

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

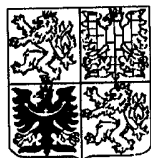
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2195-99

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **17. 12. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **19.12.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/3124**

(33) Země priority: **CH**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 09. 99**
(Věstník č. 9/99)

(86) PCT číslo: **PCT/EP97/07087**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/27074**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 277/32
C 07 D 277/16
C 07 D 277/36
C 07 D 417/06

(71) Přihlášovatel:

NOVARTIS AG, Basel, CH;

(72) Původce:

Pitterna Thomas, Basel, CH;
Szczepanski Henry, Wallbach, CH;
Malenfish Peter, Rodersdorf, CH;
Hüter Ottmar, Lörrach, DE;
Rapold Thomas, Wallbach, CH;
Senn Marcel, Blonay, CH;
Göbel Thomas, Lörrach, DE;
O Sullivan Anthony Cornelius, Basel, CH;
Seifert Gottfried, Magden, CH;

(74) Zástupce:

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

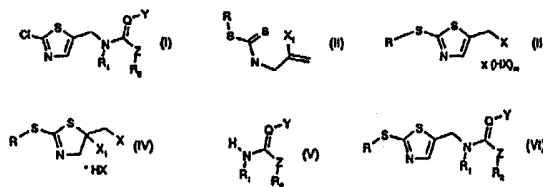
(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob přípravy derivátů thiazolu

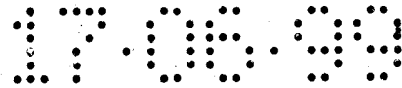
(57) Anotace:

Je popsán způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, kde Q, Y, Z, R₁, R₂, R₃, R₄ a R₅ mají specifický význam, který spočívá v tom, že se a/ nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II s halogenačním činidlem za vzniku sloučeniny obecného vzorce III, nebo b/ se převede sloučenina obecného vzorce II působením halogenačního činidla na sloučeninu obecného vzorce IV, popřípadě se c/ převede sloučenina obecného vzorce IV na sloučeninu obecného vzorce III, d/ se převede sloučenina obecného vzorce III působením sloučeniny obecného vzorce V na sloučeninu obecného vzorce VI, nebo e/ se převede sloučenina obecného vzorce IV působením sloučeniny obecného vzorce V na sloučeninu obecného vzorce VI a f/ se převede sloučenina obecného vzorce VI působením chloračního činidla na sloučeninu obecného vzorce I. Dále je popsá-

na sloučenina obecného vzorce IV a způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce III a způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce IV.



CZ 2195-99 A3



177 069/KB

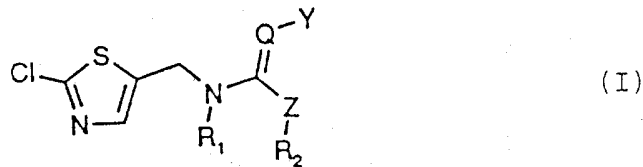
Způsob přípravy derivátů thiazolu

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy derivátů thiazolu známých například jako meziprodukty pro přípravu pesticidů.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I



a, kde je to možné, jejich E/Z isomerů, směsí E/Z isomerů a/nebo tautomerů, v každém případě ve volné formě nebo ve formě soli, kde

Q je CH nebo N

Y je NO₂ nebo CN,

Z je CHR₃, O, NR₃ nebo S,

R₁ a R₂ jsou oba nezávisle na sobě atom vodíku, nebo nesubstituovaná alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku nebo alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku substituovaná skupinou R₄, nebo spolu dohromady tvoří alkylenový můstek mající dva nebo tři atomy uhlíku a tento alkylenový můstek může navíc obsahovat heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující NR₃, O a S,

R₃ je atom vodíku, nesubstituovaná alkylová skupina s 1 až 12 atomy uhlíku nebo alkylová skupina s 1 až 12 atomy uhlíku substituovaná skupinou R₄,

R₄ je nesubstituovaná nebo substituovaná arylová skupina nebo heteroarylová skupina, a

R_5 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 12 atomy uhlíku,

který spočívá v tom, že se

a) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



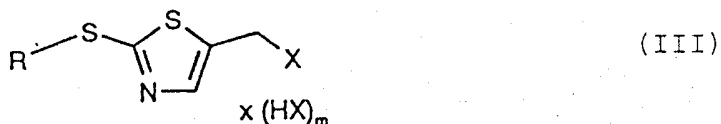
a, kde je to možné, její E/Z isomery, směs E/Z isomerů a/nebo tautomery, v každém případě ve volné formě nebo ve formě soli, přičemž tato sloučenina je známá nebo ji lze připravit známými způsoby a kde

R je nesubstituovaná nebo substituovaná alkylová skupina s 1 až 12 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná alkenylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná alkinylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná arylová skupina, nesubstituovaná nebo substituovaná heterocyklylová skupina, nebo $-SR_6$, a

R_6 je nesubstituovaná nebo substituovaná alkylová skupina s 1 až 12 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná alkenylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná alkinylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná arylová skupina, nesubstituovaná nebo substituovaná heterocyklylová skupina,

X_1 je odstupující skupina,

s halogenačním činidlem, v přítomnosti base za vzniku sloučeniny obecného vzorce III



17.06.99

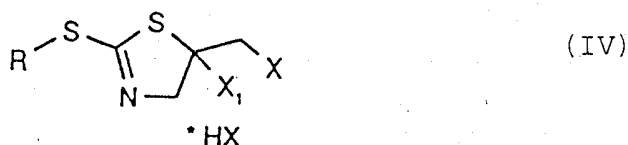
nebo, kde je to možné, jejího E/Z isomeru, směsi jejích E/Z isomerů a/nebo jejího tautomeru, kde

R má význam uvedený u obecného vzorce II,

m je 0 nebo 1, a

X je atom halogenu, nebo

b) se převede sloučenina obecného vzorce II pomocí halogenačního činidla na sloučeninu obecného vzorce IV



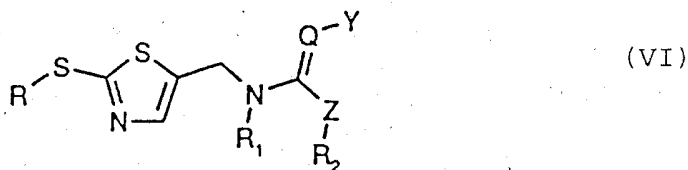
nebo, kde je to možné, její E/Z isomer, směs jejích E/Z isomerů a/nebo její tautomer, kde R, X a X₁ mají významy uvedené výše u obecných vzorců II a III, popřípadě

c) se převede sloučenina obecného vzorce IV bez přítomnosti nebo v přítomnosti base, s výhodou v přítomnosti base, na sloučeninu obecného vzorce III,

d) se převede sloučenina obecného vzorce III pomocí sloučeniny obecného vzorce V



nebo, kde je to možné, jejího E/Z isomeru, směsi E/Z isomerů a/nebo tautomeru, v každém případě ve volné formě nebo ve formě soli, přičemž tato sloučenina je známá nebo ji lze připravit známými způsoby a kde R₁, R₂, Y, Z a Q mají význam uvedený výše u sloučeniny obecného vzorce I, na sloučeninu obecného vzorce VI



nebo, kde je to možné, její E/Z isomer, směs E/Z isomerů a/nebo tautomer, v každém případě ve volné formě nebo ve formě soli, přičemž tato sloučenina je známá nebo ji lze připravit známými způsoby a kde R_1 , R_2 , Y, Z a Q mají význam uvedený výše u sloučeniny obecného vzorce I, a R má význam uvedený výše u sloučeniny obecného vzorce II, nebo

e) se převede sloučenina obecného vzorce IV reakcí se sloučeninou obecného vzorce V na sloučeninu obecného vzorce VI, a

f) se převede sloučenina obecného vzorce VI pomocí chloračního činidla na sloučeninu obecného vzorce I,

a v každém případě se v případě potřeby převede sloučenina obecného vzorce I získaná tímto způsobem nebo jiným způsobem, nebo její E/Z isomer nebo tautomer, v každém případě ve volné formě nebo ve formě soli, na jinou sloučeninu obecného vzorce I nebo její E/Z isomer nebo tautomer, v každém případě ve volné formě nebo ve formě soli, rozdělí se směs E/Z isomerů získaná tímto způsobem a izoluje se požadovaný isomer a/nebo se převede volná sloučenina obecného vzorce I získaná tímto způsobem nebo jiným způsobem, nebo její E/Z isomer nebo tautomer, na sůl nebo se převede sůl sloučeniny obecného vzorce I získaná tímto způsobem nebo jiným způsobem nebo její E/Z isomer nebo tautomer na volnou sloučeninu obecného vzorce I nebo její E/Z isomer nebo tautomer nebo na jinou sůl.

Způsoby syntesy sloučenin obecného vzorce I jsou popsány v literatuře. Bylo však zjištěno, že meziprodukty, které se musí použít při těchto způsobech syntesy známých z literatury, způsobují během přípravy značné problémy, protože jsou velmi toxické a kromě toho, že je lze kvantitativně odstranit z účinné látky pouze se značnými náklady. Proto nejsou tyto známé způsoby dostačující v tomto smyslu a je třeba hledat zlepšené způsoby přípravy těchto sloučenin.

Určité sloučeniny obecných vzorců I, II, III, IV, V a VI obsahují asymetrické atomy uhlíku, takže se tyto sloučeniny mohou vyskytovat v opticky aktivní formě. Vzorce I až VI tedy znamenají všechny tyto možné isomerní formy, jakož i jejich směsi, například racemáty nebo směsi E/Z isomerů.

Obecné výrazy používané zde mají níže uvedené významy, pokud není uvedeno jinak:

Pokud není uvedeno jinak, uhlík obsahující skupiny a sloučeniny vždy obsahují od 1 až do, včetně, 8, s výhodou od 1 až do, včetně, 6, zejména od 1 až do a včetně 4, zejména 1 nebo 2, atomy uhlíku.

Alkylová skupina jako taková a jako strukturní část jiných skupin a sloučenin, jako je halogenalkylová skupina, arylalkylová skupina nebo hydroxyalkylová skupina, je v každém případě v závislosti na počtu atomů uhlíku obsažených v této skupině nebo sloučenině buď s přímým řetězcem, to je methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl nebo hexyl, nebo s rozvětveným řetězcem, například isopropyl, isobutyl, sek.butyl, terc.butyl, isopentyl, neopentyl nebo isohexyl.

Alkenylová skupina jako taková a jako strukturní část jiných skupin a sloučenin, jako je halogenalkenylová skupina, arylalkenylová skupina, je v každém případě v závislosti na počtu atomů uhlíku obsažených v této skupině nebo sloučenině buď s přímým řetězcem, například vinyl, 1-methylvinyl, allyl, 1-butenyl nebo 2-hexenyl, nebo s rozvětveným řetězcem, například isopropenyl.

17.06.99

Alkinylová skupina jako taková a jako strukturní část jiných skupin a sloučenin, jako je halogenalkinylová skupina, je v každém případě v závislosti na počtu atomů uhlíku obsažených v této skupině nebo sloučenině buď s přímým řetězcem, například propargyl, 2-butinyl nebo 5-hexinyl, nebo s rozvětveným řetězcem, například 2-ethinylpropyl nebo 2-propargylisopropyl.

Cykloalkylovou skupinou se 3 až 6 atomy uhlíku je cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl nebo cyklohexyl, zejména cyklohexyl.

Arylovou skupinou je fenyl nebo naftyl, zejména fenyl.

Heterocyklylovou skupinou se rozumí pětičlenný až sedmičlenný monocyklický nasycený nebo nenasycený kruh, který obsahuje jeden až tři heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující N, O a S, zejména N a S, nebo bicyklický kruh, který může obsahovat buď pouze v jednom kruhu, jako je například thiazolyl, thiazolinyl, thiazolidinyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, chinolinyl, chinoxalinyl, indolinyl, benzothiofenyl nebo benzofuranyl, nebo ve dvou kruzích, jako je například pteridinyl nebo purinyl, nezávisle jeden na druhém, jeden nebo více heteroatomů vybraných ze skupiny zahrnující N, O a S. Výhodné jsou thiazolyl, thiazolinyl, pyridyl, pyrimidinyl a benzothiazolyl. Heteroarylovou skupinou se míní aromatický monocyklický nebo bicyklický kruh typu uvedeného výše.

Tyto heterocyklylové kruhy jsou popřípadě substituovány jedním až třemi substituenty - podle možných substitučních možností v kruhovém systému - vybranými ze skupiny zahrnující atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a X_1 , kde X_1 má níže uvedený význam. Výhodnými substituenty jsou atom chloru a skupina $-CH_2Cl$,

Atomem halogenu, jako takovým nebo jako strukturní částí dalších skupin a sloučenin, jako jsou halogenalkylová skupina,

17.05.99

halogenalkenylová skupina a halogenalkinylová skupina, je atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, zejména atom fluoru, chloru nebo bromu, výhodněji atom chloru nebo bromu a nejvýhodněji atom chloru.

