

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

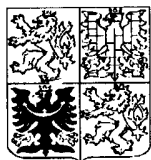
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **02. 01. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **03.01.96,**
02.05.96, 26.07.96

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/1, 96/1112, 96/1874**

(33) Země priority: **CH, CH, CH**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 07. 98**
(Věstník č. 7/98)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 C	249/08
C 07 C	251/48
C 07 C	251/52
C 07 C	209/68
C 07 C	211/27
C 07 C	251/60

(71) Přihlašovatel:

NOVARTIS AG, Basle, CH;

(72) Původce:

Assercq Jean Marie Dr., Monthey, CH;
Schneider Hans Dieter Dr., Weil am Rhein,
DE;

Pfiffner Albert, Bülach, CH;
Pfaff Werner, Sisseln, CH;

(74) Zástupce:

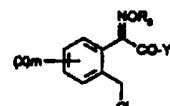
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7,
17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

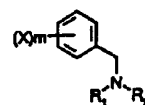
**Způsob přípravy derivátů kyseliny o-
chlormethylfenylglyoxylové**

(57) Anotace:

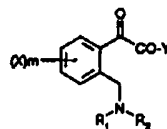
Je popsán způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, spočívající v tom, že se a/ sloučenina obecného vzorce II uvede v reakci s organolithnou sloučeninou obecného vzorce III Li-R₇, načež se b/ získaný lithný komplex uvede v reakci se sloučeninou obecného vzorce IV Y₁-CO-CO-Y₁ za vzniku sloučeniny obecného vzorce V a tato sloučenina se c/ v následujícím nebo opačném pořadí d/ oximuje O-methylhydroxylaminem nebo oximuje hydroxylaminem a potom metyluje nebo fluormetyluje a/nebo difluormetyluje a e/ uvede v reakci s esterem kyseliny chlormravenčí, přičemž X, m, Y, R₁ až R₃ a R₇ mají významy, uvedené v popisné části. Sloučeniny obecných vzorců I, V, VII, IXb, IXc, kde jednotlivé substituenty a symboly mají význam, uvedený v popisné části.



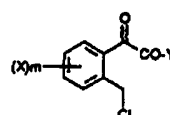
(I)



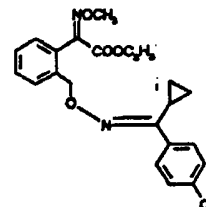
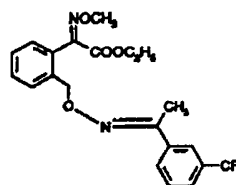
(II)



(V)



(VII),



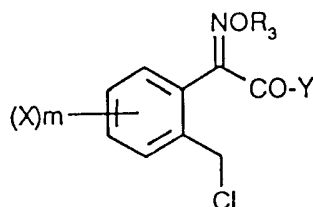
Způsob přípravy derivátů kyseliny o-chlormethylfenylglyoxylové

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy derivátů kyseliny o-chlormethylfenylglyoxylové.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I



(I)

ve kterém

X znamená skupinu, která je inertní k reakcím,

m znamená 0 až 4,

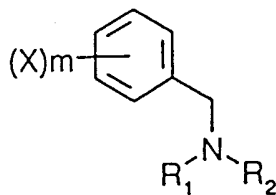
R_3 znamená atom vodíku, CH_3 , CH_2F nebo CHF_2 ,

Y znamená skupinu OR_4 , $N(R_5)_2$ nebo $N(CH_3)OCH_3$,

R_4 a R_5 každý nezávisle jeden na druhém znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů nebo $(R_5)_2$ společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R_5 vázány, tvoří 5- nebo 6-členný nesubstituovaný nebo substituovaný kruh,

jehož podstata spočívá v tom, že se

a) sloučenina obecného vzorce II



(II)

ve kterém

X a m mají významy definované pro obecný vzorec I a

R_1 a R_2 každý nezávisle jeden na druhém znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkenylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkoxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů nebo R_1 a R_2 společně s atomem dusíku tvoří nesubstituovaný nebo substituovaný 6- nebo 7-členný kruh, který může obsahovat kromě uvedeného atomu dusíku ještě další atom dusíku,

uvede v reakci s organolithnou sloučeninou obecného vzorce III



ve kterém R_7 znamená organickou aniontovou skupinu, načež se

b) získaný lithný komplex uvede v reakci se sloučeninou obecného vzorce IV



ve kterém

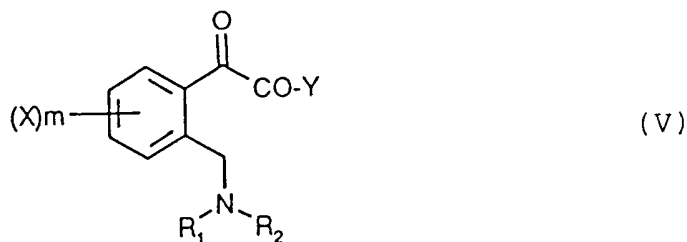
každý ze substituentů Y_1 , které mohou být stejné nebo odlišné, znamená skupinu OR_4 , $\text{N(R}_6)_2$ nebo $\text{N(CH}_3)_2\text{OCH}_3$ nebo imidazolovou skupinu nebo atom halogenu,

R_4 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů,

R_6 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů nebo

$(R_6)_2$ společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R_6 vázány, tvoří 5- nebo 6-členný nesubstituovaný nebo substituovaný kruh,

a potom v případě, že Y_1 znamená imidazolovou skupinu nebo atom halogenu, se tento substituent nahradí substituentem Y, který má význam definovaný pro obecný vzorec I, za vzniku sloučeniny obecného vzorce V



a

- c) tato sloučenina v následujícím nebo obráceném pořadí se
- c1) oximuje působením O-methylhydroxylaminu nebo oximuje působením hydroxylaminu a potom methyluje, fluormethyluje nebo difluormethyluje a
 - c2) uvede v reakci s esterem kyseliny chlormravenčí.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou důležitými meziprodukty při přípravě mikrobicidně účinných látek ze skupiny esterů kyseliny methoximinofenylglyoxylové, jak je to například popsáno v patentových dokumentech EP 254 426, WO 95/18789 a WO 95/21153.

Pokud není výslovně uvedeno jinak, mají výše uvedené výrazy následující významy.

Skupina X může být zvolena podle potřeby libovolně s jedinou výhradou, spočívající v tom, že tato skupina bude inertní vůči použitým reakčním podmínkám, přičemž touto skupinou může být například alkylová skupina, alkenylová skupina, fenyllová skupina, benzylová skupina, nitro-skupina nebo alkoxy-skupina. m výhodně znamená 0.

V závislosti na počtu uhlíkových atomů jsou alkylové skupiny přímými nebo rozvětvenými alkylovými skupinami, kterými jsou například methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, isopropylová skupina, n-butylová skupina, sek.butylová skupina, isobutylová skupina, terc.butylová skupina, sek.amylová skupina, 1-hexylová skupina nebo 3-hexylová skupina.

Pod pojmem alkenylová skupina je třeba rozumět přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinu, jakou je například allylová skupina, metallylová skupina, 1-methylvinylová skupina

nebo but-2-en-1-yllová skupina. Výhodnými alkenylovými skupinami jsou alkenylové skupiny, jejichž řetězec obsahuje 3 nebo 4 uhlíkové atomy.

Atom halogenu znamená atom fluoru, atom bromu, atom chloru nebo atom jodu, přičemž výhodnými halogenovými atomy jsou atom fluoru, atom chloru nebo atom bromu.

Halogenalkylová skupina může obsahovat stejné nebo různé halogenové atomy, přičemž halogenalkylovou skupinou může například být fluormethylová skupina, difluormethylová skupina, difluorchlormethylová skupina, trifluormethylová skupina, chlormethylová skupina, dichlormethylová skupina, trichlormethylová skupina, 2,2,2-trifluorethylová skupina, 2-fluorethylová skupina, 2-chlorethylová skupina, 2,2,2-trichlorethylová skupina a 3,3,3-trifluorpropylová skupina.

Alkoxy-skupinou je například methoxy-skupina, ethoxy-skupina, propyloxy-skupina, isopropyloxy-skupina, n-butyloxy-skupina, isobutyloxy-skupina, sek.butyloxy-skupina a terc.butyloxy-skupina, výhodně methoxy-skupina a ethoxy-skupina.

Cykloalkylovou skupinou je cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina nebo cyklohexylová skupina.

Z Organic Reactions, 26, str.1 a následující (1979) je známo, že terc.benzylaminy mohou být lithiovány v ortho-poloze organolithnou sloučeninou a potom mohou být substituovány v poloze ortho elektrofilním substituentem. Tato citace však neuvádí jako elektrofilní substituenty substituenty odvozené od kyseliny oxalové.

Kromě toho v patentovém dokumentu EP-A-178826 se na stranách 48 až 75 v obecných pojmech uvádí, že fenyllithiové sloučeniny mohou být uvedeny v reakci s estery kyseliny oxalové za vzniku esterů kyseliny fenylglyoxylové. Avšak v příkladech není připravena žádná fenyllithná sloučenina substituovaná v poloze ortho amino-skupinou. Kromě toho se pro metalaci použije

směs butyllithia a terc.butoxidu draselného.

Nyní bylo nově zjištěno, že benzylaminy obecného vzorce II mohou být uvedeny v reakci s organolithnou sloučeninou a potom s derivátem kyseliny oxalové obecného vzorce V za vzniku esterů kyseliny fenylglyoxylové obecného vzorce V.

