksifenil)-I- I43 - I45
metil-3-(trifluorometil)-
IH-pirazolo-4-karboksamidas
- 33 N-/2-(I-ciklopentilidenetil)fenil/-I- I02 - I04
metil-3-(trifluorometil)-
IH-pirazolo-4-karboksamidas
- 34 N-/2-(I-ciklopentiletetil)fenil/-I- I22 - I24
metil-3-(trifluorometil)-
IH-pirazolo-4-karboksamidas
- 35 3-(difluorometil)-I-metil-N-/2-(I- I41 - I43
metilciklopentiloksi)fenil/-
IH-pirazolo-4-karboksamidas
- 36 I-metil-N-/2-(I-metilciklopentiloksi) I42 - I44
fenil/-3-(trifluorometil)-
IH-pirazolo-4-karboksamidas
- 37 N-(2-ciklooktil-3-metoksifenil)-I- I40 - I41
metil-3-(trifluorometil)-
IH-pirazolo-4-karboksamidas
- 38 N-(2-ciklooktil-5-metoksifenil)-I- I34 - I35
metil-3-(trifluorometil)-
IH-pirazolo-4-karboksamidas
- 39 N-(2-cikloheksilfenil)-I-metil-3- I20 - I22
(metiltio)-IH-pirazolo-4-karboksamidas

- 30
- | | | |
|----|--|-----------|
| 40 | N-/2-(cikloheksilidenmetil)fenil/-I-
metil-3-(trifluorometil)-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | 92 - 94 |
| 41 | N-(2-ciklooktilfenil)-I,3-dimetil-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | I32 - I33 |
| 42 | N-/2-(ciklobutilmetoksi)fenil-3-
(difluorometil)-I-metil-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | I35 - I36 |
| 43 | N-/2-(ciklobutilmetoksi)fenil-I-
metil-3-(trifluorometil)-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | III - II2 |
| 44 | N-/2-(cikloheksiltio)fenil/-3-
(difluorometil)-I-metil-
IH-pirazolo24-karboksamidas | 74 - 76 |
| 45 | N-/2-(cikloheksiltio)fenil/-I-metil-3-
(trifluorometil)-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | 88 - 93 |
| 46 | N-/2-(ciklopentilmetoksi)fenil/-3-
(difluorometil)-I-metil-
IH-pirazolo24-karboksamidas | II8 - I20 |
| 47 | N-/2-(ciklopentilmetoksi)fenil/-I-
metil-3-(trifluorometil)-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | 97 - 99 |

- | | | |
|----|---|-----------|
| 48 | N-/2-(3-ciklopentilpropoksi)fenil)-3-(difluorometil)-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksamidas | II4 - II5 |
| 49 | N-/2-(3-ciklopentilpropoksi)fenil/-I-metil-3-(trifluorometil)-IH-pirazolo-4-karboksamidas | I2I - I23 |
| 50 | 3-chloro-N-(2-cikloheksilfenil)-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksamidas | I67 - I69 |
| 5I | 3-chloro-N-(2-cikloheptilfenil)-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksamidas | I57 - I59 |
| 52 | N-(2-biciklo/2.2.I/hept-2-ilfenil)-3-chloro-I-metil-, egzo IH-pirazolo-4-karboksamidas | I52 - I54 |
| 53 | N-/2-(I-ciklopentiletetil)fenil/-I-metil-3-(trifluorometil)-IH-pirazolo-4-karboksamidas | I33 - I35 |
| 54 | N-/2-(2-ciklopentiletoksi)fenil/-3-(difluorometil)-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksamidas | IOI - IO4 |
| 55 | N-/2-(2-ciklopentiletoksi)fenil/-I-metil-3-(trifluorometil)-IH-pirazolo-4-karboksamidas | II4 - II6 |
| 56 | N-/2-(cikloheksil)fenil/-3-jodo-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksamidas | I64 - I66 |

57	N-/2-(cikloheptil)fenil/-3-jodo-I- metil-IH-pirazolo-4-karboksamidas	I44 - I46
58	N-(2-biciklo/2.2.1/hept-2-ilfenil)-3- jodo-I-metil-, egzo- IH-pirazolo-4-karboksamidas	I41 - I42
59	N-(2-(cikloheksilfenil)-3- (difluorometoksi)-I-metil- IH-pirazolo-4-karboksamidas	I30 - I32
60	N-(2-(cikloheptilfenil)-3- (difluorometoksi)-I-metil- IH-pirazolo-4-karboksamidas	I39 - I40
6I	N-(2-cikloheksilfenil)-I,3- bis(difluorometil)- IH-pirazolo-4-karboksamidas	I43 - I45
62	N-(2-cikloheksilfenil)-I-metil-3-nitro- IH-pirazolo-4-karboksamidas	I73 - I75
63	3-bromo-N-(2-cikloheptilfenil)-I-metil- IH-pirazolo-4-karboksamidas	I6I - I62
64	3-bromo-N-(2-ciklopentilfenil)-I-metil- IH-pirazolo-4-karboksamidas	I30 - I32
65	N-(2-biciklo/2.2.1/hept-2-ilfenil)-3- bromo-I-metil-, egzo IH-pirazolo-karboksamidas	I29 - I3I
66	N-(2-cikloheptilfenil)-I,3,5-trimetil- IH-pirazolo-4-karboksamidas	I38 - I40

- | | | |
|----|--|-----------|
| 67 | I-metil-N-/2-(1-metilciklopentil)fenil/-
-3-(trifluorometil)-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | I52 - I54 |
| 68 | N-(2-ciklooktilfenil)-3-jodo-I-metil-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | I34 - I35 |
| 69 | N-(2-ciklopentilfenil)-3-jodo-I-metil-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | I47 - I49 |
| 70 | I-metil-N-/2-(3-metilcikloheksil)-
fenil/-3-(trifluorometil)-, trans-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | I13 - I15 |
| 71 | N-(2-biciklo/2.2.1/hept-2-ilfenil)-I,3-
dimetil-, egzo-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | I62 - I64 |
| 72 | I-metil-N-/2-(4-metilcikloheksil)oksi/
fenil/-3-(trifluorometil)-, cis-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | I20 - I22 |
| 73 | I-metil-N-/2-/(4-metilcikloheksil)oksi/
fenil/-3-(trifluorometil)-, trans-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | I36 - I38 |
| 74 | I-metil-N-/2/(2,6-dimetilcikloheksil)oksi/
fenil/-3-(trifluorometil)-,
(1alfa, 2alfa, 6alfa)-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | I17 - I19 |

