



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

226050

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 16 07 80  
(21) (PV 5370-82)  
(32) (31)(33) Právo přednosti od 17 07 79  
(CI-1951) Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 24 06 83

(45) Vydáno 15 02 86

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 207/416

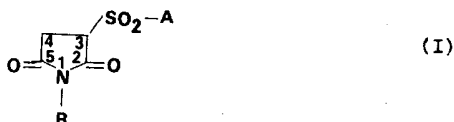
(72) Autor vynálezu SERES JENŐ dr., VÁRKONYI ERIKA, VIRÁG SÁNDOR dr., KULCSÁR GÁBOR dr.,  
BUDAPEŠT (MLR)  
(73) Majitel patentu CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT., BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob výroby derivátů 3-cykloalkylsulfonfylpyrrolidin-2,5-dionu,  
substituovaného v poloze 1

1

Vynález se týká způsobu výroby derivátů 3-cykloalkylsulfonfylpyrrolidin-2,5-dionu substituovaného v poloze 1, majících fungicidní účinnost, kterých je možno použít jako účinných látek ve fungicidních prostředcích spolu s obvyklými pomocnými látkami, jakož i soli těchto derivátů.

Nové deriváty, vyrobené způsobem podle vynálezu, je možno znázornit obecným vzorcem I



kde

A znamená cykloalkylovou skupinu s 5 až 10 atomy uhlíku a

R znamená vodík, alkylový zbytek s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylový zbytek popřípadě substituovaný alespoň jednou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinou, hydroxylovou skupinou, karboxylovou skupinou, aminosulfonfyllovou skupinou, halogenem, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, acyloxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou se 2 až 5 atomy uhlíku, acylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo N-(alkyloxykarbonyl)aminosulfonfyllovou skupinou se 2 až 5 atomy uhlíku v alkyloxykarbonylové části, nebo fenylalkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části.

Jak již bylo výše uvedeno, vyznačují se tyto nové deriváty 3-cykloalkylsulfonfylpyrrolidin-2,5-dionu substituovaného v poloze 1 výraznými fungicidními vlastnostmi a jsou vhodné pro hubení parazitních hub, vyvolávajících onemocnění u lidí, zvířat a rostlin. Je již známo, že deriváty N-(3,5-dihalogenfenyl)-3-(,4)-(di)substituovaného pyrrolidin-2,5-dionu se

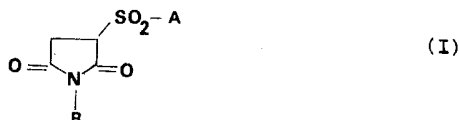
vyznačují antimikrobiálními účinky (patentový spis Jihoafrické republiky č. 701 624). Sloučeniny obdobné struktury, které však jsou deriváty N-(2,6-disubstituovaný fenyl)-pyrrolidin-2,5-dionu substituovaného v poloze 3, jsou popsány v německém zveřejňovacím spisu č. 2 143 601. Tyto sloučeniny se vyznačují antimikrobiálním účinkem.

Adiční reakce N-arylmaleinimidu s kyselinou fenylsulfonovou je popsána v článku zveřejněném v časopisu Bull. of. the Chem. Soc. of Japan, 48, (12), str. 3 675 až 3 677 (1975). Článek popisuje pouze tuto reakci, nezmiňuje se však o použitelnosti získaných sloučenin.

Mikrobi se po nějaké době stávají rezistentními vůči použitým účinným látkám a proto se hledají stále nové antimikrobiální účinné látky.

Nyní bylo zjištěno, že nové deriváty 3-cykloalkylsulfonfylpyrrolidin-2,5-dionu substituovaného v poloze 1, obecného vzorce I, které lze připravit způsobem podle vynálezu, se vyznačují antimikrobiálním, především fungicidním účinkem a to i proti takovým kmenům mikroorganismů, které se již staly rezistentními vůči obvyklým fungicidně účinným látkám.

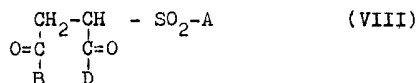
Způsob podle vynálezu k přípravě uvedených nových derivátů 3-cykloalkylsulfonfylpyrrolidin-2,5-dionu substituovaného v poloze 1, obecného vzorce I



kde

A a R mají výše uvedený význam,

se vyznačuje tím, že na poloamid kyseliny cykloalkylsulfonfyljantarové obecného vzorce VIII



kde

jeden ze symbolů B a D znamená hydroxylovou skupinu a druhý znamená skupinu vzorce -NH-R, a

R a A mají výše uvedený význam,

působí činidlem vázajícím vodu.

Dehydrataci poloamidů kyseliny cykloalkylsulfonfyljantarové obecného vzorce VIII lze výhodně provést v nadbytku činidla vázajícího vodu.

