

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

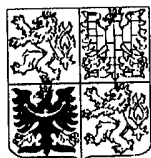
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

190-99

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **17. 07. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **22.07.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/9609483**

(33) Země priority: **FR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14. 04. 99**
(Věstník č. 4/99)

(86) PCT číslo: **PCT/FR97/01334**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/03490**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 277/36
C 07 D 417/04
C 07 D 233/86

(71) Přihlašovatel:

RHONE POULENC AGRO, Lyon, FR;

(72) Původce:

Buorn Albert, Lyon, FR;

Gadras Alain, Lyon, FR;

(74) Zástupce:

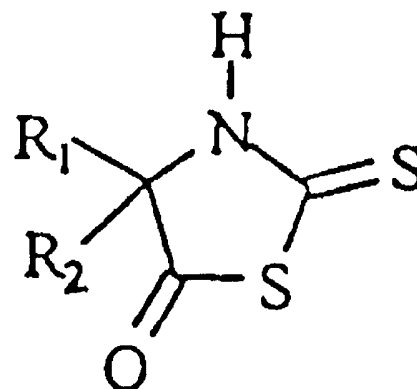
**Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7,
17000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Meziprodukty pro přípravu 2-imidazolin-
5-onů**

(57) Anotace:

Řešení se týká nových 2-thiothiazolidin-5-onových sloučenin obecného vzorce I, kde R₁ a R₂ mají specifický význam, které jsou použitelné jako meziprodukty 2-imidazolin-5-onových fungicidů.



20.01.99

- 1 -

Meziprodukty pro přípravu 2-imidazolin-5-onů

Oblast techniky

Vynález se týká nových produktů použitelných jakožto meziprodukty pro přípravu 2-imidazolin-5-onů, které jsou zase použitelné jako fungicidy. Vynález se rovněž týká způsobů přípravy těchto nových produktů, jakož i způsobu použitelného pro přípravu 2-imidazolin-5-onů z těchto nových meziproduktů.

Dosavadní stav techniky

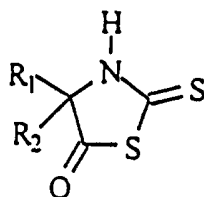
2-Imidazolin-5-ony použitelné jako fungicidy jsou zná-
mé zejména z evropských patentových dokumentů EP 551048,
EP 599749 a EP 629616 a z mezinárodní patentové přihlášky
WO 93/24467.

Cílem vynálezu je poskytnout nové meziprodukty umožňu-
jící přípravu uvedených 2-imidazolin-5-onů.

Dalším cílem vynálezu je navrhnout nový způsob získání
2-imidazolin-5-onových fungicidů poskytující vyšší stupeň bez-
pečnosti.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou především 2-thiothiazolidin-5-
ony obecného vzorce I



(I)

ve kterém

R₁ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 uhlíkové

atomy nebo fenylovou skupinu,
 R_2 znamená arylovou skupinu zvolenou z množiny zahrnující fenylovou a pyridylovou skupinu, případně substituovanou 1 až 3 substituenty zvolenými z množiny zahrnující atom halogenu, nitro-skupinu, kyano-skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy a alkoxy-skupinu obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy,
 s výjimkou 4-ethyl-4-fenyl-2-thiothiazolidin-5-onu, který je popsán v Tetrahedron Letters, 16,(1977),1351-1354.

Předmětem vynálezu jsou rovněž soli, jakož i stereo-isomery sloučenin obecného vzorce I. Předmětem vynálezu jsou zejména opticky aktivní isomery, jejichž existence je podmíněna přítomností asymetrického uhlíku, a zejména v případě, kdy substituenty R_1 a R_2 jsou odlišné, opticky aktivní isomery, jejichž existence je podmíněna přítomností asymetrického uhlíku nesoucího R_1 a R_2 . Tyto optické isomery jsou sloučeninami, které jsou buď opticky čisté nebo jsou silně obohaceny jedním enantiomerem. V následujícím textu se opticky aktivní sloučeninou silně obohacenou daným enantiomerem rozumí sloučenina obsahující alespoň 80 %, výhodně alespoň 90 % tohoto enantiomeru. Všechny tyto sloučeniny jsou považovány za sloučeniny spadající do výše uvedeného obecného vzorce I.

Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

- R_1 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy,
 R_2 znamená fenylovou skupinu případně substituovanou atomem halogenu, kyano-skupinou, nitro-skupinou, methylovou skupinou nebo methoxy-skupinou.

Výhodnějšími sloučeninami podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

- R_1 znamená methylovou skupinu a
 R_2 znamená fenylovou skupinu.

Mimořádně výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou

sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R_1 znamená methylovou skupinu a

R_2 znamená fenylovou skupinu,

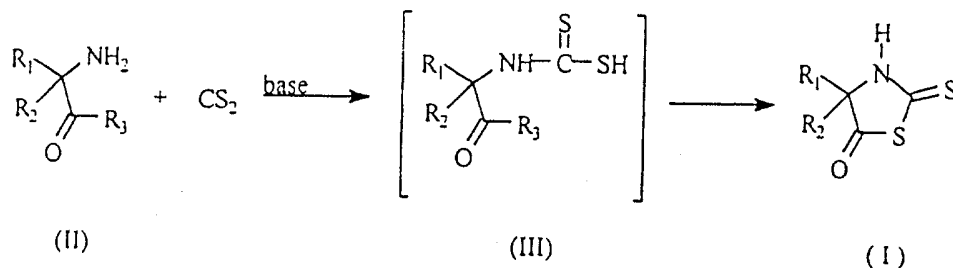
a enantiomer vztahující se k asymetrickému uhlíku nesoucímu

R a R .

V této popisné části si všechny skupiny uvedené v chemických vzorcích, které budou následovat, a již definované v souvislosti s obecným vzorcem I zachovají stejný význam s výjimkou, kdy bude výslovně uvedeno jinak. Alkylovými skupinami uvedenými v tomto textu jsou přímé nebo rozvětvené alkylové skupiny.

Nyní bude popsán způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I. Tento způsob přípravy se vztahuje k případu, kdy se jedná o racemické sloučeniny obecného vzorce I vzhledem k uhlíku nesoucímu obecné substituenty R_1 a R_2 . Nicméně odborník může použít tento způsob i pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, která je enantiomerní vzhledem k uhlíkovému atomu nesoucímu R_1 a R_2 . Ve skutečnosti jsou reakce, které budou uvedeny dále, dokonale stereoselektivní v tom smyslu, že nezpůsobují modifikaci absolutní konfigurace uvedeného uhlíkového atomu.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být získány tak, že se uvede v reakci sloučenina obecného vzorce II se sirouhlíkem v rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel, případně v přítomnosti báze, při teplotě 0 až 50 °C podle následujícího reakčního schématu:



ve kterém R_3 znamená amino-skupinu, hydroxy-skupinu, přímou

nebo rozvětvenou alkoxy-skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, výhodně 1 až 3 uhlíkové atomy, nebo benzyloxy-skupinu případně substituovanou atomem halogenu.

Případně použitou bází může být minerální báze, jakou je hydroxid nebo uhličitán alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, nebo organická báze, jakou je primární, sekundární nebo terciární amin. Tato báze může být použita v poměru (vyjádřeném počty molů) báze/sloučenina obecného vzorce II mezi 0,05 a 1,2, výhodně mezi 0,1 a 1.

V tomto reakčním schematu může být sloučenina obecného vzorce III izolována jakožto meziprodukt ve formě soli v případě, kdy se báze použije.

Jako rozpouštědla mohou být použity voda, ethery, cyklické ethery, alkylestery, bipolární rozpouštědla, jako acetonitril, alkoholy obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, aromatická rozpouštědla, výhodně toluen, dichlormethan nebo chloroform, a sirouhlík. Jako směsi rozpouštědel mohou být použity směsi jednoho nebo několika alkoholů s jedním nebo několika výše uvedenými rozpouštědly.

V případě, že R_3 znamená hydroxy-skupinu, potom je výhodné použít jako rozpouštědlo vodu.

V případě, že R_3 má jiný význam než hydroxy-skupinu, potom je výhodné použít jako rozpouštědlo směs alkoholu a vody.

V případě, že se izoluje sloučenina obecného vzorce III, potom může být tato sloučenina převedena přímo na sloučeninu obecného vzorce I zahřátím na teplotu v teplotním rozmezí od 25 °C do teploty varu pod zpětným chladičem použitého rozpouštědla. Převedení sloučeniny obecného vzorce III na sloučeninu obecného vzorce I může být rovněž provedena působením silné kyseliny, kterou je buď minerální kyselina jako kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová nebo organická kyselina jako

kyselina trifluoroctová.

