(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202091919 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.10.28

(22) Дата подачи заявки
2018.06.04

(51) Int. Cl. ***C07D 249/12*** (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 249/08 (2006.01)
A01N 43/653 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ФУНГИЦИДНО АКТИВНЫХ ТРИАЗОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

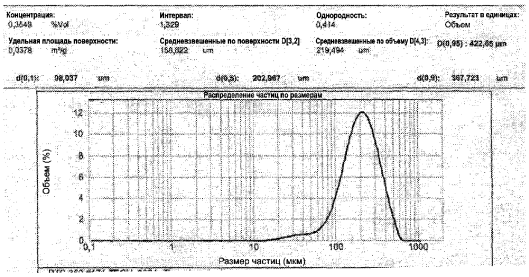
(31) **201831008236**
(32) **2018.03.06**
(33) **IN**
(86) **PCT/IB2018/053969**
(87) **WO 2019/171160 2019.09.12**

(71) Заявитель:
ЮПЛ ЛТД (IN)

(72) Изобретатель:
Пандит Садананд Садашив,
Видхалдас Талати Пареш (IN),
Шрофф Джайдев Раджникант,
Шрофф Викрам Раджникант (AE)

(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способу получения фунгицидно активных триазольных соединений, причем указанный способ использует в качестве катализатора гомологичные каркасные амины.



202091919 A1

202091919 A1

P24746616EA

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ФУНГИЦИДНО АКТИВНЫХ ТРИАЗОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Область применения изобретения

Настоящее изобретение относится к способу получения фунгицидно активных триазольных соединений. Более конкретно, настоящее изобретение относится к способу получения фунгицидно активных триазольных соединений с использованием гомологичных каркасных аминов в качестве катализатора.

Предпосылки создания изобретения и предшествующий уровень техники

1,2,4-триазол и его производные представляют собой один из наиболее биологически активных классов соединений, обладающих широким спектром активности. 1,2,4-триазольные фунгициды проявляют свою противогрибковую активность, ингибируя C_{14} -деметилазу (фермент P450), хорошо известную мишень для фунгицидов. Либо в виде отдельных гетероциклических производных, либо в слиянии с другими циклами 1,2,4-триазолы стали одним из наиболее изученных центров для получения важных для агрохимии соединений. 1,2,4-триазольные фунгициды являются экономически важными агрохимикатами, поскольку они широко используются на таких культурах как пшеница, ячмень, соя и садовые фрукты, и обладают защитными, лечебными и уничтожающими свойствами. Ввиду важности фунгицидов на основе 1,2,4-триазола, они вызвали большой интерес с точки зрения их синтеза, причем сообщалось о различных способах получения фунгицидов на основе 1,2,4-триазола.

В заявке на патент US 4079062 описан способ получения 1,2,4-триазольных соединений, особенно кеталь-триазольных соединений, таких как пропиконазол и азаконазол, в котором синтез таких кеталь-триазольных соединений включает конденсацию 1,2,4-триазола с галогенкеталем в присутствии основания, такого как алкоксид щелочного металла. Недостатком этого процесса является то, что он приводит к низкому выходу фунгицида 1,2,4-триазола.

Заявка на патент DE 4030039 раскрывает способ получения 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола в присутствии катализатора межфазного переноса. Но отделение продукта от катализатора межфазного переноса часто бывает затруднительным, поскольку как конечный продукт, так и катализатор находятся в органической фазе, и, следовательно, извлечение конечного продукта становится затруднительным.

Все эти процедуры предшествующего уровня техники либо страдают от низких выходов, требуют дорогостоящих реагентов и оборудования, а также многостадийных реакций, либо включают реакции, которые непрактичны, поскольку требуют условий, которые трудно поддерживать для крупномасштабного производства. Следовательно, очень желательно разработать простой способ, приводящий к высоким выходам фунгицида 1,2,4-триазола.

Цели изобретения

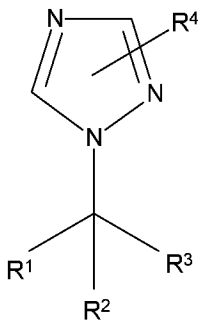
Целью изобретения является обеспечение способа получения фунгицидов на основе 1,2,4-триазола с использованием катализатора на основе гомологичного каркасного амина.

Еще одной задачей изобретения является обеспечение одностадийного способа производства соединений на основе 1,2,4-триазола с простым выделением продукта.

Еще одной целью настоящего изобретения является обеспечение способа получения протиоконазола, в котором в качестве катализатора используется гомологичный каркасный амин.

Изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает способ получения 1,2,4-триазольных фунгицидов общей формулы (I), их солей, сложных эфиров или изомеров или таутомеров,



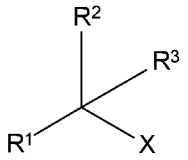
(I)

где R^1, R^2, R^3 могут представлять собой независимо:

водород, нитрил, нитро, амино, галоген, гидроксил, алканоил, линейный или разветвленный (C_1-C_{10}) алкил, галогеналкил, галогеналкокси, циклоалкил, незамещенный или замещенный галогеном, или линейный или разветвленный алкил, арил, незамещенный или замещенный галогеном, гетероарил незамещенный или замещенный галогеном, гетероциклический незамещенный или замещенный галогеном или линейный или разветвленный (C1-C10) алкил, арилалкил, незамещенный или замещенный галогеном, замещенный или незамещенный биарил, арилокси, незамещенный или замещенный галогеном, арилоксиарил, незамещенный или замещенный галогеном, алкилсилил, -C(R^5 R^6 R^7), где R^5, R^6, R^7 могут быть независимо выбраны из водорода, нитрила, нитро, амино, галогена, гидроксила, алканоила, линейного или разветвленного (C1-C10) алкила, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкила, незамещенного или замещенного галогеном, или линейного или разветвленного алкила, арила, незамещенного или замещенного галогеном, гетероарила, незамещенного или замещенного галогеном, гетероцикла, незамещенного или замещенного галогеном или линейного или разветвленного (C1-C10) алкила, арилалкила, незамещенного или замещенного галогеном, замещенного или незамещенного биарила, арилокси, незамещенного или замещенного галогеном, арилоксиарила, незамещенного или замещенного галогеном, алкилсилила; и

R^4 может независимо представлять собой группу ˉSH или водород;

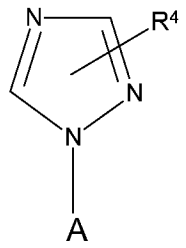
указанный способ включает: взаимодействие соединения формулы (II)



(II)

где R^1, R^2, R^3 имеют такое же значение, как описано выше, и X представляет собой галоген, метилсульфонилокси или метилфенилсульфонилокси, или где X и R^2 связаны с гетероатомом с образованием гетероциклического кольца;

с соединением формулы (III)



(III)

где A представляет собой водород, металл или триалкилсилильную группу и R^4 может независимо представлять собой группу -SH или ее таутомеры с изменением положения водорода,

в присутствии катализатора из гомогенных каркасных аминов.

Способ получения 1,2,4-триазольных фунгицидов формулы (I), их солей, сложных эфиров или изомеров или таутомеров, где указанный способ включает:

взаимодействие соединения формулы (II) с соединением формулы (III) в присутствии катализатора из гомологичного каркасного амина, выбранного из 1-азабицикло[2.2.2]октана (ABCO) и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (DABCO).

Способ получения 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(5-меркапто-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола, его солей, сложных эфиров или изомеров или таутомеров, причем указанный способ включает:

взаимодействие 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ола и/или 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропил)оксирана с 1H-1,2,4-триазол-5-тиолом в присутствии катализатора из гомологичного каркасного амина.

Способ получения 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола, его солей, сложных эфиров или изомеров или таутомеров, при этом указанный процесс включает взаимодействие 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ола и/или 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропил)оксирана с 1,2,4-триазолом в присутствии катализатора из гомологичного каркасного амина.

Способ получения 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(5-меркапто-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола, причем указанный способ включает;

a) взаимодействие 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ола и/или 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропил)оксирана с 1,2,4-триазолом, в присутствии катализатора из гомологичного каркасного амина для получения 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола; и

b) взаимодействие 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола с серой с образованием 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(5-меркапто-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола.

Способ получения 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(5-меркапто-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола, где указанный способ протекает через промежуточное соединение 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол, полученное в присутствии катализатора из гомогенного каркасного амина.

Способ получения 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(5-меркапто-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола, где указанный процесс протекает через промежуточное соединение 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол, полученное взаимодействием 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ол, или 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропил)оксиран, или их смеси с 1,2,4 триазолом в присутствии катализатора из гомогенного каркасного амина.

Соединение 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(5-меркапто-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол, полученное способом, который протекает через промежуточное

соединение 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол, полученное в присутствии катализатора из гомогенного каркасного амина.

Соединение 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(5-меркапто-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол, полученное способом, который протекает через промежуточное соединение 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол, полученное взаимодействием 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ола или 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропил)оксирана или их смеси с 1,2,4 триазолом в присутствии катализатора из гомогенного каркасного амина.

Протиоконазол, полученный в соответствии с настоящим изобретением, где указанный протиоконазол имеет среднее значение распределения частиц по объему D_{90} до 500 мкм (микрометров).

Способ применения гомологичных каркасных аминов в качестве катализатора для получения 1,2,4-триазольных фунгицидов формулы (I), их солей или сложных эфиров, или их изомеров или таутомеров, где указанный способ включает взаимодействие соединения формулы (II) с соединением формулы (III) в присутствии указанного катализатора из гомологичного каркасного амина.

Подробное описание изобретения

Теперь неожиданно было обнаружено, что фунгициды на основе 1,2,4-триазола могут быть легко и надежно получены с высоким выходом, если в качестве катализатора используется гомологичный каркасный амин. Высокий выход соединений на основе 1,2,4-триазола обусловлен высокой эффективностью катализаторов, облегчающих полное превращение реагентов в желаемый продукт и одновременно препятствующих образованию нежелательных продуктов.