Jako činidla vázajícího vodu je možno s výhodou použít kysličníku fosforečného, chloridu fosforitého, acetylchloridu, nebo anhydridu kyseliny octové. Reakce se s výhodou provádí v inertním organickém rozpouštědle. Obzvláště výhodné je, když se jako rozpouštědla, a jako činidla vázajícího vodu použije téže sloučeniny, například anhydridu kyseliny octové. Reakci je možno urychlit zahříváním reakční směsi. Zpravidla se pracuje při teplotě v rozmezí od 20 do 140 °C, s výhodou v rozmezí od 90 do 95 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I, které vzniknou při reakci, se vylučují z reakční směsi a mohou se izolovat odfiltrováním nebo odstředěním, nebo zůstávají v roztoku. V tomto posledním případě se reakční směs zpravidla zpracuje tak, že se popřípadě vzniklé vedlejší produkty oddělí odfiltrováním a reakční směs se například vlije na led, načež se takto vyloučený produkt izoluje. Při jiném postupu se těkavé složky a rozpouštědlo odstraní z reakční směsi oddestilováním, a zbytek se přečistí například překrystalováním. Výsledné produkty je však samozřejmě možno izolovat a přečistit i jinými metodami obvyklými v organické chemii.

V tomto popisu se nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxykupinou, nižší alkanoylovou skupinou, nižší alkankarboxylovou kyselinou a anhydridem nižší alkankarboxylové kyseliny rozumí skupina, jejíž alkylová část má 1 až 4 atomy uhlíku.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce VIII je možno připravit z 4-substituovaných amino-4-oxobutenkyselin a cykloalkylthiolů. (Příprava 4-substituovaných amino-4-oxobutenkyselin byla popsána v literatuře, například v časopisu J. Org. Chem. 26, str. 2 037 /1961/ nebo Wiss. Z. Univ. Halle, XXV 76M, 4, str. 5 /1976/). Produkt, vzniklý adiční reakcí ze 4-substituované amino-4-oxobutenkyseliny a cykloalkylthiolu se pak oxiduje oxidačním činidlem, s výhodou peroxidem vodíku nebo manganistanem draselným při teplotě v rozmezí od 0 do 50 °C.

Uvedené výchozí látky jsou komerčně dostupnými produkty.

Fungicidní účinnost nových sloučenin obecného vzorce I byla zjišťována takto:

Sabouraudova živná půda byla naočkováána suspenzí, obsahující v 1 ml  $10^5$  zárodků, a po 24, 48, 72 a 144 a 288 hodinách inkubační doby byly stanoveny minimální inhibiční koncentrace. Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách I a II.

Při testech bylo použito těchto mikroorganismů:

|                                                          |      |
|----------------------------------------------------------|------|
| <i>Saccharomyces cerevisiae</i> OKT 1282                 | "1"  |
| <i>Candida albicans</i> CBS.562                          | "2"  |
| <i>Candida tropicalis</i> CBS.433                        | "3"  |
| <i>Aspergillus niger</i> CBS.12648                       | "4"  |
| <i>Aspergillus niger</i> CCM.F-330                       | "20" |
| <i>Aspergillus fumigatus</i> CBS.11326                   | "5"  |
| <i>Aspergillus flavus</i> CBS.24765                      | "6"  |
| <i>Penicillium digitatum</i> CBS.31948                   | "7"  |
| <i>Penicillium digitatum</i> CCM.F-382                   | "8"  |
| <i>Penicillium chrysogenum</i> CBS.19646                 | "9"  |
| <i>Penicillium chrysogenum</i> CCM.F-362                 | "10" |
| <i>Microsporum gypseum</i> var. <i>vinosum</i> CBS.10064 | "11" |
| <i>Sporotrichum schenkii</i> CBS-34053                   | "12" |
| <i>Trichophyton rubrum</i> CBS.30338                     | "13" |
| <i>Trichophyton mentagrophytes</i> CBS.50148             | "14" |
| <i>Epidermophyton floccosum</i> OKI/IV                   | "15" |
| <i>Fusarium graminearum</i> DSM.11802                    | "16" |
| <i>Fusarium oxysporum</i> DSM.10975                      | "17" |
| <i>Fusarium moniliforme</i> DSM.11778                    | "18" |
| <i>Fusarium culmorum</i> DSM.11425                       | "19" |
| <i>Candida krusei</i> 79/K47                             | "21" |
| <i>Cryptococcus neoform.</i> 78/K16                      | "22" |

V dále uvedených tabulkách jsou místo jmen mikroorganismů uvedena příslušná čísla v uvozovkách.

Význam zkratk, uvedených za jmény mikroorganismů:

CBS.: Centralbureau voor Schimmelcultures, Bern, Nizozemí

CCM.: Československá sbírka mikroorganismů, Univerzita J. V. Purkyně, Brno, ČSSR

DSM.: Deutsche Sammlung für Mikroorganismen, Institution für Mycologie, Berlin-Dahlem, Západní Berlín

OKI.: Országos Közegészeégtani Intézet, Budapešť.

Při intraperitoneální aplikaci je hodnota LD<sub>50</sub> N-fenyl-3-cyklohexylsulfonfylpyrrolidin-2,5-dionu  
u samic myši 382 mg/kg,  
u sameček myši 461 mg/kg.

Při orální aplikaci se sloučeniny obecného vzorce I nevyznačují toxickými vlastnostmi.