Halogenem substituované uhlík obsahující skupiny a sloučeniny, jako jsou halogenalkylová skupina nebo halogenalkenylová skupina, mohou být halogenovány částečně nebo mohou být perhalogenovány, přičemž halogenové substituenty v případě vícenásobné halogenace mohou být stejné nebo různé. Jako příklady halogenalkylových skupin - jako takových nebo jako strukturních částí jiných skupin a sloučenin, jako je halogenalkenylová skupina - lze uvést methyl substituovaný jednou až třikrát atomem fluoru, chloru a/nebo bromu, jako je CHF_2 nebo CF_3 , ethyl substituovaný jednou až pětkrát atomem fluoru, chloru a/nebo bromu, jako jsou CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , CF_2CCl_3 , CF_2CHCl_2 , CF_2CHF_2 , CF_2CFCl_2 , CF_2CHBr_2 , CF_2CHClF , CF_2CHBrF nebo CClFCHClF , propyl nebo isopropyl substituovaný jedním až sedmi atomy fluoru, chloru a/nebo bromu, jako jsou $\text{CH}_2\text{CHBrCH}_2\text{Br}$, $\text{CF}_2\text{CHF}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ nebo $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$, a butyl nebo jeho isomer substituovaný jedním až devíti atomy fluoru, chloru a/nebo bromu, jako jsou $\text{CF}(\text{CF}_3)\text{CHF}_2\text{CF}_3$ nebo $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_2\text{CF}_3$. Halogenalkenylovou skupinou je například $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCl}$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CCl}_2$, $\text{CH}_2\text{CF}=\text{CF}_2$ nebo $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{Br}$.

Odstupující skupinou X_1 se zde rozumí ve spojení s chemickými reakcemi všechny atomy nebo skupiny, které mohou působit jako odstupující skupiny a které jsou odborníkům dobře známy. Výhodný je atom halogenu, jako je atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, skupiny $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{A}$, $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(-\text{A})_2$, $-\text{O}-\text{Si}(\text{alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku})_3$, $-\text{O}-(\text{alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku})$, $-\text{O}-\text{aryl}$, $-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{A}$, $-\text{S}-\text{P}(=\text{O})(-\text{A})_2$, $-\text{S}-\text{P}(=\text{S})(-\text{A})_2$, $-\text{S}-\text{S}-(\text{alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku})$, $-\text{S}-\text{S}-\text{aryl}$, $-\text{S}-(\text{alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku})$, $-\text{S}-\text{aryl}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{A}$ nebo $-\text{S}(=\text{O})_2\text{A}$, kde A je alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylová skupina se 2 až 8 atomy uhlíku, alkinylová skupina se 2 až 8 atomy uhlíku,

arylová skupina nebo benzylová skupina, které jsou nesubstituovány nebo substituovány, alkoxy skupina s 1 až 8 atomy uhlíku nebo dialkylaminoskupina s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylových částech, kde alkylové skupiny jsou na sobě nezávislé, NO_3 , NO_2 , sulfátová skupina, sulfitová skupina, fosfátová skupina, fosfitová skupina, karboxylátová skupina, iminoesterová skupina, N_2 nebo karbamátová skupina. Výhodnými odstupujícími skupinami jsou atom chloru a bromu, zejména atom chloru. Další výhodné odstupující skupiny jsou uvedeny v příkladech.

Některé sloučeniny obecných vzorců I, V a VI mohou existovat ve formě tautomerů. Proto se zde pod sloučeninami vzorců I, V a VI rozumí také odpovídající tautomery, i když tyto nejsou vždy specificky zmiňovány.

Sloučeniny obecných vzorců I, II, III, V a VI, které mají alespoň jedno základní centrum, jsou schopny tvořit například soli s kyselinami. Tyto soli jsou tvořeny například se silnými anorganickými kyselinami, jako jsou minerální kyseliny, například kyselina chloristá, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina dusitá, kyselina fosforečná nebo halogenovodíkové kyseliny, se silnými organickými karboxylovými kyselinami, jako jsou nesubstituované nebo substituované, například halogenem substituované, alkanokarboxylové kyseliny s 1 až 4 atomy uhlíku, například kyselina octová, nasycené nebo nenasycené dikarboxylové kyseliny, například kyselina oxalová, kyselina malonová, kyselina jantarová, kyselina maleinová, kyselina fumarová nebo kyselina ftalová, hydroxykarboxylové kyseliny, například kyselina askorbová, kyselina mléčná, kyselina jablečná, kyselina vinná nebo kyselina citronová nebo kyselina benzoová, nebo s organickými sulfonovými kyselinami, jako jsou nesubstituované nebo substituované, například halogenem substituované alkansulfonové kyseliny s 1 až 4 atomy uhlíku nebo arylsulfonové kyseliny, například kyselina

methansulfonová nebo kyselina p-toluensulfonová. Kromě toho sloučeniny obecných vzorců I, II, III, IV, V a VI mající alespoň jednu kyselou skupinu, mohou tvořit soli s basemi. Vhodnými solemi s basemi jsou například soli s kovy, jako jsou alkalické kovy nebo kovy alkalických zemin, například sodné, draselné nebo hořečnaté soli, nebo soli s amoniakem nebo s organickými aminy, jako jsou morfolin, piperidin, pyrrolidin, mono-, di- nebo tri-nižší alkylaminy, například ethylamin, diethylamin, triethylamin nebo dimethylpropylamin, nebo mono-, di- nebo tri-hydroxy-nižší alkylaminy, například mono-ethanolamin, diethanolamin nebo triethanolamin. Dále se mohou tvořit odpovídající vnitřní soli. Zde se tedy pod sloučeninami obecných vzorců I až VI rozumí jak tyto sloučeniny ve volné formě, tak odpovídající soli. Totéž platí pro tautomery sloučenin obecných vzorců I, IV a VI a jejich soli. V případě sloučenin obecných vzorců I až III, V a VI se vždy dává přednost způsobu přípravy sloučenin ve volné formě.

Z rozsahu předloženého vynálezu se dává přednost způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I, kde

(1) R_1 a R_2 ve sloučeninách obecných vzorců I, V a VI jsou oba nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo spolu tvoří alkylenový můstek obsahující 2 nebo 3 atomy uhlíku, který může navíc obsahovat heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující O a S, nebo může obsahovat skupinu NR_5 a R_5 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku,

zejména R_1 a R_2 jsou každý atom vodíku nebo spolu tvoří dvou- nebo tříčlenný alkylenový můstek, který může navíc obsahovat O nebo NR_5 a R_5 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku,

obzvláště R_1 a R_2 tvoří spolu dohromady skupiny $-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ nebo $-CH_2-CH_2-$,

(2) R ve sloučeninách obecných vzorců II, III, IV a VI je nesubstituovaná nebo substituovaná alkylová skupina s 1 až 12 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná arylalkylová

skupina, kde alkylová část má 1 až 4 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo halogenem substituovaná heterocyklylalkylová skupina, kde alkylová část má 1 až 4 atomy uhlíku, arylalkenylová skupina, kde alkenylová část má 2 až 4 atomy uhlíku, nebo heterocyklylalkenylová skupina, kde alkenylová část má 2 až 4 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo halogenem substituovaná alkenylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, arylalkinylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku v alkinylové části, heterocyklylalkinylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku v alkinylové části nebo cykloalkylová skupina se 4 až 6 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo halogenem, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, HO-alkylovou skupinou, kde alkylová část má 1 až 4 atomy uhlíku nebo HS-alkylovou skupinou, kde alkylová část má 1 až 4 atomy uhlíku, substituovaná aryllová skupina, nesubstituovaná nebo halogenem nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku substituovaná heterocyklylová skupina, skupiny $-\text{CH}_2-\text{COO}-\text{alkyl}$, kde alkylová část má 1 až 8 atomů uhlíku, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{alkyl}$, kde alkylová část má 1 až 8 atomů uhlíku, SR_6 , $-(\text{CH}_2)_n-\text{SR}_6$ nebo $-\text{CH}_2-\text{COO}-\text{M}$, kde M je atom vodíku nebo kation, a n je číslo od 1 do 8,

zejména nesubstituovaná nebo halogenem, skupinou OH nebo SH substituovaná alkylová skupina s 1 až 12 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo halogenem substituovaná arylalkylová skupina, kde alkylová část má 1 až 4 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo halogenem substituovaná heteroarylalkylová skupina, kde alkylová část má 1 až 4 atomy uhlíku, arylalkenylová skupina, kde alkenylová část má 1 až 4 atomy uhlíku nebo heteroarylalkenylová skupina, kde alkenylová část má 1 až 4 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo halogenem substituovaná alkenylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, arylalkinylová skupina, kde alkinylová část má 2 až 4 atomy uhlíku, heteroarylalkinylová skupina, kde alkinylová část má 2 až 4

atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 4 až 6 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo halogenem, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinou HO-alkyl, kde alkylová část má 1 až 4 atomy uhlíku nebo HS-alkyl, kde alkylová část má 1 až 4 atomy uhlíku, substituovaná arylová skupina, nesubstituovaná nebo halogenem nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku substituovaná heteroarylová skupina, skupiny $-\text{CH}_2-\text{COO-alkyl}$, kde alkylová část má 1 až 8 atomů uhlíku, $-\text{CH}_2-\text{CO-alkyl}$, kde alkylová část má 1 až 8 atomů uhlíku, SR_6 , $-(\text{CH}_2)_n-\text{SR}_6$ nebo $-\text{CH}_2-\text{COO-M}$, kde M je atom vodíku nebo kation alkalického kovu nebo $(\text{alkyl})_4\text{N}^+$, a n je číslo od 1 do 8,

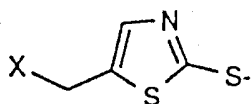
především alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylová skupina se 3 až 4 atomy uhlíku, alkinylová skupina se 3 až 4 atomy uhlíku, chloralkenylová skupina se 3 až 4 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná fenylová skupina, nesubstituovaná nebo chlorem substituovaná benzylová skupina, heterocyklylová skupina, cyklohexylová skupina nebo skupina $-\text{CH}_2-\text{COO-alkyl}$, kde alkylová část má 1 až 4 atomy uhlíku, obzvláště alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, fenyl, benzyl, cyklohexyl, thiazolyl, benzothiazol-2-yl, $-\text{CH}_2-\text{COO-ethyl}$ nebo $-\text{CH}_2-\text{COO-Na}$, zejména výhodně fenyl nebo benzyl, obzvláště fenyl,

(3) R ve sloučenina obecných vzorců II, III, IV a VI je SR_6 nebo $-(\text{CH}_2)_n-\text{SR}_6$ a

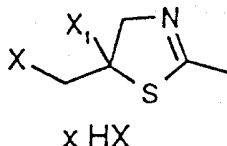
R_6 je alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, arylalkylová skupina, kde alkylová část má 1 až 4 atomy uhlíku, arylthioalkylová skupina, kde alkylová část má 1 až 4 atomy uhlíku, heterocyklylalkylová skupina, kde alkylová část má 1 až 4 atomy uhlíku, heterocyklylthioalkylová skupina, kde alkylová část má 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, arylalkenylová skupina, kde alkenylová část má 2 až 4 atomy uhlíku, heterocyklylalkenylová skupina, kde alkenylová část má 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylová skupina se

17.05.99

2 až 4 atomy uhlíku, arylalkinylová skupina, kde alkinylová část má 2 až 4 atomy uhlíku, heterocyklylalkinylová skupina, kde alkinylová část má 2 až 4 atomy uhlíku, cyklohexylová skupina, arylová skupina nebo heterocyklylová skupina, zejména alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, skupiny



nebo



n je 1 nebo 2, s výhodou 2, a X a X₁ mají významy uvedené u sloučenin obecných vzorců II a III,

(4) X ve sloučeninách obecných vzorců III a IV je atom chloru nebo bromu.

Reakce podle pracovních stupňů a) až f), jak jsou zde popsány, se provádí známým způsobem, například bez přítomnosti nebo obvykle v přítomnosti vhodného rozpouštědla nebo ředidla nebo jejich směsi, přičemž reakce se provádí podle potřeby za chlazení, při teplotě místnosti nebo za zahřívání, například v teplotním rozmezí přibližně od -80 °C do teploty varu reakčního prostředí, s výhodou od přibližně -20 °C do přibližně +120 °C, zejména od 20 °C do 80 °C a v případě potřeby v uzavřené nádobě, za tlaku, v atmosféře inertního plynu a/nebo za bezvodých podmínek. Zejména výhodné reakční podmínky jsou uvedeny v příkladech.