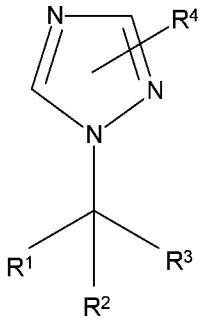
Один из таких гомологичных каркасных аминов, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO), является диазабициклической молекулой. DABCO привлек значительное внимание как недорогой, экологичный, простой в обращении и нетоксичный основной катализатор, позволяющий получать соответствующие продукты в отличном отношении с высокой селективностью. Точно так же другой гомологичный каркасный амин 1-азабицикло[2.2.2]октан (ABCO) также действует как катализатор. ABCO представляет собой насыщенную бициклическую систему с мостиковым атомом азота.

Синтез соединений на основе 1,2,4-триазола с использованием катализаторов из гомологичного каркасного амина дополнительно отличается рядом преимуществ. Например, синтез соединений на основе 1,2,4-триазола с использованием катализаторов из гомологичного каркасного амина происходит гораздо быстрее. Реакцию также можно без труда проводить в промышленном масштабе. Более того, преимуществом является то, что желаемый продукт был получен с очень высоким выходом и хорошей чистотой. Другое преимущество способа согласно изобретению состоит в том, что его можно проводить не только партиями, но и непрерывно.

Нижеследующее описание представляет собой предпочтительный вариант осуществления только в качестве примера и без ограничения комбинацией признаков, необходимых для реализации изобретения.

Таким образом, настоящее изобретение предлагает способ получения 1,2,4-триазольных фунгицидов в следующих основных аспектах изобретения, каждый из которых может иметь один или несколько вариантов осуществления, описанных ниже.

Настоящее изобретение обеспечивает способ получения 1,2,4-триазольных фунгицидов общей формулы (I), их солей, сложных эфиров или изомеров или таутомеров,



(I)

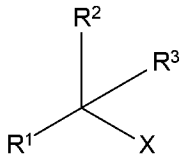
где R^1, R^2, R^3 могут представлять собой независимо:

водород, нитрил, нитро, амино, галоген, гидроксил, алканоил, линейный или разветвленный (C_1-C_{10}) алкил, галогеналкил, галогеналкокси, циклоалкил, незамещенный или замещенный галогеном, или линейный или разветвленный алкил, арил, незамещенный или замещенный галогеном, гетероарил незамещенный или замещенный галогеном, гетероциклический незамещенный или замещенный галогеном или линейный или разветвленный (C1-C10) алкил, арилалкил, незамещенный или

замещенный галогеном, замещенный или незамещенный биарил, арилокси, незамещенный или замещенный галогеном, арилоксиарил, незамещенный или замещенный галогеном, алкилсилил, -C(R^5 R^6 R^7), где R^5, R^6, R^7 могут быть независимо выбраны из водорода, нитрила, нитро, амино, галогена, гидроксила, алканоила, линейного или разветвленного (C1-C10) алкила, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкила, незамещенного или замещенного галогеном, или линейного или разветвленного алкила, арила, незамещенного или замещенного галогеном, гетероарила, незамещенного или замещенного галогеном, гетероцикла, незамещенного или замещенного галогеном или линейного или разветвленного (C1-C10) алкила, арилалкила, незамещенного или замещенного галогеном, замещенного или незамещенного биарила, арилокси, незамещенного или замещенного галогеном, арилоксиарила, незамещенного или замещенного галогеном, алкилсилила; и

R^4 может независимо представлять собой группу -SH или водород;

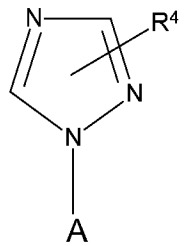
указанный способ включает: взаимодействие соединения формулы (II)



(II)

где R^1, R^2, R^3 имеют такое же значение, как описано выше, и X представляет собой галоген, метилсульфонилокси или метилфенилсульфонилокси, или где X и R^2 связаны с гетероатомом с образованием гетероциклического кольца;

с соединением формулы (III)



(III)

где A представляет собой водород, металл или триалкилсилильную группу и R^4 может независимо представлять собой группу -SH или ее таутомеры с изменением положения водорода,

в присутствии катализатора из гомогенных каркасных аминов.

Способ получения 1,2,4-триазольных фунгицидов формулы (I), их солей, сложных эфиров или изомеров или таутомеров, где указанный способ включает взаимодействие соединения формулы (II) с соединением формулы (III) в присутствии катализатора из гомологичного каркасного амина, выбранного из 1- азабицикло [2.2.2] октана (ABCO) и 1,4-диазабицикло [2.2.2] октана (DABCO).

Способ получения 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(5-меркапто-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола, их солей, сложных эфиров или изомеров или таутомеров, при этом указанный процесс включает взаимодействие 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ола и/или 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропил)оксирана с 1H-1,2,4-триазол-5-тиолом в присутствии катализатора из гомологичного каркасного амина.

Способ получения 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола, его солей, сложных эфиров или изомеров или таутомеров, при этом указанный процесс включает взаимодействие 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ола и/или 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропил)оксирана с 1,2,4-триазолом в присутствии катализатора из гомологичного каркасного амина.

Способ получения 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(5-меркапто-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола, причем указанный способ включает;

a) взаимодействие 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ола и/или 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропил)оксирана с 1,2,4-триазолом, в присутствии катализатора из гомологичного каркасного амина для получения 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола; и

b) взаимодействие 2-(1-хлорциклопропил) -1-(2-хлорфенил)-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола с серой с образованием 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(5-меркапто-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола.

Способ получения 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(5-меркапто-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола, где указанный способ протекает через промежуточное соединение 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол, полученное в присутствии катализатора из гомогенного каркасного амина.

Способ получения 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(5-меркапто-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола, где указанный процесс протекает через промежуточное соединение 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол, полученное взаимодействием 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ол, или 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропил)оксиран, или их смесь с 1,2,4 триазолом в присутствии катализатора из гомогенного каркасного амина.

Соединение 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(5-меркапто-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол, полученное способом, который протекает через промежуточное соединение 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол, полученное в присутствии катализатора из гомогенного каркасного амина.

Соединение 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(5-меркапто-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол, полученное способом, который протекает через промежуточное соединение 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол, полученное взаимодействием 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ола или 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропил)оксирана или их смеси с 1,2,4 триазолом в присутствии катализатора из гомогенного каркасного амина.

Протиоконазол, полученный в соответствии с настоящим изобретением, где указанный протиоконазол имеет среднее значение распределения частиц по объему D_{90} до 500 мкм (микрометров).

Способ применения гомологичных каркасных аминов в качестве катализатора для получения 1,2,4-триазольных фунгицидов формулы (I), их солей или сложных эфиров, или их изомеров или таутомеров, где указанный способ включает взаимодействие соединения формулы (II) с соединением формулы (III) в присутствии указанного катализатора из гомологичного каркасного амина.

Каждый из аспектов настоящего изобретения может иметь один или несколько вариантов осуществления, в которых используются предпочтительные особенности способа.

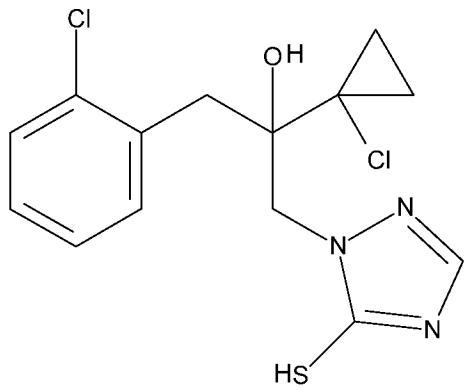
Таким образом, способ согласно изобретению синтеза 1,2,4-триазольных фунгицидов формулы (I) включает: взаимодействие соединения формулы (II) с соединением формулы (III) в присутствии катализатора, где указанный катализатор выбран из гомологичных каркасных аминов.

Авторы изобретения обнаружили, что 1,2,4-триазольный фунгицид формулы (I) может быть легко и надежно получен с высокими выходами, если в качестве катализатора используется гомологичный каркасный амин. Высокий выход 1,2,4-триазольного фунгицида формулы (I) обусловлен высокой эффективностью катализаторов, облегчающих полное превращение реагентов в желаемый продукт и одновременно препятствующих образованию примесей.

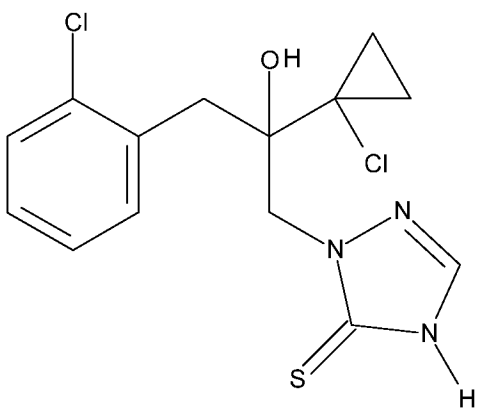
1,2,4-триазольные фунгициды формулы (I) с названием IUPAC 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан- 2-ол в дальнейшем обозначается как протиоконазол-дестио.

1,2,4-триазольные фунгициды формулы (I) с названием IUPAC 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(5-меркапто-1,2,4-триазол-1-ил)-пропан-2-ол в дальнейшем обозначается как протиоконазол.

Протиоконазол может существовать в «меркапто» форме, как указано в формуле (Ia), или в таутомерной «тионовой» форме, как указано в формуле (Ib).



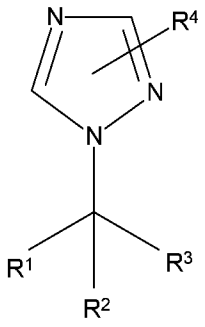
(Ia)



(Ib)

Для простоты в данном описании протиоконазол показан как «меркапто» форма формулы (Ia), хотя ссылки на протиоконазол также включают протиоконазол в «тионовой» форме.