# T a b u l k a I

Minimální inhibiční koncentrace (μg/ml)

| Mikroorga-<br>nismus po-<br>užitý při<br>testech | 1-fenyl-3-cyklohexylsulfonfyl-<br>pyrrolidin-2,5-dion |     |     |     |     | 1-(p-tolyl)-3-cyklohexylsulfo-<br>nyl-pyrrolidin-2,5-dion |     |     |     |     |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|
|                                                  | hodiny                                                |     |     |     |     | hodiny                                                    |     |     |     |     |
|                                                  | 24                                                    | 48  | 72  | 144 | 288 | 24                                                        | 48  | 72  | 144 | 288 |
| "1"                                              | 50                                                    | 50  | -   | -   | -   | 25                                                        | 25  | -   | -   | -   |
| "2"                                              | 75                                                    | 100 | -   | -   | -   | 25                                                        | 50  | -   | -   | -   |
| "3"                                              | 150                                                   | 150 | -   | -   | -   | 100                                                       | 150 | -   | -   | -   |
| "4"                                              | -                                                     | -   | 75  | 150 | 150 | -                                                         | -   | 25  | 75  | 75  |
| "5"                                              | -                                                     | -   | 50  | 150 | 150 | -                                                         | -   | 50  | 150 | 150 |
| "6"                                              | -                                                     | -   | 100 | 200 | 250 | -                                                         | -   | 150 | 250 | -   |
| "7"                                              | -                                                     | -   | 10  | 25  | 25  | -                                                         | -   | 10  | 10  | 10  |
| "8"                                              | -                                                     | -   | 25  | 50  | 75  | -                                                         | -   | 25  | 25  | 75  |
| "9 "                                             | -                                                     | -   | 50  | 75  | 75  | -                                                         | -   | 50  | 75  | 75  |
| "10"                                             | -                                                     | -   | 75  | 200 | 200 | -                                                         | -   | 75  | 150 | 150 |
| "11"                                             | -                                                     | -   | 10  | 10  | 10  | -                                                         | -   | 10  | 25  | 25  |
| "12"                                             | -                                                     | -   | 10  | 10  | 50  | -                                                         | -   | 5   | 10  | 25  |
| "13"                                             | -                                                     | -   | 2,5 | 10  | 10  | -                                                         | -   | 2,5 | 5   | 5   |
| "14"                                             | -                                                     | -   | 5   | 10  | 10  | -                                                         | -   | 2,5 | 2,5 | 5   |
| "15"                                             | -                                                     | -   | 2,5 | 5   | 5   | -                                                         | -   | 5   | 5   | 5   |
| "16"                                             | -                                                     | -   | 50  | 100 | 100 | -                                                         | -   | 50  | 50  | 50  |
| "17"                                             | -                                                     | -   | 50  | 75  | 75  | -                                                         | -   | 150 | 200 | 200 |
| "18"                                             | -                                                     | -   | 100 | 150 | 150 | -                                                         | -   | 100 | 150 | 150 |
| "19"                                             | -                                                     | -   | 50  | 50  | 100 | -                                                         | -   | 75  | 150 | 150 |
| "20"                                             | -                                                     | -   | 150 | 200 | 250 | -                                                         | -   | 100 | 150 | 250 |

| Mikroorga-<br>nismus po-<br>užitý při<br>testech | 1-(p-chlorfenyl)-3-cyklohexyl-<br>sulfonfyl-pyrrolidin-2A,5-dion |    |    |     |     | 1-(p-chlorfenyl)-3-cyklohexyl-<br>sulfonfylpyrrolidin-2,5-dion |    |    |     |     |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----|----|-----|-----|----------------------------------------------------------------|----|----|-----|-----|
|                                                  | minimální inhibiční koncentrace (μg/ml)                          |    |    |     |     | minimální inhibiční koncentrace (μg/ml)                        |    |    |     |     |
|                                                  | hodiny                                                           |    |    |     |     | hodiny                                                         |    |    |     |     |
|                                                  | 24                                                               | 48 | 72 | 144 | 288 | 24                                                             | 48 | 72 | 144 | 288 |
| "1"                                              | 75                                                               | 75 | -  | -   | -   | 10                                                             | 25 | -  | -   | -   |
| "2"                                              | 50                                                               | 50 | -  | -   | -   | 10                                                             | 25 | -  | -   | -   |
| "3"                                              | 75                                                               | 75 | -  | -   | -   | -                                                              | -  | -  | -   | -   |
| "4"                                              | -                                                                | -  | 75 | 150 | 150 | -                                                              | -  | 25 | 50  | 75  |
| "5"                                              | -                                                                | -  | 50 | 150 | 200 | -                                                              | -  | -  | -   | -   |
| "6"                                              | -                                                                | -  | 75 | 150 | 200 | -                                                              | -  | -  | -   | -   |
| "7"                                              | -                                                                | -  | 10 | 25  | 50  | -                                                              | -  | 10 | 10  | 10  |
| "8"                                              | -                                                                | -  | 10 | 50  | 50  | -                                                              | -  | -  | -   | -   |
| "9"                                              | -                                                                | -  | 50 | 75  | 150 | -                                                              | -  | -  | -   | -   |
| "10"                                             | -                                                                | -  | 75 | 150 | 200 | -                                                              | -  | -  | -   | -   |