- | | | |
|----|---|-----------|
| 75 | I-metil-N-/2-/(2,6-dimetilcikloheksil)
oksi/fenil/-3-(trifluorometil)-,
(1alfa, 2alfa, 6beta)-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | I56 - 157 |
| 76 | I-metil-N-/2-/2,6-dimetilcikloheksil)
oksi/fenil/-3-(trifluorometil)-,
(1alfa, 2beta, 6beta)-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | I21 - 122 |
| 77 | N-(2-cikloheksilfenil)-3-
(difluorometil)-I-metil-
IH-pirazolo-4-karbotioamidas | 202 - 204 |
| 78 | N-(2-cikloheptilfenil)-3-
(trifluorometil)-I-metil-
IH-pirazolo-4-karbotioamidas | I47 - 149 |
| 79 | I-metil-N-/2-(3-metilcikloheksil)fenil/
-3-(trifluorometil-, cis-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | I23 - 126 |
| 80 | N-/2-(biciklo/2.2.I/hept-2-iloksi)-
fenil/-3-(difluorometil)-I-metil-,
egzo-IH-pirazolo-4-karboksamidas | I60 |
| 81 | N-/2-(biciklo/2.2.I/hept-2-iloksi)-
fenil/-I-metil-3-
(trifluorometil)-, egzo-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | I41 |

- 82 N-/2-(biciklo/2.2.I/hept-2-iloksi)- I27
fenil/-3-(difluorometil)-I-
metil-, endo-
IH-pirazolo-4-karboksamidas
- 83 3-(difluorometil)-I-metil-N-/2-(I- I52
metilciklopentil)fenil/-
IH-pirazolo-4-karboksamidas
- 84 N-(2-cikloheksilfenil)-5-fluoro-I- I46
metil-3-(trifluorometil)-
IH-pirazolo-4-karboksamidas
- 85 N-(2-biciklo/2.2.I/hept-2-ilfenil)-5- I57 - I59
fluoro-I-metil-3-
(trifluorometil)-, egzo-
IH-pirazolo-4-karboksamidas
- 86 N-(2-cikloheptilfenil)-5-fluoro-I- I67 - I68
metil-3-(trifluorometil)-
IH-pirazolo-4-karboksamidas
- 87 5-chloro-N-(2-cikloheksilfenil)-I- I53 - I55
metil-3-(trifluorometil)-
IH-pirazolo-4-karboksamidas
- 88 N-(2-biciklo/2.2.I/hept-2-ilfenil)-5- I96 - I97
chloro-I-metil-3-
(trifluorometil)-, egzo-
IH-pirazolo-4-karboksamidas

89	5-chloro-N-(2-cikloheptilfenil)-I- metil-3-(trifluorometil)- IH-pirazolo-4-karboksamidas	I70 - I72
90	3-(chlorodifluorometil)-N-(2- ciklopentilfenil)-I-metil- IH-pirazolo-4-karboksamidas	I43 - I45
91	N-/2-biciklo/2.2.I/hept-2-ilfenil/-3- (chlorodifluorometil)-I-metil-, egzo- IH-pirazolo-4-karboksamidas	I56 - I57
92	3-(chlorodifluorometil)-N-(2- cikloheptilfenil)-I-metil- IH-pirazolo-4-karboksamidas	I32 - I34
93	N-(5-chloro-2-cikloheksilfenil)-3- (difluorometil)-I-metil- IH-pirazolo-4-karboksamidas	I78 - I80
94	N-(5-chloro-2-cikloheksilfenil)-I- metil-3-(trifluorometil)- IH-pirazolo-4-karboksamidas	I65
95	3-(difluorometil)-N-/4-fluoro-2-(I- metilcikloheksil)fenil/-I-metil- IH-pirazolo-4-karboksamidas	I69
96	N-/2-(cikloheksiloksi)-5-metilfenil/-3- (difluorometil)-I-metil- IH-pirazolo-4-karboksamidas	I26

- | | | |
|-----|--|-----|
| 97 | N-/2-(cikloheksiloksi)-5-metilfenil/-I-
metil-3-(trifluorometil)-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | I33 |
| 98 | N-/4-fluoro-2-(I-metilcikloheksil)-
fenil/-I-metil-3-(trifluorometil)-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | 203 |
| 99 | N-(2-cikloheptilfenil)-I,5-dimetil-3-
(trifluorometil)-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | I45 |
| I00 | N-(2-biciklo/2.2.I/hept-2-ilfenil)-I,5-
dimetil-3-(trifluorometil)-, egzo-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | I69 |
| I0I | N-(2-ciklopentilfenil)-I,5-dimetil-3-
(trifluorometil)-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | II7 |
| I02 | N-(2-biciklo/2.2.I/hept-2-ilfenil)-
3-(difluorometil)-I-metil-, egzo-
IH-pirazolo-4-karbotioamidas | 2I3 |
| I03 | N-(2-biciklo/2.2.I/hept-2-ilfenil)-3-
chloro-I,5-dimetil-, egzo-
IH-pirazolo-4-karbotioamidas | II7 |
| I04 | 3-(difluorometil)-N-/2-(5,6-dihidro-
2H-piran-4-il)fenil/-I-metil-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | I30 |

38

I05	3-chloro-N-(2-cikloheptilfenil)-I,5-dimetil-IH-pirazolo-4-karboksamidas	II3
I06	N-(2-biciklo/2.2.I/hept-2-ilfenil)-5-chloro-I,3-dimetil-, egzo-IH-pirazolo-4-karboksamidas	I38
I07	5-chloro-N-(2-cikloheptilfenil)-I,3-dimetil-IH-pirazolo-4-karboksamidas	I47
I08	N-/2-(5,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil/-I-metil-3-(trifluorometil)-IH-pirazolo-4-karboksamidas	I70
I09	N-/2-(I-cikloheksen-I-il)fenil/-3-(difluorometil)-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksamidas	I03
II0	N-/2-(I-cikloheksen-I-il)fenil/-I-metil-3-(trifluorometil)-IH-pirazolo-4-karboksamidas	II3
III	N-/2-(I-ciklohepten-I-il)fenil/-3-(difluorometil)-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksamidas	II9
II2	N-/2-(I-ciklohepten-I-il)fenil/-I-metil-3-(trifluorometil)-IH-pirazolo-4-karboksamidas	I07
II3	N-(2-cikloheptilfenil)-5-fluoro-I,3-dimetil-IH-pirazolo-4-karboksamidas	I26 - I28