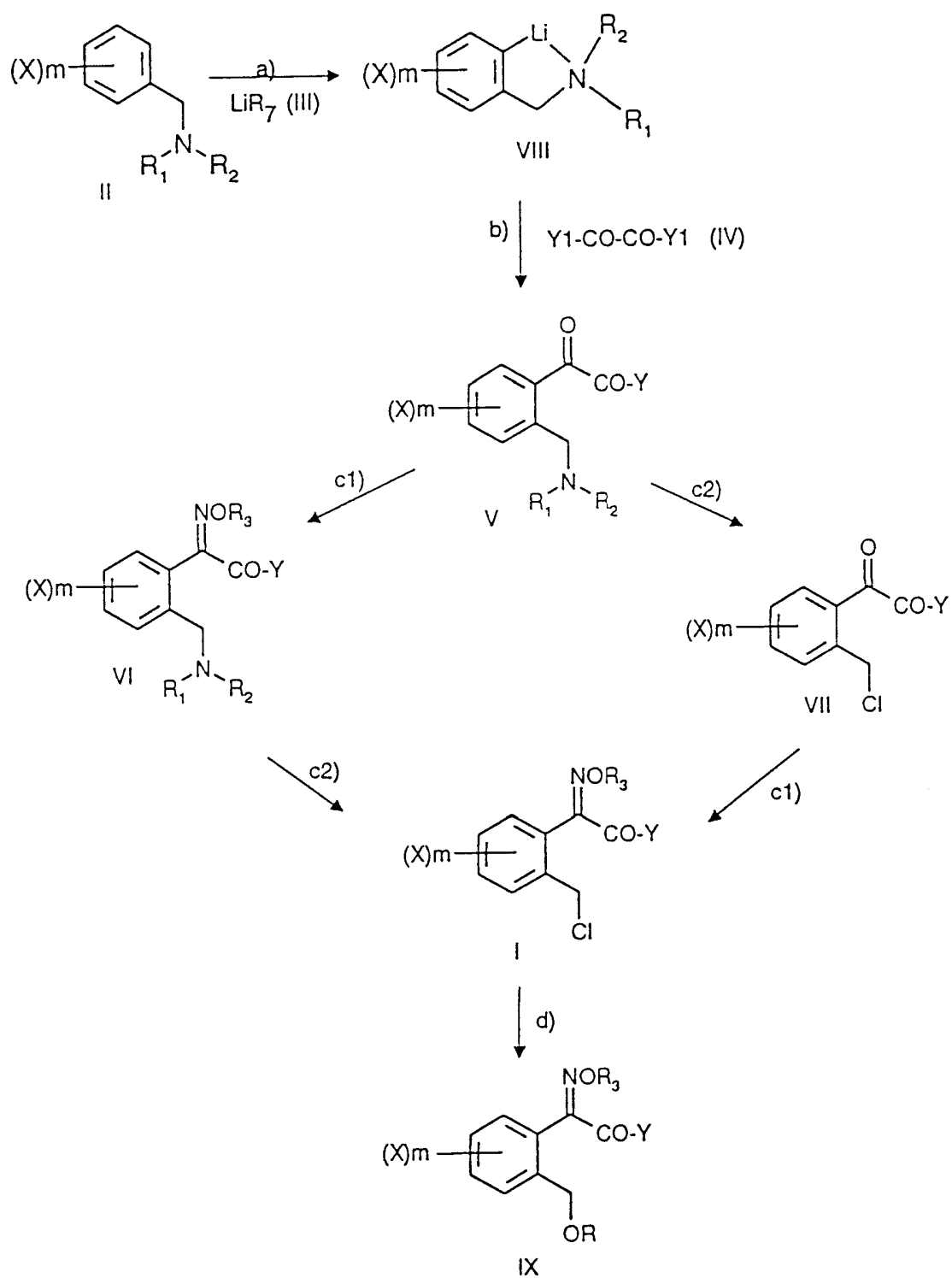
Dále je známo, že terc.benzylaminy mohou být konvertovány na odpovídající benzylchloridy pomocí esteru kyseliny chlormravenčí. Tak například podle Indian Journal of Chemistry, sv.31B, str.626(1992) se o-hydroxybenzyl-diethylamin uvede v reakci s ethylesterem kyseliny chlormravenčí za vzniku odpovídajícího benzylchloridu.

Nyní bylo nově zjištěno, že analogická reakce může být provedena v dobrém výtěžku rovněž za použití benzylaminů, které nesou v ortho poloze 1,2-dioxo- nebo 1-ketoximino-2-oxo-skupinu, přičemž tato skupina zůstává v molekule zachována, což je překvapující vzhledem k reaktivitě této skupiny.

Způsob podle vynálezu poskytuje nový způsob syntézy mikrobicidně účinných látek ze skupiny esterů kyseliny methoximino-fenylglyoxylové obecného vzorce IX, které jsou například popsány v patentových dokumentech EP 254 426, WO 95/187789 a WO 95/21153, přičemž tento nový způsob se odlišuje od dosavadních způsobů snadnou dostupností výchozích látek, dobrými výtěžky v jednotlivých reakčních stupních a dobrou technickou proveditelností jednotlivých reakčních stupňů.

Tento nový způsob může být ilustrován následujícím reakčním schématem 1.

Reakční schema 1



Jednotlivé reakční stupně jsou výhodně prováděny následujícím způsobem:

Reakční stupeň a)

Reakční teplota se pohybuje mezi 0 a 120 °C, přičemž výhodně se tato reakční teplota pohybuje od teploty 20 °C do teploty varu rozpouštědla. Organolithnou sloučeninou obecného vzorce III je butyllithium, sek.butyllithium, hexyllithium, lithiumdiisopropylamid (LDA), lithiumhexamethyldisilazid nebo lithiumtetramethylpiperidid (LTMP). Výhodnou organolithnou sloučeninou je butyllithium. Výhodně se použije 0,5 až 1,5 mol.ekvivalentů organolithné sloučeniny, vztaženo na sloučení obecného vzorce II. Výhodně se použijí jako výchozí látky sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém m znamená 0 a R₁ a R₂ znamenají alkylové skupiny obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo R₁ a R₂ společně s atomem dusíku tvoří piperidinovou skupinu.

Reakční stupeň b)

Reakční teplota se pohybuje od teploty -50 °C do teploty varu rozpouštědla, přičemž výhodně se reakční teplota pohybuje mezi -20 až 30 °C. Použije se 0,9 až 4 mol.ekvivalenty derivátu kyseliny oxalové obecného vzorce IV, vztaženo na sloučeninu obecného vzorce II. Derivát kyseliny oxalové, zejména ester, může být rovněž použit jako rozpouštědlo.

Vhodnými rozpouštědly pro reakční stupně a) a b) jsou ether nebo uhlovodík nebo jejich směs, zejména hexan, benzen, toluen, xylén, tetrahydrofuran, diethylether, methyl-terc.butylother, diisopropylether, dimethoxyethan, diethoxyethan a diethoxymethan. Uvedené dva reakční stupně se výhodně provádí ve stejné směsi rozpouštědel.

V případě, že Y₁ znamená v derivátu kyseliny oxalové obecného vzorce IV atom halogenu nebo imidazolovou skupinu, potom se halogenid kyseliny glyoxylové nebo odpovídající imida-

zolový derivát obecného vzorce V uvede v reakci se sloučeninou HOR_4 nebo $\text{HN}(\text{R}_5)_2$ za bázeckých podmínek za vzniku odpovídajícího esteru nebo amidu. Ester kyseliny glyoxylové může být také převeden na požadovaný amid kyseliny glyoxylové aminolýzou za použití $\text{HN}(\text{R}_5)_2$ nebo může být transesterifikován alkoholem, přičemž v tomto případě se ethylester výhodně převede na methyl- nebo n-pentylester. Použitým derivátem kyseliny oxalové je výhodně ester, zejména ethylester.

Po reakčním stupni b) se reakční směs výhodně okyselí na hodnotu pH 7 nebo na hodnotu ještě nižší, například vodným roztokem kyseliny, jakou je například kyselina chlorovodíková, kyselina sírová nebo kyselina fosforečná, nebo bezvodou kyselinou, jakou je například karboxylová kyselina, jako kyselina propionová nebo kyselina octová, nebo amonnou solí. Organická fáze se potom důkladně promyje vodou a produkt obecného vzorce V se přečistí destilací nebo krystalizací. Získaný produkt může být také přečištěn kyselou extrakcí vedlejších produktů. Rovněž je možné provést reakční stupeň c1) nebo c2) bezprostředně po reakčním stupni b) a to bez čištění meziprojektu obecného vzorce V.

Reakční stupeň c1)

Sloučenina obecného vzorce V se buď uvede v reakci s O-methylhydroxylaminem nebo se oximuje hydroxylaminem nebo jeho solí, jakou je například hydrochlorid nebo sulfát, a potom se methylyje, například methyljodidem, methylchloridem nebo dimethylsulfátem, nebo fluormethylyje za použití činidla BrCH_2F anebo difluormethylyje za použití činidla ClCHF_2 za bázeckých podmínek.

Reakční stupeň c2)

Pro nahrazení amino-skupiny chlorem je výhodné použít ethylester kyseliny chlormravenčí. Tato reakce může být provedena v bezvodém aprotickém rozpouštědle nebo bez rozpouštědla,

příčemž je rovněž možné použít jako rozpouštědlo ester kyselin chlormravenčí. Výhodnými rozpouštědly jsou uhlovodíky, halogenované uhlovodíky, estery, ethery, ketony, nitrily nebo ester kyseliny chlormravenčí, zejména benzen, toluen, xylen, chlorbenzen, nitrobenzen, petrolether, hexan, cyklohexan, dichlormethan, trichlormethan, dichlorethan, trichlorethan nebo ethylester kyseliny chlormravenčí a zejména ethylacetát, terc.butylnmethylether, methylisobutylketon a acetonitril. Reakční teplota se výhodně pohybuje od teploty 0°C do teploty varu rozpouštědla, zejména od teploty 20°C do teploty 120°C .

V některých případech je výhodné provádět uvedenou reakci v přítomnosti báze, která se například použije v množství od 1 do 50 mol.%, vztaženo na sloučeninu obecného vzorce V. Výhodnými bázemi jsou hydrogenuhlíčitany nebo uhlíčitany alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin.

Ester kyseliny chlormravenčí může být použit v libovolném požadovaném přebytku, přičemž nezreagovaný podíl tohoto esteru může být regenerován. Výhodně se použije množství od 100 do 200 mol.%, vztaženo na sloučeninu obecného vzorce V.

Alkoholový zbytek uvedeného esteru kyseliny chlormravenčí může být zvolen podle potřeby s jedinou výhradou spočívající v tom, že nevstoupí do žádné nežádoucí reakce. Výhodně má tento alkoholový zbytek nejvýše 8 uhlíkových atomů a přednostně se používají případně halogenované alkylestery, kde alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, případně halogenované alkenylestery, kde alkenylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo nesubstituovaný nebo substituovaný benzyl- nebo fenylester. Obzvláště výhodným esterem je ethylester kyseliny chlormravenčí.