Tabulka I - pokračování

| Mikroorganismus použitý při testech | 1-(p-chlorfenyl)-3-cyklohexyl-sulfonyl-pyrrolidin-2,5-dion |    |     |     |     | 1-(p-chlorfenyl)-3-cyklohexyl-sulfonylpyrrolidin-2,5-dion |    |     |     |     |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------|----|-----|-----|-----|-----------------------------------------------------------|----|-----|-----|-----|
|                                     | minimální inhibiční koncentrace (µg/ml)                    |    |     |     |     |                                                           |    |     |     |     |
|                                     | hodiny                                                     |    |     |     |     | hodiny                                                    |    |     |     |     |
|                                     | 24                                                         | 48 | 72  | 144 | 288 | 24                                                        | 48 | 72  | 144 | 288 |
| "11"                                | -                                                          | -  | 10  | 25  | 25  | -                                                         | -  | -   | -   | -   |
| "12"                                | -                                                          | -  | 50  | 75  | 100 | -                                                         | -  | 5   | 25  | 25  |
| "13"                                | -                                                          | -  | 2,5 | 10  | 10  | -                                                         | -  | 1   | 2,5 | 2,5 |
| "14"                                | -                                                          | -  | 2,5 | 10  | 25  | -                                                         | -  | 2,5 | 2,5 | 5   |
| "15"                                | -                                                          | -  | 1   | 2,5 | 10  | -                                                         | -  | 2,5 | 5   | 5   |
| "17"                                | -                                                          | -  | 50  | 75  | 75  | -                                                         | -  | -   | -   | -   |
| "18"                                | -                                                          | -  | 75  | 150 | 200 | -                                                         | -  | -   | -   | -   |
| "20"                                | -                                                          | -  | 75  | 150 | 150 | -                                                         | -  | -   | -   | -   |
| "21"                                | 10                                                         | 10 | -   | -   | -   | -                                                         | -  | -   | -   | -   |
| "22"                                | 25                                                         | 25 | -   | -   | -   | -                                                         | -  | -   | -   | -   |

Tabulka II viz strana 6 a 7.

Níže jsou uvedeny minimální inhibiční koncentrace 1-(p-tolyl)-3-cyklohexylsulfonylpyrrolidin-2,5-dionu v µg/ml prostředí po 24 a 48 hodinách pozorování pro nejdůležitější pathogenní houby rozmnožující se pučením:

| Houba                         | Minimální inhibiční koncentrace µg/ml |          |
|-------------------------------|---------------------------------------|----------|
|                               | 24 hodiny                             | 48 hodin |
| Candida benhamii              | 25                                    | 75       |
| Candida guilliermondii        | 5                                     | 10       |
| Candida humicola              | 5                                     | 25       |
| Candida krucei (79/K47)       | 2,5                                   | 10       |
| Candida lipolytic             | 5                                     | 10       |
| Candida parapsilosis          | 10                                    | 50       |
| Candida pseudotropic          | 2,5                                   | 10       |
| Candida valida                | 5                                     | 10       |
| Candida vini                  | 1                                     | 5        |
| Cryptococcus neoform (78/K16) | 1                                     | 10       |

Uvedené minimální inhibiční koncentrace zcela inhibují růst těchto mikroorganismů. Jako živné půdy bylo použito Sabouraudovy živné půdy.

1-(p-tolyl)-cyklohexylsulfonylpyrrolidin-2,5-dion a 1-fenylcyklohexylsulfonylpyrrolidin-2,5-dion se vyznačují účinností i proti těmto fytopathogenním druhům hub: Botrytis cinerea, Ascochyta pisi, Cercospora beticola, Taphrina deformans, Phytophthora infestans, Sclerotinia sclerotiorum, Verticillium albo-atrum, Verticillium dahliae a Venturia.

Nové deriváty 1-substituovaného 3-cykloalkylsulfonylpyrrolidin-2,5-dionu obecného vzorce I mohou být vzhledem ke svému silnému fungicidnímu účinku použity jako účinné složky fungicidních prostředků. Jedna nebo několik sloučenin obecného vzorce I se formulují s obvyklými plnivy, ředidly, stabilizátory a/nebo aromatizujícími činidly a/nebo jinými pomocnými látkami. Je možno vyrobit tuhé, kapalné, a polotuhé prostředky. Jako tuhé prostředky je možno uvést tablety, tobolky, dražé, prášky a pilulky. Tablety je možno popřípadě dělit.