Соответственно, в варианте осуществления изобретения предложен способ получения 1,2,4-триазольного фунгицида общей формулы (I), его солей или сложных эфиров, или изомеров или таутомеров,



(I)

где

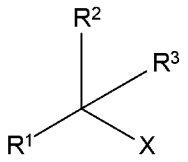
R^1, R^2, R^3 могут представлять собой независимо:

водород, нитрил, нитро, амино, галоген, гидроксил, алканоил, линейный или разветвленный (C1-C10) алкил, галогеналкил, галогеналкокси, циклоалкил, незамещенный или замещенный галогеном, или линейный или разветвленный алкил, арил, незамещенный или замещенный галогеном, гетероарил незамещенный или замещенный галогеном, гетероциклический незамещенный или замещенный галогеном или линейный или разветвленный (C1-C10) алкил, арилалкил, незамещенный или замещенный галогеном, замещенный или незамещенный биарил, арилокси, незамещенный или замещенный галогеном, арилоксиарил, незамещенный или замещенный галогеном, алкилсилил, -C(R^5 R^6 R^7), где R^5, R^6, R^7 могут быть независимо выбраны из водорода, нитрила, нитро, амино, галогена, гидроксила, алканоила, линейного или разветвленного (C1-C10) алкила, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкила, незамещенного или замещенного галогеном, или линейного или разветвленного алкила, арила, незамещенного или замещенного галогеном, гетероарила, незамещенного или замещенного галогеном, гетероцикла, незамещенного или замещенного галогеном или линейного или разветвленного (C1-C10) алкила,

арилалкила, незамещенного или замещенного галогеном, замещенного или незамещенного биарила, арилокси, незамещенного или замещенного галогеном, арилоксиарила, незамещенного или замещенного галогеном, алкилсилила;

R^4 может независимо представлять собой группу -SH или водород

указанный способ включает: взаимодействие соединения формулы (II)

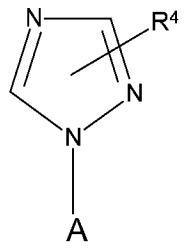


(II)

где R^1, R^2, R^3 могут иметь такое же значение, как описано выше, X представляет собой галоген, метилсульфонилокси или метилфенилсульфонилокси

или X и R^2 связаны с гетероатомом с образованием гетероциклического кольца;

с соединением формулы (III)



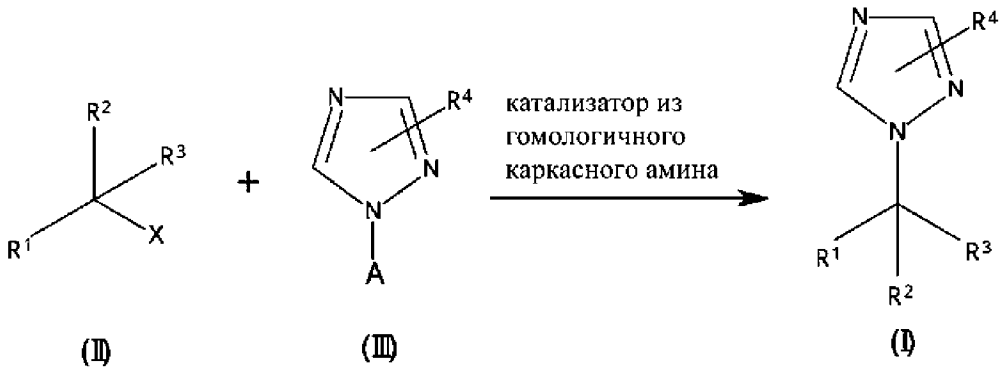
(III)

где A представляет собой водород, металл или триалкилсилильную группу и R^4 может независимо представлять собой группу -SH или ее таутомеры с изменением положения водорода;

в присутствии катализатора, где указанный катализатор выбран из гомологичных каркасных аминов.

Ход процесса согласно изобретению может быть проиллюстрирован на схеме 1, как показано ниже:

Схема: 1



(II) (III) (I)

В одном варианте осуществления изобретения R^1, R^2, R^3 соединения формулы (I) и формулы (II) могут независимо представлять собой водород, нитрил, нитро, амино, галоген, гидроксил, алканоил, линейный или разветвленный (C1-C10) алкил, галогеналкил, галогеналкокси, циклоалкил, незамещенный или замещенный галогеном, или линейный или разветвленный алкил, арил, незамещенный или замещенный галогеном, гетероарил незамещенный или замещенный галогеном, гетероциклический незамещенный или замещенный галогеном или линейный или разветвленный (C1-C10) алкил, арилалкил, незамещенный или замещенный галогеном, замещенный или незамещенный биарил, арилокси, незамещенный или замещенный галогеном, арилоксиарил, незамещенный или замещенный галогеном, алкилсилила, -C(R^5 R^6 R^7), где R^5, R^6, R^7 могут быть независимо выбраны из водорода, нитрила, нитро, амино, галогена, гидроксила, алканоила, линейного или разветвленного (C1-C10) алкила, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкила, незамещенного или замещенного галогеном, или линейного или разветвленного алкила, арила, незамещенного или замещенного галогеном, гетероарила, незамещенного или замещенного галогеном, гетероцикла, незамещенного или замещенного галогеном или линейного или разветвленного (C1-C10) алкила, арилалкила, незамещенного или замещенного галогеном, замещенного или незамещенного биарила, арилокси, незамещенного или замещенного галогеном, арилоксиарила, незамещенного или замещенного галогеном, алкилсилила;

X представляет собой галоген или метилсульфонилокси или метилфенилсульфонилокси

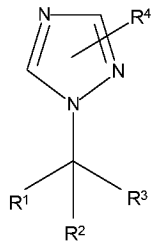
или X и R^2 связаны с гетероатомом с образованием гетероциклического кольца, такого как оксиран.

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения R^1, R^2, R^3 соединения формулы (II) могут независимо представлять собой водород, нитрил, нитро, амино, галоген, гидроксил, алканоил, линейный или разветвленный (C1-C10) алкил, галогеналкил, галогеналкокси, циклоалкил, незамещенный или замещенный галогеном, или линейный или разветвленный алкил, арил, незамещенный или замещенный галогеном, гетероарил незамещенный или замещенный галогеном, гетероциклический незамещенный или замещенный галогеном или линейный или разветвленный (C1-C10) алкил, арилалкил, незамещенный или замещенный галогеном, замещенный или незамещенный биарил, арилокси, незамещенный или замещенный галогеном, арилоксиарил, незамещенный или замещенный галогеном, алкилсилил, -C(R^5 R^6 R^7), где R^5, R^6, R^7 могут быть независимо выбраны из водорода, нитрила, нитро, амино, галогена, гидроксила, алканоила, линейного или разветвленного (C1-C10) алкила, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкила, незамещенного или замещенного галогеном, или линейного или разветвленного алкила, арила, незамещенного или замещенного галогеном, гетероарила, незамещенного или замещенного галогеном, гетероцикла, незамещенного или замещенного галогеном или линейного или разветвленного (C_1-C_{10}) алкила, арилалкила, незамещенного или замещенного галогеном, замещенного или незамещенного биарила, арилокси, незамещенного или замещенного галогеном, арилоксиарила, незамещенного или замещенного галогеном или алкилсилила.

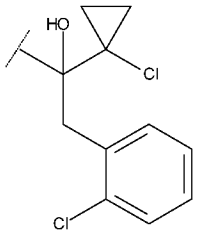
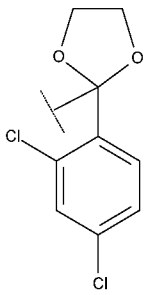
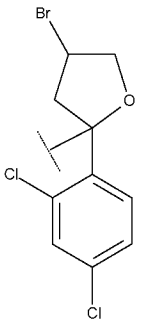
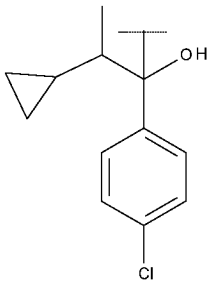
В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения, представленные заместители A в соединении формулы (III) могут быть выбраны из водорода, металла или триалкилсилильной группы, и R^4 может представлять собой независимо группу -SH или водород или их таутомеры.

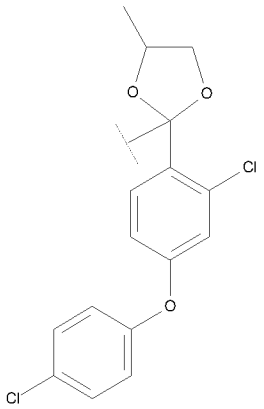
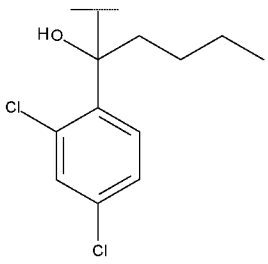
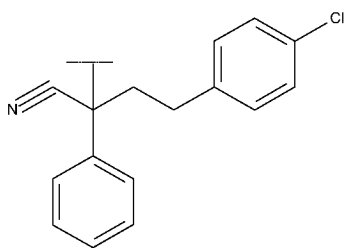
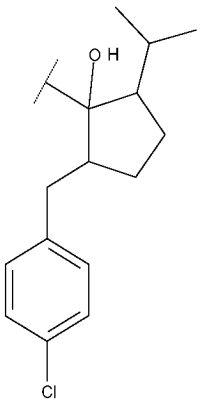
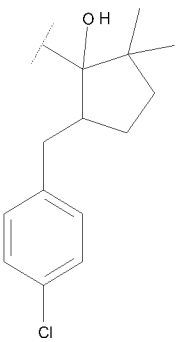
Различные фунгициды 1,2,4-триазола формулы (I), которые могут быть получены в соответствии со способом настоящего изобретения, перечислены в таблице ниже (Таблица I).