R_1 a R_2 výhodně znamenají alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo R_1 a R_2 společně s atomem dusíku tvoří piperidinovou, piperazinovou, hexahydroazepinovou nebo tetrahydroisochinolinovou skupinu, zejména piperidinovou skupinu. V případě, že se použije amin mající dvě amino-skupiny,

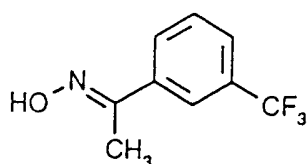
například piperazin, potom mohou být pro reakci využity obě amino-skupiny, což znamená, že v tomto případě je zapotřebí pouze polovina molárního ekvivalentu aminu.

V odnýchmi bázemi jsou například hydroxidy, hydridy, amidy, alkoxidy nebo uhličitany alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, dialkylamidy nebo alkylsilylamidy, alkylaminy, alkylendiaminy, N-nesubstituované nebo N-alkylované, nasycené nebo nenasycené cykloalkylaminy, bázecké heterocykly, amonium-hydroxidy a také karbocyklické aminy. Jako příklady těchto bází mohou být například uvedeny hydroxid sodný, hydrid sodný, amid sodný, methoxid sodný a uhličitán sodný, terc.butoxid draselný, uhličitán draselný, lithiumpdiisopropylamid, kalium-bis(trimethylsilyl)amid, hydrid vápenatý, triethylamin, triethylendiamin, cyklohexylamin, N-cyklohexyl-N,N-dimethylamin, N,N-diethylanilin, pyridin, 4-(N,N-dimethylamino)pyridin, N-methylmorfolin, benzyltrimethylamoniumhydroxid a také 1,8-diazabicyklo/5.4.0/undec-5-en (DBU).

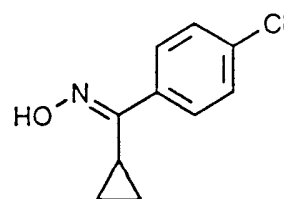
Reakční stupeň d)

Sloučenina obecného vzorce I se uvede v reakci se sloučeninou obecného vzorce HOR, ve kterém R je organická skupina, za bázeckých podmínek v rozpouštědle a použití o sobě známých metod. Získaná sloučenina obecného vzorce IX může být v případě, že Y znamená skupinu OR_4 , transesterifikována nebo amido-vána o sobě známými metodami.

V reakčním stupni d) je obzvláště výhodné uvést v reakci sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém m znamená 0, R_3 znamená methylovou skupinu a Y znamená methoxy-skupinu nebo ethoxy-skupinu, se sloučeninou obecného vzorce A1 nebo A2



(A1)



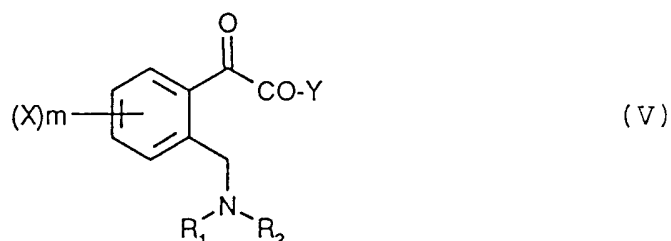
(A2)

Při transesterifikaci je alkylester, ve kterém alkylový zbytek obsahuje 2 až 8 uhlíkových atomů, zejména ethylester, výhodně převeden na odpovídající methylester methanolem.

Uvedené reakce mohou být provedeny v přítomnosti katalyzátoru fázového přechodu v organickém rozpouštědle, jakým je například methylenchlorid nebo toluen, v přítomnosti vodného bázeického roztoku, jakým je například roztok hydroxidu sodného, přičemž katalyzátorem fázového přechodu je například tetrabutylamoniumhydrogensulfát.

Typické reakční podmínky jsou uvedeny v dále zařazených příkladech.

Předmětem vynálezu je rovněž způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce V



ve kterém

X znamená skupinu, která je inertní k reakcím,

m znamená 0 až 4,

R_1 a R_2 každý nezávisle jeden na druhém znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkenylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkoxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů nebo R_1 a R_2 společně s atomem dusíku tvoří nesubstituovaný nebo substituovaný 6- nebo 7-členný kruh, který kromě uvedeného atomu dusíku může obsahovat ještě další atom dusíku,

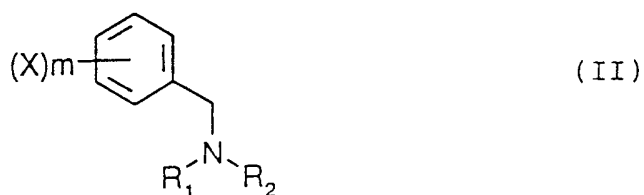
Y znamená skupinu OR_4 , $N(R_5)_2$ nebo $N(CH_3)OCH_3$,

R_4 a R_5 každý nezávisle jeden na druhém znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových ato-

mů nebo $(R_5)_2$ společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R_5 vázány, tvoří 5- nebo 6-členný nesubstituovaný nebo substituovaný kruh,

jehož podstata spočívá v tom, že se

a) sloučenina obecného vzorce II



ve kterém X, m, R_1 a R_2 mají významy definované pro obecný vzorec V, uveďte v reakci v aprotickém rozpouštědle s organolithnou sloučeninou obecného vzorce III



ve kterém R_7 znamená organickou aniontovou skupinu, načež se

b) získaný lithný komplex uveďte v reakci se sloučeninou obecného vzorce IV



ve kterém

každý ze substituentů Y_1 , které mohou být stejné nebo odlišné, znamená skupinu OR_4 , $\text{N}(\text{R}_6)_2$ nebo $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ nebo imidazolovou skupinu nebo atom halogenu,

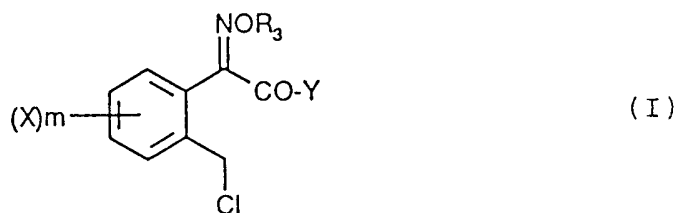
R_4 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů,

R_6 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů nebo $(R_6)_2$ společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R_6 vázány, tvoří 5- nebo 6-členný nesubstituovaný nebo substituovaný kruh,

a potom se v případě, že Y_1 znamená imidazolovou skupinu nebo atom halogenu, nahradí tento substituent substituentem Y, kte-

rý má významy definované pro obecný vzorec I, za vzniku sloučeniny obecného vzorce V.

Předmětem vynálezu je rovněž způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

X znamená skupinu, která je inertní k reakcím,

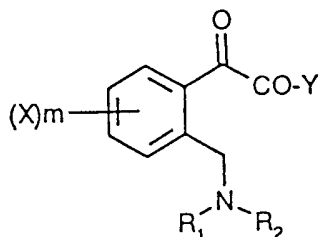
m znamená 0 až 4,

R₃ znamená atom vodíku nebo skupinu CH₃, CH₂F nebo CHF₂,

Y znamená skupinu OR₄, N(R₅)₂ nebo N(CH₃)OCH₃,

R₄ a R₅ nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů nebo (R₅)₂ společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R₅ vázány, tvoří 5- nebo 6-členný nesubstituovaný nebo substituovaný kruh,

jehož podstata spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce V

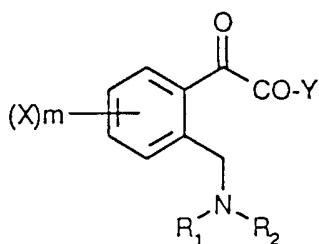


ve kterém X, m a Y mají významy definované pro obecný vzorec I a R₁ a R₂ nezávisle jeden na druhém znamenají alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkenylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkoxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů nebo R₁ a R₂ společně s atomem dusíku tvoří nesubstituovaný nebo substituovaný 6- nebo 7-členný kruh, který může případně obsahovat další atom dusíku, v následujícím nebo obráceném pořadí

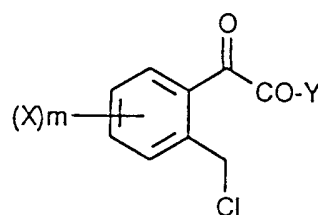
c1) oximuje O-methylhydroxylaminem nebo oximuje hydroxylaminem a potom methyluje nebo fluormethyluje anebo difluormethyluje a

c2) uvede v reakci s esterem kyseliny chlormravenčí.

Vynález se rovněž týká nových sloučenin obecného vzorce V a VII



(V)



(VII)

ve kterém

X znamená skupinu, která je inertní k reakcím,

m znamená 0 až 4,

Y znamená skupinu OR_4 , $N(R_5)_2$ nebo $N(CH_3)OCH_3$,

R_4 a R_5 nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů nebo $(R_5)_2$ společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R_5 vázány, tvoří 5- nebo 6-členný nesubstituovaný nebo substituovaný kruh,

R_1 a R_2 nezávisle jeden na druhém znamenají alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkenylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkoxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů nebo R_1 a R_2 společně s atomem dusíku tvoří nesubstituovaný nebo substituovaný 6- nebo 7-členný kruh, který může kromě uvedeného atomu dusíku ještě další atom dusíku.

Výhodné jsou sloučeniny, ve kterých

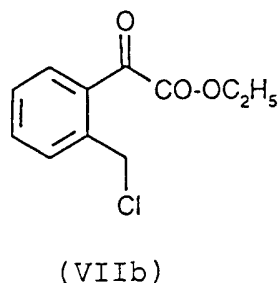
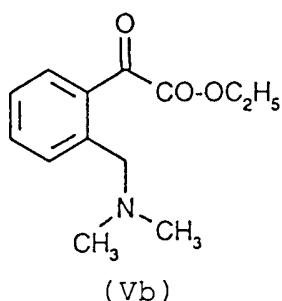
m znamená 0

Y znamená skupinu OR_4 ,

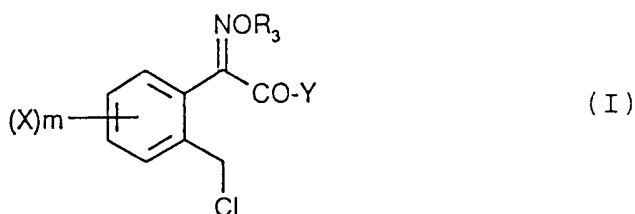
R_4 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů, zejména ethylovou skupinu,

R_1 a R_2 nezávisle jeden na druhém znamenají alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, zejména methylovou skupinu, nebo R_1 a R_2 společně s atomem dusíku tvoří piperidinovou skupinu.

