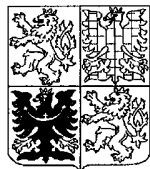


# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24.09.1998**  
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **01.10.1997**  
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/284337**  
(33) Země priority: **JP**  
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.09.2000**  
(Věstník č. 9/2000)  
(86) PCT číslo: **PCT/JP98/04284**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/16759**

(21) Číslo dokumentu:

**2000 - 1159**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**C 07 D 277/64**

//(C 07 M 7:00)

(71) Přihlašovatel:

IHARA CHEMICAL INDUSTRY CO. LTD., Tokyo,  
JP;

(72) Původce:

Umezū Kazuto, Ihara-gun, JP;  
Taniguchi Shuji, Ihara-gun, JP;  
Ogawa Mahito, Ihara-gun, JP;  
Hiyoshi Hidetaka, Ihara-gun, JP;

(74) Zástupce:

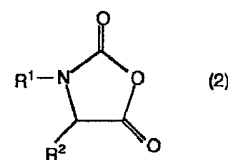
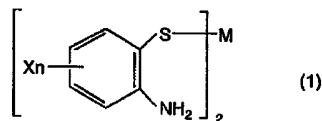
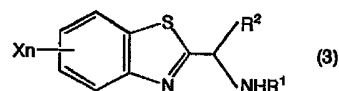
Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob přípravy substituovaného alkylaminu a jeho soli**

(57) Anotace:

Řešení popisuje způsob výroby substituovaného alkylaminu obecného vzorce 3 nebo jeho soli, přičemž postup zahrnuje reakci kovové soli derivátu 2-aminothiofenolu obecného vzorce 1 s anhidridem N-karboxyaminokyseliny obecného vzorce 2 a podrobení reakčního produktu cyklizaci v kyselém prostředí.



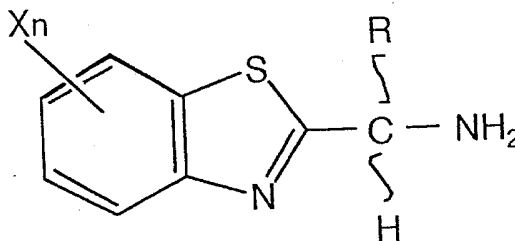
Způsob přípravy substituovaného alkylaminu nebo jeho soli

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby substituovaného alkylaminu s kondensovaným heterocyklickým kruhem nebo jeho soli. Připravovaná sloučenina se využívá jako meziprodukt při výrobě léčiv a zemědělských chemikálií.

Dosavadní stav techniky

Jako substituované alkylaminy s kondensovaným heterocyklickým kruhem, vhodný pro výše uvedené účely, jsou známy 1-(2-benzothiazolyl)alkylaminy, vyjádřitelné následujícím obecným vzorcem:



Pro jejich syntézu je znám proces, který využívá kondenzační reakce mezi derivátem 2-aminothiofenolu a anhydridem N-karboxyaminokyseliny (viz JP-A-8-325235).

Nicméně, například (RS)-1-(6-fluor-2-benzothiazolyl)ethylamin vzniká, pokud se vyrábí uvedeným běžným postupem, v malém výtěžku (34 %); navíc tento derivát 2-aminothiofenolu, užívaný jako surovina je na vzduchu nestabilní a uvolňuje zápach. Proto je obtížné s ním na průmyslové úrovni manipulovat.

Tak je vidět z uvedeného, nebyl dosud navržen průmyslový proces, schopný syntetizovat 1-(2-benzo-thiazolyl)alkylamin z derivátu 2-aminothiofenolu s vysokým výtěžkem a snadnou manipulací.

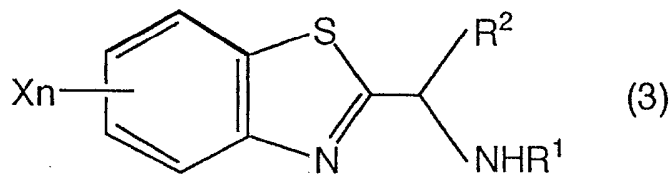
S ohledem na tento stav techniky byl tento vynález vytvořen s cílem navrhnout průmyslový proces schopný syntetizovat 1-(2-benzothiazolyl)alkylamin nebo jeho soli z derivátu 2-aminothiofenolu s vysokým výtěžkem a snadnou manipulací s těmito deriváty.

#### Podstata vynálezu

Bylo překvapivě zjištěno, že použitím kovové soli derivátu 2-aminothiofenolu, která je stabilní na vzduchu, nezapáchá a díky tomu se s ní dobře manipuluje, pro reakci s anhydridem N-karboxyaminokyseliny a následnou cyklizací reakčního produktu v kyselém prostředí, lze získat 1-(2-benzothiazolyl)alkylamin nebo jeho soli ve vysokém výtěžku. Další pokusy prováděné autory vynálezu vedly k dokončení překládaného vynálezu.

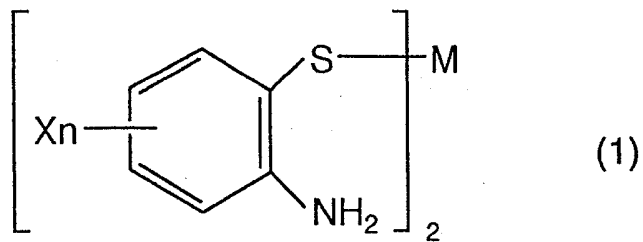
Podle vynálezu bylo výše uvedených cílů dosaženo následujícími vynálezy [1] až [10].

[1] Způsob přípravy substituovaného alkylaminu obecného vzorce (3):



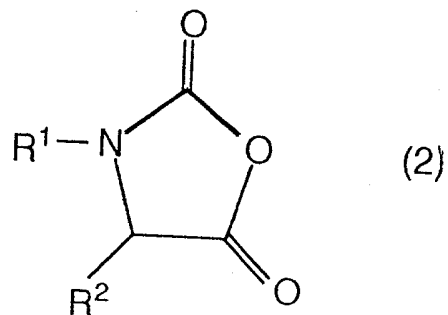
(kde  $X$  je atom vodíku, halogenu, alkyl skupina, alkoxy skupina, kyano skupina nebo nitro skupina;  $n$  je celé číslo od 1 do 4; a  $R^1$  a  $R^2$  jsou, každý nezávisle, atom vodíku nebo alkyl skupina, která může být substituována fenyl skupinou, a mohou dohromady tvořit 5- nebo 6-členný kruh)

nebo jejich soli, přičemž postup zahrnuje reakci kovové soli derivátu 2-aminothiofenolu obecného vzorce (1):



(kde  $\underline{\text{M}}$  je dvojmocný atom kovu;  $\underline{\text{X}}$  je definován stejně, jak bylo uvedeno výše; a  $\underline{n}$  má stejnou definici, jak bylo uvedeno výše)

s anhydridem N-karboxyaminokyseliny obecného vzorce (2):



(kde  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^2$  jsou definovány stejně, jak je uvedeno výše)

a podrobení reakčního produktu cyklizaci v kyselém prostředí.

[2] Způsob výroby A substituovaného alkylaminu nebo jeho soli, jak bylo uvedeno v bodě [1], kde reakce kovové soli derivátu 2-aminothiofenolu obecného vzorce (1) s anhydridem N-karboxyaminokyseliny obecného vzorce (2) je prováděn v aprotickém polárním rozpouštědle amidového typu.

