



(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: **96-01614**

(22) Data de depozit: **07.12.1994**

(30) Prioritate: **21.03.1994 KR 94-5658;**

(41) Data publicării cererii:
BOPI nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
29.05.1998 BOPI nr. **5/1998**

(45) Data eliberării și publicării brevetului:
BOPI nr.

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(62) Divizată din cererea:
Nr. **94-01960**

(86) Cerere internațională PCT:
Nr.

(87) Publicare internațională:
Nr.

(56) Documente din stadiul tehnicii:
EP 0397511; 0449515

(71) Solicitant: **LUCKY LTD., SEOUL, KR;**

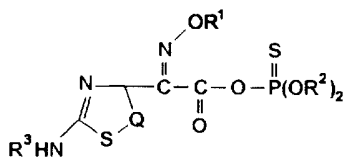
(73) Titular: **LUCKY LTD., SEOUL, KR;**

(72) Inventatori: **KIM SUNG KYUM, DAEJEON, KR; KIM SEONG NYEON, DAEJEON, KR; KIM WOO HYUN, DAEJON, KR;**

(74) Mandatar: **A.G.V. - AGENȚIE DE PROPRIETATE INDUSTRIALĂ S.R.L. BUCUREȘTI**

(54) **DERIVAȚI TIOFOSFAT AI ACIDULUI TIA(DIA)ZOLACETIC ȘI
PROCEDU PENTRU PREPARAREA ACESTORA**

(57) **Rezumat:** Invenția se referă la derivați ai acidului tia(dia)zolacetic cu formula generală I:



în care R¹ reprezintă hidrogen, alchil cu 1...4 atomi

de carbon, sau -C(R^a)(R^b)COOR^c în care R^a și R^b sunt identici sau diferiți și reprezintă hidrogen sau alchil cu 1...4 atomi de carbon, sau R^a și R^b, împreună cu atomul de carbon de care sunt legați, formează o grupă cicloalchil cu 3...7 membri, iar R^c este hidrogen sau o grupă protectoare a carboxilului, R² reprezintă o grupă alchil cu

1...4 atomi de carbon sau fenil, sau, împreună cu atomul de oxigen sau de fosfor de care este legat, formează un inel heterociclic cu 5 sau 6 membri, R³ reprezintă hidrogen sau o grupă protectoare a grupei amino, iar Q reprezintă N sau CH. Invenția se referă, de asemenea, la un procedeu de preparare a acestor derivați, pornind de la acidul acetic corespunzător, care are substituenții R¹ și R², care se tratează cu un clortiofosfat ce are substituentul R², reacția având loc într-un solvent, în prezența unei baze și a unui catalizator, la o temperatură cuprinsă între -40 și 60°C. Derivații cu formula generală I sunt reactivi pentru acilări, folosiți, în special, la acilarea cefalosporinelor.

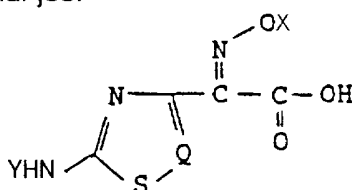
Revendicări: 9

RO 113245 B1



Prezenta invenție se referă la derivați reactivi tiofosfat ai acidului tia(dia)zolic, care sunt utilizați în sinteze organice, în special la prepararea de antibiotice din clasa cefalosporinelor, precum și la un procedeu pentru prepararea acestora.

Se cunosc numeroși derivați ai acidului tiazolacetic sau tiadiazolacetic, printre care și cei cu formula generală A de mai jos:

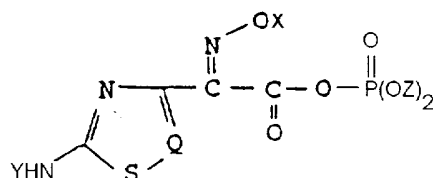


(A)