Obzvláště výhodné jsou sloučeniny vzorce Vb a VIIb



Vynález se rovněž týká sloučenin obecného vzorce I



ve kterém

X znamená skupinu, která je inertní k reakcím,

m znamená 0 až 4,

R_3 znamená atom vodíku, skupinu CH_3 , CH_2F nebo CHF_2 ,

Y znamená skupinu OR_4 , $\text{N}(\text{R}_5)_2$ nebo $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$,

R_4 znamená alkylovou skupinu obsahující 2 až 4 uhlíkové atomy,

substituenty R_5 nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů nebo $(\text{R}_5)_2$ společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R_5 vázány, tvoří 5- nebo 6-členný nesubstituovaný nebo substituovaný kruh,

příčemž výhodnými jsou sloučeniny, ve kterých

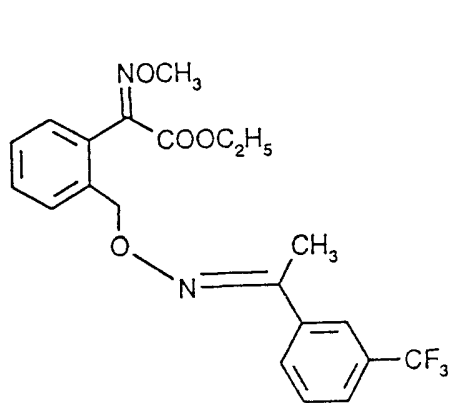
m znamená 0,

R_3 znamená CH_3 ,

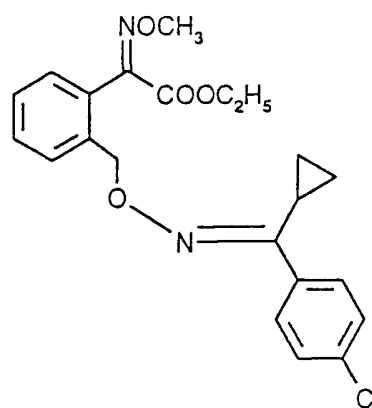
Y znamená skupinu OR_4 a

R_4 znamená alkylovou skupinu obsahující 2 až 4 uhlíkové atomy, zejména ethylovou skupinu.

Vynález se rovněž týká nových sloučenin vzorců IXb a IXc



(IXb)



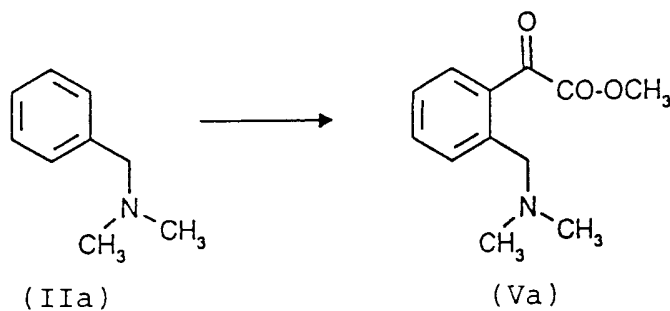
(IXc)

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí příkladů jeho konkrétního provedení, přičemž tyto příklady mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen definicí patentových nároků.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Methylester kyseliny o-(N,N-dimethylaminomethyl)fenylglyoxylové vzorce Va



Příklad 1.1.

Roztok n-butyllithia v hexanu (15%, 107,6 g, 0,25 molu) se dávákuje při okolní teplotě v průběhu 20 minut do roztoku N-benzyl dimethylaminu vzorce IIa (24,1 g, 0,175 molu) v diethyletheru (60 ml) a směs se potom udržuje pod zpětným chladičem na teplotě varu (50 °C) po dobu 3 hodin. Získaná směs se potom dávákuje při teplotě -50 °C do roztoku dimethyloxalátu (50,1 g, 0,42 molu) v tetrahydrofuranu (160 ml) a získaná směs se ohřeje na okolní teplotu. Přidá se methylchlorformiát (20,3 g, 0,21 molu) a získaná směs se míchá při okolní teplotě po dobu 1,5 hodiny, načež se zahustí odpařením za vakua. Ke zbytku se přidá 100 ml methylenchloridu a 100 ml vody a organická fáze se oddělí a zahustí odpařením. Zbytkem je 38,1 g produktu (obsah 80 %, výtěžek 79 %).

Příklad 1.2.

Roztok n-butyllithia v toluenu (20%, 82,3 g, 0,26 molu) se dávákuje v průběhu 10 až 15 minut do roztoku N-benzyl dimethylaminu (24,1 g, 0,175 molu) v terc.butylmethyletheru (60 ml). Získaná směs se potom udržuje po dobu 3 hodin na teplotě mezi 55 a 60 °C, načež se ochladí na okolní teplotu a přidá při teplotě -50 °C k roztoku dimethyloxalátu (50,1 g, 0,42 molu) v toluenu (138,7 g). Reakční směs se potom zahřeje na teplotu okolí a míchá se při teplotě asi 25 °C po dobu 13 hodin. Přidá se methylchlorformiát (20,3 g, 0,21 molu) a směs se míchá po dobu jedné hodiny při okolní teplotě, načež se zahustí odpařením za vakua. Přidá se methylenchlorid (100 ml) a voda (100 ml) a organická fáze se oddělí. Zbytkem je 26,6 g produktu (obsah 87 %, výtěžek 69 %).

Příklad 1.3.

Roztok n-butyllithia v hexanu (15%, 89,7 g, 0,21 molu) se přidá v průběhu 10 až 15 minut k roztoku N-benzyl dimethylaminu (24,1 g, 0,17 molu) v diethyletheru (60 ml) a směs se zahřívá pod zpětným chladičem na teplotu varu (55 °C) po dobu

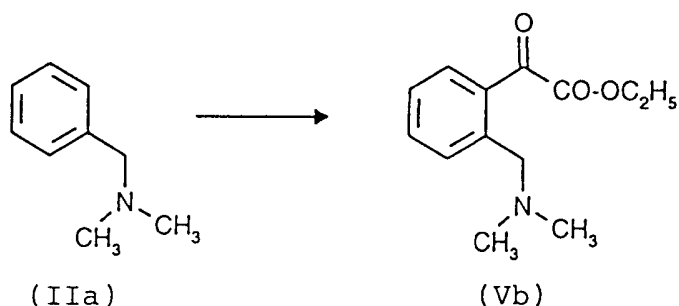
3 hodin. Směs se ochladí na okolní teplotu a přidá k roztoku, předběžně ochlazenému na teplotu -20°C , methyloxalylchloridu (66,3 g, 0,52 molu) v diethyletheru (160 ml). Po 30 minutách míchání při teplotě od -10°C do 0°C se reakční směs opět ochladí na teplotu -20°C a zředí diethyletherem (100 ml). Zatímco se udržuje teplota mezi -20 a -10°C , přidá se roztok methoxidu sodného v methanolu (30%, 56,8 g, 0,31 molu). Směs se potom ohřeje na teplotu okolí, načež se k ní přidá methylenchlorid (200 ml) a směs se míchá přes noc. Soli se odfiltrují. Koncentrát se vyjme toluenem (200 ml) a zbývající soli se odfiltrují a promyjí toluenem (50 ml). Filtrát poskytne 23,1 g produktu (obsah 72 %, výtěžek 43,1 %).

Příklad 1.4.

Roztok n-butyllithia v hexanu (15%, 52 g, 0,12 molu) se přidá v průběhu 10 až 15 minut k roztoku N-benzyl dimethylaminu (13,8 g, 0,10 molu) v diethyletheru (60 ml). Získaná směs se udržuje pod zpětným chladičem na teplotě varu (40 až 45°C) po dobu asi 3 hodin, načež se ochladí na okolní teplotu. Rezultující směs se potom přidá při teplotě -20 až -10°C k předběžně připravené směsi 31 g triethylaminu (0,30 molu) a 37,9 g methyloxalylchloridu (0,30 molu) ve 160 ml diethyletheru. Získaná směs se ochladí na teplotu -20°C , načež se k ní přidá 32 g methanolu, přičemž v průběhu tohoto přídatku vystoupí teplota na okolní teplotu. Směs se potom míchá při okolní teplotě přes noc, zfiltruje, dvakrát promyje 100 ml diethyletheru a zahustí odpařením za vakua. Zbytek se rozpustí ve 100 ml methylenchloridu, načež se k roztoku přidá 50 ml vody a organická fáze se oddělí a zahustí odpařením. Získá se 16,4 g produktu (obsah 69 %, výtěžek 51 %).

Příklad 2

Ethylester kyseliny o-(N,N-dimethylaminomethyl)fenylglyoxylové
vzorce Vb



Příklad 2.1.

Roztok n-butyllithia v hexanu (15%, 183,8 g, 0,43 molu) se přidá v průběhu 15 minut k roztoku 48,3 g N-benzyl-dimethylaminu (0,35 molu) ve 120 ml methyl-terc.butyletheru. Získaná směs se zahřívá po dobu 4 hodin na teplotu 50 až 55 °C, načež se v průběhu 30 minut dávkuje do chladné (-20 °C) suspenze 124 g diethyloxalátu (0,84 molu) ve 320 ml methyl-terc.butyl-etheru. Reakční směs se potom zahřeje na okolní teplotu, načež se k ní přidá kyselina octová (100%, 25,2 g, 0,42 molu) a potom směs 100 g rozdrčeného ledu a 200 g vody. Fáze se oddělí a organická fáze se promyje 100 ml vody a zahustí za vakua odpařením. Získá se 78 g produktu (obsah 86,4 %, výtěžek 82 %).

Příklad 2.2.

Postupuje se stejně jako v předcházejícím příkladu s výjimkou spočívající v tom, že se namísto butyllithia v hexanu použije butyllithium v toluenu (20%). Výtěžek: 72 g (obsah 84,8 %, výtěžek 74 %).