Reakční složky mohou v každém případě spolu reagovat jako takové, to je bez přídavku rozpouštědla nebo ředidla, například v roztaveném stavu. Avšak přidání inertního rozpouštědla nebo ředidla nebo jejich směsi je ve většině případů výhodné. Jako příklady těchto rozpouštědel a ředidel lze uvést:

aromatické, alifatické a alicyklické uhlovodíky a halogenované uhlovodíky, jako jsou benzen, toluen, xylen, mesitylen, tetralin, chlorbenzen, dichlorbenzen, brombenzen, nitrobenzen,

nitromethan, petrolether, hexan, cyklohexan, dichlormethan, trichlormethan, tetrachlormethan, dichlorethan, trichlorethen nebo tetrachlorethen, estery, jako jsou ethylacetát, methylacetát, dimethylkarbonát, diethylkarbonát, ethoxyethylacetát, methoxyethylacetát, ethylformiát, ethery, jako jsou diethylether, dipropylether, diisopropylether, dibutylether, terc.butylmethylether, ethylenglykolmonomethylether, ethylenglykolmonoethylether, ethylenglykoldimethylether, dimethoxydiethylether, tetrahydrofuran nebo dioxan, ketony, jako jsou aceton, methylethylketon, nebo methylisobutylketon, alkoholy, jako jsou methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, ethylenglykol nebo glycerol, amidy, jako jsou N,N-dimethylformamid, N,N-diethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon nebo triamid hexamethylfosforečné kyseliny, nitrily, jako jsou acetonitril nebo propionitril, a sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid, nebo směsi těchto rozpouštědel. Provádí-li se reakce v přítomnosti base, může base, jako je triethylamin, pyridin, N-methylmorfolin nebo N,N-diethylanilin, v nadbytku také sloužit jak rozpouštědlo nebo ředidlo. Vhodná rozpouštědla pro tyto reakce jsou uvedena v příkladech.

Pracovní stupeň a):

Reakce se s výhodou provádí při teplotě v rozmezí od -40 do 160 °C, zejména od -20 do 100 °C, obvykle od -20 do 25 °C.

Rozpouštědly, která jsou inertní za předvládajících reakčních podmínek a která se používají, jsou alifatické a aromatické uhlovodíky, halogenované uhlovodíky, nižší karboxylové kyseliny, estery, nitrily, amidy, ethery, například petrolether, pentan, hexan, heptan, chlorbenzen, methylenchlorid, ethylenchlorid, bromchlormethan, chloroform, tetrachlormethan, tetrachlorethylen, kyselina octová, ethylacetát, acetonitril, dimethylformamid, dimethylacetamid, diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, nebo jejich směsi, obvykle chlorbenzen, methylenchlorid,

bromchlormethan, ethylacetát, acetonitril, nitrobenzen, nitromethan, nebo směsi těchto rozpouštědel.

V případě potřeby lze k reakční směsi přidávat vodu nebo basi. Basemi, které usnadňují reakci, jsou například hydroxidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, hydridy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, amidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, alkanoláty alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, acetáty alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, uhličitany alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, dialkylamidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin nebo alkylsilylamidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, alkylaminy, alkylendiaminy, volné nebo N-alkylované, nasycené nebo nenasycené cykloalkylaminy, basické heterocyklické sloučeniny, amoniumhydroxidy a také karbocyklické aminy. Jako příklady lze uvést hydroxid sodný, hydrid sodný, amid sodný, methanolát sodný, acetát sodný, uhličitan sodný, terc.butanolát draselný, hydroxid draselný, uhličitan draselný, hydrid draselný, lithiumdiisopropylamid, bis(trimethylsilyl)amid draselný, hydrid vápenatý, triethylamin, diisopropylethylamin, triethylendiamin, cyklohexylamin, N-cyklohexyl-N,N-dimethylamin, N,N-diethylamin, pyridin, 4-(N,N-dimethylamino)pyridin, chinuklidin, N-methylmorfolin, benzyltrimethylamoniumhydroxid a také 1,5-diazabicyklo-[5,4,0]undec-5-en (DBU). Výhodnými přidávanými látkami jsou hydrogenuhličitan sodný a voda. Postupem se obvykle získá volná sloučenina obecného vzorce III (m je 0). Avšak sloučeniny obecného vzorce III lze také v mnoha případech získat ve formě hydrohalogenidů, například za účelem jednodušší izolace. Hydrohalogenidy obecného vzorce III, kde m je 1, lze potom převést na volnou sloučeninu obecného vzorce III přidáním base nebo alternativně bez base za zvýšené teploty, s výhodou od 40 °C do 140 °C. Vhodnými halogenačními

17.05.99

čínidly jsou zejména chlor, brom, jod, POCl_3 , PCl_3 , PCl_5 , SO_2Cl_2 nebo SO_2Br_2 , s výhodou chlor, brom nebo SO_2Cl_2 .

Pracovní stupeň b):

Pokud se týká rozpouštědel a teplot, aplikují se stejné podmínky jako u pracovního stupně a), avšak reakce se provádí bez přidání base.

Reakce se s výhodou provádí za normálního tlaku.

Reakční doba není kritická, reakční doba od 0,1 do 24 hodin, zejména od 0,5 do 6 hodin, je výhodná.

Produkt se izoluje obvyklými způsoby, například filtrací, krystalisací, destilací nebo chromatografií, nebo jakoukoliv vhodnou kombinací těchto způsobů.

Pracovní stupeň c):

Jako rozpouštědla a base lze použít látky jako v pracovním stupni a).

Reakce se s výhodou provádí při teplotě od asi $0\text{ }^\circ\text{C}$ do asi $+180\text{ }^\circ\text{C}$, zejména od asi $+10\text{ }^\circ\text{C}$ do asi $+80\text{ }^\circ\text{C}$, v mnoha případech od teploty místnosti do teploty varu rozpouštědla. Při obzvláště výhodné formě varianty c) se sloučenina obecného vzorce IV nechá reagovat při teplotě od $0\text{ }^\circ\text{C}$ do $120\text{ }^\circ\text{C}$, zejména od $20\text{ }^\circ\text{C}$ do $80\text{ }^\circ\text{C}$, s výhodou od $30\text{ }^\circ\text{C}$ do $60\text{ }^\circ\text{C}$, v esteru, zejména v dimethylkarbonátu, a s výhodou v přítomnosti base, zejména K_2CO_3 .

Reakce se s výhodou provádí za normálního tlaku.

Reakční doba není kritická, reakční doba od 0,1 do 48 hodin, zejména od 0,5 do 12 hodin, je výhodná.

Produkt se izoluje obvyklými způsoby, například filtrací, krystalisací, destilací nebo chromatografií, nebo jakoukoliv vhodnou kombinací těchto způsobů.

Pracovní stupeň d) a e):

Pro usnadnění reakce se běžně používají base, jsou to base stejného typu, jaké byly zmíněny v pracovním stupni a).

Reakční složky mohou spolu reagovat jako takové, to je bez rozpouštědla nebo ředidla, například v roztaveném stavu.

17.05.99

Avšak přidání rozpouštědla nebo ředidla nebo je ve většině případů výhodné. Jako příklady těchto rozpouštědel a ředidel lze uvést: vodu, aromatické, alifatické a alicyklické uhlovodíky a halogenované uhlovodíky, například benzen, toluen, xylen, mesitylen, tetralin, chlorbenzen, dichlorbenzen, brombenzen, petrolether, hexan, cyklohexan, dichlormethan, trichlormethan, tetrachlormethan, dichlorethan, trichlorethen nebo tetrachlorethen, estery, jako jsou ethylacetát, methylacetát, dimethylkarbonát, diethylkarbonát, methylformiát, ethylformiát, ethoxyethylacetát, methoxyethylacetát, ethery, jako jsou diethylether, dipropylether, diisopropylether, dibutylether, terc.butylmethylether, ethylenglykolmonomethylether, ethylenglykolmonoethylether, ethylenglykoldimethylether, dimethoxydiethylether, tetrahydrofuran nebo dioxan, ketony, jako jsou aceton, methylethylketon, methylisopropylketon nebo methylisobutylketon, alkoholy, jako jsou methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, ethylenglykol nebo glycerol, amidy, jako jsou N,N-dimethylformamid, N,N-diethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon nebo triamid hexamethylfosforečné kyseliny, nitrily, jako jsou acetonitril nebo propionitril, a sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid, nebo směsi těchto rozpouštědel. Provádí-li se reakce v přítomnosti base, může base, jako je triethylamin, pyridin, N-methylmorfolin nebo N,N-diethylanilin, v nadbytku také sloužit jako rozpouštědlo nebo ředidlo.

Reakce se může alternativně provádět v heterogenní dvoufázové směsi, například ve směsi organických rozpouštědel nebo ve směsi organického rozpouštědla a vodné fáze, v případě potřeby v přítomnosti katalysátoru přenosu fází, například crownetheru nebo tetraalkylamoniové soli.

Ve výhodném provedení varianty d) se reakce provádí při teplotě mezi 0 °C a asi +180 °C, zejména mezi +10 °C a +80 °C, v mnoha případech mezi teplotou místnosti a teplotou varu

rozpouštědla. V obzvláště výhodném provedení varianty d) se sloučenina obecného vzorce III nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce V při teplotě mezi 0 °C a 120 °C, zejména mezi 20 °C a 80 °C, s výhodou mezi 60 °C a 80 °C, v amidu, s výhodou N,N-dimethylformamidu, výhodně v přítomnosti base, zejména K₂CO₃.

Reakce se s výhodou provádí za normálního tlaku.

Reakční doba není kritická, reakční doba od 0,1 do 48 hodin, zejména od 0,5 do 12 hodin, obzvláště od 3 do 12 hodin, je výhodná.

Produkt se izoluje obvyklými způsoby, například filtrací, krystalisací, destilací nebo chromatografií, nebo jakoukoliv vhodnou kombinací těchto způsobů.

Dosažené výtěžky jsou obvykle dobré. Často se dosáhne výtěžku 80 % teoretické hodnoty.

Výhodné podmínky, za kterých se reakce provádí, lze najít v příkladech.

Pro pracovní stupeň e) se použijí stejné podmínky jako pro variantu d), avšak k reakční směsi se přidá další ekvivalent base typu uvedeného u pracovního stupně a), s výhodou se přidají alespoň tři molární ekvivalenty base.

Ve výhodném provedení varianty e) se sloučenina obecného vzorce IV nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce V při teplotě mezi 0 °C a 120 °C, zejména mezi 20 °C a 80 °C, s výhodou mezi 30 °C a 60 °C, v ketonu, s výhodou v methylethylketonu, výhodně v přítomnosti base, zejména K₂CO₃, výhodně v přítomnosti katalysátoru přenosu fází, zejména 1-(chlormethyl)-4-aza-1-azoniabicyklo[2,2,2]oktanchloridu. V dalším výhodném provedení varianty e) se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV se sloučeninou obecného vzorce V při teplotě mezi 0 °C a 120 °C, s výhodou mezi 20 °C a 80 °C, zejména výhodně mezi 30 °C a 60 °C, v esteru, zejména v dimethylkarbonátu, výhodně v přítomnosti base, zejména K₂CO₃.

Pracovní stupeň f):

Vhodnými halogenačními činidly jsou například elementární chlor, Javellova voda, polysulfurdichlorid, chlorid sirnatý, chlorid fosforitý, chlorid fosforečný nebo směsi dvou nebo více těchto reakčních činidel, zejména elementární chlor, Javellova voda, chlorid sirnatý nebo směs těchto sloučenin, obzvláště Javellova voda.

Reakční složky mohou spolu reagovat jako takové, to je bez rozpouštědla nebo ředidla, například v roztaveném stavu. Avšak přidání rozpouštědla nebo ředidla nebo je ve většině případů výhodné. Jako příklady těchto rozpouštědel a ředidel lze uvést: vodu, kyseliny jako jsou například kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina mravenčí nebo kyselina octová, aromatické, alifatické a alicyklické uhlovodíky a halogenované uhlovodíky, například benzen, toluen, xylen, mesitylen, tetralin, chlorbenzen, dichlorbenzen, brombenzen, petrolether, hexan, cyklohexan, dichlormethan, trichlormethan, tetrachlormethan, dichlorethan, trichlorethen nebo tetrachlorethen, estery, jako je ethylacetát, ethery, jako jsou diethylether, dipropylether, diisopropylether, dibutylether, terc.butylmethylether, ethylenglykolmonomethylether, ethylenglykolmonoethylether, ethylenglykoldimethylether, dimethoxydiethylether, tetrahydrofuran nebo dioxan, ketony, jako jsou aceton, methylethylketon nebo methylisobutylketon, alkoholy, jako jsou methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, ethylen-glykol nebo glycerol, amidy, jako jsou N,N-dimethylformamid, N,N-diethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon nebo triamid hexamethylfosforečné kyseliny, nitrily, jako jsou acetonitril nebo propionitril, a sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid, nebo směsi těchto rozpouštědel. Ve výhodné formě se reakce provádí v halogenovaném uhlovodíku, zejména v dichlormethanu. V obzvláště výhodné formě se reakce provádí ve vodné kyselině, například v kyselině chlorovodíkové.

Reakce se výhodně provádí při teplotě od přibližně 0 °C do přibližně +180 °C, zejména od přibližně +10 °C do přibližně +80 °C, v mnoha případech při teplotě místnosti až teplotě varu rozpouštědla. Ve výhodné formě varianty f) se reakce provádí při teplotě od 0 °C do 120 °C, zejména od 10 °C do 50 °C, s výhodou ve vodné kyselině chlorovodíkové.

Reakce se s výhodou provádí za normálního tlaku.

Reakční doba není kritická, reakční doba od 0,1 do 48 hodin, zejména od 2 do 12 hodin, je výhodná.

Produkt se izoluje obvyklými způsoby, například filtrací, krystalisací, destilací nebo chromatografií, nebo jakoukoliv vhodnou kombinací těchto způsobů.

Dosažené výtěžky jsou obvykle dobré. Často se dosáhne výtěžku 50 % teoretické hodnoty nebo výše.

Výhodné podmínky, za kterých se reakce provádí, lze najít v příkladech.