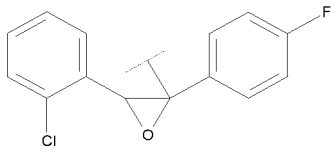
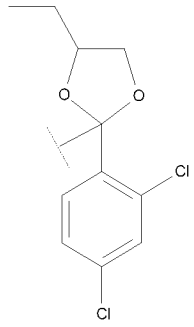
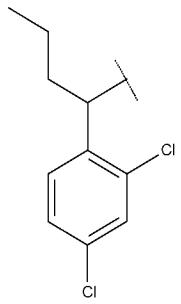
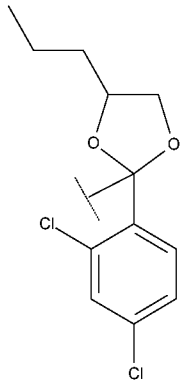
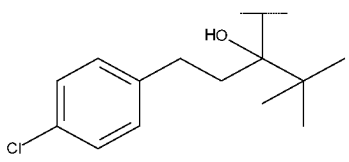
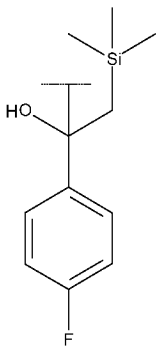
Таблица 1

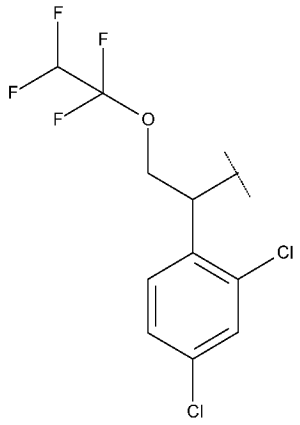
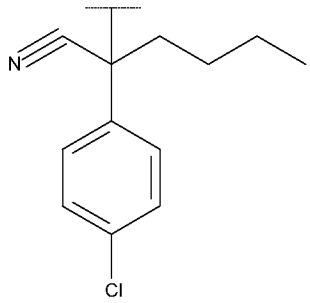
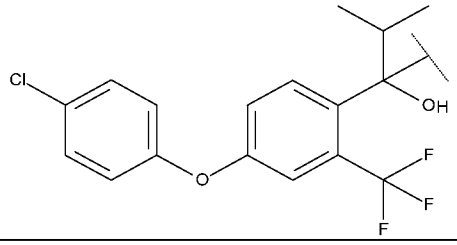
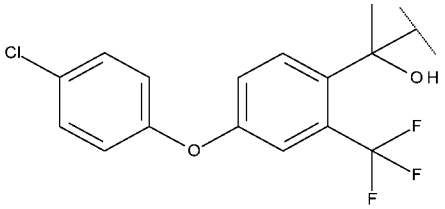
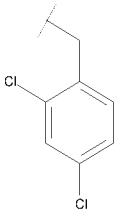
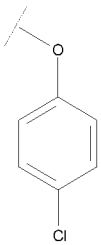


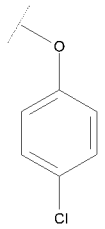
(I)

	R^1	R^2	R^3	R^4	
1.	H	H		SH	Протиоконазол
2.	H	H		H	Азаконазол
3.	H	H		H	Бромуконазол
4.	H	H		H	Ципроконазол

5.	H	H		H	Дифенаконазол
6.	H	H		H	Гексаконазол
7.	H	H		H	Фенбуконазол
8.	H	H		H	Ипконазол
9.	H	H		H	Метконазол

10.	H	H		H	Эпоксиконазол
11.	H	H		H	Этаконазол
12.	H	H		H	Пенконазол
13.	H	H		H	Пропиконазол
14.	H	H		H	Тебуконазол
15.	H	H		H	Симеконазол

16.	H	H		H	Тетраконазол
17.	H	H		H	Миклобутанил
18.	H	H			Ипфентри-флюконазол
19.	H	H		H	Мефентри-флюконазол
20.	H		$(CH_3)_3C$-CH-(OH)	H	Диклобутразол
21.	H		$(CH_3)_3C$-CO-	H	Триадимефон

22.	H		$(CH_3)_3C$-CH-(OH)-	H	Триадименол

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения 1,2,4-триазольные фунгициды формулы (I) выбирают из протиоконазола, азаконазола, бромуконазола, ципроконазола, дифеноконазола, гексаконазола, фенбуконазола, ипконазола, метконазола, эпоксиконазола, этаконазола, пенконазола, пропиконазола, тебуконазола, симеконазола, тетраконазола, миклобутанила, ипфентрифлюконазола, мефентрифлюконазола, диклобутразола, триадимефона, триадименола.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения 1,2,4-триазольные фунгициды формулы (I) представляют собой протиоконазол.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения катализатор на основе гомологичного каркасного амина выбирают из группы, состоящей из 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (DABCO), 1-азабицикло[2.2.2]октана (ABCO), азабицикло(5.2.2)ундеканов, азабицикло(3.3.1)нонанов, азабицикло(4.3.0)нонанов, азабицикло(1.1.0)бутанов, азабицикло(2.2.2)октанов и N-метил-8-азабицикло[3.2.1]октана, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена (DBN), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ена (DBU) и 1,3,6,8-тетраазатрицикло[4.3.1.13,8]ундекана (TATU).

В предпочтительном варианте осуществления катализаторы на основе гомологичных каркасных аминов выбирают из 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (DABCO) или 1-азабицикло[2.2.2]октана (ABCO).

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения используемый гомологичный каркасный аминный катализатор находится в количестве от примерно 0,01 мол.% до примерно 20 мол.%.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения используемый гомологичный каркасный аминный катализатор предпочтительно находится в количестве от приблизительно 0,05 мол.% до приблизительно 10 мол.%.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения предлагается способ получения 1,2,4-триазольных фунгицидов формулы (I), их солей, сложных эфиров или изомеров или таутомеров, причем указанный способ включает взаимодействие соединения формулы (II) с соединением формулы (III) в присутствии катализаторов из гомологичного каркасного амина, выбранных из 1- азабицикло [2.2.2] октана (ABCO) и 1,4-диазабицикло [2.2.2] октана (DABCO).

В одном варианте осуществления изобретения предлагается способ получения 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(5-меркапто-1,2,4-триазол-1-ил)-пропан-2-ола, содержащий: взаимодействие 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ола и/или 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропил)оксиран с 1H-1,2,4-триазол-5-тиолом в присутствии катализатора из гомологичного каркасного амина.

В другом варианте осуществления предоставляется способ получения 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(5-меркапто-1,2,4-триазол-1-ил)-пропан-2-ола, содержащий: взаимодействие смеси 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ола и 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропил)оксирана с 1H-1,2,4-триазол-5-тиолом в присутствии катализатора из гомологичного каркасного амина.

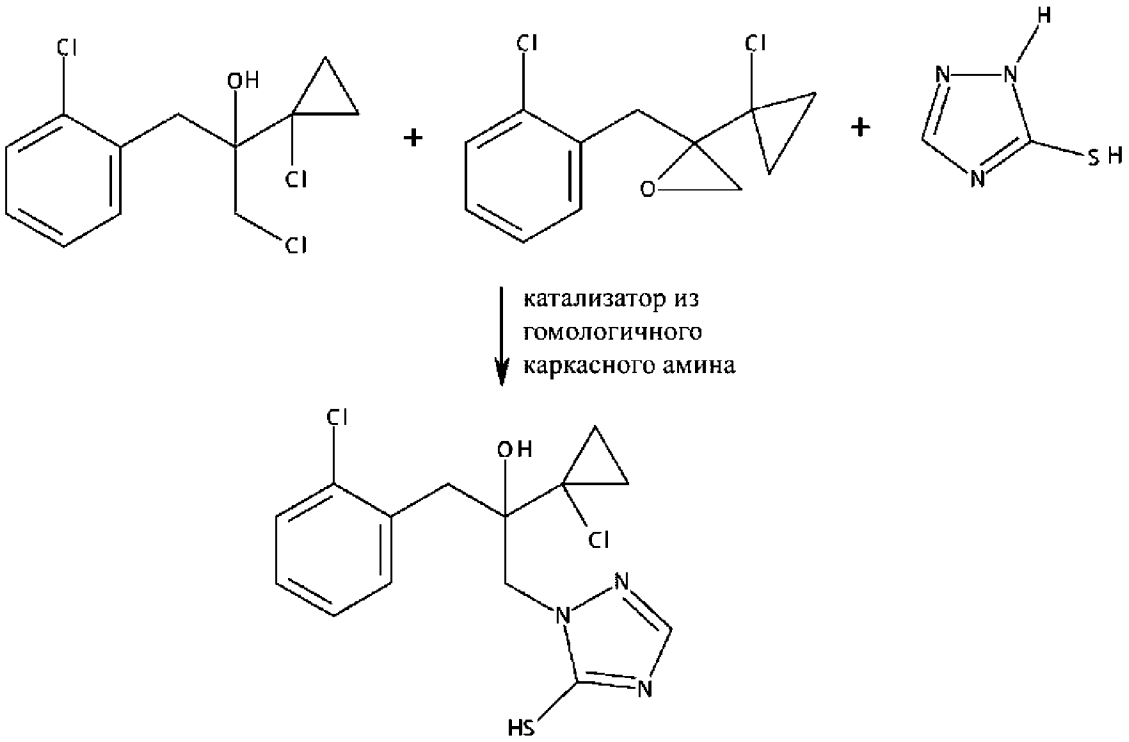
В соответствии с другим вариантом осуществления предоставляется способ получения 2-[2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)-2-гидроксипропил]-1,2-дигидро-3H-1,2,4-триазола], включающий взаимодействие смеси 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ола и 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропил)оксирана с 1H-1,2,4-триазол-5-тиолом в присутствии катализатора из гомологичного каркасного амина, выбранного из 1-азабицикло[2.2.2]октана (ABCO) и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (DABCO).

В другом варианте осуществления процесс проводят в присутствии катализатора из гомологичного каркасного амина в количестве от примерно 0,01 мол.% до примерно 20 мол.%.

В еще одном варианте осуществления процесс проводят в присутствии катализатора из гомологичного каркасного амина в количестве от примерно 0,05 мол.% до примерно 10 мол.%.

Выполнение способа в соответствии с изобретением может быть проиллюстрировано на схеме 2, как показано ниже:

Схема 2:



В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения предлагается способ получения 2-[2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)-2-гидроксипропил]-1,2-дигидро-3H-1,2,4-триазола] включающий взаимодействие 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ола и/или 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропил)оксирана с 1,2,4-триазолом в присутствии катализатора из гомологичного каркасного амина.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ получения 2-[2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)-2-гидроксипропил]-1,2-дигидро-3H-1,2,4-триазола] включающий взаимодействие смеси 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ола и/или 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропил)оксирана с 1,2,4-триазолом в присутствии катализатора из гомологичного каркасного амина.

В соответствии с другим вариантом осуществления процесс проводят в присутствии катализатора из гомологичного каркасного амина в количестве от примерно 0,01 мол.% до примерно 20 мол.%.