39

II4	5-chloro-N-(2-cikloheptilfenil)-3-(difluorometil)-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksamidas	II2 - II3
II5	N-(2-cikloheptilfenil)-3-(difluorometil)-5-fluoro-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksamidas	I05 - I07
II6	N-/2-(cikloheksilidenmetil)fenil/-3-(difluorometil)-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksamidas	I01 - I02
II7	N-/2-(I-ciklopenten-I-ilmetil)fenil/-3-(difluorometil)-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksamidas	I23
II8	N-/2-(ciklopentilidenmetil)fenil/-3-(difluorometil)-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksamidas	II5
II9	N-/2-(I-ciklookten-I-il)fenil/-4-(difluorometil)-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksamidas	I6I
I20	N-/2-(I-ciklookteneI-il)fenil/-I-metil-3-(trifluorometil)-IH-pirazolo-4-karboksamidas	I25
I2I	3-(difluorometil)-I-metil-N-/2-(3,3,5,5-tetrametil-I-cikloheksen--I-il)fenil/-IH-pirazolo-4-karboksamidas	I24

I22	3-(difluorometil)-N-/2-(5,5-dimetil-I-ciklopenten-I-il)fenil/-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksamidas	II7
I23	I-metil-N-/2-(3,3,5,5-tetrametil-I-cikloheksen-I-il)fenil/-3-(trifluorometil-IH-pirazolo-4-karboksamidas	II5
I24	3-(difluorometil-N-/2-(2,6-dimetil-I-cikloheksen-I-il)fenil/-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksamidas	I2I
I25	3-(difluorometil)-N-/2-(4-etil-I-cikloheksen-I-il)fenil/-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksamidas	I24
I26	N-/2-(4-etil-I-cikloheksen-I-il)fenil/-I-metil-3-(trifluorometil)-IH-pirazolo-4-karboksamidas	III
I27	N-/2-(ciklopentilidenmetil)fenil/-I-metil-3-(trifluorometil)-IH-pirazolo-4-karboksamidas	II6
I28	N-/2-/2-(I-metiletal)-I-cikloheksen-I-il/fenil/-I-metil-3-(trifluorometil)-IH-pirazolo-4-karboksamidas	I42
I29	N-/2-(cikloheksilmetil)fenil/-3-(difluorometil)-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksamidas	I6I

I30	N-/2-(cikloheksilmetil)fenil/-I-metil- 3-(trifluorometil)- IH-pirazolo-4-karboksamidas	I28
I31	I-metil-N-/2-/6-(I-metiletil)-I- cikloheksen-I-il/fenil/-3- (trifluorometil)- IH-pirazolo-4-karboksamidas	Stiklinė masė aplinkos temp.
I32	3-(difluorometil)-N-/2-/4-(I,I- dimetiletil)-I-cikloheksen-I-il/ fenil/-I-metil- IH-pirazolo-4-karboksamidas	I56 - I57
I33	N-/2-/4-(I,I-dimetiletil)-I- cikloheksen-I-il/fenil/-I-metil-3- (trifluorometil)- IH-pirazolo-4-karboksamidas	I55 - I56
I34	3-(difluorometil)-N-/2-/4-(I,I- dimetiletil)cikloheksil/fenil/-I- metil-IH-pirazolo-4-karboksamidas	I52 - I54
I35	N-/2-/4-(I,I-dimetiletil)cikloheksil/- fenil/-I-metil-3-(trifluorometil)- IH-pirazolo-4-karboksamidas	64 - 66
I36	N-(3,5-dibromo-2-cikloheksilfenil) I-metil-3-(trifluorometil)- IH-pirazolo-4-karboksamidas	226 - 228

I37	I-metil-N-/2-(2-metil-I-ciklopenten-I-il)fenil/-3-(trifluorometil)-IH-pirazolo-4-karboksamidas	I22,5- I24
I38	N-/2-(6-etil-2-metil-I-cikloheksen-I-il)fenil/-I-metil-3-(trifluorometil)-IH-pirazolo-4-karboksamidas	II8,5- I20,5
I39	I-metil-N-/2-(3,3,5,5-tetrametilcikloheksil)fenil/-3-(trifluorometil)-IH-pirazolo-4-karboksamidas	I47 - I49
I40	3-(difluorometil)-I-metil-N-/2-(3,3,5,5-tetrametilcikloheksil)-fenil/-IH-pirazolo-4-karboksamidas	I21,5-I23,5
I41	N-/2-/6-(I,I-dimetiletal)-I-cikloheksen-I-il/fenil/-I-metil-3-(trifluorometil)-IH-pirazolo-4-karboksamidas	Stiklinė masė aplinkos temp.
I42	N-/2-(ciklopentilmetil)fenil/-I-metil-3-(trifluorometil)-IH-pirazolo-4-karboksamidas	I50
I43	N-/2-(cikloheptilidenmetil)fenil/-I-metil-3-(trifluorometil)-IH-pirazolo-4-karboksamidas	I06 - I07
I44	3-(difluorometil)-N-/2-(5,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)fenil/-I-metil-IH-pirazolo-4-karboksamidas	II5

- 93
- | | | |
|-----|--|-----------|
| I45 | I-metil-N-/2-(cikloheptilmetil)-
fenil/-3-(difluorometil)-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | I32 |
| I46 | I-metil-N-/2-(cikloheptilmetil)-
fenil/-3-(trifluorometil)-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | I25 |
| I47 | N-/2-(cikloheptilidenmetil)fenil/-
I-metil-3-(difluorometil)-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | II6 |
| I48 | N-/2-(3-metil-I-ciklopenten-I-il)fenil/-
I-metil-3-(trifluorometil)-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | I03 - I04 |
| I49 | N-/2-(4-metil-I-ciklopenten-I-il)fenil/-
I-metil-3-(difluorometil)-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | 92 |
| I50 | N-/2-(4-metil-I-ciklopenten-I-il)fenil/-
I-metil-3-(trifluorometil)-
IH-pirazolo-4-karboksamidas | II2 |

Šio išradimo junginiai gali būti naudojami nepridedant jokių kitų komponentų, tačiau dažniausiai jie yra pateikiami kaip galintys emulguotis koncentratai, drėkinantys milteliai, suspensijos pavidalo mišiniai, granulės, milteliai ir t.t., sumaišant su kietu ar skystu nešėju, paviršiaus aktyviu agentu ir kitomis pagalbinėmis medžiagomis, reikalingomis mišinio susidarymui. Išradime aprašomi junginiai gali būti mikroinkapsuliuotiar ar kitaip suformuoti, siekiant, kad aktyvių medžiagų pasireiškimas būtų vėlesnis.

