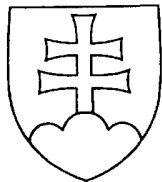


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

287476

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2010):

C07C 205/00
C07C 201/00
C07C 317/00
C07C 319/00
C07C 253/00
C07C 249/00
C07D 413/00

- (21) Číslo prihlášky: **1687-2000**
(22) Dátum podania prihlášky: **4. 5. 1999**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **8. 11. 2010**
Vestník ÚPV SR č.: **11/2010**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **198 20 722.0**
198 52 095.6
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **11. 5. 1998**
12. 11. 1998
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**
DE
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **11. 6. 2001**
Vestník ÚPV SR č.: **06/2001**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **22. 10. 2010**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP99/03006**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO99/58509**
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

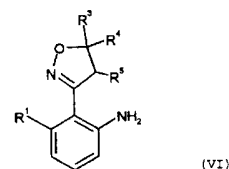
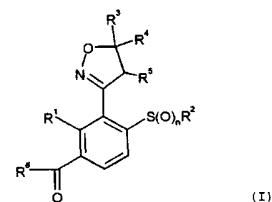
(73) Majiteľ: **BASF AKTIENGESELLSCHAFT, Ludwigshafen, DE;**

(72) Pôvodca: **Rheinheimer Joachim, Ludwigshafen, DE;**
Von Deyn Wolfgang, Neustadt, DE;
Gebhardt Joachim, Wachenheim, DE;
Rack Michael, Heidelberg, DE;
Lochtman Rene, Mannheim, DE;
Götz Norbert, Worms, DE;
Keil Michael, Freinsheim, DE;
Witschel Matthias, Ludwigshafen, DE;
Hagen Helmut, Frankenthal, DE;
Misslitz Ulf, Neustadt, DE;
Baumann Ernst, Dudenhofen, DE;

(74) Zástupca: **ŽOVICOVÁ & ŽOVIC IP, s. r. o., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Spôsob prípravy izoxazolin-3-yl-acylbenzénov a medziprodukty na ich prípravu**

(57) Anotácia:
Spôsob prípravy izoxazolénu vzorca (I), kde R^1 znamená vodík, C_1 - C_6 -alkyl, R^2 predstavuje C_1 - C_6 -alkyl, R^3 , R^4 , R^5 znamenajú vodík, C_1 - C_6 -alkyl, alebo R^4 a R^5 spoločne tvoria väzbu, R^6 predstavuje heterocyklický kruh a n znamená 0, 1 alebo 2. Uvedený spôsob zahŕňa prípravu medziproduktu vzorca (VI), kde R^1 , R^3 , R^4 a R^5 majú uvedené významy. Po tomto kroku nasleduje halogenácia, tiometylácia, oxidácia a acylácia, pričom sa získajú zlúčeniny vzorca (I). Vynález sa tiež týka medziproduktov na prípravu zlúčenín vzorca (I).



SK 287476 B6

Oblasť techniky

Predložený vynález poskytuje spôsob prípravy izoxazolin-3-ylacylbenzénov a medziprodukty na ich prípravu.

Doterajší stav techniky

Izoxazolin-3-ylacylbenzény sú využiteľné zlúčeniny, ktoré sa môžu používať v oblasti ochrany poľnohospodárskych plodín. Dokument WO 98/31681 napríklad opisuje 2-alkyl-3-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)acylbenzény ako herbicídne účinné zlúčeniny.

Predmetom predloženého vynálezu je poskytnúť alternatívny spôsob prípravy 3-heterocyklyl-substituovaných benzoylových derivátov. Spôsob prípravy opísaný v dokumente WO 98/31681 pre 2-alkyl-3-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)acylbenzény alebo ich prekurzory, (2-alkyl-3-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)brómbenzénové deriváty), nie je vhodný predovšetkým na priemyselnú výrobu týchto zlúčenín, pretože syntéza zahŕňa množstvo krokov a výťažok konečného produktu, vzťahnuté na východiskové materiály použité v prvom kroku syntézy, je relatívne nízky.