Tabulka II

| Mikroorganismus použitý při testech | 1-(p-nitrofenyl)-3-cyklohexylsulfonfyl-pyrrolidin-2,5-dion |     |     |        |     |    | 3-cyklohexylsulfonfylpyrrolidin-2,5-dion |     |     |        |    |    | 1-(2-acetox-4-methoxykarbonylfenyl)-3-cyklohexylsulfonfylpyrrolidin-2,5-dion |     |     |        |     |     |     |     |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----|-----|--------|-----|----|------------------------------------------|-----|-----|--------|----|----|------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--------|-----|-----|-----|-----|
|                                     | hodiny                                                     |     |     | hodiny |     |    | hodiny                                   |     |     | hodiny |    |    | hodiny                                                                       |     |     | hodiny |     |     |     |     |
|                                     | 24                                                         | 48  | 72  | 144    | 288 | 24 | 48                                       | 72  | 144 | 288    | 24 | 48 | 72                                                                           | 144 | 288 | 24     | 48  | 72  | 144 | 288 |
| "1"                                 | 25                                                         | 50  | -   | -      | -   | -  | -                                        | -   | -   | -      | -  | -  | -                                                                            | -   | -   | -      | -   | -   | -   | -   |
| "2"                                 | 75                                                         | 150 | -   | -      | -   | -  | -                                        | -   | -   | -      | -  | -  | -                                                                            | -   | -   | -      | -   | -   | -   | -   |
| "4"                                 | -                                                          | -   | 75  | 150    | 150 | -  | -                                        | -   | -   | -      | -  | -  | -                                                                            | 200 | 200 | 200    | 200 | 200 | 200 | 200 |
| "7"                                 | -                                                          | -   | 100 | 150    | 150 | -  | -                                        | 50  | 50  | 50     | -  | -  | -                                                                            | 50  | 50  | 100    | 50  | 50  | 100 | 100 |
| "12"                                | -                                                          | -   | 25  | 25     | 25  | -  | -                                        | 150 | 150 | 150    | -  | -  | -                                                                            | 50  | 100 | 150    | 50  | 100 | 150 | 150 |
| "13"                                | -                                                          | -   | 75  | 75     | 150 | -  | -                                        | 50  | 75  | 75     | -  | -  | -                                                                            | 25  | 25  | 50     | 2,5 | 2,5 | 2,5 | 2,5 |
| "14"                                | -                                                          | -   | 75  | 100    | 100 | -  | -                                        | 50  | 50  | 75     | -  | -  | -                                                                            | 2,5 | 2,5 | 2,5    | 2,5 | 2,5 | 2,5 | 2,5 |
| "15"                                | -                                                          | -   | 100 | 150    | 150 | -  | -                                        | 25  | 25  | 25     | -  | -  | -                                                                            | 10  | 10  | 10     | 10  | 10  | 10  | 10  |

6

| Mikroorganismus použitý při testech | 1-(o-tolyl)-3-cyklohexylsulfonfylpyrrolidin-2,5-dion |     |     |                                         |     |    | 1-(m-tolyl)-3-cyklohexylsulfonfylpyrrolidin-2,5-dion |    |     |                                         |    |     | 1-(p-methoxyfenyl)-3-cyklohexylsulfonfylpyrrolidin-2,5-dion |     |     |                                         |     |    |     |     |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------|-----|-----|-----------------------------------------|-----|----|------------------------------------------------------|----|-----|-----------------------------------------|----|-----|-------------------------------------------------------------|-----|-----|-----------------------------------------|-----|----|-----|-----|
|                                     | hodiny                                               |     |     | minimální inhibiční koncentrace (µg/ml) |     |    | hodiny                                               |    |     | minimální inhibiční koncentrace (µg/ml) |    |     | hodiny                                                      |     |     | minimální inhibiční koncentrace (µg/ml) |     |    |     |     |
|                                     | 24                                                   | 48  | 72  | 144                                     | 288 | 24 | 48                                                   | 72 | 144 | 288                                     | 24 | 48  | 72                                                          | 144 | 288 | 24                                      | 48  | 72 | 144 | 288 |
| "1"                                 | 25                                                   | 25  | -   | -                                       | -   | 25 | 25                                                   | -  | -   | -                                       | 25 | 50  | -                                                           | -   | -   | 25                                      | 50  | -  | -   | -   |
| "2"                                 | 75                                                   | 100 | -   | -                                       | -   | 50 | 100                                                  | -  | -   | -                                       | 50 | 150 | -                                                           | -   | -   | 50                                      | 150 | -  | -   | -   |
| "4"                                 | -                                                    | -   | 100 | 150                                     | 150 | -  | -                                                    | 75 | 100 | 150                                     | -  | -   | -                                                           | 75  | 100 | 150                                     | -   | -  | 100 | 150 |
| "7"                                 | -                                                    | -   | -   | 10                                      | 50  | 50 | -                                                    | 10 | 25  | 25                                      | -  | -   | -                                                           | 100 | 100 | 150                                     | -   | -  | 100 | 150 |
| "12"                                | -                                                    | -   | -   | 10                                      | 25  | 50 | -                                                    | 10 | 25  | 50                                      | -  | -   | -                                                           | 5   | 10  | 10                                      | -   | -  | 10  | 10  |
| "13"                                | -                                                    | -   | -   | 10                                      | 25  | 50 | -                                                    | 5  | 10  | 25                                      | -  | -   | -                                                           | 10  | 10  | 10                                      | -   | -  | 10  | 10  |
| "14"                                | -                                                    | -   | -   | 10                                      | 25  | 25 | -                                                    | 5  | 25  | 50                                      | -  | -   | -                                                           | 2,5 | 75  | 100                                     | -   | -  | 2,5 | 75  |
| "15"                                | -                                                    | -   | -   | 5                                       | 10  | 10 | -                                                    | 5  | 10  | 25                                      | -  | -   | -                                                           | 5   | 25  | 75                                      | -   | -  | 5   | 25  |