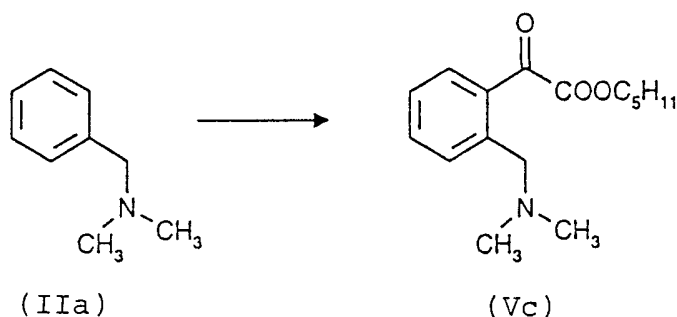
Příklad 2.3.

Roztok n-butyllithia v hexanu (15%, 54,2 g, 0,13 molu) se přidá v průběhu 10 až 15 minut k roztoku 13,8 g N-benzyl-dimethylaminu (0,10 molu) v 60 ml diethyletheru a získaná směs se zahřívá pod zpětným chladičem na teplotu varu (35 až 45 °C) po dobu 3 hodin. Reakční směs se ochladí na okolní teplotu, načež se přidá v průběhu 5 minut do předběžně ochlazeného roztoku (-20 °C) 42,2 g ethyloxalylchloridu (0,30 molu) ve 160 ml diethyletheru. Reakční směs se míchá při teplotě 30 °C po dobu

30 minut, načež se ochladí na teplotu -20°C . Při teplotě mezi -20 a 0°C se přidá 46 g ethanolu (1,0 mol) a 36,4 g triethylaminu (0,35 molu), přičemž oba přísavky se provedou postupně. Reakční směs se potom ohřeje na okolní teplotu a míchá po dobu jedné hodiny, načež se odfiltrují soli, které se promyjí 3 x 50 ml diethyletheru. Sloučené filtráty se zahustí odpařením za vakua. Získaný zbytek se rozpustí ve 200 ml methylenchloridu a 50 ml vody, načež se organická fáze oddělí a zahustí odpařením. Získá se 19,3 g produktu (obsah 77 %, výtěžek 63 %).

Příklad 3

n-Pentylester kyseliny o-(N,N-dimethylaminomethyl)fenylglyoxyllové vzorce Vc



Příklad 3.1.

Postupuje se stejně jako v příkladu 1.1. s výjimkou spočívající v tom, že se namísto dimethyloxalátu použije di-n-pentyloxalát. Výtěžek: 62 %.

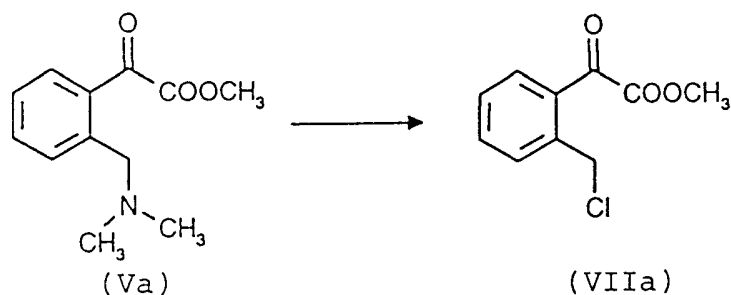
Příklad 3.2.

Roztok n-butyllithia v hexanu (15%, 92,7 g, 0,22 molu) se přidá v průběhu 10 až 15 minut do roztoku 24,1 g N-benzyl-dimethylaminu (0,175 molu) v 60 ml diethyletheru a směs se zahřívá pod zpětným chladičem na teplotu varu (50 až 55°C) po dobu přibližně 3 hodin. Směs se potom ochladí na okolní teplotu, načež se přidá v průběhu 5 minut k předběžně ochlazenému roztoku (-20°C) 93,8 g n-pentyloxalylchloridu (0,52 molu) ve 160 ml diethyletheru a směs se míchá po dobu 30 minut, při-

čemž v průběhu této doby se teplota reakční směsi ponechá vystoupit na 30 °C. Při teplotě od -20 °C do 0 °C se přidá směs 10 g methanolu (0,31 molu) a 32,5 g triethylaminu (0,31 molu) a reakční směs se potom míchá přes noc při okolní teplotě, načež se směs zahustí odpařením za vakua a zbytek se vyjme 200 ml methylenchloridu a 150 ml vody. Organická fáze se oddělí a zahustí odpařením. Získá se 98,5 g produktu (obsah 32 %, výtěžek 65 %).

Příklad 4

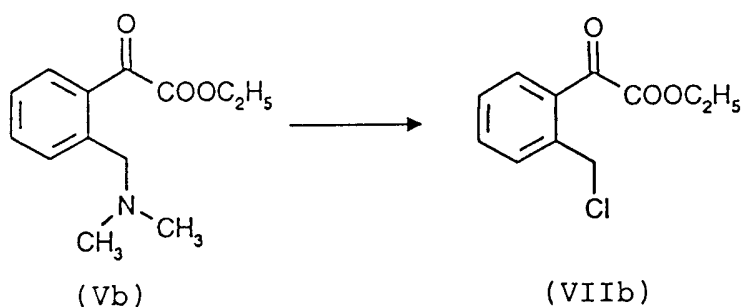
Methylester kyseliny o-chlormethylfenylglyoxylové vzorce VIIa



15,9 g methylchlorformiátu (165 mmolů) se přidá při teplotě od 20 do 25 °C k roztoku 18,3 g methylesteru kyseliny o-(N,N-dimethylaminomethyl)fenylglyoxylové vzorce Va (obsah 88,6 %, 73,3 molu) ve 100 ml toluenu. Reakční směs se míchá přes noc při okolní teplotě, načež se zahřívá na teplotu 60 °C po dobu jedné hodiny, ochladí a zahustí odpařením za vakua. Získá se 15,3 g produktu (obsah 83 %, výtěžek 82 %).

Příklad 5

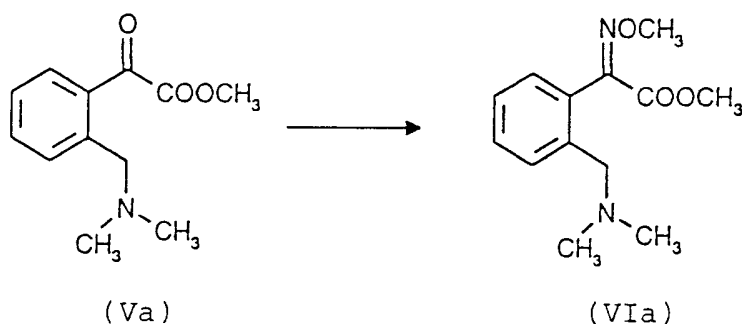
Ethylester kyseliny o-chlormethylfenylglyoxylové vzorce VIIb



11,5 g methylchlorformiátu (119 mmolů) se přidá při teplotě od 20 do 25 °C k roztoku 10,3 g ethylesterukyseliny (N,N-dimethylaminomethyl)fenylglyoxylové vzorce Vb (obsah 91,3 %, 40 mmolů) ve 40 ml toluenu. Reakční směs se potom míchá při okolní teplotě přes noc. Směs se potom zahustí odpařením za vakua, přičemž se získá 10,1 g produktu (obsah 85 %, výtěžek 94 %).

Příklad 6

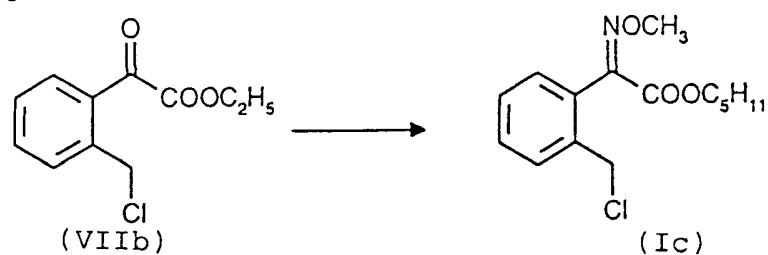
O-Methyloxim-methylester kyseliny o-(N,N-dimethylaminomethyl)-fenylglyoxylové vzorce VIa



14,4 g ketoesteru vzorce Va (obsah 72 %, 46,9 mmolu) se přidá ke směsi 4,2 g O-methylhydroxylamin-hydrochloridu (49,3 mmolu), 100 g toluenu, 20 ml methanolu a 0,4 g kyseliny p-toluensulfonové. Reakční směs se zahřívá na teplotu 50 až 55 °C po dobu 10 hodin, načež se zahustí odpařením za vakua. Rezultující soli se rozpustí ve 100 ml methylenchloridu a 8 g uhličitanu sodného, načež se soli odfiltrují a roztok se zahustí odpařením za vakua. Získá se 11,9 g produktu (obsah 82 %, výtěžek 83 %).

Příklad 7

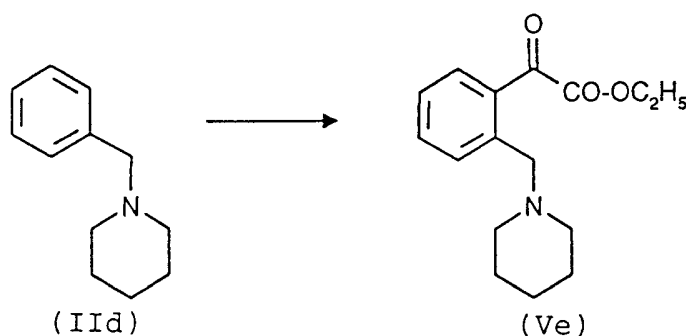
O-methyloxim-n-pentylester kyseliny o-chlormethylfenylglyoxylové vzorce Ic



Roztok 10,1 g ketoesteru vzorce VIIb (přibližně 80 %, 36 mmolů) a monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové (0,18 g, 1 mmol) ve 39 g n-pentanolu se zahřívá na teplotu 90 až 95 °C po dobu 4 hodin. Potom se oddestiluje přibližně 6 g rozpouštědla a toto oddestilované rozpouštědlo se nahradí pentanolem, načež se reakce dokončí. Po ochlazení na okolní teplotu se přidá 3,7 g methoxylamin-hydrochloridu (44,5 mmolu) a reakční směs se míchá při teplotě 60 °C po dobu 20 hodin, načež se ochladí na okolní teplotu a přidá ke směsi 60 g ledu a 40 g vody. Rezultující směs se neutralizuje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, organická fáze se oddělí, promyje 30 ml vody a zahustí odpařením za vakua. Získá se 10,3 g surového produktu ve formě směsi pentylesteru vzorce Ic (přibližně 50 %) a ethylesteru vzorce Ia (přibližně 30 %).