[3] Způsob výroby substituovaného alkylaminu nebo jeho soli, jak bylo uvedeno v bodě [1] nebo [2], kde kovová sůl derivátu 2-aminothiofenolu obecného vzorce (1) je sůl kovu ze skupiny Ib nebo IIb.

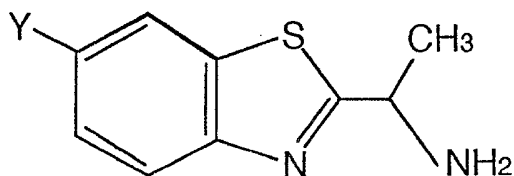
[4] Způsob výroby substituovaného alkylaminu nebo jeho soli, jak bylo uvedeno v bodě [3], kde kovová sůl derivátu 2-aminothiofenolu obecného vzorce (1) je zinečnaté soli.

[5] Způsob výroby substituovaného alkylaminu nebo jeho soli, jak bylo uvedeno v bodě [1] nebo [2], kde anhydrid N-karboxyaminokyseliny obecného vzorce (2) je anhydrid N-karboxy-DL-alaninu, N-karboxy-D-alaninu nebo N-karboxy-L-alaninu.

[6] Způsob výroby substituovaného alkylaminu nebo jeho soli, jak bylo uvedeno v bodě [1] nebo [2], kde reakce kovové soli derivátu 2-aminothiofenolu obecného vzorce (1) s anhydridem N-karboxyaminokyseliny obecného vzorce (2) je prováděna v rozmezí teplot -50 do 60°C.

[7] Způsob výroby substituovaného alkylaminu nebo jeho soli, jak bylo uvedeno v době [1] nebo [2], kde je reakce kovové soli derivátu 2-aminothiofenolu obecného vzorce (1) s anhydridem N-karboxyaminokyseliny obecného vzorce (2) prováděna v rozmezí teplot  $-30$  to  $10^{\circ}\text{C}$ .

[8] (Substituovaná) sůl benzensulfonové kyseliny s 1-(6-halogen-2-benzothiazolyl)ethylaminu obecného vzorce:



(kde Y je atom halogenu).

[9] (Substituovaná) sůl benzensulfonové kyseliny, jak bylo uvedeno v bodě [8], kde (substituovaná) benzensulfonová kyselina je p-toluensulfonová kyselina.

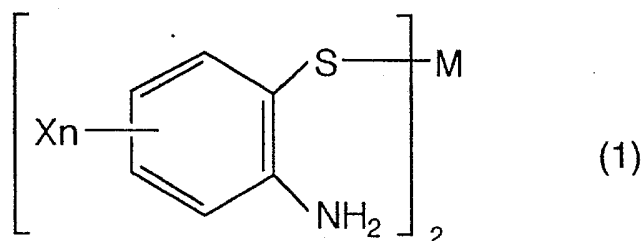
10. (Substituovaná) sůl benzensulfonové kyseliny, jak bylo uvedeno v době [8] nebo [9], kde Y je atom fluoru.

(Substituovaná) sůl benzensulfonové kyseliny a 1-(6-halogen-2-benzothiazolyl)ethylaminu, jak bylo uvedeno v bodě [8] až [10], zahrnuje čistý optický isomer v R-konfiguraci, čistý optický isomer v S-konfiguraci, racemickou modifikaci a směs různých podílů sloučenin různě opticky aktivních (R-konfigurace a S-konfigurace).

### Nejlepší provedení vynálezu

Předkládaný vynález je dále popsán detailně.

Při způsobu výroby podle tohoto vynálezu se nejdříve kovová sůl derivátu 2-aminothiofenolu obecného vzorce (1):



nechá reagovat s anhydridem N-karboxyaminokyseliny obecného vzorce (2).

Kovová sůl derivátu 2-aminothiofenolu užitá v předchozí reakci jako vstupní sloučenina, může být

jakákoliv sloučenina obecného vzorce (1) a nejsou pro ni žádná další omezení. Ve vzorci je jako M označen dvojmocný atom kovu, a atom kovu může být vybrán mezi dvojmocnými přechodnými kovy nebo kovy alkalických zemin, jako jsou například zinek, měď, nikl, hořčík, vápník a podobně. Výhodné jsou kovy skupiny Ib nebo IIb, a zvláště zinku.

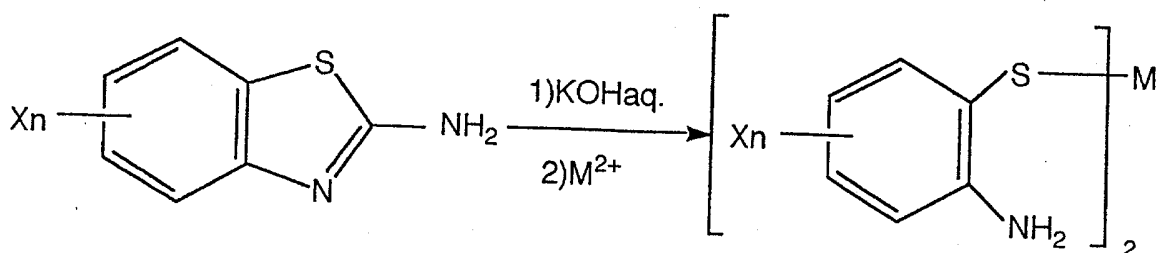
Ve vzorci (1) je X atom vodíku; atom halogenu včetně chloru, fluoru, bromu nebo jodu; alkyl skupina s rovným nebo větveným řetězcem s 1 až 6 atomy uhlíku, včetně methyl skupiny, ethyl skupiny, n-propyl skupiny, isopropyl skupiny, n-butyl skupiny, isobutyl skupiny, sek.butyl skupiny, terc.-butyl skupiny, n-pentyl skupiny, n-hexyl skupiny a podobně; alkoxy skupina (-O-alkyl skupina) kde její alkylová část je výše zmíněná alkyl skupina; kyano skupina; nebo nitro skupina. Místo (místa), kde se X váže, nejsou omezena; a n je celé číslo od 1 do 4 a znamená počet X, vázaných k aromatickému kruhu v obecném vzorci (1).

Jako sůl derivátu 2-aminothiofenolu obecného vzorce (1) s kovem, která má výše zmíněné M, X a n, a může být použita jako vstupní surovina ve výše uvedené reakci, lze uvést např. zinečnatou sůl bis(2-aminothiofenolu), zinečnatá sůl bis(6-fluor-2-aminothiofenolu), zinečnatá sůl bis(6-chlor-2-aminothiofenolu), zinečnatá sůl bis(5-fluor-2-aminothiofenolu), mědnatá sůl bis(5-fluor-2-aminothiofenolu), nikelnatá sůl bis(5-fluor-2-

aminothiofenolu), hořečnatá sůl bis(5-fluor-2-aminothiofenolu),  
 aminothiofenolu), vápenatá sůl bis(5-fluor-2-aminothiofenolu),  
 aminothiofenolu), zinečnatá sůl bis(5-brom-2-aminothiofenolu),  
 aminothiofenolu), zinečnatá sůl bis(5-chlor-2-aminothiofenolu),  
 aminothiofenolu), zinečnatá sůl bis(5-methyl-2-aminothiofenolu),  
 aminothiofenolu), zinečnatá sůl bis(5-methoxy-2-aminothiofenolu),  
 aminothiofenolu), zinečnatá sůl bis(4-fluor-2-aminothiofenolu),  
 aminothiofenolu), zinečnatá sůl bis(4-chlor-2-aminothiofenolu),  
 aminothiofenolu), zinečnatá sůl bis(4-kyano-2-aminothiofenolu),  
 aminothiofenolu), zinečnatá sůl bis(4-nitro-2-aminothiofenolu),  
 aminothiofenolu), zinečnatá sůl bis(4methyl-2-aminothiofenolu),  
 aminothiofenolu), zinečnatá sůl bis(4,5-difluor-2-aminothiofenolu),  
 aminothiofenolu), zinečnatá sůl bis(3-fluor-2-aminothiofenolu),  
 aminothiofenolu), zinečnatá sůl bis(3-brom-2-aminothiofenolu),  
 aminothiofenolu), zinečnatá sůl bis(3-chlor-2-aminothiofenolu) a  
 aminothiofenolu) a zinečnatá sůl bis(3-methyl-2-aminothiofenolu).