în care X reprezintă hidrogen, alchil cu 1...4 atomi de carbon, sau o grupă -C(R^a)(R^b)COOR^c în care R^a și R^b sunt identici sau diferiți unul de altul și reprezintă hidrogen, alchil cu 1...4 atomi de carbon, sau R^a și R^b împreună cu atomul de carbon de care sunt legați formează o grupă cicloalchil cu 3...7 membri, iar R^c este hidrogen sau o grupă protectoare a carboxilului, Y reprezintă hidrogen sau o grupă protectoare a grupei amino și Q reprezintă N sau CH. Aceștia se transformă în derivați reactivi ai lor, pentru a fi utilizați în sinteze organice. Ca derivați reactivi ai compuşilor cu formula generală (A) de mai sus sunt binecunoscuți următorii: clorurile acide, esterii reactivi, amidele reactive, anhidridele acide mixte și alții similari. Înșă, derivatul reactiv sub formă de clorură acidă sau de anhidridă acidă mixtă se prepară în condiții de reacție stricte și în continuare este instabil, astfel că ar putea fi folosit *in situ* pentru reacții de acilare, fără a fi izolat. Acesta este principalul motiv al formării coprodușilor la reacțiile de acilare. Esterul reactiv și amida reactivă obținuți din compuşii cu formula generală (A) de mai sus au de asemenea dezavantaje prin faptul că se prepară cu randamente mici, reactivitatea lor este foarte scăzută și deci necesită timp de reacție lung, iar apoi coprodușii de reacție în cazul

folosirii lor la acilări, de exemplu un hidroxi-derivat cum este mercaptobenzotiazolul, pot fi îndepărtați cu greu.

În brevetul japonez cu nr. de publicație **57-175196**, se descrie un compus cu formula generală B:

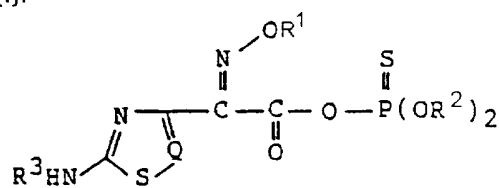


(B)

în care X, Y și Q au semnificațiile din formula generală (A) de mai sus, iar Z reprezintă o grupă alchil cu 1...4 atomi de carbon sau fenil, sau împreună cu atomul de oxigen sau de fosfor la care este legat formează un inel heterociclic cu 5 sau 6 membri. Acest compus este o anhidridă mixtă reactivă dar instabilă și de aceea poate afecta negativ reacțiile de acilare în care se întrebunțează, pentru că nu poate fi izolat.

Astfel, se constată necesitatea găsirii unor derivați reactivi care să nu aibă dezavantajele de mai sus; este necesară mărirea reactivității și a stabilității derivatului de acid tia(dia)zolic.

Derivații conform invenției au structura chimică din formula generală (I):



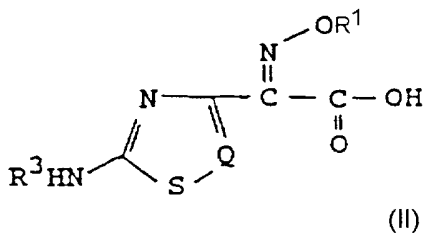
(I)

în care R¹ reprezintă hidrogen, alchil cu 1...4 atomi de carbon, sau -C(R^a)(R^b)COOR^c în care R^a și R^b din această grupă sunt identici sau diferiți unul de altul și reprezintă hidrogen sau alchil cu 1...4 atomi de carbon, sau R^a și R^b împreună cu atomul de carbon de care sunt legați formează o grupă cicloalchil cu 3...7 membri, iar R^c este hidrogen sau o grupă protectoare a carboxilului, R² reprezintă o grupă alchil cu 1...4 atomi de carbon sau fenil, sau împreună cu ato-

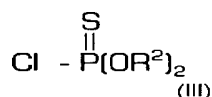
mul de oxigen sau de fosfor la care este legat formează un inel heterociclic cu 5 sau 6 membri, R³ reprezintă hidrogen sau o grupă protectoare a grupei amino, iar Q reprezintă N sau CH.