Soli sloučenin obecných vzorců I až VI lze připravit běžně známým způsobem. Například soli s kyselinami se získají reakcí s vhodnou kyselinou nebo s vhodným iontoměničovým reakčním činidlem a soli s basemi se získají reakcí s vhodnou basí nebo s vhodným iontoměničovým reakčním činidlem.

Soli sloučenin obecných vzorců I až VI lze převést na volné sloučeniny obecných vzorců I až VI obvyklým způsobem, soli s kyselinami například reakcí s vhodným basickým činidlem nebo s vhodným iontoměničovým reakčním činidlem, a soli s basemi například reakcí s vhodnou kyselinou nebo s vhodným iontoměničovým reakčním činidlem.

Soli sloučenin obecných vzorců I až VI lze převést na jiné soli sloučenin obecných vzorců I až VI známým způsobem, soli s kyselinami například lze převést na soli s jinými kyselinami, například reakcí soli anorganické kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, s vhodnou solí kovu s kyselinou, jako je sodná, barnatá nebo stříbrná sůl, například acetát stříbrný, ve vhodném rozpouštědle, ve kterém je anorganická

17.05.99

sůl, která se tvoří, například chlorid stříbrný, nerozpustná a proto se oddělí z reakční směsi.

V závislosti na postupu a reakčních podmínkách lze sloučeniny obecných vzorců I až VI mající solitvorné vlastnosti získat ve volné formě nebo ve formě solí.

Sloučeniny obecných vzorců I až VI a v každém případě, kde je to možné, jejich tautomery, v každém případě ve volné formě nebo ve formě soli, mohou být ve formě jednoho z možných isomerů nebo ve formě jejich směsi, například v závislosti na počtu asymetrických atomů uhlíku vyskytujících se v molekule a jejich absolutní a relativní konfiguraci, a/nebo v závislosti na konfiguraci nearomatických dvojných vazeb vyskytujících se v molekule, ve formě čistých isomerů, jako jsou antipody a/nebo diastereoisomery, nebo ve formě směsí isomerů, jako jsou směsi enantiomerů, například racemáty, směsi diastereoisomerů nebo směsi racemátů. Vynález zahrnuje jak čisté isomery tak všechny možné směsi isomerů a má být zde takto interpretován, i když nejsou stereochemické detaily specificky zmiňovány v každém případě.

Směsi diastereoisomerů a směsi racemátů sloučenin obecných vzorců I až VI, které lze získat tímto způsobem podle výchozích látek a vybraných postupů, nebo které lze získat jiným způsobem, nebo jejich soli lze rozdělovat na čisté diastereoisomery nebo racemáty známým způsobem na základě fyzikálně-chemických rozdílů mezi složkami, například frakční krystalisací, destilací a/nebo chromatografií.

Směsi enantiomerů, jako jsou racemáty, které se získají odpovídajícím způsobem, lze štěpit na optické antipody známými způsoby, například rekrystalisací z opticky aktivního rozpouštědla, chromatografií na chirálních adsorbentech, například vysokotlakou kapalinovou chromatografií (HPLC) na acetylcelulose, pomocí vhodných mikroorganismů, štěpením specifickými imobilisovanými enzymy přes tvorbu inkluzí sloučenin, například za použití chirální crownetherů, přičemž

pouze jeden enantiomer je ve formě komplexu, nebo převedením na diastereoisomerní soli, například reakcí basického konečného produktu ve formě racemátu s opticky aktivní kyselinou, jako je karboxylová kyselina, například kyselina kafrová, kyselina vinná nebo kyselina jablečná, nebo sulfonová kyselina, například kyselina kafrsulfonová, a rozdělením takto získané směsi diastereoisomerů, například na základě jejich různých rozpustností, frakční krystalisací, na diastereo-isomery, z nichž se požadovaný enantiomer může uvolnit působením vhodného, například basického činidla.

Kromě dělení odpovídajících směsí isomerů lze čisté diastereoisomery a enantiomery získat podle vynálezu také obecně známými způsoby diastereoselektivní a enantioselektivní syntesy, například provedením způsobu podle vynálezu za použití výchozích látek majících odpovídající vhodnou stereochemii.

Sloučeniny obecných vzorců I až VI a jejich soli lze také získat ve formě jejich hydrátů a/nebo obsahují jiná rozpouštědla, například rozpouštědla, která mohou být použita pro krystalisaci sloučenin, které se vyskytují v pevné formě.

Předložený vynález se týká všech těchto forem způsobu, podle kterého se sloučenina získaná jako výchozí látka nebo meziprodukt v jakémkoliv stupni způsobu použije jako výchozí látka a provedou se všechny nebo některé zbývající stupně, nebo se výchozí látka použije ve formě derivátu nebo soli a/nebo ve formě racemátů nebo antipodů nebo se zejména tvoří za reakčních podmínek.

Sloučeniny obecných vzorců I, III, IV, V a VI získané tímto nebo jiným způsobem lze převést na různé odpovídající sloučeniny známým způsobem.

Při způsobu podle předloženého vynálezu se s výhodou používají ty výchozí látky a meziprodukty, v každém případě ve volné formě nebo ve formě soli, které vedou ke sloučeninám obecných vzorců I až VI, které jsou popsány v popisu jako obzvláště výhodné, nebo k jejich solím.

Vynález se zejména týká způsobů přípravy popsaných v příkladech P1 až P4.

Předložený vynález se také týká sloučenin obecného vzorce IV a, kde je to možné jejich E/Z isomerů, směsí E/Z isomerů a/nebo tautomerů, v každém případě ve volné formě nebo ve formě soli, kde R má význam uvedený výše u obecného vzorce I.

Předložený vynález se také týká způsobů

- a) pro přípravu sloučeniny obecného vzorce III ze sloučeniny obecného vzorce II,
- b) pro přípravu sloučeniny obecného vzorce IV ze sloučeniny obecného vzorce II,
- c) pro přípravu sloučeniny obecného vzorce III ze sloučeniny obecného vzorce IV,
- e) pro přípravu sloučeniny obecného vzorce VI ze sloučeniny obecného vzorce IV a sloučeniny obecného vzorce V, a
- f) pro přípravu sloučeniny obecného vzorce VI ze sloučeniny obecného vzorce III a sloučeniny obecného vzorce V.

Pro substituenty R ve sloučeninách obecných vzorců II, III, IV a VI platí stejné výhodné významy uvedené výše pro přípravu sloučenin obecného vzorce I.

Sloučeniny obecných vzorců I, II, III, V a VI jsou známé, například jako meziprodukty pro přípravu pesticidů, nebo je lze připravit podle známých způsobů.

Příklady provedení vynálezu

Příklad P-A

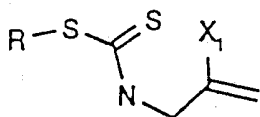
Benzylester (2-chlorallyl)dithiokarbamové kyseliny

47 g 2-chlorallylisothiokyanátu a 40 g benzylmerkaptanu se rozpustí v 150 ml acetonitrilu a 150 ml toluenu. Potom se přidá 1 g 1,4-diazabicyklo[2,2,2]oktanu a směs se zahřívá na teplotu 75 °C a míchá se po dobu 1 hodiny. Po ochlazení na teplotu místnosti se rozpouštědlo odstraní odpařením a zbytek se krystaluje ze směsi etheru a hexanu. Tím se získá produkt uvedený v názvu, mající teplotu tání 46 až 48 °C (sloučenina A).

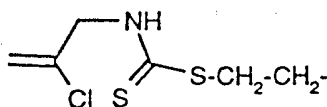
Příklad P-B

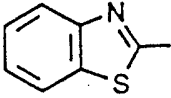
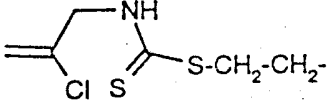
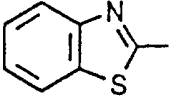
Analogickým způsobem podle příkladu P-A se připraví také další sloučeniny shrnuté v tabulce 1a.

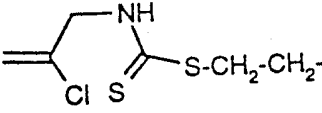
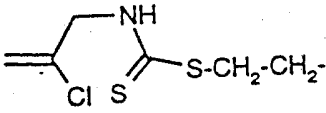
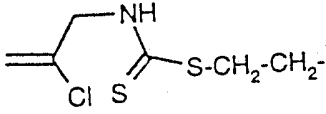
Tabulka 1a: sloučeniny obecného vzorce II



sl. č.	R	X ₁	fyzikální data
A	benzyl	Cl	t.t. 46-48°C
B	fenyl	Cl	t.t. 40°C
C	cyklohexyl	Cl	t.t. 37°C
D		Cl	t.t. 97-98°C



sl. č.	R	X ₁	fyzikální data
E	CH ₂ =CH-CH ₂ -	Cl	
F	ClCH=CH-CH ₂ -	Cl	
G	CH ₂ =C(CH ₃)-CH ₂ -	Cl	
H	CH ₂ =CH-CH ₂ -CH ₂ -	Cl	
I	2- chlorbenzyl	Cl	
J	4- chlorbenzyl	Cl	
K	CH≡C-CH ₂ -	Cl	
L	isopropyl	Cl	
M	C ₂ H ₅ -OC(=O)-CH ₂ -	Cl	
N		Cl	
O	n-C ₃ H ₇ -	Cl	
P	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Cl	
Q	terc. butyl	Cl	
R	n-C ₁₂ H ₂₅ -	Cl	
S	2-ethyl-pentyl	Cl	
T	benzyl	Br	
U	fenyl	Br	
V	cyklohexyl	Br	
W		Br	
X	CH ₂ =CH-CH ₂ -	Br	
Y	ClCH=CH-CH ₂ -	Br	
Z	CH ₂ =C(CH ₃)-CH ₂ -	Br	
AA	CH ₂ =CH-CH ₂ -CH ₂ -	Br	
BB	2- chlorbenzyl	Br	
CC	4- chlorbenzyl	Br	
DD	CH≡C-CH ₂ -	Br	
EE	isopropyl	Br	
FF	C ₂ H ₅ -OC(=O)-CH ₂ -	Br	
GG		Br	
HH	n-C ₃ H ₇ -	Br	

sl. č.	R	X ₁	fyzikální data
II	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Br	
JJ	terc.butyl	Br	
KK	n-C ₁₂ H ₂₅ -	Br	
LL	2-ethyl-pentyl	Br	
MM	benzyl		
NN	fenyl		
OO	cyklohexyl		
PP			
QQ	benzyl	F	
RR	fenyl	F	
SS	cyklohexyl	F	
TT		F	
UU	benzyl	O-SO ₂ -CF ₃	
WW	fenyl	O-SO ₂ -CF ₃	
XX	cyklohexyl	S(=O) ₂ C ₆ H ₅	
		S(=O) ₂ C ₆ H ₅	

Příklad 1a

2-benzylsulfanyl-5-chlormethylthiazol

Za mírného proudu dusíku se umístí do 250 ml chlorbenzenu 35,8 g benzylesteru (2-chlorallyl)dithiokarbamové kyseliny a

17.05.99

31,8 g hydrogenuhličitanu sodného. Směs se potom ochladí na 5 až 6 °C. Zařízení se pečlivě proplachuje dusíkem. Potom se během 120 minut přidává 28,2 g sulfurylchloridu tak, aby se teplota udržovala na 5 až 10 °C. Po skončení přidávání se v míchání pokračuje po dobu asi 20 minut. Reakční směs se vakuově odfiltruje, filtrační zbytek se promyje 20 ml chlorbenzenu a filtrát se pečlivě odplyní za sníženého tlaku při teplotě 20 až 25 °C. Potom se rozpouštědlo odstraní destilací při 30 °C za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá 90 ml hexanu. Provede se naočkování, potom se směs míchá při teplotě okolo 0 °C a zavádí se asi 0,8 g plynného chlorovodíku, až roztok nepojímá další plyn. Směs se míchá po dobu dalších 15 minut, surový produkt se odfiltruje při teplotě 0 až 5 °C a filtrační zbytek se promyje 10 ml hexanu a vysuší se za sníženého tlaku. Tím se získá 2-benzylsulfanyl-5-chlormethylthiazol ve formě hydrochloridu.

Příklad P1b

2-benzylsulfanyl-5-chlormethylthiazol

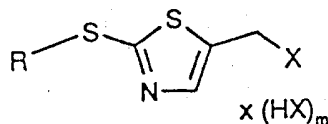
Do 100 ml dichlormethanu se umístí 5,0 g benzylesteru (2-chlorallyl)dithiokarbamové kyseliny a 4,1 g hydrogenuhličitanu sodného a směs se ochladí v ledové lázni. Během 3 minut se přidává roztok 3,2 g sulfurylchloridu v 10 ml dichlormethanu a po skončení přidávání se ledová lázeň odstraní. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 2 hodin a vakuově se odfiltruje a filtrát se zahustí odpařením. Zbytek vykrystaluje po přidání diethyletheru. Filtrací se získá 2-benzylsulfanyl-5-chlormethylthiazol mající teplotu tání 129 až 131 °C ve formě hydrochloridu. Extrakcí matečného louhu polonasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a odstraněním etheru destilací se získá 2-benzylsulfanyl-5-chlormethylthiazol mající teplotu tání 57 až 61 °C.