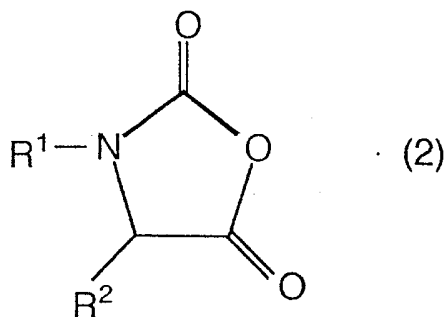
Při průmyslové výrobě je zinečnatá sůl nejběžnější a je výhodná s ohledem na výtěžek reakce.

Rovněž neexistují žádná omezení pro výrobu kovové soli derivátu 2-aminothiofenolu obecného vzorce (1). Sůl derivátu 2-aminothiofenolu s kovem se může vyrobit snadno s vysokým výtěžkem například podle způsobu popsaného v JP-A 145158, hydrolýzou odpovídajícího derivátu 2-aminobenzothiazolu hydroxidem draselným a následnou reakcí hydrolyzátu se solí kovu, jak je znázorněno na následujícím schématu reakce:



(kde  $\underline{M}$ ,  $\underline{X}$  a  $\underline{n}$  mají stejný význam, jak bylo popsáno dříve).

Anhydrid N-karboxyaminokyseliny obecného vzorce (2), který je použit jako další vstupní látka v reakci:



může být jakákoliv sloučenina obecného vzorce (2) a nejsou pro ni žádná další omezení. Ve sloučenině obecného vzorce (2), může být část patřící aminokyselině opticky aktivní látkou, směsí různých opticky aktivní látek v libovolném poměru, nebo může

být racemická. Substituovaný alkylamin získaný způsobem podle vynálezu má stejnou stereoizomerní strukturu a optickou čistotu jako aminokyselina používaná jako vstupní sloučenina při výrobě anhydridu N-karboxy aminokyseliny obecného vzorce (2).

V obecném vzorci (2) jsou  $R^1$  a  $R^2$  každý nezávisle atom vodíku nebo alkyl skupina. Alkyl skupina může mít rovný nebo větvený řetězec s 1 až 6 atomy uhlíku, příkladem takové skupiny je methyl skupina, ethyl skupina, n-propyl skupina, isopropyl skupina, n-butyl skupina, isobutyl skupina, sek.-butyl skupina, terc.-butyl skupina, n-pentyl skupina a n-hexyl skupina.  $R^1$  a  $R^2$  mohou společně vytvořit triethylenovou skupinu, tetraethylenovou skupinu apod. a společně se skeletem aminokyseliny mohou tvořit 5- až 6-členný kruh.

Jako anhydrid N-karboxyaminokyseliny obecného vzorce (2), který má výše uvedené  $R^1$  a  $R^2$ , a může být použit jako surovina ve výše uvedené reakci, je možno jmenovat například glycin-N-karboxy anhydrid, DL-alanin-N-karboxy anhydrid, D-alanin-N-karboxy anhydrid, L-alanin-N-karboxy anhydrid, DL-valin-N-karboxy anhydrid, D-valin-N-karboxy anhydrid, L-valin-N-karboxy anhydrid, DL-fenylalanin-N-karboxy anhydrid, D-fenylalanin-N-karboxy anhydrid, L-fenylalanin-N-karboxy anhydrid, DL-fenylglycin-N-karboxy anhydrid, D-fenylglycin-N-karboxy anhydrid, L-fenylglycin-N-karboxy anhydrid, DL-prolin-N-karboxy

anhydrid, D-prolin-N-karboxy anhydrid, L-prolin-N-karboxy anhydrid, DL-alanin-N-methyl-N-karboxy anhydrid, D-alanin-N-methyl-N-karboxy anhydrid a L-alanin-N-methyl-N-karboxy anhydrid.

Pokud substituovaný alkylamin nebo jeho sůl podle vynálezu používán jako meziprodukt pro výrobu fungicidů pro zemědělství nebo zahrádkářství, jak bude popsáno dále, jsou jako anhydrid N-karboxyaminokyseliny preferovány DL-alanin-N-karboxy anhydrid, D-alanin-N-karboxy anhydrid nebo L-alanin-N-karboxy anhydrid.

Pro způsoby výroby anhydridu N-karboxyaminokyseliny obecného vzorce (2) nejsou žádné zvláštní omezení. Anhydrid N-karboxy aminokyseliny může být snadno získán například způsobem popsaným v J. Org. Chem., č. 53, str. 836 (1988), reakcí odpovídajícího derivátu aminokyseliny s fosgenem.

Při reakci kovové soli derivátu 2-aminothiofenolu s anhydridem N-karboxy aminokyseliny, se používá anhydrid N-karboxyaminokyseliny obecného vzorce (2) v množství výhodně od 2,0 do 2,6 molů na mol kovové soli derivátu 2-aminothiofenolu obecného vzorce (1). V tomto případě může být anhydrid N-karboxyaminokyseliny použit v suchém stavu nebo navlhčený například reakčním rozpouštědlem (např. tetrahydrofuranem) nebo organickým rozpouštědlem použitým během rekrytalizace.

Ve výše uvedené reakci se používá aprotické polární rozpouštědlo. Může jít o jakékoliv rozpouštědlo, pokud jde o aprotické polární rozpouštědlo, schopné rozpustit kovovou sůl derivátu 2-aminothiofenolu obecného vzorce (1) a nereagující s anhydridem N-karboxyaminokyseliny. Mezi příklady takových rozpouštědel lze jmenovat aprotická polární rozpouštědla amidového typu jako jsou N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N,N-diethylacetamid, 1,3-dimethyl-2-imidazolidinon, 1-methyl-2-pyrrolidon, 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon, 1,1,3,3-tetramethylmočovina a podobně; aprotická polární rozpouštědla s obsahem síry, jako jsou sulfolan, dimethylsulfoxid apod.; a triamid kyseliny hexamethylfosforečné. Amidovému typu aprotického polárního rozpouštědla se dává přednost.

Výše uvedená rozpouštědla se používají samostatně nebo ve směsi dvou a více druhů. Má-li použité rozpouštědlo teplota tání vyšší, než je teplota reakce, dává se přednost jeho smíchání s například aprotickým polárním rozpouštědlem amidového typu, které je za reakční teploty kapalné (popsáno dále) a obě jsou používána jako směs. Množství používaného rozpouštědla se pohybuje mezi 300 až 20 000 ml na mol kovové soli derivátu 2-aminothiofenolu používaného jako vstupní surovina.