Šio išradimo junginio, kaip aktyvaus ingrediento, kiekis šiuose mišiniuose yra nuo 0,1 iki 99,9%, geriau nuo 0,2 iki 80%, ir dar geriau nuo 2 iki 50 svorio %. Aktyvaus junginio koncentracija purškiamuose tirpaluose, kai jie yra naudojami augantiems augalams, bus žymiai mažesnė, nuo apytikriai 10ppm iki apytikriai 1000 ppm.

Tikslus aktyvaus ingrediento kiekis, vartotinas hektarui, gydant ligas ar norint jų išvengti, priklauso nuo įvairių faktorių, įskaitant augalų rūšį ir augalų vystymosi stadiją bei ligas, kritulių kiekį bei vartojamas papildomas medžiagas. Vartojant lapams, kiekis paprastai yra nuo apytikriai 10 iki apytikriai 2000g/ha, geriau nuo apytikriai 20 iki apytikriai 250 g/ha. Vartojant dirvai, kiekis paprastai yra nuo apytikriai 250 iki apytikriai 500 g/ha. Kai kuriais atvejais būna reikalingi mažesni ar didesni kiekiai. Šios srities specialistai, atsižvegdami į sekančius pavyzdžius, pagal šį aprašymą gali lengvai nustatyti optimalų kiekį, vartotiną kiekvienu konkrečiu atveju.

Kieti nešėjai yra, pavyzdžiui, smulkių miltelių arba granulių pavidalo kaolino molis, atapulgitas, bentonitas,

rūgštus molis (clay) , pirofilitas, talkas, kizelguras, kalcitas, grūdų krakmolo milteliai , graikiško riešuto kevalo milteliai, karbamidas, amonio sulfatas, sintetinis hidratuotas silicio dioksidas ir kiti. Skystų nešėjų pavyzdžiai yra aromatiniai angliavandeniliai, tokie kaip ksilolas; metilnaftalinas ir jiems panašūs, alkoholiai - izopropanolis, etilenglikolis, celozolvas ir kiti, tokie ketonai kaip acetonas, cikloheksanonas, izoforonas ir kiti, daržovių aliejai, tokie kaip sojos pupelių aliejus, medvilnės aliejus ir t.t., dimetilsulfoksidas, acetonitrilas, vanduo ir kiti.

Paviršiaus aktyvios medžiagos , naudojamos emulgavimui , dispergavimui, drėkinimui ir t.t. , yra anioninės paviršiaus aktyvios medžiagos, tokios kaip alkilsulfato, alkil arba aril-sulfonatų, dialkilsulfosukcinatų druskos, druskos polioksietileno alkil aril eterio fosforo rūgšties esterių arba naftalin-sulfoninės rūgšties/formalino kondensatai ir t.t., nejoninės paviršiaus aktyvios medžiagos, tokios kaip polioksietileno alkilo eteris, polioksietileno - polioksipropileno blokkopolimerai, sorbitano riebiosios rūgšties esteriai arba polioksietileno sorbitano riebiosios rūgšties esteriai ir t.t. Kitos pagalbinės mišinių medžiagos yra , pavyzdžiui, ksantano derva (gum), lignosulfonatai, alginatai, polivinilo alkoholis, gumiarabikas ir KMC (karboksimetilceliuliozė).

Šiame išradime aprašyti junginiai gali būti naudojami su kitais fungicidais, augalų augimo reguliatoriais, trąšomis, herbicidais ir insekticidais. Į šio išradimo junginius taip pat gali būti dedami prasiakverbimo agentai, kurie padidina sisteminį aktyvumą.

Ligos, kurių atveju gali būti naudojami šio išradimo junginiai, neapsiriboja vien tik sukeltomis rūšių *Rhizoctonia*, *Botrytis*, *Septoria*, *Alternaria*, *Cercosporidium*, *Pseudocercospora*, *Monilinia*, *Sphaerotheca*, *Uncinula*, *Erysiphe*, *Puccinia* ir *Venturia*.

Pasėliai, kuriems gali būti naudojami šie junginiai, neapsiriboja tik javais, pavyzdžiui, kviečiais, rugiais, miežiais ir ryžiais; vaisiais, pavyzdžiui, obuoliais ir vynuogėmis; daržovėmis, pavyzdžiui, baklažanais, agurkais ir pomidorais; aliejų produkuojančiomis kultūromis, pavyzdžiui, žemės riešutais, sojos pupelėmis, ir rapsu; ir durpėmis. Kovai su augalų grybeliais taikomi metodai neapsiriboja vien tiesioginiu augalo apipurškimu ar kitomis tiesioginėmis priemonėmis; apdorojama dirva prieš arba sodinimo metu arba bet kuriuo augalo augimo metu; ir apdorojamos sėklos arba sėklų dalys prieš arba sodinimo metu. Pastarieji du būdai įgalina paveikti junginiais augalo rizosferą.

Aprašomo išradimo junginių fungicidinis efektyvumas buvo tiriamas eile testų. Šie junginiai parodė ypatingai aukštą poveikį kovojant su askomiceto liga tokia kaip *Botrytis*, tai rodo fermento inhibicijos testas, taip pat testas *in vivo*. Jie taip pat turi gerą aktyvumą prieš *Rhizoctonia solani*, tai parodyta toliau. Junginiai buvo palyginti su karboksiniu ir junginiu Nr. I2, JAV patentas Nr. 4,134,987 (Huppatz, 1979 m. sausio 16 d.), kurio pilnas tekstas įeina į šį tekstą kaip literatūros šaltinis, nes manoma kad šis junginys yra artimiausias čia aprašomam. Šis žinomas fungicidas, N-(2-metilfenil)-1,3,5-(trimetil)-4-pirazolkarboksamidas, toliau žymimas kaip junginys H. Toliau esantys pavyzdžiai aprašo atliktus testus ir

jų rezultatus.