Procedeul conform invenției pentru prepararea compușilor cu formula generală I constă în aceea că un acid tia

(dia)zolacetic cu formula generală II:



în care R¹, R³ și Q au semnificații de mai sus, este supus reacției cu un derivat de clortiofosfat cu formula generală III:



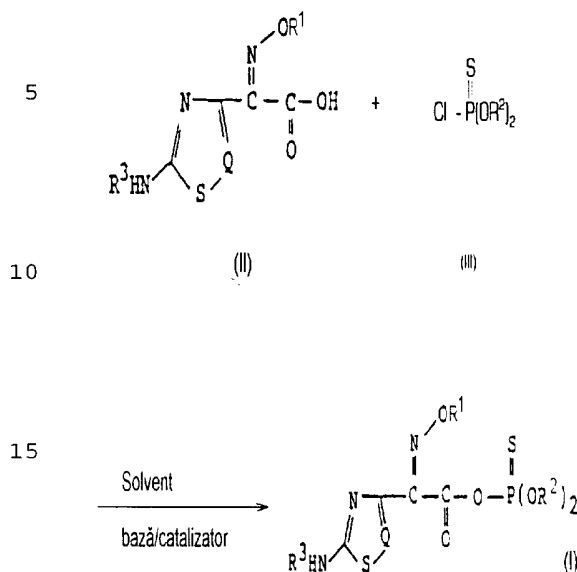
în care R² are semnificația de mai sus, reacția având loc într-un solvent, în prezența unei baze și a unui catalizator, la o temperatură de -40 până la 60°C.

În compușii cu formula generală I, conform invenției, R³ reprezintă de preferință hidrogen sau trifenilmetil, R² reprezintă de preferință o grupă metil, etil sau fenil și R¹ reprezintă de preferință hidrogen, o grupă metil, etil sau *t*-butoxicarbonilizopropil.

Compușii mai preferabili cu formula generală I, conform prezentei invenției, sunt următorii: [Z]-(2-aminotiazol-4-il)-metoxiiminoacetat de dietiltiofosforil; [Z]-(2-aminotiazol-4-il)-2-(*t*-butoxicarbonil)-izopropoxiiminoacetat de dietiltiofosforil; [Z]-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)-metoxiiminoacetat de dietiltiofosforil; [Z]-(2-aminotiazol-4-il)-etoxiiminoacetat de dietiltiofosforil; [Z]-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)-etoxiiminoacetat de dietiltiofosforil; [Z]-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)-2-(*t*-butoxicarbonil)-izopropoxi-iminoacetat de dietiltiofosforil și [Z]-(3-amino-1,2,4-tiazol-5-il)-etoxiiminoacetat de dietiltiofosforil.

Procedeul conform invenției poate

fi reprezentat prin următoarea schemă de reacție:



În schema de reacție de mai sus, o grupă amino protectoare pentru R³ reprezintă o grupă obișnuită de protejare a grupei amino, cum ar fi acil substituit sau nesubstituit, aralchil inferior substituit sau nesubstituit (de exemplu benzil, difenilmetil, trifenilmetil, 4-metoxibenzil, etc), haloalchil inferior (de exemplu triclorometil, tricloretil, etc), tetrahidropirani, feniltio substituit, alchiliden substituit, aralchiliden substituit și altele. Un acil corespunzător ca protector al grupei amino poate fi o grupă acil alifatică sau o grupă acil care are un radical aromatic sau heterociclic. Astfel de grupe acil sunt, de exemplu, alcanol inferior având 1 până la 6 atomi de carbon (de exemplu formil, acetil, etc.), alcocarbonil având 2 până la 6 atomi de carbon (de exemplu metoxicarbonil, etoxicarbonil, etc.), alcansulfonil inferior (de exemplu metansulfonil, etansulfonil, etc.) aralcoxi inferior carbonil (de exemplu benziloxicarbonil, etc.) și altele similare. Grupa acil, așa cum s-a menționat mai sus, poate conține corespunzător 1 până la 3 substituenți aleși dintre halogen, hidroxi, cian, nitro și alții. În plus, produsul de reacție al grupei amino cu silan, boran, compuși de fosfor și alții asemenea poate acționa de asemenea ca grupă protectoare.

În grupa -C(R^a)(R^b)COOR^c pentru

R¹ radicalul R^c poate fi o grupă protectoare a carboxilului; ca exemple corespunzătoare de grupe protectoare ale carboxilului sunt alchil inferior-ester (de exemplu metilester, *t*-butilester, etc.), alchenil inferior-ester (de exemplu vinilester, alilester, etc.), alcoxi inferior-alchil inferior-ester (de exemplu metoximetilic, etc.), alchil inferior-tioalchil inferior-ester (de exemplu ester metiltio-
 metilic, etc.), haloalchil inferior-ester (de exemplu ester 2,2,2-tricloretilic, etc.), aralchil substituit sau nesubstituit-ester (de exemplu ester benzilic, ester *p*-nitrobenzilic, etc.), sau sililic și alți esteri similari.