Použití nepolárních a nízkopolárních rozpouštědel (např. chlorbenzen), namísto výše uvedených rozpouštědel, je nevýhodné, stejně jako

užití katalyzátoru fázového přenosu pro vedení reakce ve dvou fázích. Tyto postupy mají nízkou výtěžnost a selektivita těchto reakcí je nízká (viz Srovnávací referenční příklady 1 a 2).

Teplota výše uvedených reakcí je od  $-50$  do  $60^{\circ}\text{C}$ , výhodně od  $-30$  do  $10^{\circ}\text{C}$ . Reakční doba je obvykle 0,5 až 12 hodin. Reakce je vedena při normálním tlaku smícháním kovové soli derivátu 2-aminothiofenolu

obecného vzorce (1) s rozpouštědlem, poté přidáním anhydridu N-karboxyaminokyseliny obecného vzorce (2) při dané teplotě, a mícháním směsi. Žádné vyrovnávání tlaku není obvykle potřeba.

Při způsobu podle vynálezu se po výše uvedené reakci provádí cyklizace. Tato cyklizační reakce může být provedena přidáním kyseliny, vodného roztoku kyseliny, nebo kyselého hydrátu do reakčního směsi po proběhnutí reakce mezi kovovou solí derivátu 2-aminothiofenolu obecného vzorce (1) s anhydridem N-karboxyaminokyseliny obecného vzorce (2).

Jako kyselinu pro cyklizační reakci lze použít anorganickou kyselinu nebo organickou kyselinu. Příkladem anorganické kyseliny může být kyselina chlorovodíková, sírová, bromovodíková, jodovodíková, chloristá. Jako organické kyseliny lze použít (substituované) benzensulfonové kyseliny jako je p-toluensulfonová kyselina, p-chlorbenzensulfonová kyselina, benzensulfonová kyselina, 2,4-dichlorbenzensulfonová kyselina a podobně; a

(substituované) methansulfonové kyseliny jak je methansulfonová kyselina, trifluormethansulfonová kyselina a podobně.

Množství používané kyseliny se pohybuje mezi 0,5 až 6,0 moly, výhodně 2,0 až 5,0 molů na molů kovové soli derivátu 2-aminothiofenolu obecného vzorce (1). Když je kyselina přidávána do reakční směsi ve formě vodného roztoku, množství vody se pohybuje od 0 do 5000 ml, výhodně od 0 do 1000 ml na mol kovové soli derivátu 2-aminothiofenolu obecného vzorce (1).

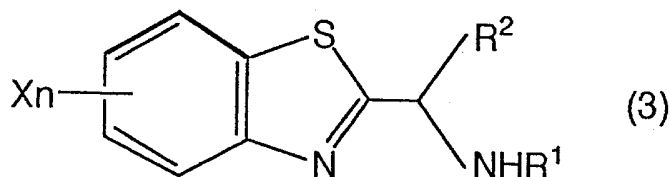
Teplota cyklizační reakce je od  $-30$  do  $60^{\circ}\text{C}$ ; výhodně od  $-10$  do  $10^{\circ}\text{C}$ . Reakční doba je obvykle od 0,5 do 6 hodin. Reakce může být prováděna při normálním tlaku za dané teploty přidáním kyseliny, vodného roztoku kyseliny, nebo kyselého hydrátu a mícháním směsi. Obvykle není nutné další tlakování.

Při způsobu podle vynálezu je substituovaný alkylamin po cyklizační reakci ve formě soli s kyselinou, použitou pro cyklizaci; proto lze substituovaný alkylamin izolovat ve formě soli odstraněním rozpouštědla destilací. Případně se přidá do reakční směsi po cyklizační reakci vodný roztok hydroxidu alkalického kovu (např. hydroxid sodný nebo draselný), čímž se uvolní amino skupina substituovaného alkylaminu. Pak se provede extrakce organickým rozpouštědlem, čímž se izoluje substituovaný alkylamin ve volné formě.

Má-li sůl substituovaného alkylaminu s kyselinou, použitou při cyklizaci, malou schopnost krystalizace, je možné aminoskupinu substituovaného alkylaminu ze soli uvolnit, pak extrahovat organickým rozpouštědlem a poté substituovaný alkylamin ve volné formě převést na sůl jiné kyseliny, než byla použita při cyklizaci. Tato nová sůl se pak izoluje.

Jak bylo uvedeno shora, substituovaný alkylamin získaný způsobem podle vynálezu má stejnou stereoizomerní strukturu (absolutní konfiguraci) a optickou čistotu jako aminokyselina, použitá jako výchozí surovina pro anhydrid N-karboxyaminokyseliny obecného vzorce (2). Pokud je však připravovaný substituovaný alkylamin opticky aktivní sloučenina, izoluje se výhodně ve formě soli, čímž se zamezí například snížení optické čistoty izomerizací při konečné úpravě. Izolace ve formě (substituované) soli benzensulfonové kyseliny (např. soli p-toluensulfonové kyseliny nebo soli benzensulfonové kyseliny) s vysokou schopností krystalizace je zvláště výhodné z hlediska bezpečnosti. Proto je z výše uvedených důvodů a také z provozního hlediska výhodné vybrat jako kyselinu pro cyklizační reakci (substituovanou) benzensulfonovou kyselinu jako je p-toluensulfonová kyselina nebo benzensulfonová kyselina.

Tímto způsobem lze vyrobit substituovaný alkylamin obecného vzorce (3):



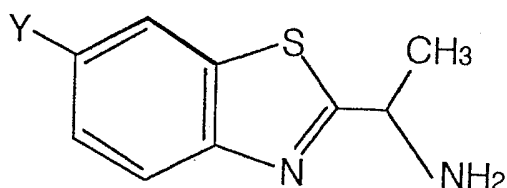
(kde X, N, R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> jsou definovány tak, jak bylo uvedeno dříve) nebo jeho soli.

Jako substituovaný alkylamin může být uveden například

- (2-benzothiazolyl)methylamin,
- (6-fluor-2-benzothiazolyl)methylamin,
- (RS)-1-(2-benzothiazolyl)ethylamin,
- (R)-1-(2-benzothiazolyl)ethylamin,
- (S)-1-(2-benzothiazolyl)ethylamin,
- (RS)-1-(6-fluor-2-benzothiazolyl)ethylamin,
- (R)-1-(6-fluor-2-benzothiazolyl)ethylamin,
- (S)-1-(6-fluor-2-benzothiazolyl)ethylamin;
- (R)-1-(4-chlor-2-benzothiazolyl)ethylamin,
- (R)-1-(5-chlor-2-benzothiazolyl)ethylamin,
- (R)-1-(6-chlor-2-benzothiazolyl)ethylamin,
- (R)-1-(6-brom-2-benzothiazolyl)ethylamin,
- (R)-1-(4-methyl-2-benzothiazolyl)ethylamin,
- (R)-2-(6-methyl-2-benzothiazolyl)ethylamin,
- (R)-1-(6-methoxy-2-benzothiazolyl)ethylamin,
- (R)-1-(5-kyano-2-benzothiazolyl)ethylamin,
- (R)-1-(5-nitro-2-benzothiazolyl)ethylamin;
- (RS)-1-(6-fluor-2-benzothiazolyl)2-methylpropylamin,