I PAVYZDYS

Fermento inhibicija

Pritaikant būdą, aprašytą G.A. White /Biochem. Biophys. Commun. 44: 1212, 1971/, buvo išskirtos mitochondrijos. Nuo 20 iki 30 g Botrytis cinerea izoliato suspenduota 250 ml 0,25 M sacharozės, 5 mM Na₄EDTA, pH 7,0 (+) 0,15% (svorio/tūrio) jautio serumo albumino (BSA) ir patalpinta į rutulinio malūno kamerą (Biospec Products, Bartlesville, OK). Baigiant užpildyti kamerą, sudėti cirkonio oksido rutuliukai (0,5 mm). Malta po 30 sekundžių keturis kartus, darant 2 minučių temperatūros nulyg-svarinimo šaltyje pertraukas, tam, kad būtų suardytos micelės. Nešvarus mitochondrijų preparatas iš homogenato išskirtas nau-doiant skirtingą centrifugavimą prie 4°C, po to vėl suspenduo-tas BSA-neturinčioje sacharozės/EDTA terpėje ir naudotas SDH bandymams.

Sukcinatdehidrogenazės aktyvumas matuotas prie 600 nm , esant 50 mM kalio fosfato, pH 7,2, 1 mM KCN, 45 M 2,6-dichlor-fenolindofenolio (DCPIP) ir 17 mM dinatrio sukcinato (galutinis tūris 1 ml), su Perkin - Elmer Lambda 7 ultravioleto - matomos sviesos spektrofotometru. Naudoti acetoniniai tiriamųjų jungi-nių tirpalai (galutinė koncentracija acetone, 1% (tūris/tūris)). Mitochondrijų preparatai panaudoti reakcijos iniciavimui. Visi santykiai buvo koreguojami endogeniniam aktyvumui, atmetant sukcinatą. Brėžiamas grafikas ant ašių atidedant procentinę in-hibiciją ir tiriamo junginio koncentraciją ir nustatyta inhibi-cija, išreikšta kaip I₅₀ (M) - tai koncentracija , kuri reika-linga inhibuoti DCPIP sumažėjimo greitį 50 %. Komercinis

fungicidas karboksinas visais atvejais buvo naudojamas kaip standartas.

Pastarojo bandymo rezultatai, gauti tiriant šio išradimo junginius, pateikti I lentelėje.

I LENTELĖ

<u>Pavyzdžio numeris</u>	<u>I₅₀ (μM konc.)</u>
1	0.0095
2	0.012
3	0.027
4	0.065
5	0.0066
6	0.25
7	0.0072
8	0.016
9	0.0019
10	0.003
11	0.0054
12	0.0089
13	0.011
14	0.29
15	0.014
16	0.024
17	0.0063
18	0.031
19	0.028
20	0.014
21	0.019
22	0.0071
23	0.01
24	0.0012
25	0.0011
26	0.0017

49

27	0.0048
28	0.01
29	0.036
30	0.34
31	0.068
32	0.11
33	0.0014
34	0.0059
35	0.012
36	0.021
37	0.0048
38	0.014
39	0.36
40	0.079
41	0.021
42	0.2
43	0.38
44	0.052
45	0.092
46	0.096
47	0.16
48	0.02
49	0.047
50	0.098
51	0.023
52	0.049
53	0.021
54	0.011
55	0.027
56	0.013
57	0.0047
58	0.0086
59	1
60	0.35
61	0.19
62	0.29
63	0.0063

64	0.047
65	0.011
66	0.048
67	0.056
68	0.0037
69	0.033
70	0.012
71	0.046
72	0.031
73	0.0076
74	0.090
75	0.013
76	0.032
77	22
78	8.7
79	0.011
80	0.083
81	0.38
82	0.065
83	0.13
84	0.013
85	0.01
86	0.0063
87	0.059
88	0.035
89	0.021
90	0.79
91	0.078
92	0.062
93	0.044
94	0.074
95	0.64
96	0.43
97	0.59
98	0.8
99	0.065
100	0.19

5/

101	1.4
102	16
103	0.52
104	0.77
105	0.26
106	0.094
107	0.055
108	1.6
109	0.0072
110	0.019
111	0.0038
112	0.0021
113	0.013
114	0.0036
115	0.0065
116	0.048
117	0.17
118	0.029
119	0.0035
120	0.0041
121	0.0069
122	0.034
123	0.023
124	0.013
125	0.005
126	0.0066
127	0.083
128	1.3
129	0.11
130	0.37
131	0.19
132	0.0035
133	0.0046
134	0.0047
135	0.01
136	**
137	0.02

138	0.13
139	0.032
140	0.039
141	0.049
142	0.22
143	0.025
144	0.037
145	0.025
146	0.053
147	0.02
148	0.027
149	0.013
150	0.026
Karboksinas	$*0.72 \pm 0.3$
Junginys H	475

x Vidurkis 24 nustatymų.

x x Nenustatyta dėl riboto tirpumo terpėje.

2 PAVYZDYS

Baklažanų pilkasis pelėsis

Baklažanų sėklos yra sėjamos 2,25" ploto puoduose. po šešias viename puode ir laikomos auginimo kamerų sistemoje, kai temperatūra 23°C, drėgnumas 80%, šviesos periodas 12 valandų. Kai augalai yra sėklaskiltės stadijoje (po pasėjimo 14 - 18 dienų), jie apipurškiami su tiriamų junginių mišiniais 1,5 ml/ puodui 500, 10 ar 20 ppm 2:3 acetonas:vanduo (su 0,5% Tvino 20).

Po 24 valandų augalai inokuliuojami su Botrytis cinerea, apytikriai 0,5 ml/puodui 4×10^6 sporų/ml suspensijos. Augalai laikomi 23°C temperatūroje ir esant 100% drėgnumui 3 - 4 dienas, ir tuo metu atliekami ligos kontroliniai įvertinimai, remiantis sukkelto pakenkimo buvimu ir ryškumu. Įvertinimas atliekamas pagal tokią skalę:

B

0 = Liga nekontroliuojama

I = Mažai kontroliuojama

2 = Vidutinė kontrolė

3 2 Aukštas kontrolės lygis

Aprašomo išradimo junginių šio testo rezultatai pateikti
2 lentelėje.