В другом варианте осуществления процесс проводят в присутствии катализатора из гомологичного каркасного амина в количестве от примерно 0,05 мол.% до примерно 10 мол.%.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения реакцию проводят в органическом растворителе и в присутствии основания.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения реакцию проводят в органическом растворителе, выбранном из диметилформамида (DMF), диметилсульфоксида (DMSO), N-метилпирролидона, тетрагидрофурана (THF), этилацетата (EtOAc), ацетона, диметилформамида (DMF), ацетонитрила (MeCN), диметилсульфоксида (DMSO), и пропиленкарбоната (PC).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения реакцию проводят необязательно в присутствии основания.

В другом варианте осуществления реакцию проводят в присутствии основания, выбранного из неорганических оснований, таких как гидроксиды, ацетаты, карбонаты, бикарбонаты, фосфаты, гидрофосфаты и гидриды щелочноземельных металлов и щелочных металлов, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, ацетат натрия, ацетат калия, карбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, фосфат калия, гидрофосфат калия, фосфат натрия, гидрофосфат калия, гидрид кальция, гидрид натрия и гидрид калия или органических оснований, таких как алифатические амины, такие как диметиламин, диэтиламин, триметиламин, триэтиламин и трибутиламин; ароматических аминов, таких как диметиланилин, и ароматических гетероциклических оснований, таких как пиридин и пиколин.

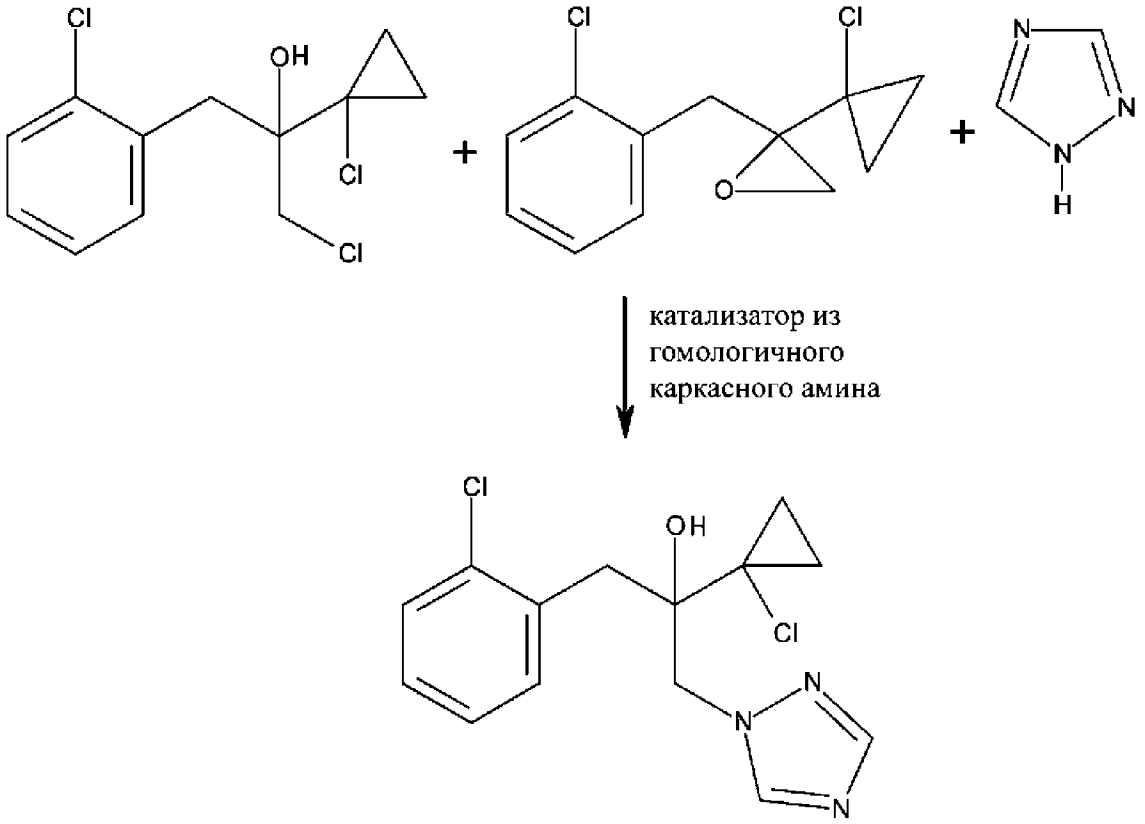
В соответствии с другим вариантом осуществления предлагается способ получения 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола, где способ включает взаимодействие 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ола и 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропил)оксирана с 1,2,4-триазолом в присутствии катализатора из гомологичного каркасного амина, выбранного из 1-азабицикло[2.2.2]октана (ABCO) и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (DABCO).

В другом варианте осуществления процесс проводят в присутствии катализатора из гомологичного каркасного амина в количестве от примерно 0,01 мол.% до примерно 20 мол.%.

В еще одном варианте осуществления процесс проводят в присутствии катализатора из гомологичного каркасного амина в количестве от примерно 0,05 мол.% до примерно 10 мол.%.

Выполнение способа в соответствии с изобретением может быть проиллюстрировано на схеме 3, как показано ниже:

Схема 3:



Настоящее изобретение также предоставляет способ получения протиоконазола, причем данный способ включает:

а) взаимодействие 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ола и/или 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропил)оксирана с 1,2,4-триазолом, в присутствии катализатора из гомологичного каркасного амина для получения протиоконазола-дестио; и

b) реакцию протиоконазола-дестио с серой для получения протиоконазола.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к протиоконазолу, полученному способом, который протекает через промежуточное соединение протиоконазол-дестио, полученное в присутствии катализатора на из гомогенного каркасного амина.

В варианте осуществления настоящего изобретения реакцию стадии (a) проводят в присутствии катализатора из гомогенного каркасного амина, выбранного из группы, включающей 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO), 1-азабицикло[2.2.2]октан (ABCO), азабицикло(5.2.2)ундеканы, азабицикло(3.3.1)нонаны, азабицикло(4.3.0)нонаны, азабицикло(1.1.0)бутаны, азабицикло(2.2.2)октаны и N-метил-8-азабицикло[3.2.1] октан, 1,5-диазабицикло[4.3.0] нон-5-ен (DBN), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ен (DBU) и 1,3,6,8-тетраазатрицикло[4.3.1.13,8]ундекан (TATU).

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения реакцию стадии (a) проводят в присутствии катализатора из гомогенного каркасного амина, выбранного из 1-азабицикло[2.2.2]октана (ABCO) и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (DABCO).

В соответствии с вариантом осуществления процесс проводят в присутствии катализатора из гомологичного каркасного амина в количестве от примерно 0,01 мол.% до примерно 20 мол.%.

В другом варианте осуществления процесс проводят в присутствии катализатора из гомологичного каркасного амина в количестве от примерно 0,05 мол.% до примерно 10 мол.%.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения реакцию проводят в органическом растворителе и в присутствии основания.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения реакцию проводят в органическом растворителе, выбранном из диметилформамида (DMF), диметилсульфоксида (DMSO), N-метилпирролидона, тетрагидрофурана (THF), этилацетата (EtOAc), ацетона, диметилформамида (DMF), ацетонитрила (MeCN), диметилсульфоксида (DMSO), и пропиленкарбоната (PC).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения реакцию проводят в присутствии основания.

В другом варианте осуществления реакцию проводят в присутствии основания, выбранного из неорганических оснований, таких как гидроксиды, ацетаты, карбонаты, бикарбонаты, фосфаты, гидрофосфаты и гидриды щелочноземельных металлов и щелочных металлов, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, ацетат натрия, ацетат калия, карбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, фосфат калия, гидрофосфат калия, фосфат натрия, гидрофосфат калия, гидрид кальция, гидрид натрия и гидрид калия или органических оснований, таких как алифатические амины, такие как диметиламин, диэтиламин, триметиламин, триэтиламин и трибутиламин; ароматических аминов, таких как диметиланилин, и ароматических гетероциклических оснований, таких как пиридин и пиколин.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения протиоконазола, причем указанный способ включает;

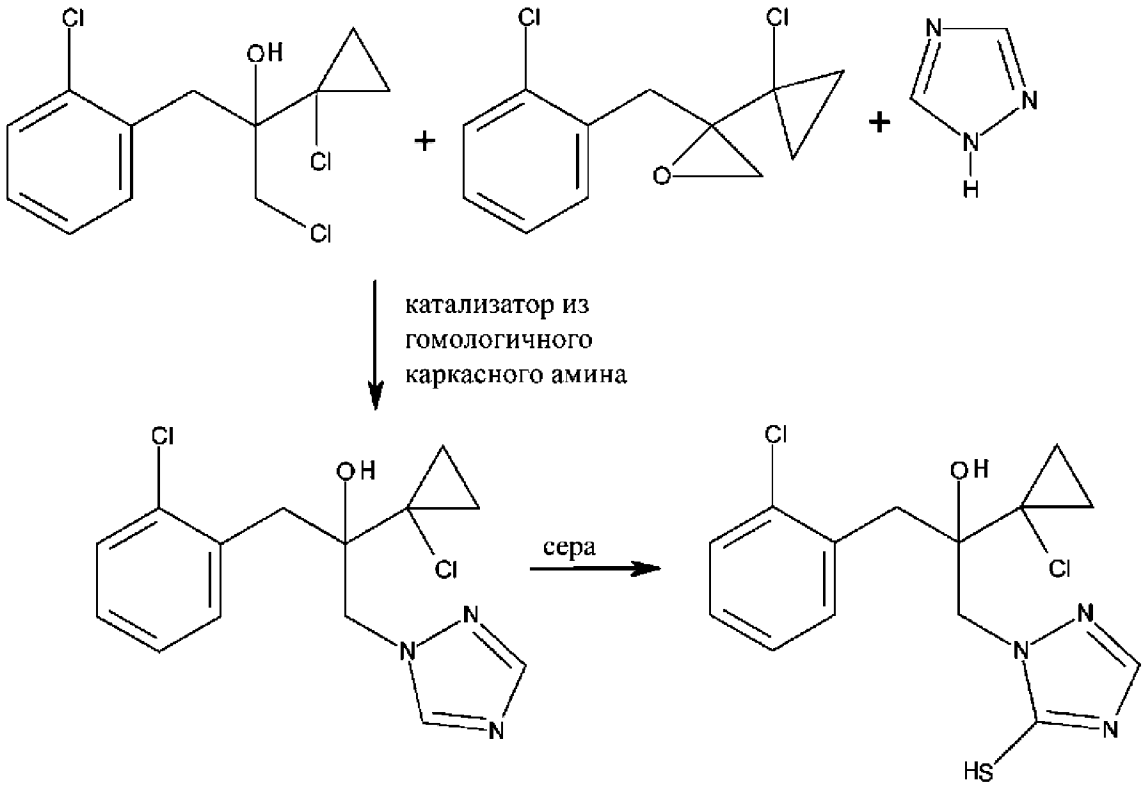
a). взаимодействие смеси 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ола и 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропил)оксирана с 1,2,4-триазол в присутствии катализатора из гомологичного каркасного амина, выбранного из 1-азабицикло[2.2.2]октана (ABCO) и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (DABCO) с получением протиоконазол-дестио; и

b). реакцию протиоконазола-дестио с серой для получения протиоконазола.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает протиоконазол, полученный способом, который протекает через промежуточное соединение протиоконазол-дестио, полученное взаимодействием смеси 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил) пропан-2-ола и 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропил)оксирана с 1,2,4-триазолом в присутствии катализатора из гомологичного каркасного амина, выбранного из 1-азабицикло[2.2.2]октана (ABCO) и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (DABCO).