(R)-1-(6-fluor-2-benzothiazolyl)-2methylpropylamin,  
(S)-1-(6-fluor-2-benzothiazolyl)-2-methylpropylamin,  
(RS)-1-(4-methyl-2-benzothiazolyl)-2-methyl-  
propylamin,  
(R)-1-(4-methyl-2-benzothiazolyl)-2-methylpropylamin,  
(S)-1-(4-methyl-2-benzothiazolyl)-2-methylpropylamin,  
(RS)-1-(6-fluor-2-benzothiazolyl)-benzylamin,  
(R)-1-(6-fluor-2-benzothiazolyl)benzylamin,  
(S)-1-(6-fluor-2-benzothiazolyl)benzylamin,  
(RS)-2-(6-fluor-2-benzothiazolyl)pyrrolidin,  
(R)-2-(6-fluor-2benzothiazolyl)pyrrolidin,  
(S)-2-(6-fluor-2-benzothiazolyl)pyrrolidin; jejich  
soli s minerálními kyselinami, jako chloridy, sírany,  
bromidy, jodidy, chloristany a podobně; jejich soli s  
organickými kyselinami, jako jsou p-toluensulfonáty,  
benzensulfonáty, 2,4-dichlorbenzensulfonáty, methan-  
sulfonáty, trifluormethansulfonáty a podobně.

Z těchto sloučenin je výhodně používán  
(substituovaný) benzensulfonát 1-(6-halogen-2-  
benzothiazolyl)ethylaminu obecného vzorce:



neboť je dobře krystalovatelný, jak bylo uvedeno  
výše; a zvláště výhodný je p-toluensulfonát. Pokud je  
substituovaný alkylamin používán jako meziprodukt pro

výrobu fungicidů pro zemědělství nebo zahradnictví, je v uvedeném obecném vzorci Y (který je atom halogenu) výhodně atom fluoru.

Substituovaný alkylamin obecného vzorce (3), získaný způsobem podle vynálezu je velmi užitečný jako meziproduct (popsáno dále) pro výrobu fungicidů pro zemědělství nebo zahradnictví (viz JP-A-8-176115).

#### Příklady provedení vynálezu

Dále je popsán způsob podle vynálezu podrobněji pomocí příkladů.

##### Příklad 1

Do 30 ml N,N-dimethylacetamidu bylo přidáno 1,75 g (0,005 mol) zinečnaté soli bis(5-fluor-2-aminothiofenolu). Směs byla ochlazená na  $-10^{\circ}\text{C}$  v dusíkové atmosféře. Poté bylo přidáno při stejné teplotě 1,14 g (0,01 mol) D-alanin-N-karboxy anhydridu. Směs byla míchána při teplotě od  $-13$  do  $-10^{\circ}\text{C}$  po dobu 3 hodin. Poté bylo při teplotě  $5^{\circ}\text{C}$  nebo nižší po kapkách přidáno 18 g 5% vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Po dokončení přidávání kyseliny pokračovalo míchání po dobu 1 hodiny při teplotě  $5^{\circ}\text{C}$  nebo nižší. Výsledná reakční směs byla analyzována vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií

s použitím absolutní kalibrační metody, která prokázala vznik (R)-1-(6-fluor-2-benzothiazolyl)-ethylaminu s výtěžkem 99,1% vztaženo na D-alanin-N-karboxy anhydrid. Po dokončení reakce, bylo přidáno 6 g 24% vodného roztoku hydroxidu sodného, čímž se pH směsi upravilo na 10 nebo vyšší. Nerozpuštěná látka byla odstraněna filtrací. Filtrát byl extrahován vodou a toluenem. Výsledná toluenová vrstva byla vysušena bezvodým síranem sodným a koncentrována pod vakuem, čímž bylo získáno čímž bylo získáno 1,91 g (0,00973 mol) (R)-1-(6-fluor-2-benzothiazolyl)-ethylaminu. Izolovaný výtěžek byl 97,3% vztaženo na D-alanin-N-karboxy anhydrid. Optická čistota produktu byla měřena by vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií s použitím chirální kolony, zjištěná hodnota byla 99,8% e.e. Optická čistota D-alaninu, užitého pro syntézu D-alanin-N-karboxy anhydridu, byla v tomto případě 99,8% e.e.

#### Příklad 2

Postup byl proveden stejným způsobem jako v Příkladu 1 kromě toho, že 30 ml N,N-dimethylacetamidu bylo zaměněno 50 ml N,N-dimethylformamidu. Po dokončení reakce byla reakční směs analyzována vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií s použitím absolutní kalibrační metody, která prokázala vznik (R)-1-(6-fluor-2-benzothiazolyl)ethylaminu s výtěžkem 95,8% vztaženo na D-alanin-N-karboxy anhydrid. Konečná úprava byla provedena stejným způsobem jako v

Příkladu 1 a bylo získáno 1,85 g (0,00942 mol) (R)-1-(6-fluor-2-benzothiazolyl)ethylaminu. Izolovaný výtěžek byl 94,2%.

#### Příklad 3

Postup byl proveden stejným způsobem jako v Příkladu 1 kromě toho, že 30 ml N,N-dimethylacetamidu bylo zaměněno 15 ml 1-methyl-2-pyrrolidonu. Po dokončení reakce byla reakční směs analyzována vysokoučinnou kapalinovou chromatografií s použitím absolutní kalibrační metody, která prokázala vznik (R)-1-(6-fluor-2-benzothiazolyl)ethylaminu v 92,9% výtěžku vztaženo na D-alanin-N-karboxy anhydrid. Konečná úprava byla provedena stejným způsobem jako v Příkladu 1 a bylo získáno 1,80 g (0,00915 mol) (R)-1-(6-fluor-2-benzothiazolyl)ethylaminu. Izolovaný výtěžek byl 91,5%.

#### Příklad 4

Postup byl proveden stejným způsobem jako v Příkladu 1 kromě toho, že 30 ml N,N-dimethylacetamidu bylo zaměněno 20 ml 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)pyrimidinonu. Po dokončení reakce byla reakční směs analyzována vysokoučinnou kapalinovou chromatografií s použitím absolutní kalibrační metody, která prokázala vznik (R)-1-(6-fluor-2-benzothiazolyl)ethylaminu v 96,1% výtěžku vztaženo na D-alanin-N-karboxy anhydrid.

Příklad 5

Postup byl proveden stejným způsobem jako v Příkladu 1 kromě toho, že 1,14 g (0,01 mol) D-alanin-N-karboxy anhydridu bylo zaměněno 1,01 g (0,01 mol) glycin-N-karboxy anhydridu. Konečná úprava byla provedena stejným způsobem jako v Příkladu 1 a bylo získáno 1,67 g (0,00916 mol) (6-fluor-2-benzothiazolyl)methylaminu. Izolovaný výtěžek byl 91,6% vztaženo na glycin-N-karboxy anhydrid.

Příklad 6

Postup byl proveden stejným způsobem jako v Příkladu 1 kromě toho, že 1,75 g (0,005 mol) zinečnaté soli bis(5-fluor-2-aminothiofenolu) bylo zaměněno 1,71 g (0,005 mol) zinečnaté soli bis(3-methyl-2-aminothiofenolu). Konečná úprava byla provedena stejným způsobem jako v Příkladu 1 a bylo získáno 1,81 g (0,00941 mol) (R)-1-(4-methyl-2benzothiazolyl)ethylaminu. Izolovaný výtěžek byl 94,1% vztaženo na D-alanin-N-karboxy anhydrid. Optická čistota produktu byla měřena by vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií s použitím chirální kolony, a byla 99,8% e.e. Optická čistota D-alaninu užitého pro syntézu D-alanin-N-karboxy anhydridu, byla v tomto případě 99,8% e.e.