La prepararea derivatului tiofosfat reactiv cu formula generală I, conform procedurii din prezenta invenție, așa cum se arată în schema de reacție de mai sus, compusul cu formula generală III este utilizat în general, într-o cantitate de 0,5 până la 2,0 echivalenți în greutate, de preferință de 1,0 până la 1,3 echivalenți în greutate, în raport cu acidul organic cu formula generală II. În plus, reacția poate fi realizată în absența oricărui catalizator. Totuși reacția în absența catalizatorului necesită un timp îndelungat de reacție și se poate produce compuși secundari. Din contră, când reacția se efectuează în prezența unui catalizator corespunzător, ea poate să se termine într-un timp de reacție scurt, în condiții blânde, fără formarea de coproduși.

Cu toate că un catalizator corespunzător care se poate întrebuița în reacția conform schemei de mai sus cuprinde aminele terțiare, compuși cuaternari de amoniu sau de fosfoniu și alții similari, catalizatorul care are proprietățile optime trebuie să fie ales în orice caz, pentru că viteza de reacție poate varia pentru fiecare acid organic cu formula generală II ce se utilizează, fiind în funcție de felul și cantitatea catalizatorului și altele. Ca exemple de catalizatori amine terțiare pot fi 2,4-dimetil-2,4-diazapentanul, 2,5-dimetil-2,5-diazahexanul, N,N,N',N'-tetrametil-1,2-diaminociclohexanul, 1,4-dimetil-1,4-dia-

zaciclohexanul, 2,7-dimetil-2,7-diaza-4-octanul, 1,4-diazabicyclo/2,2,2/octanul, 2,6-dimetil-2,6-diazaheptanul, 2,9-dimetil-2,9-diazadecanul, 2,5,8,11-tetrametil-2,5,8,11-tetraazadodecanul și alții. Ca exemple corespunzătoare de compuși cuaternari de amoniu, sunt bromura de *tetra-n*-butilamoniu, bromura de cetil-trimetilamoniu, iodura de *tetra-n*-butilamoniu, clorura de metil-tri(C₈-C₁₀) alchilamoniu, clorura de metil-tri-2-metil-fenilamoniu și altele. De asemenea, în calitate de compus de fosfoniu se preferă utilizarea bromurii de *tetra-n*-butilfosfoniu. Catalizatorul este utilizat în general în proporție de 0,1 până la 50 %, de preferință 0,5 până la 5 %, calculat față de cantitatea molară în raport cu acidul organic cu formula generală II.

Ca solvent în procedeul, conform invenției, prezentat în schema de reacție de mai sus, se poate utiliza un solvent organic polar sau nepolar, cum ar fi diclorometanul, diclorețanul, cloroformul, tetraclorura de carbon, toluenul, xilenul, acetonitrilul, acetatul de etil, dioxanul, tetrahidrofuranul, acetona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida și alții. Un amestec de solvenți, format din doi sau mai mulți solvenți aleși dintre cei menționați mai sus, poate fi de asemenea folosit cu scopul de a asigura reactivitatea optimă și cel mai ridicat randament în produsul de reacție.

Ca bază corespunzătoare care se poate utiliza în procedeul, conform invenției, redat în schema de reacție de mai sus, poate fi o bază anorganică, de exemplu carbonații sau carbonații acizi ai metalelor alcalino-pământoase, cum sunt carbonatul acid de sodiu, carbonatul de sodiu, carbonatul acid de potasiu, carbonatul de potasiu și alții, precum și o bază organică, de exemplu amine terțiare cum sunt trietilendiamina, *tri-n*-butil-amina, diizopropiletilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, etc. Cel mai preferabil se utilizează diizopropiletilamina sau *tri-n*-butilamina.

Temperatura de reacție în procedeul conform invenției poate să fie variată în intervalul -40 până la 60°C, de

preferință de la -15 până la 25°C. În mod special, atunci când temperatura de reacție este adusă la 0°C până la 20°C, reacția poate fi terminată în intervalul de 1 până la 3 h pentru a obține ușor compusul dorit cu formula generală I în condiții blânde.