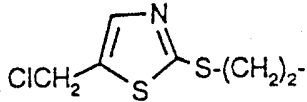
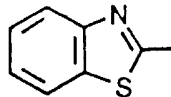
17.06.99

Příklad Plc

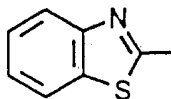
Analogicky podle postupu popsaného v příkladech Pla a Plb se připraví další sloučeniny shrnuté v tabulce 1b.

Tabulka 1b: sloučeniny obecného vzorce



sl.č.	R	X	(HX) _m	fyzikální data
1.1	benzyl	Cl	-	t.t. 57-59°C
1.2	benzyl	Cl	HCl	t.t. 131°C (rozkl.)
1.3	benzyl	Br	-	
1.4	benzyl	Br	HBr	
1.5	fenyl	Cl	-	
1.6	fenyl	Cl	HCl	
1.7	fenyl	Br	-	
1.8	fenyl	Br	HBr	
1.9	cyklohexyl	Br	-	
1.10	cyklohexyl	Br	HBr	
1.11		Cl	-	
1.12	CH ₂ =CH-CH ₂ -	Cl	-	
1.13	ClCH=CH-CH ₂ -	Cl	-	
1.14	CH ₂ =C(CH ₃)-CH ₂ -	Cl	-	
1.15	CH ₂ =CH-CH ₂ -CH ₂ -	Cl	-	
1.16	2-chlorbenzyl	Cl	-	
1.17	4-chlorbenzyl	Cl	-	
1.18	CH≡C-CH ₂ -	Cl	-	
1.19	isopropyl	Cl	-	
1.20	C ₂ H ₅ -OC(=O)-CH ₂ -	Cl	-	
1.21		Cl	-	

17.05.99

sl.č.	R	X	(HX) _m	fyzikální data
1.22	n-C ₃ H ₇ -	Cl	-	
1.23	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Cl	-	
1.24	terc.butyl	Cl	-	
1.25	n-C ₁₂ H ₂₅ -	Cl	-	
1.26	2-ethyl-pentyl	Cl	-	
1.27	isopropyl	Br	-	
1.28	C ₂ H ₅ -OC(=O)-CH ₂ -	Br	-	
1.29		Br	-	
1.30	n-C ₃ H ₇ -	Br	-	
1.31	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Br	-	
1.32	terc.butyl	Br	-	
1.33	n-C ₁₂ H ₂₅ -	Br	-	
1.34	2-ethyl-pentyl	Br	-	

Příklad P2a

1,2-bis(5'-brommethyl-5'-chlor-4,5-dihydrothiazol-2'-ylmerkaptó)ethan dihydrobromid

Do reaktoru se umístí 100 g acetonitrilu. Při teplotě 10 až 20 °C a za míchání se během 30 minut souběžně dávákuje roztok 36 g 2-(2-chlorallylthiokarbamoylsulfanyl)ethylesteru (2-chlorallyldithiokarbamové kyseliny v 100 g acetonitrilu a 34 g bromu. Když je dávkování skončeno, v míchání se pokračuje dalších 30 minut při teplotě 20 °C. Produkt se izoluje filtrací přes skleněnou fritu, promyje se 50 g acetonitrilu a vysuší se za sníženého tlaku při teplotě 30 °C. Produkt uvedený v názvu se získá ve formě dihydrobromidu (sloučenina 2.4)

Příklad P2b

2-benzylsulfanyl-5-brommethyl-5-chlor-4,5-dihydrothiazol
hydrobromid

Za mírného proudu dusíku se do 100 ml ethylacetátu umístí 19,9 g benzylesteru (2-chlorallyl)dithiokarbamové kyseliny a ochladí se na teplotu 0 až 1 °C. Během přidávání bromu se zařízení pečlivě proplachuje dusíkem. Během 40 minut se přidává 14,0 g bromu tak, aby se teplota udržovala na 0 až 10 °C. Po skončení přidávání se v míchání pokračuje po dobu asi 20 minut. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku při teplotě 20 až 25 °C. Přidá se 50 ml hexanu, směs se při teplotě 20 až 25 °C přefiltruje a filtrační zbytek se promyje 40 ml hexanu a vysuší se za sníženého tlaku při teplotě místnosti. Získá se produkt uvedený v názvu ve formě hydrobromidu (sloučenina 2.1).

Příklad P2c

5-brommethyl-5-chlor-2-fenylsulfanyl-4,5-dihydrothiazol
hydrobromid

Za mírného proudu dusíku se do 100 ml bromchlormethanu umístí 18,4 g fenylesteru (2-chlorallyl)dithiokarbamové kyseliny a ochladí se na 0 až 1 °C. Před a během přidávání bromu se zařízení pečlivě proplachuje dusíkem. Během 120 minut se přidává 13,8 g bromu tak, aby se teplota udržovala na 0 až 10 °C. Po skončení přidávání se v míchání pokračuje po dobu asi 20 minut. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku při teplotě 20 až 25 °C. Ke zbytku se přidá 50 ml hexanu a produkt se vakuově odfiltruje při teplotě 20 až 25 °C, promyje se 30 ml hexanu a vysuší se za sníženého tlaku při teplotě

místnosti. Produkt uvedený v názvu se získá ve formě hydrobromidu (sloučenina 2.2).

Analýsa: 29,9 % C, 3,6 % N, 8,9 % Cl, 15,8 % S, 39,1 % Br (vypočteno: 28,7 % C, 3,5 % N, 8,8 % Cl, 15,8 % S, 38,5 % Br).

Příklad P2d

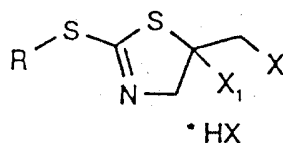
5-brommethyl-5-chlor-2-cyklohexylsulfanyl-4,5-dihydrothiazol hydrobromid

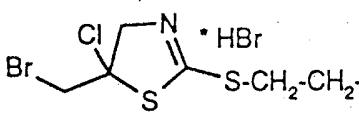
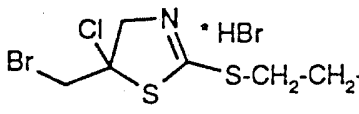
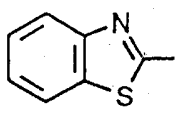
Za mírného proudu dusíku se do 100 ml acetonitrilu umístí 19,0 g cyklohexylesteru (2-chlorallyl)dithiokarbamové kyseliny a ochladí se na 0 až 1 °C. Před a během přidávání bromu se zařízení pečlivě proplachuje dusíkem. Během 70 minut se přidává 14,0 g bromu tak, aby se teplota udržovala na 0 až 10 °C. Po skončení přidávání se v míchání pokračuje po dobu asi 20 minut. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku při teplotě 20 až 25 °C. K surovému produktu se přidá 50 ml hexanu a produkt se vakuově odfiltruje odsáváním při teplotě 20 až 25 °C, promyje se dvakrát 45 ml hexanu a vysuší se za sníženého tlaku při teplotě místnosti. Produkt uvedený v názvu se získá ve formě hydrobromidu (sloučenina 2.3).

Příklad P2e

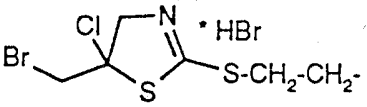
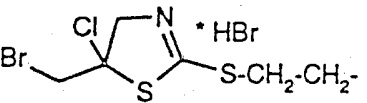
Analogickým způsobem, jak je popsáno v příkladech P2a až P2d se také připraví další sloučeniny shrnuté v tabulce 2.

Tabulka 2: sloučeniny obecného vzorce IV

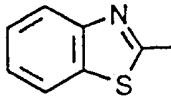


sl.č.	R	X	X ₁	fysikální data
2.1	benzyl	Br	Cl	t.t. 95-96°C
2.2	fenyl	Br	Cl	t.t. 122°C (rozkl.)
2.3	cyklohexyl	Br	Cl	t.t. 93-115°C (rozkl.)
2.4		Br	Cl	t.t. 175°C (rozkl.)
2.5	benzyl	Br	Br	
2.6	fenyl	Br	Br	
2.7	cyklohexyl	Br	Br	
2.8		Br	Br	
2.9	benzyl	Br	I	
2.10	fenyl	Br	I	
2.11	benzyl	Br	F	
2.12	fenyl	Br	F	
2.13	CH ₂ =CH-CH ₂ -	Br	Cl	
2.14	ClCH=CH-CH ₂ -	Br	Cl	
2.15	CH ₂ =C(CH ₃)-CH ₂ -	Br	Cl	
2.16	CH ₂ =CH-CH ₂ -CH ₂ -	Br	Cl	
2.17	2-chlorbenzyl	Br	Cl	
2.18	4-chlorbenzyl	Br	Cl	
2.19	CH≡C-CH ₂ -	Br	Cl	
2.20	isopropyl	Br	Cl	
2.21	C ₂ H ₅ -OC(=O)-CH ₂ -	Br	Cl	
2.22		Br	Cl	

17.05.99

sl. č.	R	X	X ₁	fyzikální data
2.23	n-C ₃ H ₇ -	Br	Cl	
2.24	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Br	Cl	
2.25	terc. butyl	Br	Cl	
2.26	n-C ₁₂ H ₂₅ -	Br	Cl	
2.27	2-ethyl-pentyl	Cl	Cl	
2.28	benzyl	Cl	Cl	
2.29	fenyl	Cl	Cl	
2.30	cyklohexyl	Cl	Cl	
2.31		Cl	Cl	
2.32	benzyl	Cl	Br	
2.33	fenyl	Cl	Br	
2.34	cyclohexyl	Cl	Br	
2.35		Cl	Br	
2.36	benzyl	Cl	I	
2.37	fenyl	Cl	I	
2.38	benzyl	Cl	F	
2.39	fenyl	Cl	F	
2.40	CH ₂ =CH-CH ₂ -	Cl	Cl	
2.41	ClCH=CH-CH ₂ -	Cl	Cl	
2.42	CH ₂ =C(CH ₃)-CH ₂ -	Cl	Cl	
2.43	CH ₂ =CH-CH ₂ -CH ₂ -	Cl	Cl	

17.05.99

sl.č.	R	X	X ₁	fysikální data
2.44	2-chlorbenzyl	Cl	Cl	
2.45	4-chlorbenzyl	Cl	Cl	
2.46	CH≡C-CH ₂ -	Cl	Cl	
2.47	isopropyl	Cl	Cl	
2.48	C ₂ H ₅ -OC(=O)-CH ₂ -	Cl	Cl	
2.49		Cl	Cl	
2.50	n-C ₃ H ₇ -	Cl	Cl	
2.51	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Cl	Cl	
2.52	terc.butyl	Cl	Cl	
2.53	n-C ₁₂ H ₂₅ -	Cl	Cl	
2.54	2-ethylpentyl	Cl	Cl	

Příklad P3a

3-(2-fenylthiothiazol-5-ylmethyl)-5-methyl-4-nitroiminoperhydro-1,3,5-oxadiazin

Do 100 g methylethylketonu se umístí 17,6 g 3-methyl-4-nitroiminoperhydro-1,3,5-oxadiazinu, 0,1 g 1-(chlormethyl)-4-aza-1-azoniabicyklo[2,2,2]oktanchloridu a 48,3 g práškového uhličitanu sodného. Při teplotě 35 až 40 °C se zavádí v průběhu 2 hodin 40,4 g 5-brommethyl-5-chlor-2-fenylsulfanyl-4,5-dihydrothiazol hydrobromidu ve formě prášku. Po 4 hodinách se k reakční směsi přidá 120 ml vody, pH se upraví na 6 koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou, směs se zahřívá na teplotu 70 °C a vodná fáze se oddělí. Organická fáze se zahustí na polovinu objemu a ochladí se na 0 °C, pevný produkt se odfiltruje, promyje se 10 ml studeného methylethylketonu a vysuší se za sníženého tlaku při teplotě 50 °C. Získá se

17.05.99

produkt uvedený v názvu mající teplotu tání 147 °C (sloučenina 3-2.3).

Příklad P3b

3-(2-fenylthiothiazol-5-ylmethyl)-5-methyl-4-nitroiminoperhydro-1,3,5-oxadiazin

Do 100 g dimethylkarbonátu se umístí 17,6 g 3-methyl-4-nitroiminoperhydro-1,3,5-oxadiazinu, 0,1 g 1-(chlormethyl)-4-aza-1-azoniabicyklo[2,2,2]oktanchloridu a 48,3 g práškového uhličitanu sodného. Při teplotě 35 až 40 °C se zavádí v průběhu 2 hodin 40,4 g 5-brommethyl-5-chlor-2-fenylsulfanyl-4,5-dihydrothiazol hydrobromidu ve formě prášku. Po 4 hodinách se k reakční směsi přidá 120 ml vody, pH se upraví na 6 koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou, směs se zahřívá na teplotu 70 °C. Produkt se rozpustí v organické fázi a oddělí se od vodné fáze. Organická fáze se zahustí na polovinu objemu a ochladí se na 0 °C a pevný produkt se odfiltruje, promyje se 10 ml studeného methylethylketonu a vysuší se za sníženého tlaku při teplotě 50 °C. Získá se produkt uvedený v názvu mající teplotu tání 147 °C (sloučenina 3-2.3).