Příklad 7

Postup byl proveden stejným způsobem jako v Příkladu 1 kromě toho, že 1,75 g (0,005 mol) zinečnaté soli bis(5-fluor-2-aminothiofenolu) bylo zaměněno 1,71 g (0,005 mol) zinečnaté soli bis(3-methyl-2-aminothiofenolu) a 1,14 g (0,01 mol) D-alanin-N-karboxy anhydridu bylo zaměněno 1,01 g (0,01 mol) glycin-N-karboxy anhydridu. Konečná úprava byla provedena stejným způsobem jako v Příkladu 1 a bylo získáno 1,05 g (0,00929 mol) (4-methyl-2-benzothiazolyl)methylaminu. Izolovaný výtěžek byl 92,9% vztaženo na glycin-N-karboxy anhydrid.

Příklad 8

Postup byl proveden stejným způsobem jako v Příkladu 1 kromě toho, že 1,14 g (0,01 mol) D-alanin-N-karboxy anhydridu bylo zaměněno 1,42 g (0,01 mol) L-valin-N-karboxy anhydridu. Konečná úprava byla provedena stejným způsobem jako v Příkladu 1 a bylo získáno 2,15 g (0,00956 mol) (S)-1-(6-fluor-2-benzothiazolyl)-2-methylpropylaminu. Izolovaný výtěžek byl 95,6% vztaženo na L-valin-N-karboxy anhydrid. Optická čistota produktu byla měřena by vysokoučinnou kapalinovou chromatografií s použitím chirální kolony, a byla 99,7% e.e. Optická čistota L-valinu užitého pro syntézu L-valin-N-karboxy anhydridu, byla v tomto případě 99,7% e.e.

Příklad 9

Postup byl proveden stejným způsobem jako Příkladu 1 kromě toho, že 1,14 g (0,01 mol) D-alanin-N-karboxy anhydridu bylo zaměněno 1,42 g (0,01 mol) L-valin-N-karboxy anhydridu a 1,75 g (0,005 mol) zinečnaté soli bis(5-fluor-2-aminothiofenolu) bylo zaměněno 1,71 g (0,005 mol) zinečnaté soli bis(3-methyl-2-aminothiofenolu). Konečná úprava byla provedena stejným způsobem jako v Příkladu 1 a bylo získáno 2,07 g (0,00941 mol) (S)-1-(4-methyl-2-benzothiazolyl)-2-methylpropylamin. Izolovaný výtěžek byl 94,1% vztaženo na L-valin-N-karboxy anhydrid.

Příklad 10

Postup byl proveden stejným způsobem jako v Příkladu 1 kromě toho, že 1,75 g (0,005 mol) zinečnaté soli bis(5-fluor-2-aminothiofenolu) bylo zaměněno 1,74 g (0,005 mol) měďnaté soli bis(5-fluor-2-aminothiofenol) a 30 ml N,N-dimethylacetamidu bylo zaměněno 30 ml 1-methyl-2-pyrrolidonu. Po dokončení reakce byla reakční směs analyzována vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií s použitím absolutní kalibrační metody, která prokázala vznik (R)-1-(6-fluor-2-benzothiazolyl)ethylaminu s výtěžkem 62,5% vztaženo na D-alanin-N-karboxy anhydrid.

Příklad 11

Postup byl proveden stejným způsobem jako v Příkladu 1 kromě toho, že reakce 1,75 g (0,005 mol) zinečnaté soli bis(5-fluor-2-aminothiofenolu) s 1,14 g (0,01 mol) D-alanin-N-karboxy anhydridu byla provedena při 0°C. Po dokončení reakce byla reakční směs analyzována vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií s použitím absolutní kalibrační metody, která prokázala vznik (R)-1-(6-fluor-2-benzothiazolyl)ethylaminu s výtěžkem 72,0 % vztaženo na D-alanin-N-karboxy anhydrid.

Příklad 12

Postup byl proveden stejným způsobem jako v Příkladu 1 kromě toho, že reakce 1,75 g (0,005 mol) zinečnaté soli bis(5-fluor-2-aminothiofenolu) s 1,14 g (0,01 mol) D-alanin-N-karboxy anhydridu byla provedena při -30°C. Po dokončení reakce byla reakční směs analyzována vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií s použitím absolutní kalibrační metody, která prokázala vznik (R)-1-(6-fluor-2-benzothiazolyl)ethylaminu s výtěžkem 95,7% vztaženo na D-alanin-N-karboxy anhydrid.

## Příklad 13

Směs 69 g (0,197 mol) zinečnaté soli bis(5-fluor-2-aminothiofenolu) a 700 ml N,N-dimethylacetamidu byla ochlazena na  $-10^{\circ}\text{C}$ . Poté bylo přidáno 40 g (0,347 mol) D-alanin-N-karboxy anhydridu. Směs byla míchána při  $-10^{\circ}\text{C}$  po dobu 3 hodiny. Zatímco byla teplota reakční směsi udržována na hodnotě  $30^{\circ}\text{C}$  nebo nižší, při teplotě místnosti bylo přidáno 126 g (0,662 mol) monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové v malých dávkách. Poté byla reakční směs míchána při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Voda a N,N-dimethylacetamid byly odstraněny pod vakuem při teplotě  $80^{\circ}\text{C}$  nebo nižší. Do zbytku bylo přidáno 700 ml horké vody a 74 g (0,389 mol) monohydrátu p-toluensulfonové kyseliny a směs byla zahřívána pod refluxem dokud se pevná látka zcela nerozpustila a byl získán homogenní roztok. Roztok byl ponechán stát a ochladit se při teplotě místnosti, přičemž se vysrážel (R)-1-(6-fluor-2-benzothiazolyl)ethylamin p-toluensulfonát ve formě bílých krystalů. Krystaly pak byly odfiltrovány a vysušeny. Výtěžek byl 95 g (70%).

Teplota tání:  $242^{\circ}\text{C}$  (dekompozice)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +7,09 \quad (\text{CH}_3\text{OH}, c = 1,03)$$

Získaný (R)-1-(6-fluor-2-benzothiazolyl)-ethylamin p-toluensulfonát reagoval s vodným roztokem hydroxidu sodného, čímž došlo k uvolnění aminu, a

reakční směs byla analyzována vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií (opticky aktivní kolona - Chiral Cell OD, výroba Daicel Chemical Industries, Ltd.). Výsledná optická čistota uvolněného (R)-1-(6-fluor-2-benzothiazolyl)ethylaminu byla 98% e.e.