Príprava zlúčenín alebo medziproduktov so štruktúrou podobnou štruktúre zlúčenín vzorca (I) je známa z literatúry:

Dokument WO 96/26206 opisuje spôsob prípravy 4-[3-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)benzoyl]-5-hydroxypyrazolov, kde sa v poslednom kroku 5-hydroxypyrazol nechá reagovať s derivátom kyseliny 3-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)benzoovej. Derivát kyseliny 3-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)benzoovej, potrebný pri tomto spôsobe sa dá získať len s ťažkosťami, s použitím veľkého počtu krokov. Vzhľadom na to je spôsob relatívne nákladný a nie je ekonomicky optimálny.

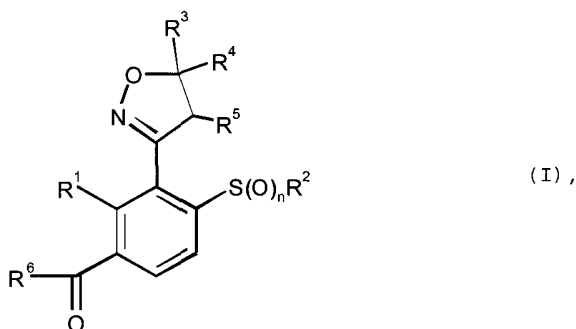
Dokument WO 96/96200 opisuje derivát cyklohexán-1,3-diónu a spôsob jeho prípravy; dokument EP 1 085 016 opisuje heterocyklické substituované tiofenoly a spôsob ich prípravy. V dokumente J. Heterocycl. Chem. 30, 1497 (1933) sú opísané izoxazoly.

Dokument DE 197 09 118 opisuje spôsob prípravy 3-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)benzoovej kyseliny, pričom sa vychádza z 3-bróm-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)-benzénu, Grignardových činidiel a oxidu uhličitého.

Prekvapujúco sme zistili, že počet krokov pri spôsobe prípravy 3-heterocyklyl-substituovaných benzoylových derivátov sa môže znížiť v porovnaní so spôsobom, ktorý je opísaný v dokumente WO 98/31681, ak sa syntéza uskutočňuje cez zvolené medziprodukty. Okrem toho, spôsob podľa predloženého vynálezu je výhodný v tom, že celkový výťažok konečných produktov vzorca (I) a tiež medziproduktov vzorca (X), vzťahnuté na použité východiskové materiály, je vyšší ako výťažok pri spôsoboch opísaných v dokumente WO 98/31681. Ďalej, príslušné medziprodukty jednotlivých krokov spôsob sa môžu získať v dobrom výťažku. Navyše, niektoré z jednotlivých krokov spôsobu sú výhodné na priemyselnú výrobu medziproduktov, pretože umožňujú cenovo priaznivú a hospodárnu prípravu uvedených medziproduktov. Ďalej je tiež výhodné, že použité východiskové materiály sú zásaditými chemickými látkami, ktoré sa jednoducho pripravujú a ktoré sa môžu získať od niekoľkých nezávislých dodávateľov surovín, dokonca v relatívne veľkých množstvách. Celkovo, spôsob podľa predloženého vynálezu poskytuje cenovo priaznivejší, hospodárny a bezpečný priemyselný spôsob prípravy herbicídne účinných zlúčenín vzorca (I).

Podstata vynálezu

Zistili sme, že predmet vynálezu sa dá dosiahnuť spôsobom prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (I)



kde substituenty majú nižšie definované významy:

R^1 znamená vodík, C_1 - C_6 -alkyl,

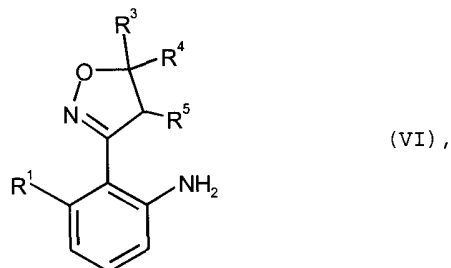
R^2 predstavuje C_1 - C_6 -alkyl,

R^3 , R^4 , R^5 znamenajú vodík, C_1 - C_6 -alkyl, alebo R^4 a R^5 spoločne tvoria väzbu,