Výhodné je provedení způsobu podle vynálezu v nepřítomnosti báze nebo při teplotě 20 až 40 °C. V tomto případě se sloučenina obecného vzorce III neizoluje.

Další podmínky postupu umožňujícího připravit sloučeninu obecného vzorce I z výchozího produktu obecného vzorce II jsou popsány autory A.C.Davis-em a A.J.Levy-m v J.Chem.Soc., str.2419-25(1951) nebo autory K.Hofmann-em a kol. v J.AmChem.Soc.,sv.74,str,470-476(1952).

alfa-Aminoester obecného vzorce II, ve kterém R_3 znamená alkoxy-skupinu, může být získán esterifikací odpovídajících alfa-aminokyselin způsobem, který je analogický se způsobem popsaným autory M.Brenner-em a W.Huber-em v Helv.Ch.Acta(1953), sv.36, str.1109-1115.

alfa-Aminoamid obecného vzorce II, ve kterém R_3 znamená amino-skupinu, může být získán z aminoesteru působením aminaku, jak je to popsáno J.A.Garbarino-em v Ann.Chimica Ital.,sv.59, str.841-849(1969).

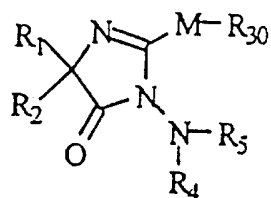
alfa-Aminokyseliny se připraví o sobě známými reakcemi.

V případě, že sloučeninou obecného vzorce II je enantiomerní aminoester, potom může být tato sloučenina získána zejména:

- diastereoselektivní aminací prochirální sloučeniny a následnou deprotekcí chirální kopule způsobem popsaným R.S.Atkinsonem a kol. v Tetrahedron, 1992,48, str.7713-30, nebo
- štěpením odpovídajícího racemátu za použití chirální sloučeniny, jak je to popsáno autory Y.Sugi a S.Mitsui v Bull.Chem.Soc.Japan,1969,str.2984-89, nebo
- esterifikací chirální aminokyseliny, jak je to popsáno D.J.Cram-em a kol. v J.Am.Chem.Soc.,1961,83,str. 2183-89.

V případě, že je sloučeninou obecného vzorce II enantiomerní aminoamid, potom může být tato sloučenina připravena buď z chirálního aminoesteru nebo štěpením odpovídajícího racemátu, jak je to popsáno H.Dahn-em a kol. v Helv.Chim.Acta, sv.53, str.1370-1378(1970).

2-Thiothiazolidin-5-ony obecného vzorce I jsou použitelné pro přípravu 2-imidazolin-2-onových fungicidů obecného vzorce IV



(IV)

ve kterém

M znamená atom kyslíku nebo atom síry,

R₃₀ znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů,

R₄ znamená atom vodíku nebo acylovou skupinu,

R₅ znamená arylovou nebo heteroarylovou skupinu zvolenou z množiny zahrnující fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, pyridinylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu, pyridazinylovou skupinu, pyrazinylovou skupinu, thienylovou skupinu, benzothiénylovou skupinu, furylovou skupinu, benzofurylovou skupinu, chinolinylovou skupinu, isochinolinylovou skupinu a methylenedioxyfenylovou skupinu, přičemž každá z těchto skupin je případně substituována 1 až 7 stejnými nebo odlišnými skupinami, výhodně 1 až 3 skupinami, zvolenými z množiny zahrnující dále definované významy obecného substituentu R₅₁, přičemž

R₅₁ znamená:

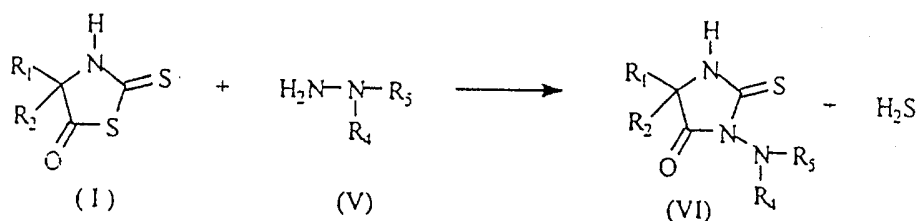
atom halogenu nebo

přímou nebo rozvětvenou alkylovou, halogenalkylo-

vou, alkoxylovou, halogenalkoxylovou, alkylthio-, halogenalkylthio- nebo alkylsulfonylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo cykloalkylovou, halogencykloalkylovou, alkenyloxy-, alkinyloxy-, alkenylthio- nebo alkynylthio-skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, nitro-skupinu nebo kyano-skupinu nebo amino-skupinu případně mono- nebo disubstituovanou alkylovou nebo acylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo alkoxykarbonylovou skupinou obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů, jakož i zemědělsky přijatelných solí těchto sloučenin a jejich stereoisomerů, zejména v případě, kdy R_1 a R_2 jsou odlišné, opticky aktivních isomerů odvozených od přítomnosti asymetrického uhlíku nesoucího R_1 a R_2 .

Nyní bude popsána příprava fungicidních sloučenin obecného vzorce IV z 2-thiothiazolidin-5-onů obecného vzorce I podle vynálezu, přičemž tento způsob přípravy je použitelný jak v úrovni přípravy racemických sloučenin, tak i v úrovni přípravy enantiomerních sloučenin.

Sloučenina obecného vzorce I se uvede v reakci se sloučeninou obecného vzorce V v rozpouštědle a při teplotě 20 až 100 °C, výhodně při teplotě 40 až 80 °C, podle následujícího reakčního schématu:



Jako rozpouštědlo mohou být použity ether, například dioxan, bipolární aprotické rozpouštědlo, zejména N-methylpyrolidin, dimethylformamid, dimethylsulfoxid nebo acetonitril, alkohol obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy a zejména methanol,

aromatické rozpouštědlo a zejména pyridin nebo monochlorbenzen.

Výhodné je provádět tuto reakci za použití katalyzátoru zvoleného z množiny zahrnující terciární amin, jako triethylamin nebo tributylamin, a organickou sůl tohoto aminu, jakou je tributylamin-acetát. Tento katalyzátor je přítomen v poměru katalyzátor/sloučenina obecného vzorce I (vyjádřeno počty molů) 0,05 : 1, výhodně 0,1 : 0,5. V tomto případě se dosáhne lepší čistoty.

Thiohydantoin obecného vzorce VI se převede na 2-imidazolin-5-on obecného vzorce IV způsobem popsáním v patentových přihláškách EP 551048, EP 599749 a EP 629616.

Vynález bude v následujících příkladech blíže objasněn, přičemž tyto příklady mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezují vlastní rozsah vynálezu, který je jednoznačně definován patentovými nároky. Struktura příkladného derivátu byla určena pomocí alespoň jedné z následujících spektroskopických technik: protonová nukleární magnetickorezonanční spektroskopie, ¹³C-nukleární magnetickorezonanční spektroskopie, infračervená spektroskopie a hmotová spektrometrie, jakož i za použití metod, které jsou obvyklé pro měření optické otáčivosti opticky aktivních sloučenin.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava (4-S)-4-methyl-4-fenyl-2-thiothiazolidin-5-onu z aminoamidu

Do baňky o obsahu 50 ml opatřené mechanickým míchadlem se zavede 3,26 g (20 mmolů) (2-S)-2-amino-2-fenylpropionamidu, 6 ml (100 mmolů) sirouhlíku a 4 ml acetonitrilu. Tato heterogenní směs se míchá po dobu 20 hodin při teplotě 20 °C. Po

oddestilování nezreagovaného sirouhlíku a acetonitrilu za vakua se po přečistění a filtraci získá 3,70 g (4-S)-4-methyl-4-fenyl-2-thiothiazolidin-5-onu ve formě bílého pevného produktu tajícího při teplotě 104 °C, což odpovídá výtěžku 83 %.