Derivații tiofosfat ai acidului organic reactiv, conform invenției, având formula generală I, au o proprietate fizico-chimică unică. În mod specific, acești derivați cu formula generală I au o bună solubilitate într-un solvent organic polar sau nepolar și de asemenea au o bună stabilitate, astfel că nu pot fi descompuși în acidul organic cu formula generală II din care au fost preparați chiar și atunci când acești derivați tiofosfat reactivi, dizolvați într-un asemenea solvent, sunt spălați cu apă acidă, bazică sau neutră. Mai mult decât atât, când derivații tiofosfat reactivi, conform prezentei invenții, se utilizează într-o reacție de acilare a unei grupe amino, de exemplu o grupă amino a nucleului β -lactamic, această reacție poate fi efectuată ușor chiar în condiții blânde și derivatul de acid tiofosforic obținut drept coprodus este prezent în stratul apos în stare dizolvată și de aceea poate fi îndepărtat ușor.

De asemenea, compușii cu formula generală I pot fi utilizați într-o reacție de acilare după ce grupa R^3 este protejată cu o grupă amino-protectoare, totuși reacția de acilare poate fi efectuată și cu compusul cu formula generală I care nu are grupa amino protejată, fără nici o restricție.

Derivații, conform invenției, prezintă avantaje prin faptul că, în primul rând, extind gama compușilor reactivi care se pot folosi în reacții de acilare și în al doilea rând, față de cei cunoscuți, sunt stabili și pot fi izolați, sunt solubili în solvenți organici, polari și nepolari, proprietăți avantajoase în procedeele de acilare pentru că conduc la produși puri și cu randamente ridicate.

Se dau, în continuare, exemple de realizare a invenției, care au scop ilustrativ și nu limitează în nici un fel sfera ei

de protecție.

Exemplul 1. Sinteza *(Z)*-(2-amino-tiazol-4-il)-metoxiimino-acetatului de dietiltiofosforil. Se suspendă 20,1 g acid *(Z)*-(2-aminotiazol-4-il)-metoxiimino-acetic, 24,10 g *tri-n*-butilamină și 0,11 g 1,4-diazabicyclo/2,2,2/octan în 200 ml diclormetan uscat și apoi la suspensie se adaugă în picături 24,52 g dietilclortiofosfat timp de 20 min, în timp ce se menține amestecul de reacție la 0 până la 5°C într-o baie de răcire sub atmosferă de azot. Amestecul de reacție se agită timp de încă 2 h. După ce reacția s-a terminat, se adaugă 300 ml apă distilată la soluția de reacție și apoi amestecul se agită timp de 5 min. Stratul organic se separă, se spală succesiv cu soluție apoasă 5 % de bicarbonat de sodiu (300 ml) și alți 300 ml soluție salină saturată, se usucă pe sulfat de magneziu, se filtrează și apoi se concentrează sub presiune redusă. La soluția concentrată, se adaugă 400 ml *n*-hexan pentru a se solidifica produsul, care apoi este filtrat, spălat cu 100 ml *n*-hexan și uscat pentru a se obține 33,2 g (randament 94,0 %) compus din titlu sub formă de solid galben pal, cu punct de topire 87 până la 88°C. RMN (δ , $CDCl_3$): 1,38(t,6H), 4,05 (s,3H), 4,31(m,4H), 5,49(bs,2H), 6,87 (s,1H).

Exemplul 2. Sinteza *(Z)*-(2-amino-tiazol-4-il)-2-(*t*-butoxicarbonil)-izopropoxiimino-acetatului de dietiltiofosforil. Se dizolvă 32,9 g acid *(Z)*-(2-aminotiazol-4-il)-2-(*t*-butoxicarbonil)-izopropoxiimino-acetic, 22,25 g *tri-n*-butilamină și 0,11 g 1,4-diazabicyclo/2,2,2/octan în 100 ml *N,N*-dimetilacetamidă uscată și apoi la această soluție se adaugă în picături 22,63 g dietilclortiofosfat timp de 20 min, timp în care se menține soluția de reacție la 0 până la 5°C în baia de răcire. Amestecul de reacție se agită timp de încă 2 h. La soluția de reacție, se adaugă 300 ml acetat de etil și 300 ml apă distilată și apoi amestecul se agită timp de 5 min. Stratul organic se separă, se spală succesiv cu 300 ml soluție apoasă 5% de bicarbonat de

sodiu și 300 ml soluție salină saturată, se usucă cu sulfat de magneziu, se filtrează și apoi se concentrează sub presiune redusă. Se adaugă 100 ml ciclohexan la soluția concentrată pentru a se solidifica produsul, care apoi este filtrat, spălat cu 50 ml ciclohexan și uscat pentru a se obține 44,26 g (randament 92 %) compus din titlu sub formă de solid alb pal, cu punct de topire 114 la 115°C.