2 LENTELĖ

Junginio
numeris

Ligos kontrolinis įvertinimas
esant 500/100/20 ppm

1	3/3/3
2	3/3/1
3	2/1/0
4	2/2/1
5	3/3/1
6	1/-/-
7	0/-/-
8	0/-/-
9	2/2/0
10	2/2/2
11	3/2/2
12	3/1/1
13	3/1/1
14	0/-/-
15	2/3/2
16	1/-/-
17	2/2/1
18	0/-/-
19	3/2/1
20	3/2/1
21	2/2/1
22	0/-/-
23	0/-/-
24	2/2/1

25	2/2/1
26	1/2/1
27	2/1/0
28	2/1/0
29	0/-/-
30	2/2/0
31	0/0/0
32	2/1/0
33	2/1/1
34	2/2/0
35	3/3/2
36	0/-/-
37	2/0/0
38	2/2/0
39	1/-/-
40	1/0/0
41	3/0/0
42	0/-/-
43	0/-/-
44	1/-/-
45	0/-/-
46	0/-/-
47	0/-/-
48	0/-/-
49	0/-/-
50	0/-/-
51	0/-/-
52	0/-/-
53	0/-/-
54	0/-/-
55	0/-/-
56	0/-/-
57	0/-/-
58	2/0/0
59	0/-/-
60	0/-/-
61	1/-/-
62	1/0/0

55

63	1/-/-
64	2/1/1
65	2/1/0
66	2/0/0
67	2/1/0
68	1/-/-
69	0/-/-
70	3/2/1
71	0/-/-
72	0/-/-
73	0/-/-
74	1/0/0
75	0/-/-
76	0/-/-
77	2/1/0
78	2/1/1
79	2/1/0
80	0/-/-
81	0/-/-
82	0/-/-
83	2/0/0
84	2/1/0
85	2/1/0
86	0/-/-
87	0/-/-
88	0/-/-
89	0/-/-
90	0/0/0
91	0/-/-
92	0/-/-
93	0/0/0
94	0/-/-
95	0/-/-
96	0/-/-
97	1/0/0
98	0/-/-
99	1/-/-
100	0/-/-

101	0/-/-
102	1/-/-
103	0/-/-
104	0/-/-
105	1/0/0
106	0/-/-
107	0/-/-
108	0/-/-
109	0/-/-
110	2/2/1
111	1/1/1
112	3/3/2
113	3/1/1
114	2/1/0
115	3/2/1
116	1/0/0
117	2/1/0
118	0/-/-
119	2/1/0
120	2/0/0
121	1/0/0
122	2/2/1
123	0/0/0
124	2/1/0
125	2/1/2
126	1/1/0
127	1/0/0
128	0/0/0
129	0/0/0
130	0/0/0
131	0/0/0
132	0/-/-
133	1/0/0
134	2/1/1
135	2/1/1
136	1/0/0
137	3/3/1
138	0/0/0

139	0/0/0
140	1/1/0
141	1/0/0
142	1/1/0
143	0/0/0
144	1/0/0
145	0/0/0
146	1/0/0
147	0/0/0
148	2/2/0
149	1/0/0
150	2/0/0
Karboksinas	0/-/-
Junginys H	0/-/-

- = nebandyta

3 PAVYZDYS

Vynmedžio pilkasis pelėsis.

Vynuogės, kurios buvo nuplautos, o paviršius dar sterilizuotas su 70% etanolio 1 min., buvo paveiktos (išskyrus kontrolines) su 0,2 ml acetono/vandens mišinyje (2:3) (turinčiame 0,05% Twino 20) esančių 200 ar 50 ppm tiriamųjų junginių ir patalpintos po vieną į indelį 12 indelių plokštelėje. Vienam apdorojimo lygiui naudota po šešias uogas. Po 24 h kiekviena uoga užkrečiama su *Botrytis cinerea* conidia, vartojant 0,2 ml 10^{-6} sporų/ml suspensiją. Plokštelės inkubuojamos 20°C temperatūroje, esant 12 valandų šviesos periodui, 7 - 10 dienų ir nustatomas paviršiaus ploto procentas, užkrėstas ligos, kiekvienam replikui, vartojant reikšmes 0, 1, 2, 5, 7, 10, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 ir 100%. Apskaičiuojami bandymo duomenys ir nustatomas ligos kontrolės procentas pagal

formulę (kontrolinė reikšmė - bandymo reikšmė)/kontrolinė reikšmė X 100.

Šio testo rezultatai, išreiškiantys šešių uogų bandymo reikšmių vidurkį, pateikti 3 lentelėje. Kai kurie junginiai buvo tiriami g daugiau nei vieną kartą ir pateikti rezultatai yra kelių atliktų bandymų vidurkis.

3 LENTELĖ

<u>JUNGINIO NUMERIS</u>	<u>% LIGOS KONTROLĖ</u>	
	<u>200 ppm</u>	<u>50 ppm</u>
1	94*	92*
2	87*	84*
3	62	10
4	58*	29
5	40*	50*
6	20	0
7	86*	72*
8	83	37
9	89*	94*
10	85*	87*
11	92*	75*
12	59	58
13	66*	63*
14	0	0
15	89*	36*
16	57	15
17	95*	90*
18	0	0
19	52	32
20	81*	78*
21	34*	40*
22	22	24*
23	66	20
24	100	87*

25	78*	66*
26	100*	97*
27	74*	80*
28	77	37
29	54	0
30	59*	75
31	23	0
32	5	6
33	41	34
34	11	44
35	46	42
36	38	14
37	54	25
38	14	0
39	55	50
40	3	2*
41	37	34*
42	25	0*
43	0	3*
44	37	0*
45	12	7*
46	0	1*
47	0	3*
48	0	10*
49	0	4*
50	22	8*
51	27	16*
52	30	19*
53	70	40*
54	2	2*
55	0	11*
56	70	46*
57	72	53*
58	78	51*
59	0	0
60	0	0
61	0	0*

62	0	0
63	65	34*
64	28	10*
65	85	47*
66	35	32*
67	0	31*
68	89	78
69	70	30
70	96*	97*
71	57	25*
72	0	0*
73	0	8*
74	0	4*
75	0	6*
76	0	8*
77	82	85
78	35	35
79	97	69
80	0	0
81	7	0
82	0	0
83	55	56*
84	96	93*
85	99	28
86	82	66
87	46*	61*
88	0	0
89	13	24
90	33	0
91	14	0
92	30	36
93	15	0
94	0	0
95	26	48
96	0	0
97	1	0
98	0	14