T a b u l k a II - pokračování

| Mikroorganismus použitý při testech | 1-(p-acetylphenyl)-3-cyklohexyl-sulfonylpyrrolidin-2,5-dion |    |    |     |     | 1-(o-chlorofenyl)-3-cyklohexyl-sulfonylpyrrolidin-2,5-dion |    |     |     |     | 1-(m-chlorofenyl)-3-cyklohexylsulfonylpyrrolidin-2,5-dion |    |     |     |     |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----|----|-----|-----|------------------------------------------------------------|----|-----|-----|-----|-----------------------------------------------------------|----|-----|-----|-----|
|                                     |                                                             |    |    |     |     | minimální inhibiční koncentrace (μg/ml)                    |    |     |     |     |                                                           |    |     |     |     |
|                                     | 24                                                          | 48 | 72 | 144 | 288 | 24                                                         | 48 | 72  | 144 | 288 | 24                                                        | 48 | 72  | 144 | 288 |
| "1"                                 | 25                                                          | 50 | -  | -   | -   | 25                                                         | 75 | -   | -   | -   | 10                                                        | 25 | -   | -   | -   |
| "2"                                 | 50                                                          | 75 | -  | -   | -   | 50                                                         | 50 | -   | -   | -   | 25                                                        | 75 | -   | -   | -   |
| "4"                                 | -                                                           | -  | 75 | 150 | 150 | -                                                          | -  | 50  | 150 | 150 | -                                                         | -  | 50  | 100 | 100 |
| "7"                                 | -                                                           | -  | 75 | 100 | 150 | -                                                          | -  | 25  | 50  | 50  | -                                                         | -  | 10  | 50  | 50  |
| "12"                                | -                                                           | -  | 5  | 25  | 25  | -                                                          | -  | 10  | 50  | 50  | -                                                         | -  | 10  | 25  | 25  |
| "13"                                | -                                                           | -  | 10 | 25  | 50  | -                                                          | -  | 2,5 | 10  | 10  | -                                                         | -  | 2,5 | 2,5 | 2,5 |
| "14"                                | -                                                           | -  | 10 | 25  | 25  | -                                                          | -  | 2,5 | 5   | 5   | -                                                         | -  | 2,5 | 2,5 | 2,5 |
| "15"                                | -                                                           | -  | 25 | 50  | 75  | -                                                          | -  | 2,5 | 5   | 10  | -                                                         | -  | 2,5 | 5   | 10  |

7

226050

| Mikroorganismus<br>použitý při<br>testech | 1-(p-nitrofenyl)-3-cyklohexylsulfonyl-<br>pyrrolidin-2,5-dion |     |                                         |     | 1-(m-nitrofenyl)-3-cyklohexylsulfonyl-<br>pyrrolidin-2,5-dion |    |                                         |     |     |     |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------|----|-----------------------------------------|-----|-----|-----|
|                                           | hodiny                                                        |     | minimální inhibiční koncentrace (µg/ml) |     | hodiny                                                        |    | minimální inhibiční koncentrace (µg/ml) |     |     |     |
|                                           | 24                                                            | 48  | 72                                      | 144 | 288                                                           | 24 | 48                                      | 72  | 144 | 288 |
| "1"                                       | 100                                                           | 200 | -                                       | -   | -                                                             | 75 | 75                                      | -   | -   | -   |
| "2"                                       | 75                                                            | 150 | -                                       | -   | -                                                             | 50 | 100                                     | -   | -   | -   |
| "4"                                       | -                                                             | -   | 150                                     | 200 | 200                                                           | -  | -                                       | 75  | 150 | 150 |
| "7"                                       | -                                                             | -   | 25                                      | 50  | 50                                                            | -  | -                                       | 25  | 50  | 50  |
| "12"                                      | -                                                             | -   | 10                                      | 50  | 50                                                            | -  | -                                       | 25  | 75  | 75  |
| "13"                                      | -                                                             | -   | 50                                      | 50  | 75                                                            | -  | -                                       | 5   | 5   | 5   |
| "14"                                      | -                                                             | -   | 75                                      | 150 | 150                                                           | -  | -                                       | 2,5 | 5   | 25  |
| "15"                                      | -                                                             | -   | 75                                      | 100 | 150                                                           | -  | -                                       | 5   | 10  | 10  |

Povlak dražé jakož i tobolky mohou popřípadě být opatřeny barevným kódem podle obsahu účinné složky.

Kapalné prostředky mohou mít podobu kapalin pro nanášení štětcem, pro obklady, nebo mohou být v podobě postřiků, mořiv, injekčních prostředků, popřípadě aerosolů. Jako polotuhé prostředky je možno vyrobit masti, pasty nebo krémy.

Výše uvedené fungicidní prostředky obsahují jako účinnou složku 1 až 80 % sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli, kde R a A mají výše uvedený význam, a až 20 % kyseliny křemičité, až 10 % povrchově aktivní látky, 1 až 20 % minerálního plniva, až 5 % slizu, až 10 % ochranných koloidů, až 80 % škrobu, až 50 % glycerolu, až 15 % vody, až 99 % inertního atoxického organického rozpouštědla a až 60 % aerosolového hnacího plynu.

V dále uvedeném příkladu je blíže objasněna výroba sloučenin obecného vzorce I a v dalších příkladech výroba fungicidních prostředků obsahujících sloučeniny obecného vzorce I. Rozsah vynálezu však není omezen na tyto příklady.