Příklad P3c

3-(2-cyklohexylthiothiazol-5-ylmethyl)-5-methyl-4-nitroiminoperhydro-1,3,5-oxadiazin

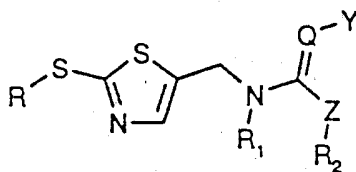
Do 100 g methylethylketonu se umístí 17,6 g 3-methyl-4-nitroiminoperhydro-1,3,5-oxadiazinu a 41,5 g práškového uhličitanu sodného. Při teplotě 30 až 35 °C se v průběhu 2 hodin zavádí 36,7 g 5-brommethyl-5-chlor-2-cyklohexylsulfanyl-4,5-dihydrothiazol hydrobromidu ve formě prášku. Po 4 hodinách se k reakční směsi přidá 120 ml vody, pH se upraví na

6 koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou, směs se zahřívá na teplotu 70 °C. Produkt se rozpustí v organické fázi a oddělí se od vodné fáze. Organická fáze se ochladí na 0 °C a pevný produkt se odfiltruje, promyje se 10 ml studeného methyl-ethylketonu a vysuší se za sníženého tlaku při teplotě 50 °C. Získá se produkt uvedený v názvu mající teplotu tání 109 až 110 °C (sloučenina 3-2.10).

Příklad P3d

Analogicky podle postupu popsaného v příkladech P3a až P3c se také připraví další sloučeniny shrnuté v tabulkách 3-1 a 3-2.

Tabulka 3-1: sloučeniny obecného vzorce

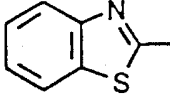


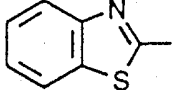
sl.č.	R	R1	Z-R2	Q-Y	t.t. (°C)
3-1.1	benzyl	H	NH ₂	CHNO ₂	
3-1.2	benzyl	CH ₃	NH ₂	CHNO ₂	
3-1.3	benzyl	C ₂ H ₅	NH ₂	CHNO ₂	
3-1.4	benzyl	C ₂ H ₅	NHCH ₃	CHNO ₂	
3-1.5	benzyl	H	NHCH ₃	N-NO ₂	
3-1.6	benzyl	H	NHC ₂ H ₅	N-NO ₂	
3-1.7	benzyl	CH ₃	NHCH ₃	N-NO ₂	
3-1.8	benzyl	H	NHCH ₃	N-NO ₂	
3-1.9	benzyl	CH ₃	NH ₂	N-NO ₂	
3-1.10	benzyl	H	NH ₂	N-NO ₂	
3-1.11	benzyl	CH ₃	NH-n-C ₃ H ₇	N-NO ₂	
3-1.12	fenyl	H	NHCH ₃	N-NO ₂	
3-1.13	fenyl	H	NHC ₂ H ₅	N-NO ₂	

17.05.99

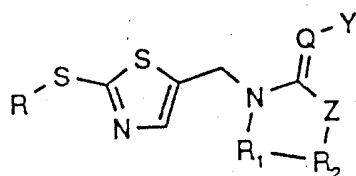
sl.č.	R	R1	Z-R2	Q-Y	t.t. (°C)
3-1.14	fenyl	CH ₃	NHCH ₃	N-NO ₂	
3-1.15	fenyl	H	NHCH ₃	N-NO ₂	
3-1.16	fenyl	CH ₃	NH ₂	N-NO ₂	
3-1.17	fenyl	H	NH ₂	N-NO ₂	
3-1.18	fenyl	CH ₃	NH-n-C ₃ H ₇	N-NO ₂	
3-1.19	fenyl	CH ₃	NH-terc. butyl	N-NO ₂	
3-1.20	fenyl	CH ₃	NH-n-butyl	N-NO ₂	
3-1.21	fenyl	H	N(CH ₃) ₂	N-NO ₂	
3-1.22	fenyl	CH ₃	N(CH ₃) ₂	N-NO ₂	
3-1.23	benzyl	H	NH ₂	N-CN	
3-1.24	fenyl	H	NHC ₂ H ₅	N-NO ₂	
3-1.25	fenyl	CH ₃	NHCH ₃	N-CN	
3-1.26	fenyl	CH ₃	N(CH ₃) ₂	CHNO ₂	
3-1.27	fenyl	CH ₃	NHC ₂ H ₅	CHNO ₂	
3-1.28	cyklohexyl	CH ₃	NH ₂	CHNO ₂	
3-1.29	cyklohexyl	C ₂ H ₅	NH ₂	CHNO ₂	
3-1.30	cyklohexyl	H	NHCH ₃	N-NO ₂	
3-1.31	cyklohexyl	H	NHC ₂ H ₅	N-NO ₂	
3-1.32	cyklohexyl	CH ₃	NHCH ₃	N-NO ₂	
3-1.33	cyklohexyl	CH ₃	N(CH ₃)	N-NO ₂	
3-1.34	cyklohexyl	CH ₃	NHC ₂ H ₅	N-CN	
3-1.35	cyklohexyl	C ₂ H ₅	NHCH ₃	N-CN	
3-1.36	CH ₂ =CH-CH ₂ -	CH ₃	N(CH ₃) ₂	CHNO ₂	
3-1.37	CH ₂ =CH-CH ₂ -	CH ₃	NHCH ₃	CHNO ₂	
3-1.38	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	N(CH ₃) ₂	CHNO ₂	
3-1.39	ClCH=CH-CH ₂ -	H	NHC ₂ H ₅	CHNO ₂	
3-1.40	ClCH=CH-CH ₂ -	H	NHCH ₃	N-NO ₂	
3-1.41	ClCH=CH-CH ₂ -	H	H	N-NO ₂	

17.05.99

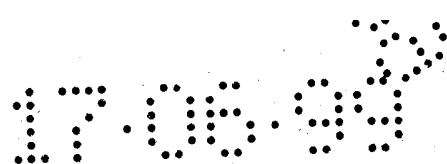
sl. č.	R	R1	Z-R2	Q-Y	t. t. (°C)
3-1.42	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-}$	CH_3	NH_2	N-NO_2	
3-1.43	$\text{CH}_2=\text{CH}(\text{-CH}_2)_2\text{-}$	CH_3	NHC_2H_5	N-NO_2	
3-1.44	2-chlorbenzyl	CH_3	NHCH_3	N-NO_2	
3-1.45	4-chlorbenzyl	C_2H_5	NHCH_3	N-NO_2	
3-1.46	$\text{CH}\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$	CH_3	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	N-NO_2	
3-1.47	isopropyl	CH_3	NHCH_3	N-CN	
3-1.48	$\text{C}_2\text{H}_5\text{-OC(=O)-CH}_2\text{-}$	H	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	N-CN	
3-1.49		H	NHC_2H_5	CHNO_2	
3-1.50	$n\text{-C}_3\text{H}_7\text{-}$	H	NHCH_3	CHNO_2	
3-1.51	$\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	H	H	CHNO_2	
3-1.52	terc.butyl	CH_3	NH_2	CHNO_2	
3-1.53	$n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}\text{-}$	CH_3	NHC_2H_5	N-NO_2	
3-1.54	terc.butyl	CH_3	NHCH_3	N-NO_2	
3-1.55	$n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}\text{-}$	H	NH_2	N-CN	
3-1.56	terc.butyl	CH_3	NH_2	N-CN	
3-1.57	$n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}\text{-}$	C_2H_5	NH_2	CHNO_2	
3-1.58	2-ethyl-pentyl	C_2H_5	NHCH_3	CHNO_2	
3-1.59	2-ethyl-pentyl	H	NHCH_3	CHNO_2	
3-1.60	benzyl	H	NHC_2H_5	CHNO_2	
3-1.61	fenyl	CH_3	NHCH_3	N-NO_2	
3-1.62	cyklohexyl	CH_3	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	N-CN	
3-1.63	$\text{CH}_2=\text{CH-CH}_2\text{-}$	H	NH_2	N-CN	
3-1.64	$\text{CH}_2=\text{CH-CH}_2\text{-}$	CH_3	NH_2	CHNO_2	
3-1.65	$\text{ClCH=CH-CH}_2\text{-}$	H	NH_2	CHNO_2	
3-1.66	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-}$	CH_3	NH_2	CHNO_2	
3-1.67	$\text{CH}_2=\text{CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	C_2H_5	NH_2	CHNO_2	
3-1.68	2-chlorbenzyl	C_2H_5	NHCH_3	N-NO_2	
3-1.69	4-chlorbenzyl	H	NHCH_3	N-NO_2	
3-1.70	$\text{CH}\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$	H	NHC_2H_5	N-CN	

sl.č.	R	R1	Z-R2	Q-Y	t.t.(°C)
3-1.71	isopropyl	CH ₃	NHCH ₃	CHNO ₂	
3-1.72	C ₂ H ₅ -OC(=O)-CH ₂ -	CH ₃	N(CH ₃) ₂	CHNO ₂	
3-1.73		H	NH ₂	CHNO ₂	
3-1.74	n-C ₃ H ₇ -	CH ₃	NH ₂	CHNO ₂	
3-1.75	HO-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃	NH ₂	N-NO ₂	
3-1.76	terc.butyl	C ₂ H ₅	NH ₂	N-CN	
3-1.77	n-C ₁₂ H ₂₅ -	C ₂ H ₅	NHCH ₃	CHNO ₂	
3-1.78	2-ethylpentyl	H	NHCH ₃	N-NO ₂	

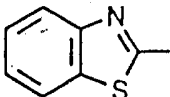
Tabulka 3-2: sloučeniny obecného vzorce



sl.č.	R	R ₁ R ₂	Z	Q-Y	t.t.
3-2.1	benzyl	-CH ₂ -O-CH ₂ -	NH	N-NO ₂	amorfní
3-2.2	fenyl	-CH ₂ -O-CH ₂ -	NH	N-NO ₂	
3-2.3	fenyl	-CH ₂ -O-CH ₂ -	N-CH ₃	N-NO ₂	147°C
3-2.4	4-CH ₃ -fenyl	-CH ₂ -O-CH ₂ -	N-CH ₃	N-NO ₂	160-162°C
3-2.5	CH ₃	-CH ₂ -O-CH ₂ -	N-CH ₃	N-NO ₂	135-137°C
3-2.6	fenyl	-CH ₂ -O-CH ₂ -	N-C ₂ H ₅	N-NO ₂	
3-2.7	fenyl	-CH ₂ -O-CH ₂ -	N-C ₃ H ₇	N-NO ₂	
3-2.8	benzyl	-CH ₂ -O-CH ₂ -	N-CH ₃	N-NO ₂	140-145°C
3-2.9	cyklohexyl	-CH ₂ -O-CH ₂ -	NH	N-NO ₂	
3-2.10	cyklohexyl	-CH ₂ -O-CH ₂ -	N-CH ₃	N-NO ₂	109-110°C



sl.č.	R	R ₁ R ₂	Z	Q-Y	t.t.
3-2.11	cyklohexyl	-CH ₂ -O-CH ₂ -	N-C ₂ H ₅	N-NO ₂	
3-2.12	cyklohexyl	-CH ₂ -O-CH ₂ -	N-C ₃ H ₇	N-NO ₂	
3-2.13	benzyl	-CH ₂ -O-CH ₂ -	N-n-C ₄ H ₉	N-NO ₂	amorfní
3-2.14	fenyl	-CH ₂ -O-CH ₂ -	N-n-C ₄ H ₉	N-NO ₂	
3-2.15	benzyl	-CH ₂ -O-CH ₂ -	N-CH ₂ - CH=CH ₂	N-NO ₂	
3-2.16	benzyl	-CH ₂ -O-CH ₂ -	N-CH ₂ -C≡CH	N-NO ₂	pevná látka
3-2.17	benzyl	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -	NH	N-NO ₂	
3-2.18	benzyl	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -	N-CH ₃	N-NO ₂	
3-2.19	benzyl	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃)- CH ₂ -	NH	N-NO ₂	
3-2.20	fenyl	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃)- CH ₂ -	NH	N-NO ₂	
3-2.21	benzyl	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃)- CH ₂ -	N-CH ₃	N-NO ₂	
3-2.22	fenyl	-CH ₂ -N(n-C ₃ H ₇)- CH ₂ -	NH	N-NO ₂	
3-2.23	fenyl	-CH ₂ -N(n-C ₃ H ₇)- CH ₂ -	N-CH ₃	N-NO ₂	
3-2.24	fenyl	-CH ₂ -N(CH ₂ - CH(CH ₃) ₂)-CH ₂ -	NH	N-NO ₂	
3-2.25	benzyl	-CH ₂ -N(CH ₂ - CH(CH ₃) ₂)-CH ₂ -	N-CH ₃	N-NO ₂	
3-2.26	benzyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	NH	N-NO ₂	amorfní
3-2.27	benzyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	N-CH ₃	N-NO ₂	
3-2.28	benzyl	-CH ₂ -CH ₂ -	NH	N-NO ₂	pevná látka
3-2.29	benzyl	-CH ₂ -CH ₂ -	N-CH ₃	N-NO ₂	amorfní
3-2.30	fenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	S	N-NO ₂	
3-2.31	fenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	S	N-NO ₂	
3-2.32	fenyl	-CH ₂ -O-CH ₂ -	NH	N-CN	
3-2.33	fenyl	-CH ₂ -O-CH ₂ -	NH	N-CN	
3-2.34	benzyl	-CH ₂ -O-CH ₂ -	N-CH ₃	N-CN	
3-2.35	benzyl	-CH ₂ -O-CH ₂ -	N-CH ₂ -CH ₃	N-CN	