99	53	27
100	22	0
101	16	10
102	83*	88*
103	18	5
104	48	0
105	0	6
106	3	9
107	49	27
108	0	12
109	100	100*
110	100	97*
111	100	99*
112	95	88*
113	60	28
114	90	78*
115	95	42*
116	68	21
117	19	80
118	87	37
119	84	73
120	82	60
121	64	33
122	79*	67*
123	36	14
124	96	48
125	93	88*
126	97	59*
127	52	12
128	0	0
129	0	7
130	21	2
131	0	7
132	51*	50*
133	36	39
134	61*	66*

62

135	66	52
136	0	7
137	100	83*
138	4	0
139	1	2
140	12	16
141	12	12
142	18	0
143	36	33
144	37	15
145	0	0
146	0	0
147	0	0
148	99	37
149	100	95
150	100	40
Karboksinas	0	0
Junginys H	9*	5*

- = netirta

*Pateiktas rezultatas yra vidurkis
daugiau nei vieno testo.

4 PAVYZDYS

Ryžių paviršiaus amaras

Ryžių daigai II - I5 dienos po sudygimo auginami 7,65 CM² puoduose: Kiekvieno bandomųjų grupių augalo lapai ir dirvos paviršius apipurškiami su 2 ml vandens/acetono/Tvino 20 mišinio, turinčio 0,5; 0,1;: 0,02 mg/ml junginio A. Puodai padedami į padėklus su vandeniu, kuriuose vandens yra žemiau dirvos lygio. Po dviejų dienų apytikriai po du gramus skirto inokuliacijai Rhizostonia solani, auginto ant ryžių grūdų nuo keturių iki aštuonių savaičių, yra sunaudojama ryžių daigų pagrindui (base)

63

kiekviename puode. Po 7 dienų auginimo 25⁰C didelio drėgnumo auginimo kameroje kiekvienas augalas yra įvertinamas, kontroliuojant ligos paplitimą, ir lyginama su nepaveikta kontroline grupe pagal toliau sekančią skalę; kiekvienam bandymo atvejui apskaičiuojamas vidurkis iš penkių augalų.

0 = Liga nekontroliuojama

I = Liga mažai kontroliuojama

2 = Liga vidutiniškai kontroliuojama

3 = Aukštas ligos kontrolės lygis

Aprašomo išradimo junginių šio testo rezultatai pateikti 4 lentelėje.

4 LENTELĖ

<u>Junginio numeris</u>	Kovos su liga įvertinimas kai 0,5/0,1/0,02 mg/ml
1	0/0/2
2	3/3/3
3	0/-/-
4	0/-/-
5	0/-/-
6	1/0/0
7	1/-/-
8	0/-/-
9	3/3/3
10	3/3/2
11	3/3/1
12	2/-/-
13	3/3/2
14	1/-/-
15	0/-/-
16	1/-/-
17	3/-/-
18	0/-/-

64

19	3/3/1
20	3/3/2
21	1/-/-
22	0/-/-
23	3/2/1
24	3/3/3
25	1/-/-
26	1/-/-
27	0/-/-
28	0/-/-
29	0/-/-
30	3/3/2
31	1/-/-
32	0/-/-
33	3/1/1
34	3/3/2
35	3/3/2
36	0/-/-
37	3/3/3
38	1/0/0
39	0/-/-
40	0/-/-
41	3/3/1
42	3/3/2
43	3/3/2
44	0/-/-
45	0/-/-
46	3/3/2
47	3/3/1
48	2/-/-
49	0/-/-
50	2/0/0
51	2/1/0
52	2/2/0
53	3/3/2
54	2/-/-
55	0/-/-

65

56	0/-/-
57	0/-/-
58	2/-/-
59	0/-/-
60	0/-/-
61	0/-/-
62	0/-/-
63	3/3/2
64	3/3/1
65	3/3/2
66	3/3/3
67	2/-/-
68	3/3/2
69	3/2/0
70	0/-/-
71	3/3/1
72	0/-/-
73	2/-/-
74	0/-/-
75	0/-/-
76	0/-/-
77	0/-/-
78	0/-/-
79	3/3/3
80	3/3/2
81	3/3/3
82	3/3/3
83	3/3/3
84	0/-/-
85	3/3/1
86	3/3/3
87	2/-/-
88	0/-/-
89	0/-/-
90	0/-/-
91	0/-/-
92	2/1/0
93	0/-/-

66

94	0/-/-
95	0/-/-
96	0/-/-
97	0/-/-
98	0/-/-
99	3/3/2
100	2/1/0
101	3/1/0
102	3/3/3
103	0/-/-
104	0/-/-
105	0/-/-
106	3/3/2
107	3/3/1
108	0/-/-
109	3/1/0
110	3/0/0
111	3/3/3
112	0/-/-
113	3/3/3
114	3/3/3
115	3/3/3
116	3/1/1
117	0/-/-
118	1/-/-
119	2/-/-
120	3/-/-
121	3/3/1
122	0/-/-
123	0/-/-
124	2/-/-
125	3/2/2
126	3/-/-
127	2/-/-
128	0/-/-
129	3/3/3
130	2/-/-

131	2/-/-
132	3/2/1
133	3/2/1
134	3/3/3
135	3/-/-
136	0/-/-
137	3/2/1
138	2/-/-
139	3/2/2
140	3/2/0
141	3/-/-
142	3/-/-
143	3/-/-
144	3/-/-
145	3/-/-
146	1/-/-
147	2/-/-
148	3/-/-
149	3/-/-
150	3/-/-
Karboksinas	3/1/0
Junginys H	0/-/-

- = nebandyta

Laukuose atliekami testai

Pavyzdžių Nr. I-I50 junginiai sumaišomi su įvairiais naudingais priedais, (adjuvants), nešėjais ir kitomis medžiagomis ir naudojami vynuogynuose, nuo 0,0I iki 2,0 kg aktyvaus ingrediento hektarui, šis ingredientas sumažina Botrytis pasirodymo dažnumą, lyginant su nepaveiktais laukais. Šio išradimo junginių mišiniai su įvairiomis naudingomis pagalbinėmis medžiagomis, nešėjais ir kitais priedais taip pat yra naudojami įvairioms daržovėms ir javams, nuo 0,0I iki 2,0 kg aktyvaus ingrediento hektarui ir sumažina grybelinių ligų paplitimą, lyginant su

nepaveiktais laukais.