#### Příklad 14

Ve 400 ml N,N-dimethylacetamidu, bylo rozpuštěno zinečnaté soli 28,8 g (0,082 mol) bis(5-fluor-2-aminothiofenolu). Roztok byl ochlazen na -10°C. Poté bylo přidáno 24,5 g (0,213 mol) L-alanin-N-karboxy anhydridu. Směs byla míchána při -10°C po dobu 3 hodin. Poté bylo přidáno 72,3 g (0,380 mol) monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové. Směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Poté, zatímco směs byla udržována při 80°C nebo nižší, byla směs koncentrována ve vakuu. Do zbytku byl přidán roztok 4 g (0,021 mol) monohydrátu p-toluensulfonové kyseliny rozpuštěného v 200 ml horké vody. Směs byla zahřívána za míchání dokud se pevná látka zcela nerozpustila. Když se obsah reakce změnil v homogenní roztok, zahřívání bylo ukončeno a reakční směs byla ochlazená na teplotu místnosti. Výsledkem byl (S)-1-(6-fluor-2-benzothiazolyl)ethylamin p-toluen-sulfonát vysrážený ve formě bílých krystalů. Krystaly byly izolovány filtrací a vysušeny. Výtěžek byl 52,5 g (88,6%).

Teplota tání: 242°C (dekompozice)

$$[\alpha]_D^{25} = -6,85 \text{ (CH}_3\text{OH, } c = 1,007)$$

Získaný (S)-1-(6-fluor-2-benzothiazolyl)-ethylamin p-toluensulfonát reagoval s vodným roztokem hydroxidu, a reakční směs byla analyzována vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií (opticky aktivní kolona - Chiral Cell OD, výrobek Daicel Chemical Industries, ltd.). Výsledná optická čistota uvolněného (S)-1-(6-fluor-2-benzo-thiazolyl)ethylaminu byla 99,7% e.e.

#### Srovnávací referenční příklad 1

Do 50 ml chlorbenzenu bylo přidáno 1,75 g (0,005 mol) zinečnaté soli bis(5-fluor-2-aminothiofenolu) a 0,32 g (0,001 mol) tetrabutylammonium bromidu. Směs byla ochlazena na 0°C v dusíkové atmosféře. Poté bylo přidáno při stejné teplotě 1,14 g (0,01 mol) D-alanin-N-karboxy anhydridu. Směs byla míchána při 0°C po dobu 3 hodin. Potom bylo přidáno po kapkách 18 g 5% vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové při teplotě 5°C nebo nižší. Po dokončení přidávání po kapkách, byla směs míchána při teplotě 5°C nebo nižší po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla analyzována vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií s použitím absolutní kalibrační metody, která prokázala vznik (R)-1-(6-fluor-2-benzothiazolyl)ethylaminu s výtěžkem 8,3% vztaženo na D-alanin-N-karboxy anhydrid.

## Srovnávací referenční příklad 2

Do 50 ml chlorbenzenu bylo přidáno 1,75 g (0,005 mol) zinečnaté soli bis(5-fluor-2-aminiothiofenolu), 0,32 g (0,001 mol) tetrabutylamonium bromidu a 1,20 g (0,02 mol) kyseliny octové. Směs byla ochlazená na 0°C v dusíkové atmosféře. Poté bylo přidáno při stejné teplotě, 1,14 g (0,01 mol) D-alanin-N-karboxy anhydridu. Směs byla míchána při 0°C po dobu 3 hodin. Potom byl přidán po kapkách vodný roztok 18 g 5% kyseliny chlorovodíkové při teplotě 5°C nebo nižší. Po dokončení přidávání po kapkách byla směs míchána při 5°C nebo nižší po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla analyzována vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií s použitím absolutní kalibrační metody, která prokázala vznik (R)-1-(6-fluor-2-benzothiazolyl)ethylaminu s výtěžkem 31,4% vztaženo na D-alanin-N-karboxy anhydrid.

## Referenční příklad 1

V 500 ml toluen bylo rozpuštěno 18,9 g (0,093 mol) N-isopropoxykarbonyl-L-. Roztok byl ochlazen na -5°C. Poté bylo po kapkách při -5°C, přidáno 23,0 g (0,233 mol) N-methylmorfolinu a 12,7 g (0,093 mol) chloruhličitanu isobutylnatého. Poté bylo přidáno při -5°C v jedné dávce 17,4 g (0,047 mol) (R)-1-(6-fluor-2-benzothiazolyl)ethylamin p-toluensulfonátu. Směs byla míchána při stejné teplotě

po dobu 0,5 hodin a potom při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Do reakční směsi bylo přidáno 300 ml vody. Směs byla zahřívána na 70°C až se rozpustila pevná látka. Toluenová vrstva byla oddělena, promyta horkou vodou, a potom ochlazená až se vysrážela pevná látka. Ta byla odfiltrována a vysušena a bylo získáno 23,7 g (výtěžek: 70%) isopropyl {(S)-1-[(R)-1-(6-fluorbenzothiazol-2-yl)ethylkarbamoyl]-2-methylpropyl}karbamátu. Získání této látky bylo potvrzeno analýzou struktury pomocí IR analýzy a NMR analýzy se srovnáním s autentickými vzorky, čímž byla získaná látka identifikována.

Teplota tání: 172 až 173°C

Čistota: 99,7% (vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií)

Optická čistota: 99,6% d.e.

#### Referenční příklad 2

V 500 ml toluenu bylo rozpuštěno 10,2 g (0,05 mol) N-isopropoxykarbonyl-D-valinu. Poté bylo po kapkách při -5°C přidáno 12,4 g (0,0125 mol) N-methylmorfolinu a 6,8 g (0,05 mol) isobutyl chlorkarbonátu. Poté bylo přidáno při -5°C, 18,3 g (0,05 mol) (R)-1-(6-fluor-2benzothiazolyl)ethylamin p-toluensulfonátu. Reakce i konečná úprava byla provedena stejným způsobem jako v Referenčním příkladu 1, a suspenze pevné látky v toluenu byla

oifiltrována, čímž byla pevná látka získána. Pevná látka pak byla podrobena Soxhletově extrakci po dobu 1 týdne, a extrakt byl koncentrován, až do vzniku pevné látky. Ta byla rekrystalizována z xylenu a bylo získáno 11,6 g (výtěžek: 62,7%) isopropyl {(R)- 1- [(R)-1-(6-fluorbenzothiazol-2-yl)ethylkarbamoyl]-2-methylpropyl}karbamátu.

Získání této látky bylo potvrzeno analýzou struktury pomocí IR analýzy a NMR analýzy se srovnáním s autentickými vzorky, čímž byla získaná látka identifikována.

Teplota tání: 244 to 246°C

čistota: 99,2 % (vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií)

Optická čistota: 99,2% d.e.

### Referenční příklad 3

V 250 ml toluenu bylo rozpuštěno 13,4 g (0,066 mol) N-isopropoxykarbonyl-L-valinu. Poté bylo přidáno 14,3 g (0,144 mol) N-methylmorfolinu. Poté bylo po kapkách při -10°C přidáno 8,6 g (0,063 mol) isobutylchlorkarbonátu. Poté bylo přidáno 22 g (0,06 mol) (S)-1-(6-fluor-2-benzothiazolyl)ethylamin p-toluensulfonátu. Reakce a konečná úprava byly provedeny stejným způsobem jako v Referenčním příklad

1, a suspenze pevné látky v toluenu byla odfiltrována při 70°C, takže byla získána pevná látka. Ta pak byla promyta vodou a toluenem, vysušena, čímž bylo získáno 18,5 g (výtěžek: 81,1%) isopropyl ((S)-1-[(S)-1-(6-fluorbenzothiazol-2-yl)ethylkarbamoyl]-2-methylpropyl)-karbamátu.

Získání této látky bylo potvrzeno analýzou struktury pomocí IR analýzy a NMR analýzy se srovnáním s autentickými vzorky, čímž byla získaná látka identifikována.