Выполнение способа в соответствии с изобретением может быть проиллюстрировано на схеме 4:

Схема: 4



В другом варианте осуществления настоящего изобретения реакцию стадии (a) проводят в органическом растворителе и в присутствии основания.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения реакцию стадии (a) проводят в органическом растворителе, выбранном из диметилформамида (DMF), диметилсульфоксида (DMSO), N-метилпирролидона, тетрагидрофурана (THF), этилацетата (EtOAc), ацетона, диметилформамида (DMF), ацетонитрила (MeCN), диметилсульфоксида (DMSO), и пропиленкарбоната (PC).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения реакцию стадии (a) проводят в присутствии основания.

В другом варианте осуществления реакцию стадии (a) проводят в присутствии основания, выбранного из неорганических оснований, таких как гидроксиды, ацетаты, карбонаты, бикарбонаты, фосфаты, гидрофосфаты и гидриды щелочноземельных металлов и щелочных металлов, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, ацетат натрия, ацетат калия, карбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, фосфат калия, гидрофосфат калия, фосфат натрия, гидрофосфат калия, гидрид

кальция, гидрид натрия и гидрид калия или органических оснований, таких как алифатические амины, такие как диметиламин, диэтиламин, триметиламин, триэтиламин и трибутиламин; ароматических аминов, таких как диметиланилин, и ароматических гетероциклических оснований, таких как пиридин и пиколин.

В одном варианте осуществления реакцию с серой стадии (b) выполняют известными способами.

В настоящем изобретении стадию (b) выполняют путем взаимодействия продукта стадии (a) с порошком серы в органическом растворителе с получением протиоконазола.

В настоящем изобретении стадию (b) выполняют в органическом растворителе, выбранном из инертных органических растворителей, которые являются обычными для таких реакций, таких как простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, диоксан, диэтиловый эфир и 1,2-диметоксиэтан, а также жидкий аммиак или сильно полярные растворители, такие как диметилформамид (ДМФ), диметилсульфоксид (ДМСО) и N-метилпирролидон.

В настоящем изобретении дополнительно предложен протиоконазол, полученный в соответствии с настоящим изобретением, в котором указанный протиоконазол имеет среднее значение распределения частиц по объему D50 до 300 мкм (микрометров).

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения частицы протиоконазола, полученные в соответствии с настоящим изобретением, имеют значение D50 (медиана для распределения объема, определено как диаметр, в котором половина популяции находится ниже этого значения) до 300 мкм (микрометров).

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения частицы протиоконазола, полученные в соответствии с настоящим изобретением, имеют D50 в диапазоне от 10 мкм до 250 мкм.

В настоящем изобретении дополнительно предложен протиоконазол, полученный в соответствии с настоящим изобретением, в котором указанный протиоконазол имеет среднее значение распределения частиц по объему D90 до 500 мкм (микрометров).

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения частицы протиоконазола, полученные в соответствии с настоящим изобретением, имеют D90 (медиана для распределения объема, определено как диаметр, в котором 90% популяции находится ниже этого значения) до 500 мкм (микрометров).

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения частицы протиоконазола, полученные в соответствии с настоящим изобретением, имеют D90 в диапазоне от 10 мкм до 450 мкм.

Неожиданно было обнаружено, что протиоконазол, имеющий распределение частиц по размерам, как определено выше в настоящем документе, обладает по существу пониженной респираторностью, что по существу улучшает профиль токсичности протиоконазола, полученного в результате этого процесса. Такой улучшенный профиль токсичности делает полученный таким образом протиоконазол особенно подходящим для получения композиций, в которых требуется сниженное воздействие на человека, особенно в составах, в которых сниженная вдыхаемость является желательным свойством для снижения побочных эффектов воздействия на человека.

Таким образом, в одном аспекте в настоящем изобретении предложен протиоконазол, имеющий среднее значение распределения частиц по объему D_{90} до 500 мкм.

В одном варианте осуществления протиоконазол, полученный в соответствии с настоящим изобретением, имеет D_{90} от 10 мкм до 450 мкм.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен протиоконазол, имеющий среднее значение распределения частиц по объему D_{50} до 300 мкм.

В одном варианте осуществления протиоконазол, полученный в соответствии с настоящим изобретением, имеет D_{50} от 10 мкм до 250 мкм.

В одном из вариантов настоящего изобретения способ получения 1,2,4-триазольных фунгицидов формулы (I) дополнительно включает растворитель.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения растворитель, используемый в способе получения 1,2,4-триазольных фунгицидов формулы (I), представляет собой полярные апротонные растворители. Полярные апротонные растворители - это растворители, которые обладают растворяющей

способностью, аналогичной протонным растворителям, но без присутствия гидроксила. Подходящие полярные апротонные растворители включают, но не ограничиваются ими, альдегиды (R-CHO), кетоны (R-CO-R'), диметилсульфоксид (DMSO) (CH3-SO-CH3), диметилформамид (DMF) (H-CO-N(CH3)2) и их комбинации, в которых R и R'представляют собой алкильные группы, содержащие от 1 до примерно 4 атомов углерода. Примеры подходящих полярных апротонных растворителей включают этиловый эфир, этилацетат, ацетон и метилэтилкетон.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения растворитель, используемый для синтеза 1,2,4-триазольного фунгицида формулы (I), выбранного из полярных апротонных растворителей, представляет собой диметилформамид (DMF), диметилсульфоксид (DMSO), метилпирролидон, тетрагидрофуран (THF), этилацетат (EtOAc), ацетон, диметилформамид (DMF), ацетонитрил (MeCN), диметилсульфоксид (DMSO) и пропиленкарбонат (PC).

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения растворитель может состоять по существу или полностью из полярного апротонного растворителя(-ей) или комбинаций полярного апротонного растворителя(-ей) и протонного растворителя(-ей). В случае комбинаций количество протонного сорастворителя может составлять примерно от 1 мас. % до примерно 80 мас. % и более предпочтительно около 5 мас. % до примерно 40 мас. % от общей массы полярного апротонного растворителя(-ей) и протонного сорастворителя(-ей).

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения способ получения 1,2,4-триазольных фунгицидов формулы (I) необязательно включает основание.

В соответствии с вариантом осуществления для получения соединения формулы (I) используемое основание представляет собой неорганическое основание, выбранное из гидроксидов, ацетатов, карбонатов, бикарбонатов, фосфатов, гидрофосфатов и гидридов щелочноземельных металлов и щелочных металлов, таких как гидроксид натрия, гидроксид калия, ацетат натрия, ацетат калия, карбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, фосфат калия, гидрофосфат калия, фосфат натрия, гидрофосфат калия, гидрид кальция, гидрид натрия и гидрид калия.

В соответствии с вариантом осуществления для получения соединения формулы (i) используемое основание представляет собой органическое основание, выбранное из алифатических аминов, таких как диметиламин, диэтиламин, триметиламин, триэтиламин и трибутиламин, ароматических аминов, таких как диметиланилин, и ароматических гетероциклических оснований, такие как пиридин и пиколин.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения реакцию проводят при температурах от 0 до 120 °C, подходящей является температура от 40 до 100 °C, и, как правило, при температуре от 45 до 95 °C например, от 60 до 85 °C.

Способ в соответствии с изобретением по существу выполняют при атмосферном давлении. Однако этот процесс также можно осуществлять при пониженном давлении или при повышенном давлении.

Настоящее изобретение также относится к способу использования гомологичных каркасных аминов в качестве катализатора для получения 1,2,4-триазольных фунгицидов формулы (I), их солей, сложных эфиров или изомеров или таутомеров, где указанный способ включает взаимодействие соединения формулы (II) с соединением формулы (III) в присутствии указанных гомологичных каркасных аминов в качестве катализатора. Соединения формулы (I), (II) и (III) имеют значение, соответствующее описанному выше.

В варианте осуществления настоящего изобретения предоставляется способ использования гомологичных каркасных аминов, выбранных из группы, включающей 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO), 1-азабицикло[2.2.2]октан (ABCO), азабицикло(5.2.2)ундеканы, азабицикло(3.3.1)нонаны, азабицикло(4.3.0)нонаны, азабицикло(1.1.0)бутаны, азабицикло(2.2.2)октаны и N-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ен (DBU) и 1,3,6,8-тетраазатрицикло[4.3.1.13,8]ундекан (TATU) в качестве катализатора для получения 1,2,4-триазольных фунгицидов формулы (I), их солей, сложных эфиров или изомеров или таутомеров, при этом указанный способ включает взаимодействие соединение формулы (II) с соединением формулы (III) в присутствии указанного катализатора из гомологичного каркасного амина.

В соответствии с другим вариантом осуществления процесс проводят в присутствии катализатора из гомологичного каркасного амина в количестве от примерно 0,01 мол.% до примерно 20 мол.%.