Příklad 8

Ethylester kyseliny o-piperidinomethylfenylglyoxylové vzorce Ve

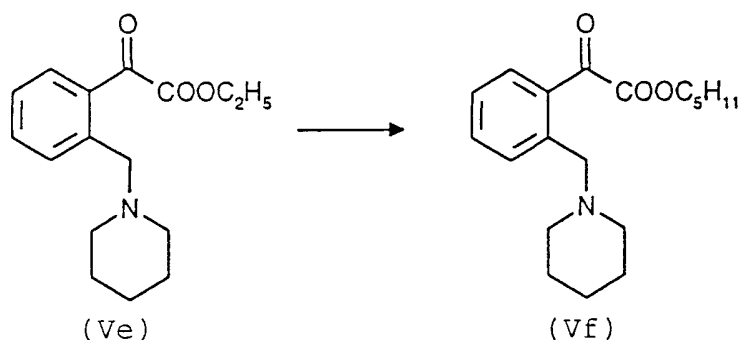


Roztok n-butyllithia v toluenu (20%, 65,6 g, 0,20 molu) se přidá v průběhu 10 až 15 minut k roztoku 31 g N-benzylpiperidinu (0,175 molu) v 60 ml terc.butylmethyletheru. Reakční směs se zahřívá na teplotu 55 až 60 °C po dobu přibližně 18 hodin, načež se dávkuje při okolní teplotě do chladného roztoku (-20 °C) 50,1 g diethyloxalátu (0,42 molu) ve 160 ml toluenu. Směs se zahřeje na okolní na okolní teplotu a míchá při teplotě 20 až 25 °C po dobu 30 minut. K reakční směsi se potom přidá kyselina octová (100%, 12,6 g, 0,21 molu) a směs 50 g rozdrčeného ledu a 100 g vody. Oddělí se fáze a organická fáze se promyje 50 ml vody a zahustí odpařením za vakua. Získá se 43,2 g

produktu (obsah 89 %, výtěžek 80 %).

Příklad 9

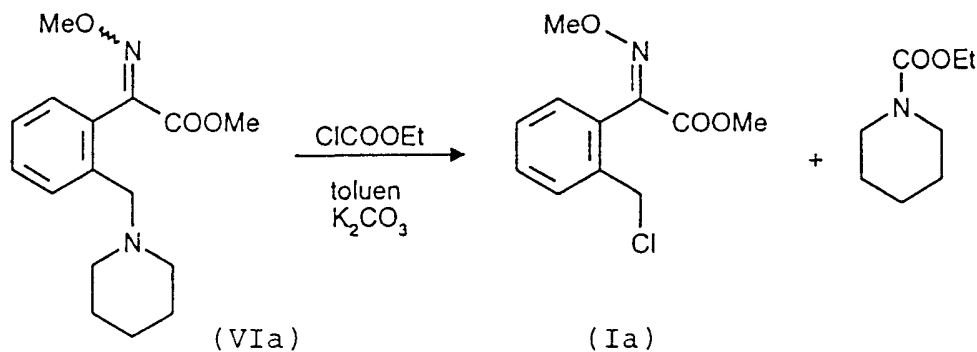
n-Pentylester kyseliny o-piperidinomethylfenylglyoxylové vzorce Vf



Z roztoku produktu Ve (51,8 g, 92 %, 0,2 molu) a methoxidu sodného (95%, 0,57 g, 10 mmolů) ve 180 g n-pentanolu se plynule oddestilovává ethanol zahříváním na teplotu varu za refluxu (při 70 až 75 °C) a za vakua (20 kPa) (refluxní poměr 1:20). Po přibližně 2 hodinách se směs ochladí na okolní teplotu a nalije do směsi 50 g ledu, 50 g vody a 0,6 g kyseliny octové. Oddělí se fáze a organická fáze se promyje 50 ml vody a zahusť odpařením za vakua. Získá se 59,4 g produktu (obsah 86,5 %, výtěžek 98 %).

Příklad 10

Methylester kyseliny 2-(alfa-chlormethylfenyl)-2-methoximino-octové vzorce Ia



Ve 100 ml sulfonační baňce se rozpustí 15,7 g esteru kyseliny methoximinokarboxylové vzorce VIa (dest., 91,3 %, 49,4 mmolu) ve 20 ml toluenu a k získanému roztoku se přidá 0,3 g

(2,15 mmolu) práškového uhličitanu draselného. Potom se při okolní teplotě rychle po kapkách přidá 7,1 ml ethylesteru kyseliny chlormravenčí (74,6 mmolu), přičemž teplota stoupne v průběhu 10 minut na 41 °C. Když proběhla exotermní reakce, směs se zahřeje na teplotu 95 °C a stanoví se stupeň konverze pomocí plynové chromatografie: 86 %. Potom se přidá další 1,41 ml podíl ethylesteru kyseliny chlormravenčí (14,8 mmolu) a po 15 minutách se znovu stanoví stupeň konverze: 98 %. Po celkové reakční době rovné jedné hodině se reakční směs ochladí, nalije do roztoku solanky a mírně se okyselí 1N kyselinou chlorovodíkovou. Potom se provede extrakce ethylacetátem, načež se provede zpracování produktu obvyklým způsobem. Výtěžek surového produktu činí 22,4 g, přičemž tento produkt má formu oranžového oleje. Za účelem přesného stanovení izomerního výtěžku (E/Z) se provede chromatografie na silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu a hexanu v objemovém poměru 1:6, načež se karbamát, který byl eluován společně s produktem, oddestiluje (7,18 g) za vysokého vakua a mírného zahřívání. Výtěžek produktu činí 11,81 a produkt má formu žlutého oleje (99% teoretického výtěžku, čistota 96,5 %, celkový výtěžek: 95,4 % teoretického výtěžku). Poměr (E/Z) stanovený plynovou chromatografií: 80:20. V tomto příkladu se použijí 4 mol.% uhličitanu draselného a 180 mol.% ethylesteru kyseliny chlormravenčí, vztaženo na výchozí látku.

Izomerace:

Po odstavení přes noc vykrytalizuje z oleje forma E a může být odfiltrována a promyta methylcyklohexan-terc.butylmethyletherem a potom vysušena za hlubokého vakua do konstatní hmotnosti.

První krystalizát: 6,37 g bílých krystalů.

5,44 g směsi (E/Z) z matečného louhu se rozpustí za hor-ka ve 20 ml methylcyklohexanu a získaný roztok se ochladí na okolní teplotu, načež se do něj zavádí po dobu 5 hodin mírný proud plynného chlorovodíku. Barva roztoku, která je původně

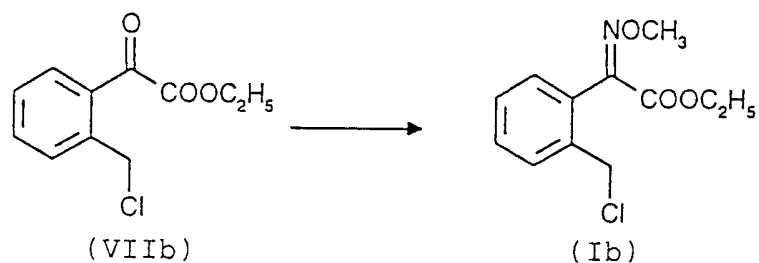
tmavě fialová se změní v temně zelenou, přičemž se vyloučí izomer E a může být takto odfiltrován.

Druhý krystalizát: 3,26 g tmavěhnědých krystalů.

Celkový výtěžek izomeru E: 9,63 g, což představuje 81 % teoretického výtěžku.

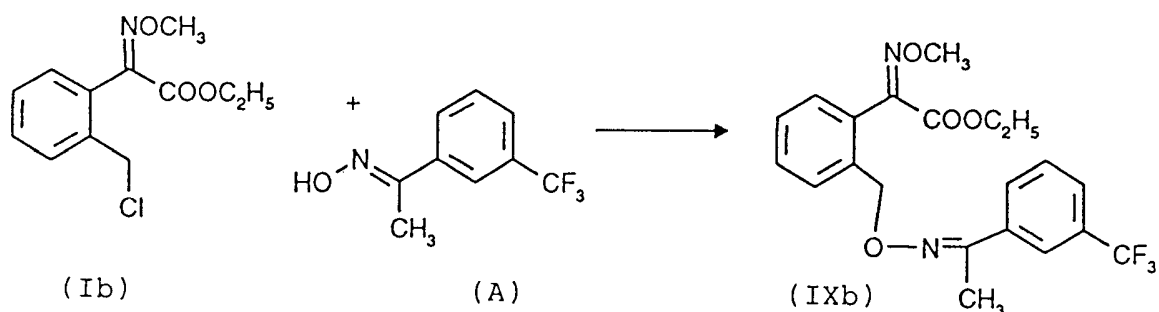
Příklad 11

Ethylester kyseliny 2-(alfa-chlormethylfenyl)-2-methoximino-octové vzorce Ib



20 g chlormethylketoethylesteru (0,071 molu) se zavede do sulfonační baňky společně s 6,6 g o-methylhydroxylaminhydrochloridu (0,08 mol) a 30 g absolutního ethanolu a takto získaná směs se zahřívá na teplotu 50 až 55 °C. Po třech hodinách míchání při teplotě 50 až 55 °C se v průběhu 30 minut při téže teplotě zavede do směsi 10 g (0,27 molu) plynného chlorovodíku. Po 17 hodinovém míchání při teplotě 50 až 55 °C provedeném za účelem dokončení reakce se reakční směs ochladí na teplotu 0 až 5 °C a pH se nastaví na hodnotu 7 až 9 roztokem hydroxidu sodného. Rezultující produkt se odfiltruje a třikrát promyje vždy 10 ml chladné vody. Vlhký surový produkt se potom vysuší za vakua v sušárně při teplotě 30 °C. Produkt, kterým je ethylester kyseliny (2-chlormethylfenyl)methoxyimino-octové, se získá ve výtěžku 87 % teoretického výtěžku a má obsah 90,5 % (sestává z 82,8 % izomeru E a 7,7 % izomeru Z). Obsah izomeru E může být zvýšen na více než 95 % rekrystalizací. Teplota tání izomeru E (99 %) je 73 °C. Izomer Z je kapalný při okolní teplotě.