Příklad 2

Příprava (4-S)-4-methyl-4-fenyl-2-thiothiazolidin-5-onu z aminoesteru

Do zkumavky o obsahu 25 ml opatřené magnetickým míchadlem se zavedou 2 g (11,1 mmolů) (2-S)-methyl-2-amino-2-fenylpropionátu, 15 ml tetrahydrofuranu, 1,82 ml (13 mmolů) triethylaminu a 0,78 ml (13 mmolů) sirouhlíku. Po hermetickém uzavření se obsah zkumavky ohřeje na teplotu 45 °C a homogenní směs se potom udržuje na této teplotě po dobu 4 hodin. Po ochlazení a přečistění se získají 2 g (4-S)-4-methyl-4-fenyl-2-thiothiazolidin-5-onu ve formě bílého prášku, což odpovídá výtěžku 80 %.

Příklad 3

Příprava (4-S)-4-methyl-4-fenyl-1-fenylamino-2-thiohydantoinu

Do baňky o obsahu 25 ml opatřené magnetickým míchadlem se zavede 893 mg (4 mmoly) (4-S)-4-methyl-4-fenyl-2-thiothiazolidin-5-onu, 8 ml acetonitrilu a 100 mikrolitrů (0,4 mmolu) tributylaminu. Směs se zahřeje na teplotu 70 °C, načež se přilije v průběhu 2 hodin roztok 520 mg (4,8 mmolu) fenylhydrazinu v 4,5 ml acetonitrilu. Reakční směs se potom zahřívá po dobu 6 hodin na teplotu 80 °C. Po ochlazení se acetonitril odstraní destilací za sníženého tlaku. Po přečistění se získá 975 mg (4-S)-4-methyl-4-fenyl-1-fenylamino-2-thiohydantoinu ve formě bílého pevného produktu tajícího při teplotě 167 °C, jehož čistota, měřená vysoko výkonnou kapalinovou chromatografií, činí 100 %, což odpovídá výtěžku 82 %.

Příklad 4

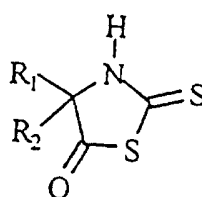
Příprava (4-S)-4-methyl-4-fenyl-2-thiothiazolidin-5-onu z
kyseliny (2S)-2-amino-2-fenylpropionové

Do baňky o obsahu 50 ml opatřené magnetickým míchadlem se postupně zavede 11 g (10^{-2} molu) kyseliny (2S)-2-amino-2-fenylpropionové (ve formě pevné směsi aminokyseliny v NaCl obsahující 15 % hmotnosti aminokyseliny), 10 ml N-methylpyrrolidinu, 0,8 g ($2 \cdot 10^{-2}$ molu) pecičkového NaOH a potom 1,8 ml ($3 \cdot 10^{-2}$) sirouhlíku. Po hermetickém uzavření baňky se reakční směs zahřívá za míchání na teplotu 60°C po dobu 5 hodin. Po ochlazení se k reakční směsi přidá 50 ml vody a potom ještě 5,4 ml koncentrované kyseliny sírové. Potom se organická fáze extrahuje, promyje, vysuší a zahustí. Získá se (4-S)-4-methyl-4-fenyl-2-thiothiazolidin-5-on ve výtěžku 84 %.

20.01.99

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. 2-Thiothiazolidin-5-onová sloučenina



(I)

ve kterém

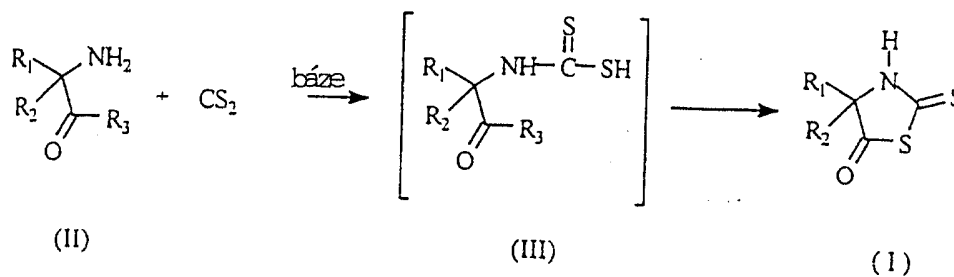
- R_1 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy nebo fenylovou skupinu,
- R_2 znamená arylovou skupinu zvolenou z množiny zahrnující fenylovou nebo pyridylovou skupinu, případně substituovanou 1 až 3 substituenty zvolenými z množiny zahrnující atom halogenu, nitro-skupinu, kyano-skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy a alkoxy-skupinu obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy,
- jakož i její soli a odpovídající stereoisomery a zejména v případě, kdy jsou R_1 a R_2 odlišné, optické isomery odvozené od přítomnosti asymetrického uhlíku nesoícího R_1 a R_2 , s výjimkou 4-ethyl-4-fenyl-2-thiothiazolidin-5-onu.

2. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy a R_2 znamená fenylovou skupinu případně substituovanou atomem halogenu.

3. Sloučenina podle některého z nároků 1 nebo 2 obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená methylovou skupinu a R_2 znamená fenylovou skupinu.

4. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 3 obecného vzorce I, kterou je enantiomer vztahující se k asymetrickému uhlíku nesoucím R_1 a R_2 .

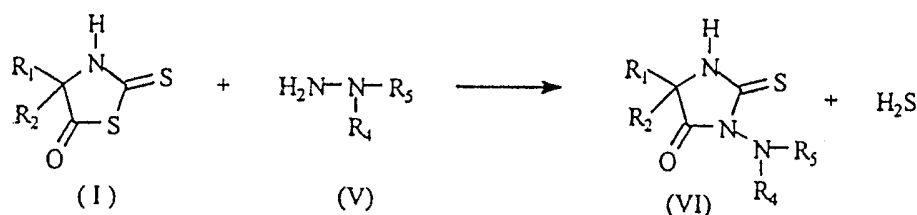
5. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 4, v y z n a č e n ý t í m , že se sloučenina obecného vzorce II uvede v reakci se sirouhlíkem v rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel, případně v přítomnosti báze, při teplotě 0 až 50 °C podle reakčního schématu



ve kterém R_3 znamená amino-skupinu, hydroxy-skupinu , pří-
mou nebo rozvětvenou alkoxy-skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových
atomů, výhodně 1 až 3 uhlíkové atomy, nebo benzyloxy-skupinu,
případně substituovanou atomem halogenu.

6. Způsob podle nároku 5, v y z n a č e n ý t í m , že
se provede v nepřítomnosti báze nebo při teplotě 20 až 40 °C.

7. Způsob konverze sloučeniny obecného vzorce I podle ně-
kterého z nároků 1 až 4, v y z n a č e n ý t í m , že se slou-
čenina obecného vzorce I uvede v reakci se sloučeninou obecné-
ho vzorce V v rozpouštědle a při teplotě 20 až 100 °C, výhodně
při teplotě 40 až 80 °C, podle reakčního schématu



ve kterém

R_4 znamená atom vodíku nebo acylovou skupinu,

R_5 znamená arylovou nebo heteroarylovou skupinu zvolenou z množiny zahrnující fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, pyridinylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu, pyridazinylovou skupinu, pyrazinylovou skupinu, thienylovou skupinu, benzothiénylovou skupinu, furylovou skupinu, benzofurylovou skupinu, chinolinylovou skupinu, isochinolinylovou skupinu a methylendioxyfenylovou skupinu, přičemž každá z těchto skupin je případně substituována 1 až 7 stejnými nebo odlišnými skupinami, výhodně 1 až 3 skupinami, zvolenými z množiny zahrnující dále definované významy obecného substituentu R_{51} , přičemž

R_{51} znamená:

atom halogenu nebo

přímou nebo rozvětvenou alkylovou, halogenalkylovou, alkoxylovou, halogenalkoxylovou, alkylthio-, halogenalkylthio- nebo alkylsulfonylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo cykloalkylovou, halogencykloalkylovou, alkenyloxy-, alkinyloxy-, alkenylthio- nebo alkinylthio-skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, nitro-skupinu nebo kyano-skupinu nebo amino-skupinu případně mono- nebo disubstituovanou alkylovou nebo acylovou skupinou obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo alkoxykarbonylovou skupinou obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů.

8. Způsob konverze podle nároku 7, v y z n a č e n ý t í m, že se provede v přítomnosti katalyzátoru zvoleného z množiny zahrnující terciární amin, jako triethylamin nebo tributylamin, a organickou sůl tohoto aminu, jakou je tributylamin-acetát, přičemž katalyzátor je přítomen v množství odpovídajícím poměru katalyzátor/sloučenina obecného vzorce I pohybujícímu se od 0,05 do 1, výhodně od 0,1 do 0,5.

Zastupuje :