5 R^6 predstavuje heterocyklický kruh,

n znamená 0, 1 alebo 2;

ktorý zahŕňa prípravu medziproduktu vzorca (VI)

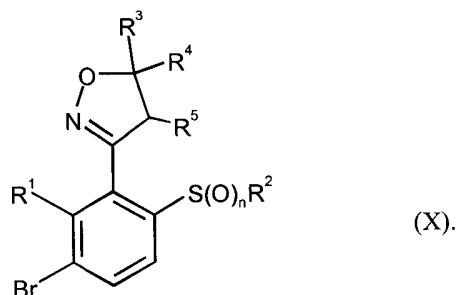


10

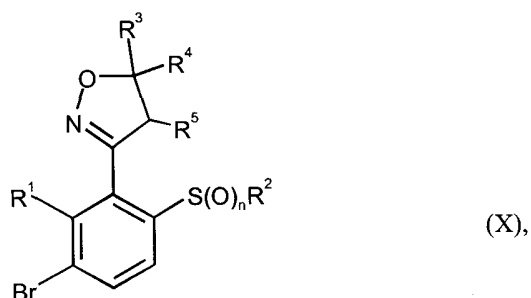
v ktorom R^1 a R^3 až R^5 majú definované významy.

V nasledujúcich reakčných krokoch sa zlúčeniny vzorca (VI) konvertujú na zodpovedajúce 3-bróm-substituované zlúčeniny (brómbenzénové deriváty) a aminoskupina na fenylovom kruhu sa transformuje na sulfonylovú skupinu, pričom sa získajú zlúčeniny vzorca (X):

15



Podľa predloženého vynálezu zlúčeniny vzorca (X) sú zlúčeniny:



20

pričom zvyšky majú definovaný význam

R^1 znamená vodík, C_1 - C_6 -alkyl;

R^2 predstavuje C_1 - C_6 -alkyl;

25 R^3 , R^4 , R^5 znamenajú vodík, C_1 - C_6 -alkyl, alebo R^4 a R^5 spolu tvoria väzbu;

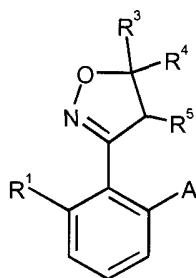
n predstavuje číslo 0, 1 alebo 2.

Zlúčeniny vzorca (X) (3-(4,5-dihydroisoxazol-3-yl)brómbenzény) sú medziproduktmi využiteľnými pri príprave účinných zlúčenín vzorca (I). Spôsob podľa predloženého vynálezu predovšetkým poskytuje zlúčeniny vzorca (I) v poslednom reakčnom kroku v dobrom výťažku. Zlúčeniny vzorca (I) sú vhodné napríklad

30

na použitie ako prostriedky na ochranu poľnohospodárskych plodín, najmä ako herbicídy, ako je opísané v dokumentoch WO 96/26206 a WO 97/35850.

Ďalej predmetom predloženého vynálezu sú zlúčeniny vzorca (XII)



(XII) ,

pričom zvyšky majú definované významy

A znamená nitroskupinu, aminoskupinu alebo skupinu $S-R^2$;

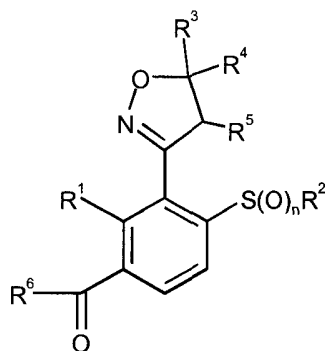
5 pričom A neznamená nitroskupinu, ak R^4 a R^5 spolu tvoria väzbu a R^3 je vodík; a pričom R^1 je vodík, ak A je $-S-R^2$;

R^1 predstavuje vodík, C_1-C_6 -alkyl;

R^2 znamená C_1-C_6 -alkyl;

R^3 , R^4 , R^5 predstavujú vodík, C_1-C_6 -alkyl, alebo R^4 a R^5 spolu tvoria väzbu.