В другом варианте осуществления процесс проводят в присутствии катализатора из гомологичного каркасного амина в количестве от примерно 0,05 мол.% до примерно 10 мол.%.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предоставляется способ использования гомологичных каркасных аминов в качестве катализатора для получения протиоконазола, его солей, сложных эфиров или изомеров или таутомеров, указанный способ включает взаимодействие соединения формулы (III) с 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-олом и/или 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропил)оксираном в присутствии катализатора на основе гомологичного каркасного амина.

В другом варианте осуществления предоставляется способ использования гомологичного каркасного амина, выбранного из 1-азабицикло[2.2.2]октана (ABCO) и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (DABCO), в качестве катализатора для получения протиоконазола, его солей, сложных эфиров или изомеров или таутомеров, указанный способ включает взаимодействие соединения формулы (III) с 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-олом и/или 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропил)оксираном.

В еще одном варианте осуществления предлагается способ использования гомологичного каркасного амина, выбранного из 1-азабицикло[2.2.2] октана (ABCO) и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (DABCO), в качестве катализатора для получения протиоконазол-дестио, указанный способ включает взаимодействие 1,2,4-триазола с 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-олом и/или 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропил)оксираном в присутствии 1-азабицикло[2.2.2]октана (ABCO) или 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (DABCO) в качестве катализатора.

ПРИМЕР 1. Получение 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола

К перемешиваемой смеси 1,2,4-триазола (166 г), карбоната калия (332 г), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (2,5 г) в диметилформамиде (ДМФ) (420 г), по каплям добавляли смесь (514 г) 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропа-2-ола и 2-(1-хлорциклопропил)-2-[(2-хлорфенил)метил]оксирана в DMF (420 г) и оставляли реагировать при температуре окружающей среды. Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при температуре около 80 °C. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали с получением остатка. Полученный таким образом остаток промывали порциями ДМФ и затем концентрировали при пониженном давлении до получения неочищенной массы. Затем неочищенную массу растворяли в 900 г толуола и воде при непрерывном перемешивании при 65–70 °C в течение 1,0 часа. Полученную смесь охлаждали и отфильтровывали. Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а затем кристаллизовали в изопропаноле. Полученный таким образом концентрат высушивали для получения 314 г 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола. (выход 73% по сравнению с теорией).

Пример 2. Получение 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола

К перемешиваемой смеси 1,2,4-триазола (61 г), карбоната калия (122 г), 1-азабицикло[2.2.2]октана (0,5 г) в диметилформамиде (ДМФ) (220 г), по каплям добавляли смесь (220 г) 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропа-2-ола и 2-(1-хлорциклопропил)-2-[(2-хлорфенил)метил]оксирана в DMF (220 г) и оставляли реагировать при температуре окружающей среды. Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при температуре около 80 °C. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали с получением остатка. Полученный таким образом остаток промывали порциями ДМФ и затем концентрировали при пониженном давлении до получения неочищенной массы. Затем неочищенную массу растворяли в 520 г толуола и воде при непрерывном перемешивании при 65–70 °C в течение 1,0 часа. Полученную смесь охлаждали и отфильтровывали. Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а затем кристаллизовали в изопропаноле. Полученный таким образом концентрат высушивали для получения 112 г 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола. (выход 73,3 % по сравнению с теорией).

Пример 3. Получение протиоконазола.

Стадия a. Получение 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола

Получали 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол способом. указанным в примере 1

Стадия b. Получение протиоконазола

Смесь DMF (80,0 г), 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола (80,0 г) и серы (21,0 г) нагревали при 160–165 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до 20 °C и отфильтровывали непрореагировавшую серу. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли толуол (350,0 г) и каустический раствор (7,0%, 200 г) и перемешивали в течение 30 минут при 70 °C. Слои разделяли. К водному слою добавляли толуол (350,0 г) и подкисляли раствор с помощью 15,0% HCl до pH 4–5. Смесь охлаждали до 5 °C и образованный таким образом твердый осадок промывали водой, а затем толуолом (100,0 г). Неочищенное твердое вещество кристаллизовали в метаноле (100,0 г) после обработки активированным углем с получением 70,0 г (чистота 98,0%) протиоконазола.

Измерение размера частиц анализатором размера частиц Malvern

Подготовка образца и способ анализа. 1 г протидоконазола помещали в 100 мл диспергирующей среды. Содержимое хорошо перемешивали и анализировали на приборе Malvern Mastersizer- Hydro 2000 SM.

Полученные значения приведены ниже:

d (0,5) = 202,967 мкм

d (0,9)= 367,723 мкм

На Фиг. 1 показано распределение по размерам частиц протиоконазола, изготовленных в соответствии с настоящим изобретением.

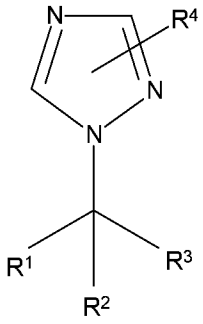
В настоящем изобретении реакцию проводили в соответствии с показанным в примерах. Выход реакции в способе, описанном в настоящем изобретении, подходит

для промышленного производства. Следует понимать, что описание и примеры являются иллюстративными и не ограничивают настоящее изобретение, и что другие варианты осуществления в пределах сущности и объема настоящего изобретения будут понятны специалистам в данной области.

Хотя приведенное выше письменное описание изобретения позволяет обычному специалисту в данной области готовить и использовать то, что в настоящее время считается лучшим вариантом, обычные специалисты поймут и оценят существование вариаций, комбинаций и эквивалентов конкретного варианта осуществления, способа и примеров, представленных в настоящем документе. Таким образом, изобретение не должно ограничиваться описанным выше вариантом осуществления, способом и примерами, но всеми вариантами осуществления и способами, входящими в объем и сущность настоящего изобретения.

Формула изобретения

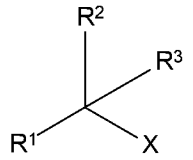
1. Способ получения 1,2,4-триазольных фунгицидов общей формулы (I), их солей, сложных эфиров или изомеров или таутомеров,



(I)

в котором R^1, R^2, R^3 могут независимо представлять собой водород, нитрил, нитро, амино, галоген, гидроксил, алканоил, линейный или разветвленный (C_1-C_{10}) алкил, галогеналкил, галогеналкокси, циклоалкил, незамещенный или замещенный галогеном, или линейный или разветвленный алкил, арил, незамещенный или замещенный галогеном, гетероарил незамещенный или замещенный галогеном, гетероциклический незамещенный или замещенный галогеном или линейный или разветвленный (C_1-C_{10}) алкил, арилалкил, незамещенный или замещенный галогеном, замещенный или незамещенный биарил, арилокси, незамещенный или замещенный галогеном, арилоксиарил, незамещенный или замещенный галогеном, алкилсилил, -C(R^5 R^6 R^7), причем R^5, R^6, R^7 могут быть независимо выбраны из водорода, нитрила, нитро, амино, галогена, гидроксила, алканоила, линейного или разветвленного (C_1-C_{10}) алкила, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкила, незамещенного или замещенного галогеном, или линейного или разветвленного алкила, арила, незамещенного или замещенного галогеном, гетероарила, незамещенного или замещенного галогеном, гетероцикла, незамещенного или замещенного галогеном или линейного или разветвленного (C_1-C_{10}) алкила, арилалкила, незамещенного или замещенного галогеном, замещенного или незамещенного биарила, арилокси, незамещенного или замещенного галогеном, арилоксиарила, незамещенного или замещенного галогеном, алкилсилила; и R^4 может независимо представлять собой группу ˉSH или водород;

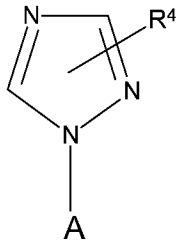
указанный способ включает: взаимодействие соединения формулы (II)



(II)

где R^1, R^2, R^3 имеют такое же значение, как описано выше, и X представляет собой галоген, метилсульфонилокси или метилфенилсульфонилокси, или где X и R^2 связаны с гетероатомом с образованием гетероциклического кольца;

с соединением формулы (III)



(III)

где A представляет собой водород, металл или триалкилсилильную группу и R^4 может независимо представлять собой группу $^-$SH или ее таутомеры с изменением положения водорода;

в присутствии катализатора из гомологичных каркасных аминов.

2. Способ по п. 1, в котором указанный триазольный фунгицид выбран из группы, содержащей протиоконазол, азаконазол, бромуконазол, ципроконазол, дифеноконазол, гексаконазол, фенбуконазол, ипконазол, метконазол, эпоксиконазол, этаконазол, пенконазол, пропиконазол, тебуконазол, симеконазол, тетраконазол, миклобутанил, ипфентрифлюконазол, мефентрифлюконазол, диклобутразол, триадимефон и триадименол.

3. Способ по п. 1 или 2, в котором указанный триазольный фунгицид представляет собой протиоконазол.

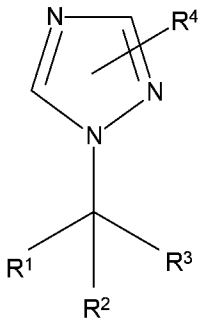
4. Способ по п. 1, в котором указанный катализатор на основе гомологичного каркасного амина выбран из группы, состоящей из 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана, 1-азабицикло[2.2.2]октана, азабицикло(5.2.2)ундеканов, азабицикло(3.3.1)нонанов,

азабицикло(4.3.0)нонанов, азабицикло(1.1.0)бутанов, азабицикло(2.2.2)октанов и N-метил-8-азабицикло[3.2.1]октана, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ена и 1,3,6,8-тетраазатрицикло[4.3.1.13,8]ундекана.

5. Способ по п. 1, причем указанный способ осуществляют в присутствии от 0,01 до 20 мол.% катализатора из гомологичного каркасного амина.

6. Способ по п. 1, причем указанный способ осуществляют в присутствии от 0,05 до 10 мол.% катализатора из гомологичного каркасного амина.