sl.č.	R	R ₁ R ₂	Z	Q-Y	t.t.
3-2.36	benzyl	-CH ₂ -O-CH ₂ -	N-n-C ₃ H ₇	N-CN	
3-2.37	benzyl	-CH ₂ -O-CH ₂ -	N-n-C ₄ H ₉	N-CN	
3-2.38	benzyl	-CH ₂ -O-CH ₂ -	NCH ₂ CH=CH ₂	N-CN	
3-2.39	benzyl	-CH ₂ -O-CH ₂ -	N-CH ₂ ≡CH	N-CN	
3-2.40	fenyl	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -	NH	N-CN	
3-2.41	fenyl	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -	N-CH ₃	N-CN	
3-2.42	fenyl	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃)- CH ₂ -	NH	N-CN	
3-2.43	fenyl	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃)- CH ₂ -	N-CH ₃	N-CN	
3-2.44	fenyl	-CH ₂ -N(n-C ₃ H ₇)- CH ₂ -	NH	N-CN	
3-2.45	fenyl	-CH ₂ -N(n-C ₃ H ₇)- CH ₂ -	N-CH ₃	N-CN	
3-2.46	benzyl	-CH ₂ -N(CH ₂ - CH(CH ₃) ₂)-CH ₂ -	NH	N-CN	
3-2.47	benzyl	-CH ₂ -N(CH ₂ - CH(CH ₃) ₂)-CH ₂ -	N-CH ₃	N-CN	
3-2.48	benzyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	NH	N-CN	amorfní
3-2.49	fenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	N-CH ₃	N-CN	pevná látka
3-2.50	fenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	NH	N-CN	
3-2.51	benzyl	-CH ₂ -CH ₂ -	N-CH ₃	N-CN	
3-2.52	benzyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	S	N-CN	
3-2.53	benzyl	-CH ₂ -CH ₂ -	S	N-CN	
3-2.54	fenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	CH	N-NO ₂	
3-2.55	fenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	C-CH ₃	N-NO ₂	
3-2.56	fenyl	-CH ₂ -O-CH ₂ -	C-C ₂ H ₅	N-NO ₂	
3-2.57	isopropyl	-CH ₂ -CH ₂ -	NH	N-NO ₂	
3-2.58	C ₂ H ₅ -OC(=O)- CH ₂ -	-CH ₂ -O-CH ₂ -	NH	N-NO ₂	
3-2.59		-CH ₂ -CH ₂ -	NH	N-NO ₂	

sl.č.	R	R ₁ R ₂	Z	Q-Y	t.t.
3-2.60	n-C ₃ H ₇ -	-CH ₂ -O-CH ₂ -	NH	N-NO ₂	
3-2.61	n-C ₃ H ₇ -	-CH ₂ -O-CH ₂ -	NCH ₃	N-NO ₂	67-72°C
3-2.62	HO-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	NH	N-NO ₂	
3-2.63	terc.butyl	-CH ₂ -O-CH ₂ -	N-CH ₃	N-NO ₂	
3-2.64	n-C ₁₂ H ₂₅ -	-CH ₂ -CH ₂ -	N-CH ₃	N-NO ₂	
3-2.65	terc.butyl	-CH ₂ -O-CH ₂ -	NH	N-NO ₂	
3-2.66	n-C ₁₂ H ₂₅ -	-CH ₂ -CH ₂ -	N-CH ₃	N-NO ₂	
3-2.67	terc.butyl	-CH ₂ -O-CH ₂ -	NH	N-NO ₂	
3-2.68	n-C ₁₂ H ₂₅ -	-CH ₂ -CH ₂ -	N-CH ₃	N-NO ₂	
3-2.69	2-ethyl-pentyl	-CH ₂ -O-CH ₂ -	NH	N-NO ₂	
3-2.70	2-ethyl-pentyl	-CH ₂ -CH ₂ -	N-CH ₃	N-NO ₂	
3-2.71	cyklohexyl	-CH ₂ -O-CH ₂ -	N-C ₂ H ₅	N-NO ₂	
3-2.72	CH ₂ =CH-CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	NH	N-NO ₂	
3-2.73	CH ₂ =CH-CH ₂ -	-CH ₂ -O-CH ₂ -	N-CH ₃	N-NO ₂	
3-2.74	ClCH=CH-CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	N-C ₂ H ₅	N-NO ₂	
3-2.75	CH ₂ =C(CH ₃)- CH ₂ -	-CH ₂ -O-CH ₂ -	N-CH ₃	N-NO ₂	
3-2.76	CH ₂ =CH-CH ₂ - CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	NH	N-NO ₂	
3-2.77	2-chlorbenzyl	-CH ₂ -O-CH ₂ -	N-CH ₃	N-NO ₂	
3-2.78	4-chlorbenzyl	-CH ₂ -CH ₂ -	NH	N-NO ₂	
3-2.79	CH≡C-CH ₂ -	-CH ₂ -O-CH ₂ -	N-CH ₃	N-NO ₂	
3-2.80	HS-(CH ₂) ₅ -	-CH ₂ -O-CH ₂ -	N-C ₃ H ₇	N-NO ₂	
3-2.81	HS-(CH ₂) ₅ -	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	N-C ₃ H ₇	N-NO ₂	
3-2.82	HS-(CH ₂) ₅ -	-CH ₂ -CH ₂ -	N-C ₃ H ₇	N-NO ₂	
3-2.83	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -4- CH ₂ -SH	-CH ₂ -O-CH ₂ -	N-C ₃ H ₇	N-NO ₂	
3-2.84	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -4- CH ₂ -SH	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	N-C ₃ H ₇	N-NO ₂	

sl.č.	R	R ₁ R ₂	Z	Q-Y	t.t.
3-2.85	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -4- CH ₂ -SH	-CH ₂ -CH ₂ -	N-C ₃ H ₇	N-NO ₂	
3-2.86	HS-(CH ₂) ₅ -	-CH ₂ -O-CH ₂ -	N-CH ₃	N-NO ₂	57-60°C
3-2.87	HS-(CH ₂) ₅ -	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	N-CH ₃	N-NO ₂	
3-2.88	HS-(CH ₂) ₅ -	-CH ₂ -CH ₂ -	N-CH ₃	N-NO ₂	
3-2.89	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -4- CH ₂ -SH	-CH ₂ -O-CH ₂ -	N-CH ₃	N-NO ₂	110-112°C
3-2.90	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -4- CH ₂ -SH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	N-CH ₃	N-NO ₂	
3-2.91	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -4- CH ₂ -SH	-CH ₂ -CH ₂ -	N-CH ₃	N-NO ₂	

Příklad P4

3-(2-chlorthiazol-5-ylmethyl)-5-methyl-4-nitroiminoperhydro-
-1,3,5-oxadiazin (sloučenina 4-2)

a) Do směsi 300 g kyseliny chlorovodíkové (32%) a 150 g chlorbenzenu se za míchání během 5 minut zavádí 183 g 3-(2-fenylthiothiazol-5-ylmethyl)-5-methyl-4-nitroiminoperhydro-1,3,5-oxadiazinu. Během 4 hodin se při teplotě 20 °C zavádí 124 g chloru. Po 2 hodinách se nadbytek chloru odstraní zaváděním dusíku a fáze se potom rozdělí. Vodná fáze se upraví na pH 5 roztokem hydroxidu sodného (30%) a potom se přefiltruje a filtrační zbytek se promyje vodou a vysuší se za sníženého tlaku při teplotě 50 °C. Získá se produkt uvedený v názvu o čistotě 97 %.

b) Do směsi 300 g kyseliny chlorovodíkové (32%) a 150 g chlorbenzenu se za míchání během 5 minut zavádí 186 g

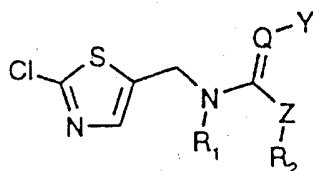
3-(2-cyklohexylthiothiazol-5-ylmethyl)-5-methyl-4-nitroiminoperhydro-1,3,5-oxadiazinu. Během 4 hodin se při teplotě 20 °C zavádí 124 g chloru. Po 2 hodinách se nadbytek chloru odstraní zaváděním dusíku a fáze se potom rozdělí. Vodná fáze se upraví na pH 5 roztokem hydroxidu sodného (30%) a potom se přefiltruje a filtrační zbytek se promyje vodou a vysuší se za sníženého tlaku při teplotě 50 °C. Získá se produkt uvedený v názvu o čistotě 97 %.

c) Do směsi 300 g kyseliny chlorovodíkové (32%) a 150 g chlorbenzenu se za míchání během 5 minut zavádí 190 g 3-(2-benzylthiothiazol-5-ylmethyl)-5-methyl-4-nitroiminoperhydro-1,3,5-oxadiazinu. Během 4 hodin se při teplotě 20 °C zavádí 124 g chloru. Po 2 hodinách se nadbytek chloru odstraní zaváděním dusíku a fáze se potom rozdělí. Vodná fáze se upraví na pH 5 roztokem hydroxidu sodného (30%) a potom se přefiltruje a filtrační zbytek se promyje vodou a vysuší se za sníženého tlaku při teplotě 50 °C. Získá se produkt uvedený v názvu o čistotě 97 %.

Příklad P4d

Analogicky podle postupu popsaného v příkladech P4a až P4c se také připraví další sloučeniny shrnuté v tabulkách 4-1 a 4-2.

Tabulka 4 : sloučeniny obecného vzorce



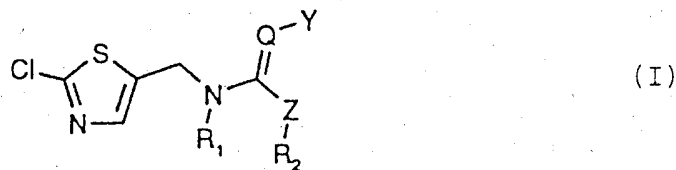
sl. č.	R1	R2	Z	Q-Y	t. t. (°C)
4-1	-CH ₂ -O-CH ₂ -		NH	N-NO ₂	146°C
4-2	-CH ₂ -O-CH ₂ -		N-CH ₃	N-NO ₂	138-140°C
4-3	-CH ₂ -O-CH ₂ -		N-CH ₂ -CH ₃	N-NO ₂	
4-4	-CH ₂ -O-CH ₂ -		N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	N-NO ₂	
4-5	-CH ₂ -O-CH ₂ -		N-n-C ₄ H ₉	N-NO ₂	73°C
4-6	-CH ₂ -O-CH ₂ -		N-CH ₂ -CH=CH ₂	N-NO ₂	
4-7	-CH ₂ -O-CH ₂ -		N-CH ₂ -C≡CH	N-NO ₂	176°C
4-8	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -		NH	N-NO ₂	
4-9	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -		N-CH ₃	N-NO ₂	
4-10	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃)-CH ₂ -		NH	N-NO ₂	
4-11	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃)-CH ₂ -		N-CH ₃	N-NO ₂	
4-12	-CH ₂ -N(n-C ₃ H ₇)-CH ₂ -		NH	N-NO ₂	
4-13	-CH ₂ -N(n-C ₃ H ₇)-CH ₂ -		N-CH ₃	N-NO ₂	
4-14	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH(CH ₃) ₂)-		NH	N-NO ₂	
4-15	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH(CH ₃) ₂)-		N-CH ₃	N-NO ₂	
4-16	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		NH	N-NO ₂	125°C
4-17	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		N-CH ₃	N-NO ₂	
4-18	-CH ₂ -CH ₂ -		NH	N-NO ₂	150°C
4-19	-CH ₂ -CH ₂ -		N-CH ₃	N-NO ₂	112°C
4-20	H	CH ₃	NH	N-NO ₂	
4-21	CH ₃	H	NH	N-NO ₂	
4-22	H	H	NH	N-NO ₂	
4-23	CH ₃	CH ₃	NH	N-NO ₂	
4-24	H	CH ₃	N-CH ₃	N-NO ₂	
4-25	CH ₃	CH ₃	N-CH ₃	N-NO ₂	
4-26	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		S	N-NO ₂	
4-27	-CH ₂ -CH ₂ -		S	N-NO ₂	
4-28	-CH ₂ -O-CH ₂ -		NH	N-CN	
4-29	-CH ₂ -O-CH ₂ -		N-CH ₃	N-CN	
4-30	-CH ₂ -O-CH ₂ -		N-CH ₂ -CH ₃	N-CN	

sl. č.	R1	R2	Z	Q-Y	t. t. (°C)
4-31	-CH ₂ -O-CH ₂ -		N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	N-CN	
4-32	-CH ₂ -O-CH ₂ -		N-n-C ₄ H ₉	N-CN	
4-33	-CH ₂ -O-CH ₂ -		N-CH ₂ -CH=CH ₂	N-CN	
4-34	-CH ₂ -O-CH ₂ -		N-CH ₂ -C≡CH	N-CN	
4-35	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -		NH	N-CN	
4-36	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -		N-CH ₃	N-CN	
4-37	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃)-CH ₂ -		NH	N-CN	
4-38	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃)-CH ₂ -		N-CH ₃	N-CN	
4-39	-CH ₂ -N(n-C ₃ H ₇)-CH ₂ -		NH	N-CN	
4-40	-CH ₂ -N(n-C ₃ H ₇)-CH ₂ -		N-CH ₃	N-CN	
4-41	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH(CH ₃) ₂)-		NH	N-CN	
	CH ₂ -				
4-42	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH(CH ₃) ₂)-		N-CH ₃	N-CN	
	CH ₂ -				
4-43	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		NH	N-CN	176°C
4-44	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		N-CH ₃	N-CN	pevná látka
4-45	-CH ₂ -CH ₂ -		NH	N-CN	
4-46	-CH ₂ -CH ₂ -		N-CH ₃	N-CN	
4-47	H	CH ₃	N-CN	N-CN	
4-48	CH ₃	H	NH	N-CN	
4-49	H	H	NH	N-CN	
4-50	CH ₃	CH ₃	NH	N-CN	
4-51	H	CH ₃	N-CH ₃	N-CN	
4-52	CH ₃	CH ₃	N-CH ₃	N-CN	
4-53	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		S	N-CN	
4-54	-CH ₂ -CH ₂ -		S	N-CN	