KOMPOZICIJŲ PAVYZDŽIAI

<u>Suspensijos koncentratas:</u>	<u>Svorio procentai</u>
Junginys Nr. 40	48,900
Polioksipropileno-polioksietileno blok-	
kopolimeras	2,550
Natrio lignosulfonatas	2,040
10 % Dimetilpolisiloksano emulsija	1,020
1 % Ksantano dervos (gum) tirpalas	0,990
Vanduo	44,500
<u>Emulguojamas koncentratas :</u>	<u>Svorio procentai</u>
Junginys Nr. 26	13,5
Etoksilintas sorbitanas (20EO)	5,0
C9 Aromatika	81,5
<u>Drėkinantys milteliai:</u>	<u>Svorio procentai</u>
Junginys Nr. 12	75,0
Natrio lignosulfonatas	3,0
Natrio N-metil-N-oleil-auratas	1,0
Kaolinito molis (clay)	21,0
<u>Granulės:</u>	<u>Svorio procentai</u>
Junginys Nr. 5	1,0
Propilenglikolis	5,0
Montmorilonitas (34/48 tinklas-mesh)	94,0

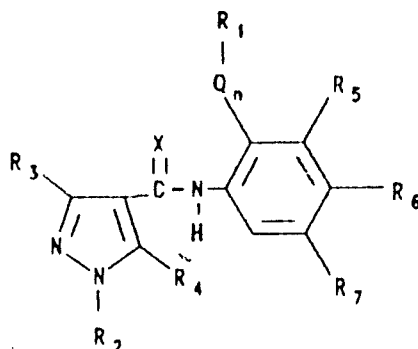
69

Milteliai:	Svorio <u>procentai</u>
Junginys Nr. 15	50,0
Grafitas	10,0
Kaolinito molis	40,0

Kadangi šį išradimą iliustruojantys pavyzdžiai buvo išsamiai aprašyti, suprantama, kad įvairios kitos modifikacijos bus akivaizdžios ir lengvai paruošiamos, esant įgudusiems specialistams ir nenutolstant nuo šio išradimo esmės ir apimties. Todėl, norima pasakyti, kad pridedama išradimo apibrėžties apimtis neapsiribojatik pavyzdžiais ir tekste esamais aprašymais, bet kad išradimo apibrėžtis sudaryta kaip aiškinanti ir apimanti visus patentinio naujumo požymius, kurie yra šiame išradime. Taip pat apimami visi požymiai, kurie patyrusiųjų šioje srityje specialistų būtų laikomi ekvivalentais, su kuriais išradimas susijęs.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

I. Junginys, kurio formulė;



kur:

Q yra C1-C3 alkilas, C2-C3 alkenilas, C2-C3 alkinilas,
 $-(CH_2)_mCH=$ arba $-(CH_2)_m-X-(CH_2)_m-$;

n yra 0 arba 1;

kiekvienas m yra nepriklausomai 0, 1, 2 arba 3;

kiekvienas X yra nepriklausomai O arba S;

R_1 yra C3-C12 cikloalkilas, C3-C12 cikloalkenilas, C6-C12
 bicikloalkilas, C3-C12 oksacikloalkilas, C3-C12
 oksacikloalkenilas, C3-C12 tiocikloalkilas, C3-C12
 tiocikloalkenilas arba C3-C12 cikloalkilaminas, kiek-
 vienas iš jų nebūtinai gali būti pakeistas vienu ar
 daugiau C1-8 alkilu, C1-8 alkoksi, halogeno ar ciano
 grupėmis taip, kad kai $-Q-R_1$ yra $-(CH_2)_mCH=R_1$,
 cikloalkilas R_1 yra cikloalkilidenas;

R_2 yra vandenilis, fluorintas metilas, metilas, etilas, C2-C6
 alkenilas, C3-C6 cikloalkilas, fenilas, alkiltioalki-
 las, alkoksialkilas, halogenalkiltioalkilas, halogen-
 alkoksialkilas arba hidroksialkilas;

R_3 yra halogenmetilas, halogenmetoksi, metilas, etilas, halogenas, cianas, metiltio, nitro, aminokarbonilas, arba aminokarbonilmetilas;

R_4 yra vandenilis, halogenas arba metilas;

R_5 , R_6 ir R_7 kiekvienas yra nepriklausomai atrinkti iš vandenilio, halogeno, ciano, CI-6 alkilo, C2-C6 alkenilo, C2-C6 alkinilo, CI-C4 alkoksi, CI-C4 alkiltio, C3-C4 cikloalkilo ir halogenmetoksi.

2. Junginys pagal p. I, kur R_4 yra vandenilis ir R_3 yra fluorintas metilas.

3. Junginys pagal p. 2, kur n yra 0 ir R_I yra C6-CI2 cikloalkilas.

4. Junginys pagal p. 2, kur n yra 0 ir R_I yra C6-CI2 bicikloalkilas.

5. Fungicidinė kompozicija susidedanti iš junginio pagal p.I ir jo veikimą stiprinančio preparato.

6. Fungicidinė kompozicija pagal p. 5, kur minėtame junginyje R_4 yra vandenilis ir R_3 yra fluorintas metilas.

7. Fungicidinė kompozicija pagal p. 6, kur minėtame junginyje n yra 0 ir R_I yra C6-CI2 cikloalkilas.

8. Fungicidinė kompozicija pagal p. 6, kur minėtame junginyje n yra 0 ir R_I yra C6-CI2 bicikloalkilas.

9. Kovos su fungicidinėmis ligomis būdas, kuris apima junginio pagal p. I taikymą tam tikrai augalo daliai.

10. Būdas pagal p. 8, kur minėtame junginyje R_4 yra vandenilis, ir R_3 yra fluorintas metilas.

II. Būdas pagal p. 10, kur minėtame junginyje n yra 0 ir R_I yra C6-C12 cikloalkilas.

I2. Būdas pagal p. 10, kur minėtame junginyje n yra 0 ir R_I yra C6-C12 bicikloalkilas.

I3. Būdas pagal p. 9, kur minėta augalo dalis yra minėto augalo lapai.