10 Podľa jedného z uskutočnení vynálezu je predmetom predloženého vynálezu spôsob prípravy izoxazolov všeobecného vzorca (I)



(I) ,

kde substituenty majú definované významy

15 R^1 znamená vodík, C_1-C_6 -alkyl,

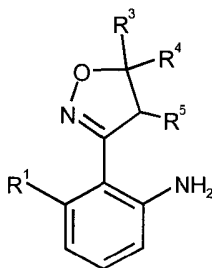
R^2 predstavuje C_1-C_6 -alkyl,

R^3 , R^4 , R^5 znamenajú vodík, C_1-C_6 -alkyl, alebo R^4 a R^5 spoločne tvoria väzbu,

R^6 predstavuje heterocyklický kruh,

n znamená 0, 1 alebo 2;

20 pričom spôsob zahrnuje prípravu medziproduktu vzorca (VI)



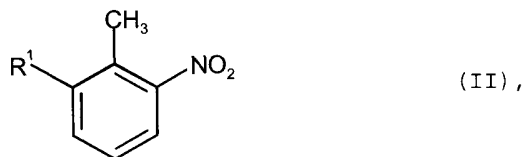
(VI) ,

kde R^1 , R^3 , R^4 a R^5 majú definované významy,

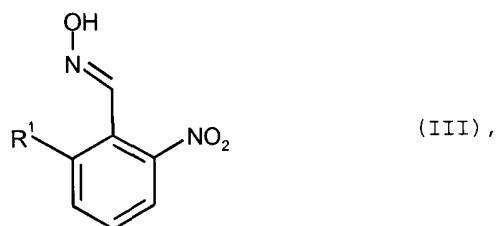
a následnú halogenizáciu, tioalkylizáciu, oxidáciu a acylizáciu za vzniku zlúčenín vzorca (I).

25 Podľa preloženého vynálezu, zlúčeniny vzorca (I) a požadované medziprodukty, najmä zlúčeniny vzorca (VI) alebo (X), sa môžu výhodne pripraviť kombináciou jedného alebo viacerých z nasledujúcich reakčných krokov a) až g):

a) reakcia nitro-*o*-metylfenylvej zlúčeniny vzorca (II)



5 v ktorom zvyšok R^1 je definovaný, s organickým nitritom $R-ONO$, v prítomnosti zásady, za vzniku oxímu vzorca (III)

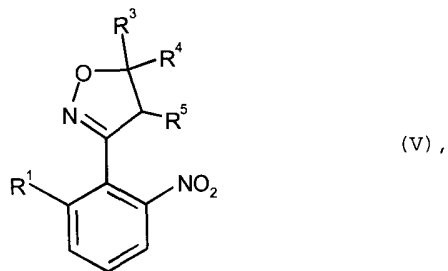


10 v ktorom zvyšok R^1 je definovaný;

b) cyklizácia oxímu vzorca (III) s alkénom vzorca (IV)

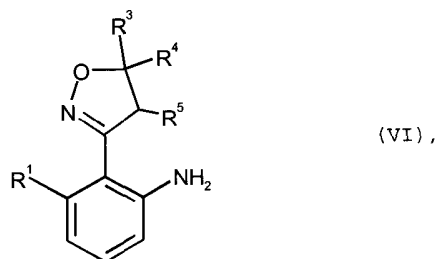


15 v ktorom R^3 až R^5 sú definované v nároku 1, v prítomnosti zásady, za vzniku izoxazolu vzorca (V)



20 v ktorom R^1 a R^3 až R^5 sú definované v nároku 1;

c) redukcia nitroskupiny v prítomnosti katalyzátora, za vzniku anilínu vzorca (VI)

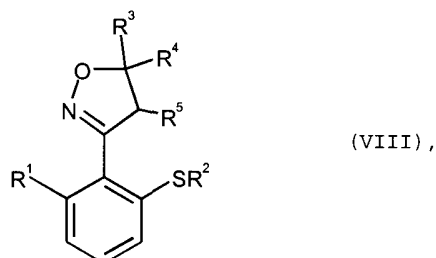


25 v ktorom R^1 a R^3 až R^5 sú definované v nároku 1;

d) reakcia anilínu vzorca (VI) s dialkyldisulfidom vzorca (VII)