#### P ř í k l a d 1

##### 1-fenyl-3-cyklohexylsulfonpyrrolidin-2,5-dion

Ve směsi 20 ml anhydridu kyseliny octové s 0,82 g (0,01 molu) bezvodého octanu sodného se rozpustí 3,39 g (0,01 molu) 2-cyklohexylsulfonfyl-4-fenylamino-4-oxobutankyseliny a vzniklý roztok se zahřívá 1 hodinu při teplotě 100 °C. Pak se reakční směs vlije na drčený led, vyloučená tuhá látka se odfiltruje a kyselina se odstraní promýváním. Tím se získá 2,79 g (výtěžek 86 %) v záhlaví uvedené sloučeniny o teplotě tání v rozmezí 149 až 151 °C. Po překrystalování z methanolu je teplota tání produktu v rozmezí 150 až 152 °C.

Minimální inhibiční koncentrace u *Trichophyton mentagrophytes*: 2,5 µg/ml, u *Epidermophyton floccosum*: 1,0 µg/ml.

Obdobným postupem je možno připravit tyto sloučeniny:

1-ethyl-3-cyklohexylsulfonpyrrolidin-2,5-dion, výtěžek 47,6 %, teplota tání 118 až 120 °C;

1-n-hexyl-3-cyklohexylsulfonpyrrolidin-2,5-dion, výtěžek 39,8 %, teplota tání 127 až 130 °C;

1-(2-chlorfenyl)-3-cyklohexylsulfonpyrrolidin-2,5-dion, výtěžek 71,4 %, teplota tání 153 až 155 °C;

1-(3-nitrofenyl)-3-cyklohexylsulfonpyrrolidin-2,5-dion, výtěžek 92 %, teplota tání v rozmezí 145 až 146 °C;

1-(4-acetylfenyl)-3-cyklohexylsulfonpyrrolidin-2,5-dion, výtěžek 79,1 %, teplota tání v rozmezí 203 až 206 °C;

1-(4-aminosulfonfylfenyl)-3-cyklohexylsulfonpyrrolidin-2,5-dion, výtěžek 71,8 %, teplota tání v rozmezí 208 až 210 °C;

1-(4-methoxyfenyl)-3-cyklohexylsulfonpyrrolidin-2,5-dion, výtěžek 85,7 %, teplota tání v rozmezí 139 až 140 °C;

1-[4-(N-ethoxykarbonylamino-sulfonfyl)fenyl]-3-cyklohexylsulfonpyrrolidin-2,5-dion, výtěžek 42,6 %, teplota tání v rozmezí 115 až 118 °C;

1-benzyl-3-cyklohexylsulfonpyrrolidin-2,5-dion, výtěžek 84 %, teplota tání v rozmezí 160 až 162 °C;

1-fenyl-3-cyklopentylsulfonpyrrolidin-2,5-dion, výtěžek 60,2 %, teplota tání v rozmezí 158 až 159 °C (po překrystalování z ethanolu);

1-(p-tolyl)-3-cyklopentylsulfonpyrrolidin-2,5-dion, výtěžek 86,1 %, teplota tání v rozmezí 178 až 180 °C (po překrystalování z ethanolu);

1-(3,4-methylenedioxyfenyl)-3-cyklohexylsulfonylpyrrolidin-2,5-dion, výtěžek 91,8 %, teplota tání v rozmezí 186 až 188 °C;

1-(4-methyl-3-karboxyfenyl)-3-cyklohexylsulfonylpyrrolidin-2,5-dion, výtěžek 46,7 %, teplota tání v rozmezí 184 až 188 °C;

1-(4-methyl-2-hydroxymethylfenyl)-3-cyklohexylsulfonylpyrrolidin-2,5-dion, výtěžek 86,2 %, teplota tání v rozmezí 174 až 177 °C.

Fungicidní prostředek, obsahující jako účinnou složku sloučeninu obecného vzorce I, se připraví takto:

#### P ř í k l a d A

##### Mast

V míchacím stroji se z níže uvedených složek připraví homogenní směs:

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| účinná látka obecného vzorce I | 2,00 g   |
| propyl-(p-hydroxybenzoát)      | 0,06 g   |
| methyl-(p-hydroxybenzoát)      | 0,14 g   |
| krystalický síran hořečnatý    | 0,30 g   |
| bílý vosk (cera alba)          | 1,00 g   |
| glycerol                       | 5,00 g   |
| Miglyol 812 <sup>x</sup>       | 8,00 g   |
| kapalný parafin                | 8,00 g   |
| Dehymuls F <sup>x</sup>        | 8,00 g   |
| Cetiol V <sup>x</sup>          | 10,00 g  |
| bílá vazelína                  | 10,00 g  |
| destilovaná voda               | 100,00 g |

Získaná homogenní směs se plní do kelímků nebo tub.

Látky označené <sup>x</sup>) mají toto chemické složení:

Miglyol 812: směs esterů glycerolu s mastnými kyselinami o 8 až 12 atomech uhlíku.

Tato přísada podporuje homogenizaci složek. Výrobce: Chemische Werke, Witten, GmbH, Witten, NSR

Cetiol V: decyloleát - Výrobce: Dehydat, Düsseldorf, NSR

Dehymuls F: směs alifatických esterů, emulgátor. Výrobce: Dehydat, Düsseldorf, NSR.

#### P ř í k l a d B

##### Zásyp

Homogenní prášková směs se připraví z níže uvedených jemně práškových látek:

|                                 |         |
|---------------------------------|---------|
| účinná látka obecného vzorce I  | 2,00 g  |
| koloidní kysličník křemičitý    | 1,00 g  |
| stearát hořečnatý               | 1,00 g  |
| kysličník zinečnatý             | 2,00 g  |
| bílá hlínka (kysličník hlinitý) | 5,00 g  |
| uhličitan hořečnatý             | 10,00 g |
| mastek                          | 79,00 g |

Prášková směs se plní do obalů na zásypy.