RMN (δ , CDCl_3): 1,39(t,6H), 1,46 (s,9H), 1,50(s,6H), 4,32(m,4H), 6,74 (s,1H), 6,79(bs,2H).

Exemplul 3. *Sinteza (Z)-(2-aminotiazol-4-il)-etoxiiminoacetatului de dietiltiofosforil.* Se prepară 33,4 g (randament 90 %) compus din titlu pornind de la 21,5 g acid (Z)-(2-aminotiazol-4-il)-etoxiiminoacetic, conform procedurii descrise în exemplul 2. Punct de topire: 118 până la 119°C.

RMN (δ , CDCl_3): 1,35(m,9H), 4,32 (m,6H), 5,67(bs,2H), 6,82(s,1H).

Exemplul 4. *Sinteza (Z)-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)-etoxiiminoacetatului de dietiltiofosforil.* Se prepară 57,2 g compus din titlu pornind de la 45,7 g acid (Z)-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)-etoxiiminoacetic, conform procedurii descrise în exemplul 1. Produsul are punctul de topire 98 la 99°C.

RMN(δ , CDCl_3):1,35(m,9H),4,32(m,6H), 6,62(s,1H),7,02(bs,2H), 7,32 (m,15H).

Exemplul 5. *Sinteza (Z)-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)-metoxiiminoacetatului de dietiltiofosforil.* Se prepară 57,4 g compus din titlu, pornind de la 44,3 g acid (Z)-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)-metoxiiminoacetic, conform cu procedurii descrise în exemplul 1. Produsul are punctul de topire 101 la 103°C.

RMN (δ , CDCl_3): 1,35(m,6H), 4,02 (s,3H), 4,28(m,4H), 6,62(s,1H), 7,00 (bs,1H), 7,28(m,15H).

Exemplul 6. *Sinteza (Z)-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)-2-(t-butoxicarbonil)izopropoxiiminoacetatului de dietiltiofosforil.* Se prepară 68,46 g compus din titlu, pornind de la 57,1 g acid (Z)-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)-2-(butoxi-

carbonil)izopropoxiiminoacetic, conform procedurii descrise în exemplul 1. Produsul are punctul de topire 102 la 103°C. RMN(δ , CDCl_3): 1,33(t,6H), 1,41 (s,3H), 1,52(s,6H), 4,30(m,4H), 6,63 (s,1H), 6,80(bs,1H), 7,25(m,15H).

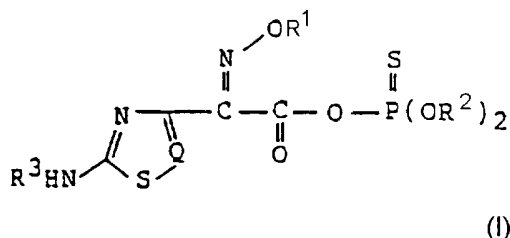
Exemplul 7. *Sinteza (Z)-(3-amino-1,2,4-tiadiazol-5-il)-etoxiiminoacetatului de dietiltiofosforil.* Se prepară 33 g compus din titlu, pornind de la 21,6 g acid (Z)-(3-amino-1,2,4-tiadiazol-5-il)-etoxiiminoacetic, conform procedurii descrise în exemplul 1. Produsul are punctul de topire 132 până la 133°C.

RMN (δ , CDCl_3): 1,37(m,9H), 4,36 (m,6H), 6,49(bs,2H).

Folosind procedeul de preparare prezentat în exemplele de mai sus, se prepară oricare din compușii, conform invenției, reprezentați prin formula generală I.