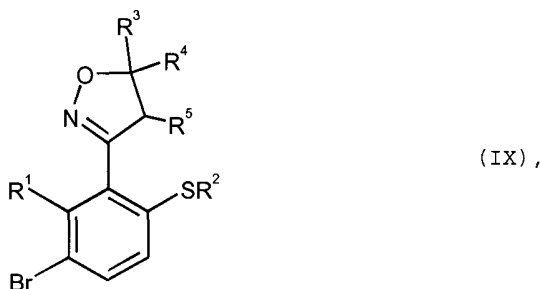
5 v prítomnosti organického nitritu R-ONO a prípadne katalyzátora, za vzniku tioéteru vzorca (VIII)



v ktorom R¹ až R⁵ sú definované v nároku 1;

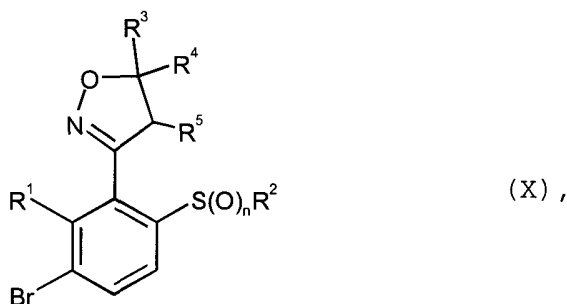
10

e) brómovanie tioéteru vzorca (VIII) s bromočným činidlom, za vzniku brómtioéteru vzorca (IX)



15 v ktorom R¹ až R⁵ sú definované v nároku 1;

f) oxidácia brómtioéteru vzorca (IX) s oxidačným činidlom, za vzniku izoxazolu vzorca (X)



20

v ktorých n znamená čísla 1 alebo 2,

g) prípadne reakcia izoxazolu vzorca (X) so zlúčeninou vzorca R⁶-OH (XI), v prítomnosti oxidu uhľnatého, katalyzátora a zásady, za vzniku zlúčenín vzorca (I).

25

V zásade, spôsob podľa predloženého vynálezu na prípravu zlúčenín vzorca (X) zahrnuje jeden alebo viac reakčných krokov a) až f) alebo, v prípade zlúčenín vzorca (I), jeden alebo viac reakčných krokov a) až g). Výhodné sú také reakčné postupy, ktoré zahŕňujú buď jeden z reakčných krokov a) alebo d) alebo dokonca obidva reakčné kroky a) a d).

30

Substituenty C₁-C₆-alkyl a C₁-C₄-alkyl sú alkylové skupiny s lineárnym alebo rozvetveným reťazcom obsahujúce 1 až 6 a 1 až 4 atómy uhlíka, ako je napríklad metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, n-pentyl alebo n-hexyl, vo všetkých prípadoch. Toto platí analogicky pre C₁-C₆-alkoxylovú skupinu.

Substituent R¹ znamená výhodne alkylovú skupinu, predovšetkým metylovú, etylovú, izopropylovú, n-propylovú alebo n-butylovú skupinu.

Substituenty R^3 , R^4 a R^5 výhodne znamenajú vodík. Substituenty R^4 a R^5 môžu tiež spolu označovať väzbu, za vzniku zodpovedajúcich izoxazolových derivátov. V takomto prípade R^3 výhodne znamená vodík.

V definícii R^6 , „heterocyklický kruh“ znamená nasýtený, nenasýtený alebo čiastočne nenasýtený heterocyklus, ktorý obsahuje jeden, dva alebo tri atómy kyslíka, síry alebo dusíka. Výhodné sú heterocykly, ktoré obsahujú dva atómy dusíka. Substituentom R^6 je predovšetkým pyrazolový zvyšok, ako je podrobnejšie opísané v dokumente WO 98/31681. Je ním výhodne pyrazol, ktorý je pripojený v polohe 4 a môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný ďalšími zvyškami, ktoré sú chemicky inertné pri zvolených reakčných podmienkach. Vhodnými pyrazolovými substituentmi tohto typu sú napríklad nasledujúce skupiny, ako je: hydroxylová skupina, oxoskupina, sulfonyloxyskupina, C_1 - C_6 -alkylová skupina alebo C_1 - C_6 -alkoxylová skupina, predovšetkým C_1 - C_4 -alkylová skupina v polohe 1. Predovšetkým výhodne R^6 znamená skupinu 1-alkyl-5-hydroxypyrazol-4-yl, predovšetkým 1-metyl-5-hydroxypyrazol-4-yl; 1-etyl-5-hydroxypyrazol-4-yl.