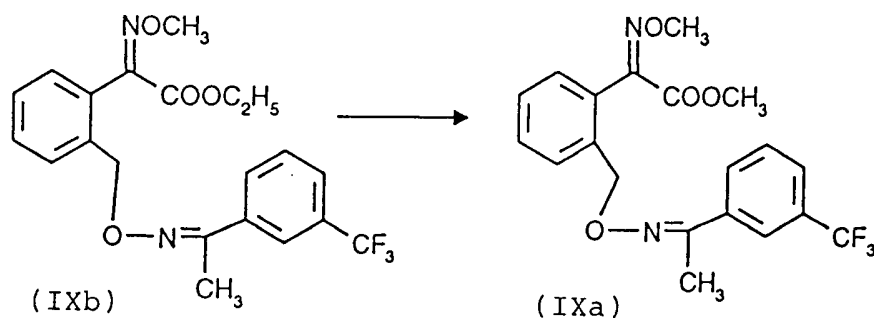
Příklad 12



6,1 g 30% roztoku methoxidu sodného v methanolu se po kapkách přidá v průběhu 10 minut do roztoku 7,0 g 3-trifluor-methylacetofenonoximu (A) (0,034 molu) v 8 ml dimethylacetamidu. Z roztoku se potom oddestiluje při teplotě 55 až 70 °C a tlaku 5 až 25 kPa 3,5 ml rozpouštědla. Po přidání 0,07 g KJ se přidá 9,25 g 90% ethylesteru kyseliny 2-(alfa-chlormethyl-fenyl)-2-methoximinooctové vzorce Ib (0,032 molu) rozpouštěného ve 12 ml dimethylacetamidu v průběhu 20 minut a při teplotě 55 až 65 °C. Po 3 hodinovém míchání provedeném za účelem dokončení reakce se reakční směs dávákuje při teplotě 20 až 25 °C a v průběhu 30 minut do směsi 30 ml vody a 18 ml toluenu, přičemž se pH nastaví na hodnotu 4 až 5 32% kyselinou chlorovodíkovou. Spodní vodná fáze se extrahuje dvakrát vždy 10 ml toluenu. Sloučené organické fáze se extrahují 10 ml vody a rozpouštědlo se oddestiluje za vakua při teplotě 60 °C. Získá se 14,8 g surového olejového produktu, kterým je sloučenina IXb mající obsah 78 %. Po přečistění se získá pevný produkt mající teplotu tání 47 °C a obsah 95 %. Tato reakce může být rovněž provedena například v dimethylformamidu nebo N-methylpyrrolidonu za stejných podmínek nebo v acetonitrilu za použití uhličitanu draselného jako báze.

Příklad 13

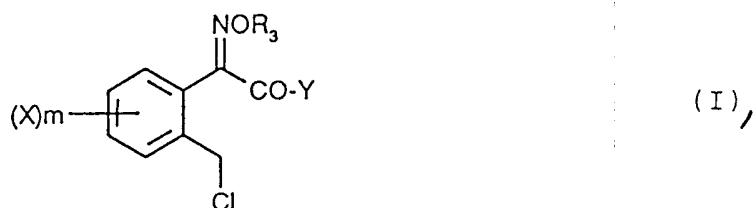
Transesterifikace



Roztok 14,8 g ethylesterové sloučeniny vzorce IXb (obsah: 78 %, 0,027 molu) v 53 ml methanolu a 1,5 g 30% methoxidu sodného v methanolu se míchá po dobu 2 hodin při teplotě 40 až 45 °C. Reakční směs se potom dávkuje při teplotě 20 až 25 °C do směsi 53 ml toluenu, 10 ml vody a 1 g 32% kyseliny chlorovodíkové, přičemž se pH udržuje na hodnotě mezi 3 a 3,5 kyselinou chlorovodíkovou. Po rozdělení fází se vodná fáze dvakrát extrahuje vždy 10 ml toluenu. Sloučené organické fáze se extrahují dvakrát vždy 16 ml vody. Po odpaření organického rozpouštědla za vakua při teplotě 60 až 65 °C se získá 13,4 g surového produktu, který se rozpustí při teplotě 55 až 60 °C ve 27 ml methylcyklohexanu. V průběhu chlazení na teplotu 0 až 5 °C se produkt vyloučí, odfiltruje a promyje methylcyklohexanem při teplotě 0 až 5 °C. Po vysušení za vakua při teplotě 40 °C se získá 9 g produktu vzorce IXa majícího teplotu tání 69 až 71 °C.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

X znamená skupinu, která je inertní k reakcím,

m znamená 0 až 4,

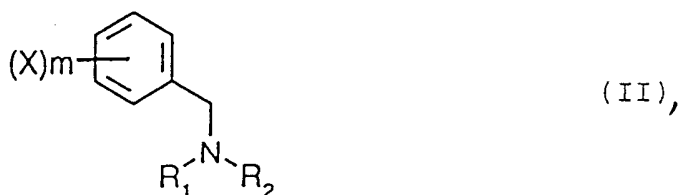
R₃ znamená atom vodíku, CH₃, CH₂F nebo CHF₂,

Y znamená skupinu OR₄, N(R₅)₂ nebo N(CH₃)OCH₃,

R₄ a R₅ každý nezávisle jeden na druhém znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů nebo (R₅)₂ společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R₅ vázány, tvoří 5- nebo 6-členný nesubstituovaný nebo substituovaný kruh,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že se

a) sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

X a m mají významy definované pro obecný vzorec I a

R₁ a R₂ každý nezávisle jeden na druhém znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkenylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkoxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů nebo R₁ a R₂ společně s atomem dusíku tvoří nesubstituovaný nebo substituovaný 6- nebo 7-členný kruh, který

může obsahovat kromě uvedeného atomu dusíku ještě další atom dusíku,
 uveďte v reakci s organolithnou sloučeninou obecného vzorce III



ve kterém R_7 znamená organickou aniontovou skupinu, načež se
 b) získaný lithný komplex uveďte v reakci se sloučeninou obecného vzorce IV



ve kterém

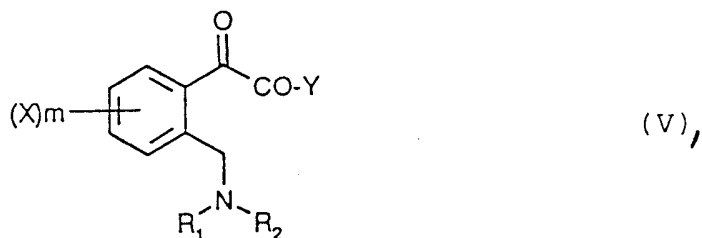
každý ze substituentů Y_1 , které mohou být stejné nebo odlišné, znamená skupinu OR_4 , $\text{N}(\text{R}_6)_2$ nebo $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ nebo imidazolovou skupinu nebo atom halogenu,

R_4 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů,

R_6 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů nebo

$(\text{R}_6)_2$ společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R_6 vázány, tvoří 5- nebo 6-členný nesubstituovaný nebo substituovaný kruh,

a potom v případě, že Y_1 znamená imidazolovou skupinu nebo atom halogenu, se tento substituent nahradí substituentem Y, který má význam definovaný pro obecný vzorec I, za vzniku sloučeniny obecného vzorce V



a

- c) tato sloučenina v následujícím nebo obráceném pořadí se
 c1) oximuje působením O-methylhydroxylaminu nebo oximuje působením hydroxylaminu a potom methyluje, fluormethyluje nebo difluormethyluje a
 c2) uveďte v reakci s esterem kyseliny chlormravenčí.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že se reakční stupeň a) provádí při teplotě 0 až 120 °C a reakční stupeň b) se provádí při teplotě -50 až 30 °C.
3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že se jako rozpouštědlo v reakčních stupních a) a b) použije ether nebo uhlovodík anebo jejich směs.
4. Způsob podle nároku 3, v y z n a č e n ý t í m , že uhlovodíkem je hexan, benzen, toluen nebo xylen a etherem je tetrahydrofuran, diethylether, methyl-terc.butylether, diisopropylether, dimethoxyethan, diethoxyethan nebo diethoxymethan.
5. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že organolithnou sloučeninou vzorce III je butyllithium, sek.butyllithium, hexyllithium, lithiumdiisopropylamid (LDA), lithium-hexamethyldisilazid nebo lithiumtetramethylpiperidin (LTMP).
6. Způsob podle nároku 5, v y z n a č e n ý t í m , že organolithnou sloučeninou vzorce III je butyllithium.
7. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že ve sloučenině vzorce IV Y_1 znamená OR_3 , zejména OC_2H_5 .
8. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že ve sloučenině vzorce II m znamená 0, R_1 a R_2 nezávisle jeden na druhém znamenají alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo R_1 a R_2 společně s atomem dusíku tvoří piperidinovou skupinu.
9. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že v reakčním stupni a) se použije 0,5 až 1,5 mol.ekvivalentu organolithné sloučeniny vzorce III, vztaženo na sloučeninu vzorce II.
10. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že

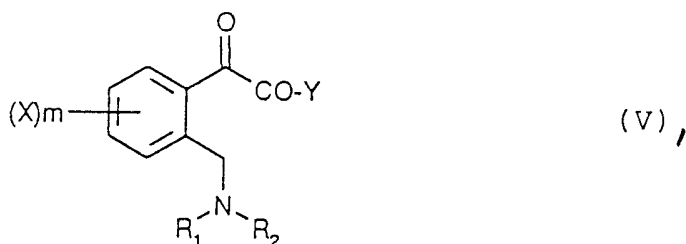
se v reakčním stupni b) použije 0,9 až 4 mol.ekvivalenty derivátu kyseliny oxalové vzorce IV, vztaženo na sloučeninu vzorce II.

11. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že po reakčním stupni b) se pH reakční směsi nastaví na hodnotu 7 nebo na hodnotu nižší.

12. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že se v reakčním stupni c2) použije ethylester kyseliny chlormravenčí.

13. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že ve vzorcích I, II a V m znamená 0.

14. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce V



ve kterém

X znamená skupinu, která je inertní k reakcím,

m znamená 0 až 4,

R_1 a R_2 každý nezávisle jeden na druhém znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkenylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkoxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů nebo R_1 a R_2 společně s atomem dusíku tvoří nesubstituovaný nebo substituovaný 6- nebo 7-členný kruh, který kromě uvedeného atomu dusíku může obsahovat ještě další atom dusíku,

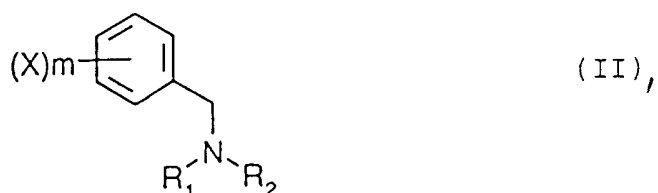
Y znamená skupinu OR_4 , $N(R_5)_2$ nebo $N(CH_3)OCH_3$,

R_4 a R_5 každý nezávisle jeden na druhém znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových ato-

mů nebo $(R_5)_2$ společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R_5 vázány, tvoří 5- nebo 6-členný nesubstituovaný nebo substituovaný kruh,

jehož podstata spočívá v tom, že se

a) sloučenina obecného vzorce II



ve kterém X, m, R_1 a R_2 mají významy definované pro obecný vzorec V, uvede v reakci v aprotickém rozpouštědle s organolithnou sloučeninou obecného vzorce III



ve kterém R_7 znamená organickou aniontovou skupinu, načež se

b) získaný lithný komplex uvede v reakci se sloučeninou obecného vzorce IV



ve kterém

každý ze substituentů Y_1 , které mohou být stejné nebo odlišné, znamená skupinu OR_4 , $\text{N}(\text{R}_6)_2$ nebo $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ nebo imidazolovou skupinu nebo atom halogenu,

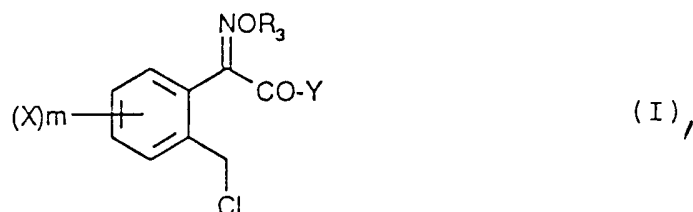
R_4 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů,

R_6 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů nebo $(R_6)_2$ společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R_6 vázány, tvoří 5- nebo 6-členný nesubstituovaný nebo substituovaný kruh,

a potom se v případě, že Y_1 znamená imidazolovou skupinu nebo atom halogenu, nahradí tento substituent substituentem Y, kte-

rý má významy definované pro obecný vzorec I, za vzniku sloučeniny obecného vzorce V.

15. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

X znamená skupinu, která je inertní k reakcím,

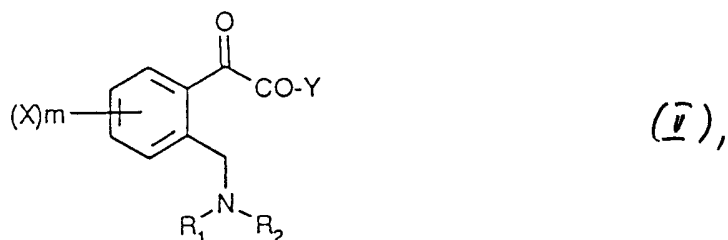
m znamená 0 až 4,

R₃ znamená atom vodíku nebo skupinu CH₃, CH₂F nebo CHF₂,

Y znamená skupinu OR₄, N(R₅)₂ nebo N(CH₃)OCH₃,

R₄ a R₅ nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů nebo (R₅)₂ společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R₅ vázány, tvoří 5- nebo 6-členný nesubstituovaný nebo substituovaný kruh,

jehož podstata spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce V

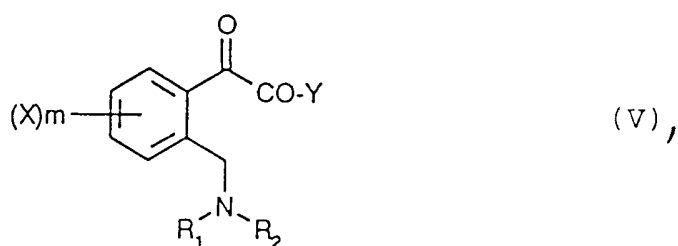


ve kterém X, m a Y mají významy definované pro obecný vzorec I a R₁ a R₂ nezávisle jeden na druhém znamenají alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkenylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkoxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů nebo R₁ a R₂ společně s atomem dusíku tvoří nesubstituovaný nebo substituovaný 6- nebo 7-členný kruh, který může případně obsahovat další atom dusíku, v následujícím nebo obráceném pořadí

c1) oximuje O-methylhydroxylaminem nebo oximuje hydroxylaminem a potom methyluje nebo fluormethyluje anebo difluormethyluje a

c2) uveďte v reakci s esterem kyseliny chlormravenčí.

16. Sloučenina obecného vzorce V



ve kterém

X znamená skupinu, která je inertní k reakcím,

m znamená 0 až 4,

Y znamená skupinu OR_4 , $N(R_5)_2$ nebo $N(CH_3)OCH_3$,

R_4 a R_5 nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů nebo $(R_5)_2$ společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R_5 vázány, tvoří 5- nebo 6-členný nesubstituovaný nebo substituovaný kruh,

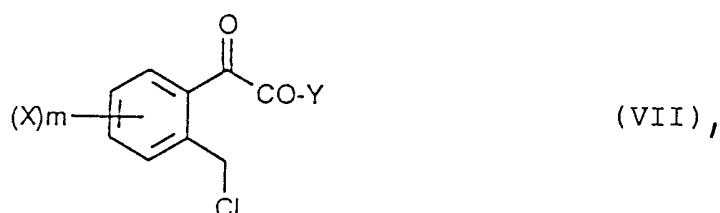
R_1 a R_2 nezávisle jeden na druhém znamenají alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkenylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkoxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů nebo R_1 a R_2 společně s atomem dusíku tvoří nesubstituovaný nebo substituovaný 6- nebo 7-členný kruh, který může kromě uvedeného atomu dusíku ještě další atom dusíku.

17. Sloučenina podle nároku 16 vzorce V, ve kterém m znamená 0, Y znamená skupinu OR_4 , R_4 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů, R_1 a R_2 nezávisle jeden na druhém znamenají alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových

atomů nebo R_1 a R_2 společně s atomem dusíku tvoří piperidínovou skupinu.

18. Sloučenina podle nároku 17 vzorce V, ve kterém R_4 znamená ethylovou skupinu a R_1 a R_2 znamenají methylovou skupinu.

19. Sloučenina obecného vzorce VII

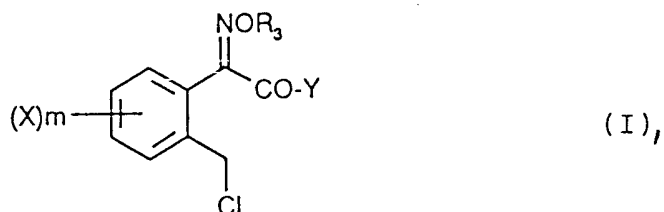


ve kterém X znamená skupinu, která je inertní k reakcím a která je popsána v nároku 1, m znamená 0 až 4, Y znamená skupinu OR_4 , $N(R_5)_2$ nebo $N(CH_3)OCH_3$, R_4 a R_5 nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů nebo $(R_5)_2$ společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R_5 vázány, tvoří 5- nebo 6-členný nesubstituovaný nebo substituovaný kruh.

20. Sloučenina podle nároku 19 vzorce VII, ve kterém m znamená 0, Y znamená skupinu OR_4 a R_4 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů.

21. Sloučenina podle nároku 20 vzorce VII, ve kterém R_4 znamená ethylovou skupinu.

22. Sloučenina obecného vzorce I



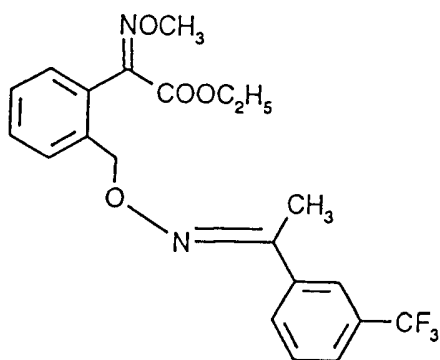
ve kterém X znamená skupinu, která je inertní k reakcím, m zna-

mená 0 až 4, R_3 znamená atom vodíku, CH_3 , CH_2F nebo CHF_2 , Y znamená skupinu OR_4 , $N(R_5)_2$ nebo $N(CH_3)OCH_3$, R_4 znamená alkylovou skupinu obsahující 2 až 4 uhlíkové atomy a substituenty R_5 nezávisle jeden na druhém znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 uhlíkových atomů nebo $(R_5)_2$ společně s atomem dusíku, ke kterému jsou R_5 vázány, tvoří 5- nebo 6-členný nesubstituovaný nebo substituovaný kruh.

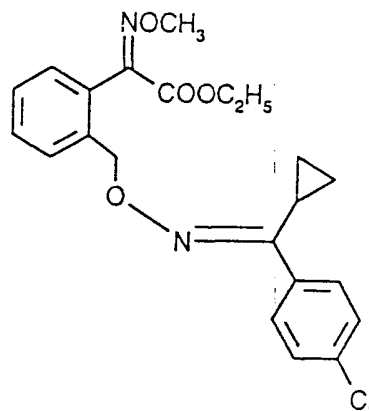
23. Sloučenina podle nároku 22 vzorce I, ve kterém m znamená 0, R_3 znamená CH_3 , Y znamená skupinu OR_4 a R_4 znamená alkylovou skupinu obsahující 2 až 4 uhlíkové atomy.

24. Sloučenina podle nároku 23 vzorce I, ve kterém R_4 znamená ethylovou skupinu.

25. Sloučenina vzorce IXb nebo IXc



(IXb),



(IXc).

Zastupuje :