## Příklad C

## Aerosolový prostředek

Z níže uvedených látek se připraví směs:

|                                |         |
|--------------------------------|---------|
| účinná látka obecného vzorce I | 0,80 g  |
| bezvodý alkohol                | 11,00 g |
| Miglyol 822                    | 12,00 g |
| methylenchlorid                | 17,60 g |

Vzniklou směsí se plní aerosolové lahvičky, které se opatří tlačítkovým ventilem a naplní aerosolovým hnacím plynem, například směsí halogenovaných uhlovodíků.

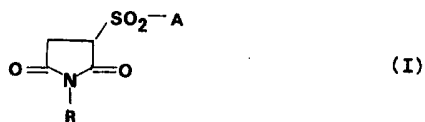
S prostředky popsanými v příkladech A až C se opakuje test ke stanovení inhibiční schopnosti vůči mikroorganismům. Jak testované látky se použije 1-(p-tolyl)-3-cyklohexyl-sulfonylpyrrolidin-2,5-dionu. Výsledky testu jsou sestaveny v dále uvedené tabulce.

Tabulka

| Mikroorganismus použitý při testu | Mast   |    |     |     | Aerosol                                 |    |     |     | Zásyp  |    |    |     |
|-----------------------------------|--------|----|-----|-----|-----------------------------------------|----|-----|-----|--------|----|----|-----|
|                                   |        |    |     |     | minimální inhibiční koncentrace (μg/ml) |    |     |     |        |    |    |     |
|                                   | hodiny |    |     |     | hodiny                                  |    |     |     | hodiny |    |    |     |
|                                   | 24     | 48 | 72  | 144 | 24                                      | 48 | 72  | 144 | 24     | 48 | 72 | 144 |
| "1"                               | 25     | 25 | -   | -   | 2,5                                     | 5  | -   | -   | 25     | 50 | -  | -   |
| "2"                               | 25     | 75 | -   | -   | 25                                      | 75 | -   | -   | 50     | 75 | -  | -   |
| "3"                               | 25     | 50 | -   | -   | 25                                      | 50 | -   | -   | 50     | 75 | -  | -   |
| "4"                               | -      | -  | 50  | 75  | -                                       | -  | 25  | 50  | -      | -  | 50 | 50  |
| "5"                               | -      | -  | 50  | 100 | -                                       | -  | 50  | 50  | -      | -  | 75 | 100 |
| "7"                               | -      | -  | 10  | 10  | -                                       | -  | 2,5 | 10  | -      | -  | 10 | 10  |
| "9"                               | -      | -  | 10  | 75  | -                                       | -  | 25  | 50  | -      | -  | 25 | 50  |
| "12"                              | -      | -  | 25  | 75  | -                                       | -  | 10  | 25  | -      | -  | 10 | 10  |
| "13"                              | -      | -  | 10  | 50  | -                                       | -  | 1   | 5   | -      | -  | 5  | 10  |
| "14"                              | -      | -  | 10  | 25  | -                                       | -  | 1   | 2,5 | -      | -  | 10 | 25  |
| "21"                              | 10     | 25 | -   | -   | 2,5                                     | 10 | -   | -   | 25     | 25 | -  | -   |
| "22"                              | 25     | 50 | -   | -   | 10                                      | 25 | -   | -   | 25     | 25 | -  | -   |
| "15"                              | -      | -  | 5   | 10  | -                                       | -  | 2,5 | 2,5 | -      | -  | 10 | 10  |
| "11"                              | -      | -  | 10  | 25  | -                                       | -  | 10  | 10  | -      | -  | 10 | 25  |
| "18"                              | -      | -  | 100 | 100 | -                                       | -  | 50  | 50  | -      | -  | 75 | 100 |
| "17"                              | -      | -  | 75  | 75  | -                                       | -  | 25  | 25  | -      | -  | 75 | 100 |

## PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů 3-cykloalkylsulfonylpyrrolidin-2,5-dionu substituovaného v poloze 1, obecného vzorce I



kde

A znamená cykloalkylovou skupinu s 5 až 10 atomy uhlíku a

R znamená vodík, alkylový zbytek s 1 až 6 atomy uhlíku, fenyllový zbytek popřípadě substituovaný alespoň jednou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinou, hydroxylovou skupinou, karboxylovou skupinou, aminosulfonylovou skupinou, halogenem, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, acyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou se 2 až 5 atomy uhlíku, acylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo N-(alkoxykarbonyl)aminosulfonylovou skupinou se 2 až 5 atomy uhlíku, nebo fenyllový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části,

jakož i jejich solí,

vyznačující se tím, že se na poloamid kyseliny cykloalkylsulfonyljantarové obecného vzorce VIII



kde

jeden ze symbolů B a D znamená hydroxylovou skupinu a druhý znamená skupinu vzorce  $-\text{NH}-\text{R}$ , a R a A mají výše uvedený význam, působí činidlem vázajícím vodu.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se dehydratace provádí anhydridem kyseliny.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že jako anhydrid kyseliny se použije anhydridu kyseliny octové.