Spôsob podľa predloženého vynálezu je predovšetkým vhodný na prípravu nasledujúcich zlúčenín vzorca (I):

1-metyl-4-(3-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)-2-metyl-4-metylsulfonylbenzoyl)-5-hydroxy-pyrazolu,
1-etyl-4-(3-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)-2-metyl-4-metylsulfonylbenzoyl)-5-hydroxy-pyrazolu,
1-metyl-4-(3-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)-2-etyl-4-metylsulfonylbenzoyl)-5-hydroxy-pyrazolu,
1-metyl-4-(3-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)-2-propyl-4-metylsulfonylbenzoyl)-5-hydroxy-pyrazolu,
1-metyl-4-(3-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)-2-butyl-4-metylsulfonylbenzoyl)-5-hydroxy-pyrazolu.

Výhodnými medziproduktmi vzorca (VI) sú nasledujúce zlúčeniny:

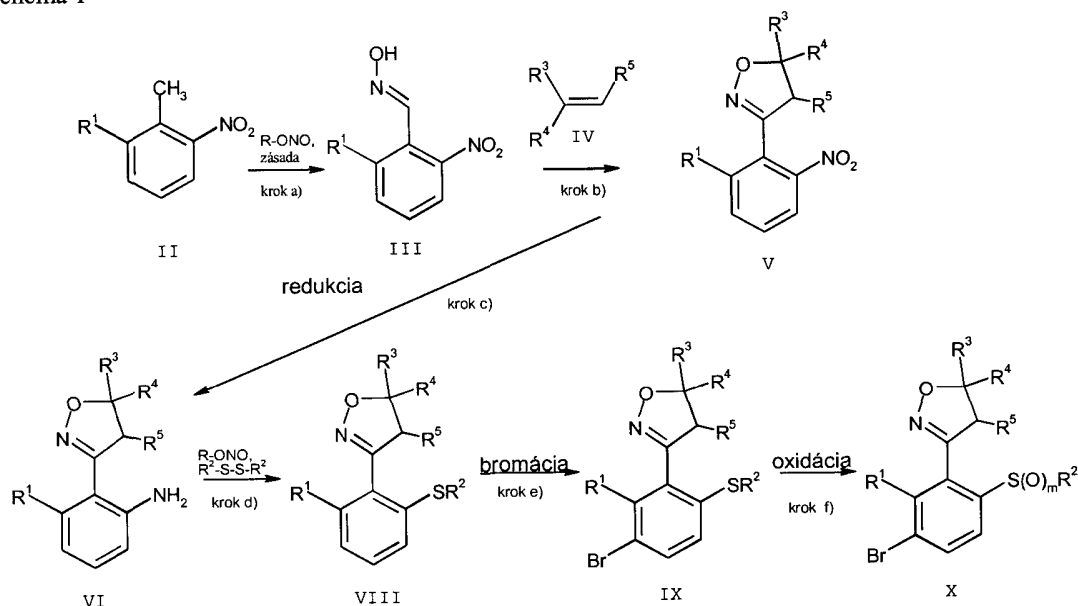
2-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)anilín,
2-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)-3-metylanilín,
2-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)-3-etylanilín,
2-(izoxazol-3-yl)-anilín,
2-(izoxazol-3-yl)-3-metylanilín,
2-(izoxazol-3-yl)-3-etylanilín.