Revendicări

1. Derivați tiofosfat ai acidului tia(dia)zolacetic, **caracterizați prin aceea că**, au structura chimică din formula generală (I):



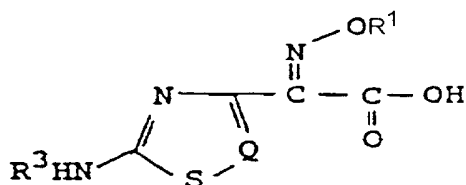
în care R^1 reprezintă hidrogen, alchil cu 1...4 atomi de carbon, sau $-\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)\text{COOR}^c$ în care R^a și R^b din această grupă sunt identici sau diferiți unul de altul și reprezintă hidrogen sau alchil cu 1...4 atomi de carbon, sau R^a și R^b împreună cu atomul de carbon de care sunt legați formează o grupă cicloalchil cu 3...7 membri, iar R^c este hidrogen sau o grupă protectoare a carboxilului, R^2 reprezintă o grupă alchil cu 1...4 atomi de carbon sau fenil, sau împreună cu atomul de oxigen sau de fosfor la care este legat formează un inel heterociclic cu 5 sau 6 membri, R^3 reprezintă hidrogen sau o grupă protectoare a grupei

amino, iar Q reprezintă N sau CH.

2. Derivați, conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că**, R¹ reprezintă hidrogen, o grupă metil, etil sau *t*-butoxicarbonilizopropil, R² reprezintă o grupă metil, etil sau fenil și R³ reprezintă de preferință hidrogen sau trifenilmetil.

3. Derivați, conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că** sunt compuși aleși din: (Z)-(2-aminotiazol-4-il)-metoxiiminoacetat de dietilfosforil; (Z)-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)-metoxiiminoacetat de dietilfosforil; (Z)-(2-aminotiazol-4-il)-2-(*t*-butoxicarbonil)-izopropoxiiminoacetat de dietilfosforil; (Z)-(2-aminotiazol-4-il)-etoxiiminoacetat de dietilfosforil; (Z)-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)-etoxiiminoacetat de dietilfosforil; (Z)-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)-2-(*t*-butoxicarbonil)-izopropoxiiminoacetat de dietilfosforil și (Z)-(3-amino-1,2,4-tiadiazol-5-il)-etoxiiminoacetat de dietilfosforil.

4. Procedeu pentru prepararea derivaților cu formula generală I, **caracterizat prin aceea că**, un derivat de acid tia(dia)zolacetic cu formula generală II:



(II)

în care R¹, R³ și Q au semnificațiile de mai sus, este supus reacției cu un derivat de clortiofosfat cu formula generală III:



Președintele comisiei de examinare: **ing. Marin Elena**

Examinator: **ing. Lapteș Elvine**

în care R² are semnificația de mai sus, reacția având loc într-un solvent, în prezența unei baze și a unui catalizator, la o temperatură de -40 până la 60°C.

5. Procedeu, conform revendicării 4, **caracterizat prin aceea că**, solventul este un singur solvent ales din grupul constituit din diclormetan, dicloretan, cloroform, tetraclorură de carbon, toluen, xilen, acetonitril, acetat de etil, dioxan, tetrahidrofuran, acetonă, N,N-dimetilformamidă, N,N-dimetilacetamidă, sau este un amestec constituit din doi sau mai mulți solvenți aleși dintre aceștia.

6. Procedeu, conform revendicării 4, **caracterizat prin aceea că**, baza este aleasă din grupul constituit din carbonat de sodiu, carbonat de potasiu, carbonat de potasiu, trietilendiamină, *tri*-(*n*-butil)-amină, diizopropiletilamină.

7. Procedeu, conform revendicării 4, **caracterizat prin aceea că**, catalizatorul este ales dintre amine terțiare, compuși cuaternari de amoniu sau de fosfoniu.

8. Procedeu, conform revendicărilor 4 și 7, **caracterizat prin aceea că**, catalizatorul este 1,4-diazabicyclo/2,2,2/octan, bromură de *tetra-n*-butilfosfoniu, bromură de *tetra-n*-butilfosfoniu,

9. Procedeu, conform revendicărilor 4, 7 și 8, **caracterizat prin aceea că**, catalizatorul se utilizează într-o cantitate de 0,1 până la 50 % din cantitatea molară, raportat la acidul organic cu formula generală II.