17.05.99

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I



a, kde je to možné, jejich E/Z isomerů, směsí E/Z isomerů a/nebo tautomerů, v každém případě ve volné formě nebo ve formě soli, kde

Q je CH nebo N

Y je NO₂ nebo CN,

Z je CHR₃, O, NR₃ nebo S,

R₁ a R₂ jsou oba nezávisle na sobě atom vodíku, nebo nesubstituovaná alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku nebo alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku substituovaná skupinou R₄, nebo spolu dohromady tvoří alkylenový můstek mající dva nebo tři atomy uhlíku a tento alkylenový můstek může navíc obsahovat heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující NR₅, O a S,

R₃ je atom vodíku, nesubstituovaná alkylová skupina s 1 až 12 atomy uhlíku nebo alkylová skupina s 1 až 12 atomy uhlíku substituovaná skupinou R₄,

R₄ je nesubstituovaná nebo substituovaná arylová skupina nebo heteroarylová skupina, a

R₅ je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 12 atomy uhlíku,

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

a) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



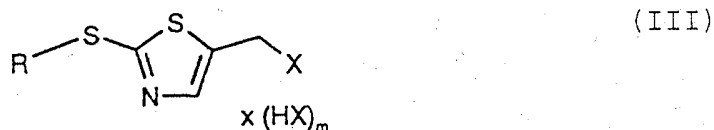
a, kde je to možné, její E/Z isomery, směs E/Z isomerů a/nebo tautomery, v každém případě ve volné formě nebo ve formě soli, kde

R je nesubstituovaná nebo substituovaná alkylová skupina s 1 až 12 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná alkenylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná alkinylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná arylová skupina, nesubstituovaná nebo substituovaná heterocyklylová skupina, nebo $-SR_6$, a

R_6 je nesubstituovaná nebo substituovaná alkylová skupina s 1 až 12 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná alkenylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná alkinylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná arylová skupina, nesubstituovaná nebo substituovaná heterocyklylová skupina,

X_1 je odstupující skupina,

s halogenačním činidlem, v přítomnosti base za vzniku sloučeniny obecného vzorce III,



nebo, kde je to možné, jejího E/Z isomeru, směsi jejích E/Z isomerů a/nebo jejího tautomeru, kde

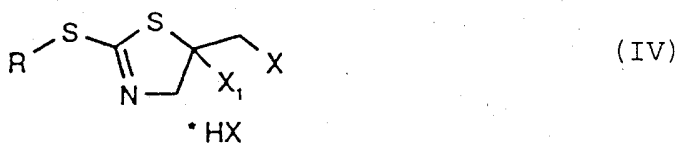
R má význam uvedený u obecného vzorce II,

m je 0 nebo 1, a

X je atom halogenu, nebo

17.05.99

b) se převede sloučenina obecného vzorce II pomocí halogenačního činidla na sloučeninu obecného vzorce IV



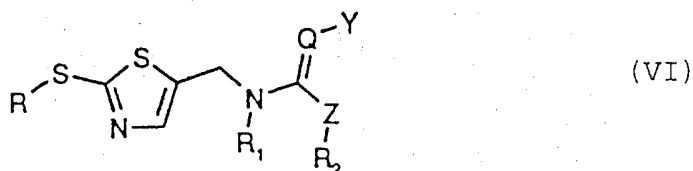
nebo, kde je to možné, její E/Z isomer, směs jejích E/Z isomerů a/nebo její tautomer, kde R, X a X₁ mají významy uvedené výše u obecných vzorců II a III, popřípadě

c) se převede sloučenina obecného vzorce IV bez přítomnosti nebo v přítomnosti base, s výhodou v přítomnosti base, na sloučeninu obecného vzorce III,

d) se převede sloučenina obecného vzorce III reakcí se sloučeninou obecného vzorce V



nebo, kde je to možné, jejím E/Z isomerem, směsí E/Z isomerů a/nebo tautomerem, v každém případě ve volné formě nebo ve formě soli, kde R₁, R₂, Y, Z a Q mají význam uvedený u sloučeniny obecného vzorce I, na sloučeninu obecného vzorce VI



nebo, kde je to možné, její E/Z isomer, směs E/Z isomerů a/nebo tautomer, v každém případě ve volné formě nebo ve formě soli, kde R₁, R₂, Y, Z a Q mají význam uvedený výše u

sloučeniny obecného vzorce I, a R má význam uvedený výše u sloučeniny obecného vzorce II, nebo

e) se převede sloučenina obecného vzorce IV reakcí se sloučeninou obecného vzorce V na sloučeninu obecného vzorce VI, a

f) se převede sloučenina obecného vzorce VI pomocí chloračního činidla na sloučeninu obecného vzorce I,

a v každém případě se v případě potřeby převede sloučenina obecného vzorce I získaná tímto způsobem nebo jiným způsobem, nebo její E/Z isomer nebo tautomer, v každém případě ve volné formě nebo ve formě soli, na jinou sloučeninu obecného vzorce I nebo její E/Z isomer nebo tautomer, v každém případě ve volné formě nebo ve formě soli, rozdělí se směs E/Z isomerů získaná tímto způsobem a izoluje se požadovaný isomer a/nebo se převede volná sloučenina obecného vzorce I získaná tímto způsobem nebo jiným způsobem, nebo její E/Z isomer nebo tautomer, na sůl nebo se převede sůl sloučeniny obecného vzorce I nebo jejího E/Z isomeru nebo tautomeru získaná tímto způsobem nebo jiným způsobem na volnou sloučeninu obecného vzorce I nebo její E/Z isomer nebo tautomer nebo na jinou sůl.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e tím, že se připraví sloučenina obecného vzorce I, kde R_1 a R_2 ve sloučeninách obecných vzorců I, V a VI jsou každý nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo spolu dohromady tvoří alkylenový můstek obsahující 2 nebo 3 atomy uhlíku, který může dále obsahovat heteratom vybraný ze skupiny zahrnující O a S nebo může obsahovat skupinu NR_5 , a R_5 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku.

3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R ve sloučeninách obecných vzorců II, III, IV a VI je nesubstituovaná nebo substituovaná alkylová skupina s 1 až 12 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná arylalkylová skupina, kde alkylová část má 1 až 4 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo halogenem substituovaná heterocyklylalkylová skupina, kde alkylová část má 1 až 4 atomy uhlíku, arylalkenylová skupina, kde alkenylová část má 2 až 4 atomy uhlíku, nebo heterocyklylalkenylová skupina, kde alkenylová část má 2 až 4 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo halogenem substituovaná alkenylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, arylalkinylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku v alkinylové části, heterocyklylalkinylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku v alkinylové části nebo cykloalkylová skupina se 4 až 6 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo halogenem, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, HO-alkylovou skupinou, kde alkylová část má 1 až 4 atomy uhlíku nebo HS-alkylovou skupinou, kde alkylová část má 1 až 4 atomy uhlíku, substituovaná arylová skupina, nesubstituovaná nebo halogenem nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku substituovaná heterocyklylová skupina, skupiny $-\text{CH}_2-\text{COO}-\text{alkyl}$, kde alkylová část má 1 až 8 atomů uhlíku, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{alkyl}$, kde alkylová část má 1 až 8 atomů uhlíku, SR_6 , $-(\text{CH}_2)_n-\text{SR}_6$ nebo $-\text{CH}_2-\text{COO}-\text{M}$, kde M je atom vodíku nebo kation, a n je číslo od 1 do 8.

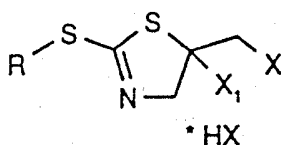
4. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R ve sloučeninách obecných vzorců II, III, IV a VI je SR_6 nebo $-(\text{CH}_2)_n-\text{SR}_6$ a R_6 je alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, arylalkylová skupina, kde alkylová část má 1 až 4 atomy uhlíku, arylthioalkylová skupina, kde alkylová část má 1 až 4 atomy uhlíku, heterocyklylalkylová skupina, kde alkylová část má 1 až 4 atomy uhlíku, heterocyklylthioalkylová skupina, kde alkylová část má 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylová skupina

17.05.99

se 2 až 4 atomy uhlíku, arylalkenylová skupina, kde alkenylová část má 2 až 4 atomy uhlíku, heterocyklylalkenylová skupina, kde alkenylová část má 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, arylalkinylová skupina, kde alkinylová část má 2 až 4 atomy uhlíku, heterocyklylalkinylová skupina, kde alkinylová část má 2 až 4 atomy uhlíku, cyklohexylová skupina, arylová skupina nebo heterocyklylová skupina, a n je 1 nebo 2.

5. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že ve sloučeninách obecných vzorců III a VI X je atom chloru nebo bromu.

6. Sloučenina obecného vzorce IV



(IV)

kde

R je nesubstituovaná nebo substituovaná alkylová skupina s 1 až 12 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná alkenylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná alkinylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná arylová skupina, nesubstituovaná nebo substituovaná heterocyklylová skupina, nebo $-SR_6$, a

R_6 je nesubstituovaná nebo substituovaná alkylová skupina s 1 až 12 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná alkenylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná alkinylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná arylová



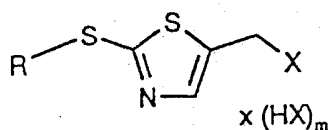
skupina, nesubstituovaná nebo substituovaná heterocyklylová skupina,

X je atom halogenu, a

X₁ je odstupující skupina,

nebo, kde je to možné, její E/Z isomer, směs E/Z isomerů a/nebo tautomer.

7. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce III



(III)

nebo, kde je to možné, jejího E/Z isomeru, směsi E/Z isomerů a/nebo tautomeru, kde

R je nesubstituovaná nebo substituovaná alkylová skupina s 1 až 12 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná alkenylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná alkinylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná arylová skupina, nesubstituovaná nebo substituovaná heterocyklylová skupina, nebo -SR₆, a

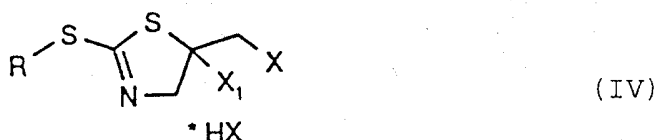
R₆ je nesubstituovaná nebo substituovaná alkylová skupina s 1 až 12 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná alkenylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná alkinylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná arylová skupina, nesubstituovaná nebo substituovaná heterocyklylová skupina,

m je 0 nebo 1, a

X je atom halogenu,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II, jak je definována v nároku 1, s halogenačním činidlem, v přítomnosti base.

8. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce IV



nebo, kde je to možné, jejího E/Z isomeru, směsi E/Z isomerů a/nebo tautomeru, kde

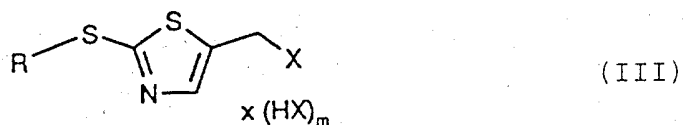
R je nesubstituovaná nebo substituovaná alkylová skupina s 1 až 12 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná alkenylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná alkinylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná arylová skupina, nesubstituovaná nebo substituovaná heterocyklylová skupina, nebo $-SR_6$, a

R_6 je nesubstituovaná nebo substituovaná alkylová skupina s 1 až 12 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná alkenylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná alkinylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, nesubstituovaná nebo substituovaná arylová skupina, nesubstituovaná nebo substituovaná heterocyklylová skupina,

X je atom halogenu,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II, jak je definována v nároku 1, s halogenačním činidlem.

9. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce III



nebo, kde je to možné, jejího E/Z isomeru, směsi E/Z isomerů a/nebo tautomeru, kde R₁, X a m mají význam uvedený v nároku 7 pro obecný vzorec III, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV, jak je definována v nároku 6, s basí.