Teplota tání: 242 až 245°C

Čistota: 99,4% (vysokoučinnou kapalinovou chromatografií)

Optická čistota: 99,5% d.e.

#### Referenční příklad 4

V 250 ml toluenu bylo rozpuštěno 13,4 g (0,066 mol) N-isopropoxykarbonyl-D-valinu. Poté bylo přidáno 14,3 g (0,144 mol) N-methylmorfolinu. Potom bylo po kapkách při -10°C přidáno 8,6 g (0,063 mol) isobutylchlorkarbonátu. Poté bylo přidáno 22 g (0,06 mol) (S)-1-(6-fluor-2benzothiazolyl)ethylamin p-toluensulfonát. Reakce a konečná úprava byly provedeny stejným způsobem jako v Referenčním příklad 1, a horký toluenový roztok byl zfiltrován v horkém

stavu, aby byla odstraněna nerozpuštěná látka. Filtrát byl ochlazen, čímž se vysrážely krystaly. Krystaly byly izolovány filtrací a vysušeny. Bylo získáno 15,8 g (výtěžek: 69,3 %) isopropyl {(R)-1-[(S)-1-(6-fluorbenzothiazol-2-yl)ethylkarbamoyl]-2-methylpropyl}karbamátu. Získání této látky bylo potvrzeno analýzou struktury pomocí IR analýzy a NMR analýzy se srovnáním s autentickými vzorky, čímž byla získaná látka identifikována.

Teplota tání: 179 až 180°C

Čistota: 100% (vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií)

Optická čistota: 100% d.e.

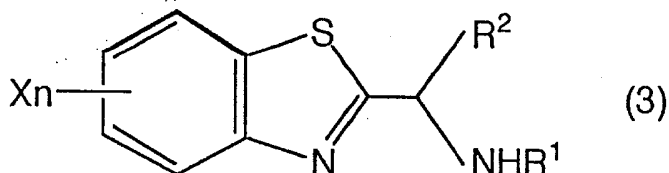
#### Průmyslová použitelnost

Podle tohoto vynálezu je vyřešen průmyslový postup výroby substituovaného alkylaminu [reprezentovaný zejména 1-(2-benzothiazolyl)alkylaminem] nebo jeho soli, z derivátu 2-aminothiofenolu, s vysokým výtěžkem a snadnou manipulací. Dokonce i když se požaduje substituovaný alkylamin jako opticky aktivní sloučenina, může být takový produkt vyroben podle vynálezu, aniž by došlo ke snížení optické čistoty, z opticky aktivních výchozích látek.

Podle vynálezu se také vyrábí sůl substituovaného alkylaminu, která je užitečná jako meziprodukt pro výrobu fungicidu pro zemědělství a zahradnictví (viz JP-A-8-176115) a která snadno krystalizuje a je stabilní, například 1-(6-halogen-2-benzothiazolyl)ethylamin p-toluensulfonát.

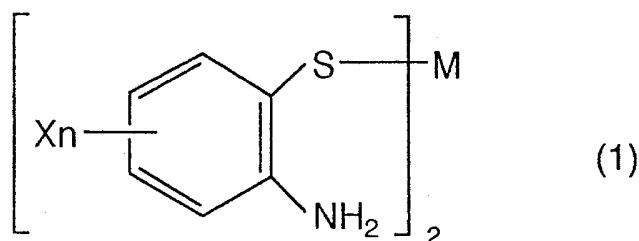
P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Způsob výroby substituovaného alkylaminu obecného vzorce (3):



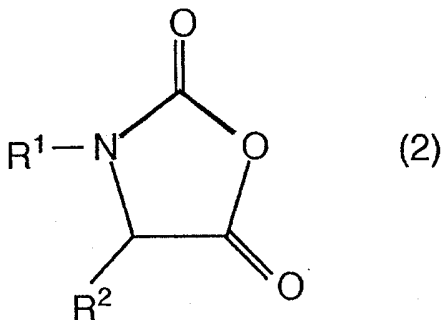
(kde  $\underline{X}$  je atom vodíku, atom halogenu, alkyl skupina, alkoxy skupina, kyano skupina nebo nitro skupina;  $\underline{n}$  je celé číslo od 1 do 4; a  $R^1$  a  $R^2$  jsou každý nezávisle atom vodíku nebo alkyl skupina, která může být substituovaná fenyl skupinou, a mohou dohromady tvořit 5- nebo 6-členný kruh)

nebo jeho soli, přičemž postup zahrnuje reakci kovové soli derivátu 2-aminothiofenol obecného vzorce (1):



(kde  $\underline{M}$  je dvojmocný atom kovu;  $\underline{X}$  je definován stejně, jak bylo popsáno výše; a  $\underline{n}$  je definován stejně, jak bylo popsáno výše)

s anhydridem N-karboxyaminokyseliny obecného vzorce (2):



(kde  $R^1$  a  $R^2$  je definován stejně, jak bylo popsáno výše)

a poté podrobení reakčního produktu cyklizaci v kyselém prostředí.

2. Způsob výroby substituovaného alkylaminu nebo jeho soli podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že reakce kovové soli derivátu 2-aminothiofenolu obecného vzorce (1) s anhydridem N-karboxyaminokyseliny obecného vzorce (2) se provádí v aprotickém polárním rozpouštědle amidového typu.

3. Způsob výroby substituovaného alkylaminu nebo jeho soli podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se**

tím, že kovová sůl derivátu 2-aminothiofenolu obecného vzorce (1) je kovu ze skupiny Ib nebo IIb.

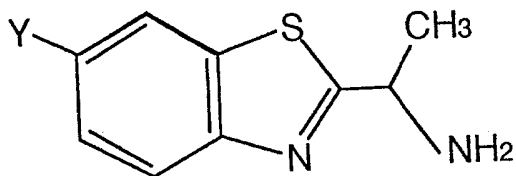
4. Způsob výroby substituovaného alkylaminu nebo jeho soli podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že kovová derivátu sůl 2-aminothiofenol obecného vzorce (1) je zinečnatá sůl.

5. Způsob výroby substituovaného alkylaminu nebo jeho soli podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že anhydrid N-karboxyaminokyseliny obecného vzorce (2) DL-alanin-N-karboxy anhydrid, D-alanin-N-karboxy anhydrid nebo L-alanin-N-karboxy anhydrid.

6. Způsob výroby substituovaného alkylaminu nebo jeho soli podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že reakce kovové soli derivátu 2-aminothiofenolu obecného vzorce (1) s anhydridem N-karboxyaminokyseliny obecného vzorce (2) je prováděna při teplotě pohybující se v rozmezí od -50 do 60°C.

7. Způsob výroby substituovaného alkylaminu nebo jeho soli podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že reakce kovové soli derivátu 2-aminothiofenolu obecného vzorce (1) s anhydridem N-karboxyaminokyseliny obecného vzorce (2) je prováděna při teplotě pohybující se v rozmezí od -30 to 10°C.

8. Sůl (substituované) benzensulfonové kyseliny s 1-(6-halogen-2-benzothiazolyl)ethylaminem obecného vzorce:



(kde Y je atom halogenu).

9. Sůl (substituovaného) benzensulfonové kyseliny podle nároku 8, přičemž (substituovaná) benzensulfonová kyselina je p-toluensulfonová kyselina.

10. Sůl (substituované) benzensulfonové kyseliny podle nároku 8 nebo 9, ve které Y je atom fluoru.