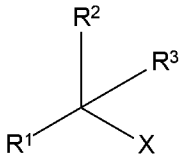
7. Способ получения 1,2,4-триазольных фунгицидов формулы (I), их солей, сложных эфиров или изомеров или таутомеров,



(I)

где R^1, R^2, R^3 и R^4 имеют значение в соответствии с описанным в п. 1, причем указанный способ включает:

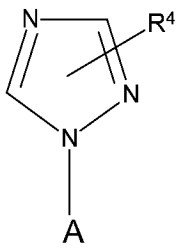
взаимодействие соединения формулы (II)



(II)

где R^1, R^2, R^3 имеют значение в соответствии с описанным в п. 1,

с соединением формулы (III), где A и R^4имеют значение в соответствии с описанным в п. 1,



(III)

в присутствии катализатора из гомологичного каркасного амина, выбранного из 1-азабицикло[2.2.2]октана и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана.

8. Способ получения 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(5-меркапто-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола, их солей, сложных эфиров или изомеров или таутомеров, при этом указанный способ включает взаимодействие 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ола и/или 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропил)оксирана с 1H-1,2,4-триазол-5-тиолом в присутствии катализатора, выбранного из гомологичных каркасных аминов.

9. Способ по п. 8, в котором указанный катализатор на основе гомологичного каркасного амина выбран из группы, состоящей из 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана, 1-азабицикло[2.2.2]октана, азабицикло(5.2.2)ундеканов, азабицикло(3.3.1)нонанов, азабицикло(4.3.0)нонанов, азабицикло(1.1.0)бутанов, азабицикло(2.2.2)октанов и N-метил-8-азабицикло[3.2.1]октана, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ена и 1,3,6,8-тетраазатрицикло[4.3.1.13,8]ундекана.

10. Способ получения 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола, его солей, сложных эфиров или изомеров или таутомеров, при этом указанный способ включает взаимодействие 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ола и/или 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропил)оксирана с 1,2,4-триазолом в присутствии катализатора, выбранного из гомологичных каркасных аминов.

11. Способ по п. 10, в котором указанный катализатор на основе гомологичного каркасного амина выбран из группы, состоящей из 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана, 1-азабицикло[2.2.2]октана, азабицикло(5.2.2)ундеканов, азабицикло(3.3.1)нонанов, азабицикло(4.3.0)нонанов, азабицикло(1.1.0)бутанов, азабицикло(2.2.2)октанов и N-

метил-8-азабицикло[3.2.1]октана, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ена и 1,3,6,8-тетраазатрицикло[4.3.1.13,8]ундекана.

12. Способ по п. 10, в котором указанный катализатор из гомологичного каркасного амина выбран из 1-азабицикло[2.2.2]октана и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана.

13. Способ получения 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(5-меркапто-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола, причем указанный способ включает;

(a) взаимодействие 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ола и/или 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропил)оксирана с 1,2,4-триазолом, в присутствии катализатора из гомологичного каркасного амина для получения 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола; и

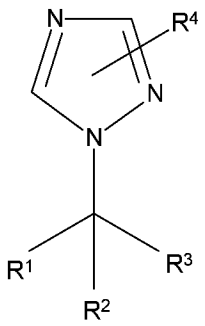
(b) взаимодействие 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола с серой с образованием 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(5-меркапто-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола.

14. Способ по п. 13, в котором указанный катализатор на основе гомологичного каркасного амина выбран из группы, состоящей из 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана, 1-азабицикло[2.2.2]октана, азабицикло(5.2.2)ундеканов, азабицикло(3.3.1)нонанов, азабицикло(4.3.0)нонанов, азабицикло(1.1.0)бутанов, азабицикло(2.2.2)октанов и N-метил-8-азабицикло[3.2.1]октана, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ена и 1,3,6,8-тетраазатрицикло[4.3.1.13,8]ундекана.

15. Способ получения протиоконазола по любому одному из предшествующих пунктов, в котором указанный протиоконазол имеет среднее значение распределения частиц по объему D50 до 300 мкм.

16. Способ получения протиоконазола по любому одному из предшествующих пунктов, в котором указанный протиоконазол имеет среднее значение распределения частиц по объему D90 до 500 мкм.

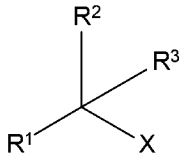
17. Способ применения гомологичных каркасных аминов в качестве катализатора для получения 1,2,4-триазольных фунгицидов формулы (I), их солей или сложных эфиров, или их изомеров или таутомеров



(I)

где R^1, R^2, R^3 и R^4 имеют значение в соответствии с описанным в п. 1,

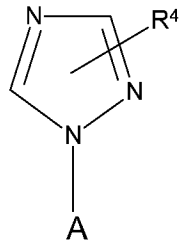
причем указанный способ включает: взаимодействие соединения формулы (II)



(II)

где R^1, R^2, R^3 и X имеют значение в соответствии с описанным в п. 1,

с соединением формулы (III), где A и R^4имеют значение в соответствии с описанным в п. 1,



(III)

в присутствии указанного катализатора из гомологичного каркасного амина.

18. Способ по п. 15, в котором указанный катализатор на основе гомологичного каркасного амина выбран из группы, состоящей из 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана, 1-азабицикло[2.2.2]октана, азабицикло(5.2.2)ундеканов, азабицикло(3.3.1)нонанов, азабицикло(4.3.0)нонанов, азабицикло(1.1.0)бутанов, азабицикло(2.2.2)октанов и N-

метил-8-азабицикло[3.2.1]октана, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ена и 1,3,6,8-тетраазатрицикло[4.3.1.13,8]ундекана.

19. Способ по п. 15, в котором указанный 1,2,4-триазольный фунгицид выбран из группы, содержащей протиоконазол, азаконазол, бромуконазол, ципроконазол, дифеноконазол, гексаконазол, фенбуконазол, ипконазол, метконазол, эпоксиконазол, этаконазол, пропиконазол, тебуконазол, симеконазол, тетраконазол, миклобутанил, ипфентрифлюконазол, мефентрифлюконазол, диклобутразол, триадимефон и триадименол.

20. Способ по п. 15, в котором указанный 1,2,4-триазольный фунгицид представляет собой протиоконазол.

21. Способ получения 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(5-меркапто-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола, где указанный способ протекает через промежуточное соединение 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол, полученное в присутствии катализатора из гомогенного каркасного амина.

22. Способ получения 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(5-меркапто-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола, где указанный процесс протекает через промежуточное соединение 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол, полученное взаимодействием 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ол, или 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропил)оксиран, или их смесь с 1,2,4 триазолом в присутствии катализатора из гомогенного каркасного амина.

23. 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(5-меркапто-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол, полученное способом, который протекает через промежуточное соединение 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол, полученный в присутствии катализатора из гомогенного каркасного амина.

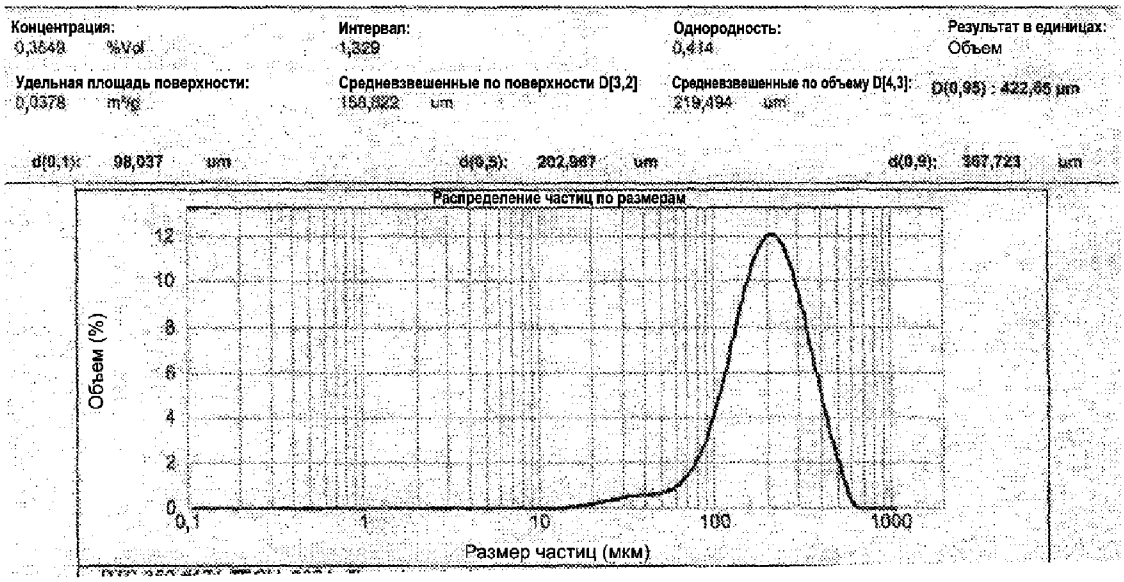
24. 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(5-меркапто-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол, полученный способом, который протекает через промежуточное соединение 2-(1-хлорциклопропил)-1-(2-хлорфенил)-3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол, полученное взаимодействием 1-хлор-2-(1-хлорциклопропил)-3-(2-хлорфенил)пропан-2-ола или 2-(2-хлорбензил)-2-(1-хлорциклопропил)оксирана или их смеси с 1,2,4 триазолом в присутствии катализатора из гомогенного каркасного амина.

25. Протиоконазол, имеющий среднее значение распределения частиц по объему D_{90} до 500 мкм.

26. Протиоконазол по п. 25, имеющий D_{90} от 10 мкм до 450 мкм.

27. Протиоконазол, имеющий среднее значение распределения частиц по объему D_{50} до 300 мкм.

28. Протиоконазол по п. 27, имеющий D_{50} от 10 мкм до 280 мкм.


Концентрация:
0,3648 %Vol
Интервал:
1,329
Однородность:
0,414
Результат в единицах:
Объем
Удельная площадь поверхности:
0,0378 m²/g
Средневзвешенные по поверхности D[3,2]
158,822 um
Средневзвешенные по объему D[4,3]:
219,494 um
D(0,95) : 422,65 um
d(0,1): 98,037 um
d(0,5): 202,987 um
d(0,9): 367,723 um
Распределение частиц по размерам
Объем (%)
12
10
8
6
4
2
0
0,1
1
10
100
1000
Размер частиц (мкм)

Фиг. 1