Výhodnými medziproduktmi vzorca (X) sú nasledujúce zlúčeniny:

3-(3-bróm-2-metyl-6-metylsulfonylfenyl)-4,5-dihydroizoxazol,
3-(3-chlór-2-metyl-6-metylsulfonylfenyl)-4,5-dihydroizoxazol,
3-(3-bróm-6-metylsulfonylfenyl)-4,5-dihydroizoxazol,
3-(3-bróm-2-etyl-6-metylsulfonylfenyl)-4,5-dihydroizoxazol,
3-(3-bróm-2-izopropyl-6-metylsulfonylfenyl)-4,5-dihydroizoxazol,
3-(3-bróm-2-metyl-6-etylsulfonylfenyl)-4,5-dihydroizoxazol,
3-(3-bróm-2-metyl-6-propylsulfonylfenyl)-4,5-dihydroizoxazol,
3-(3-bróm-2-metyl-6-butylsulfonylfenyl)-4,5-dihydroizoxazol,
3-(3-bróm-2-metyl-6-pentylsulfonylfenyl)-4,5-dihydroizoxazol,
3-(3-bróm-2-metyl-6-hexylsulfonylfenyl)-4,5-dihydroizoxazol.

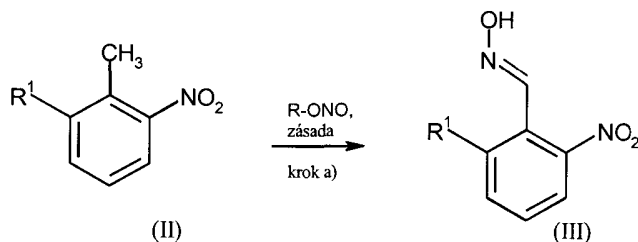
Možný sled reakcií až po prípravu zlúčenín vzorca (X) je zosumarizovaný na uvedenej schéme:

Schéma 1



Jednotlivé reakčné kroky sú podrobnejšie zobrazené v nasledujúcom.

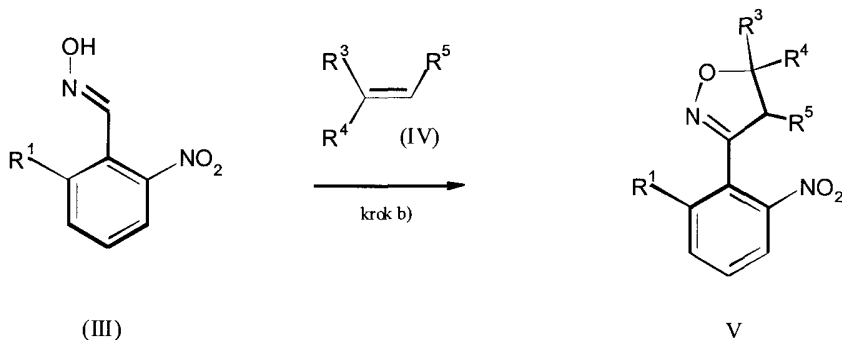
1. Krok a)



- 5 Reakcia sa uskutočňuje napríklad pri nasledujúcich podmienkach: použitými rozpúšťadlami sú dipolárne aprotické rozpúšťadlá, napríklad N,N-dialkyl-formamid, N,N-dialkylacetamid, N-metylpyrolidón (NMP), výhodne: dimetylformamid (DMF) alebo NMP. Teplota je v rozsahu od -60 °C po laboratórnu teplotu; výhodne od -50 po -20 °C. Na dosiahnutie postačujúco nízkej teploty topenia rozpúšťadlového systému sa môže tiež použiť zmesi rozpúšťadiel, napríklad s THF. Použitými organickými nitritmi R-ONO sú alkylnitrity (R = alkyl), výhodne n-butylnitrit alebo (izo)amylnitrit. Vhodnými zásadami sú: MOalkyl, MOH, RMgX (M = alkalický kov); výhodne metoxid draselný (KOMe), metoxid sodný (NaOMe) alebo *tert*-butoxid draselný (KOtbutylát). Ak sa použijú sodné zásady, môže sa pridať 1 až 10 molárnych percent amylalkoholu. Stechiometrické pomery sú napríklad nasledovné: 1 až 4 ekvivalenty zásady, 1 až 2 ekvivalenty R-ONO; výhodne: 1,5 až 2,5 ekvivalenty zásady a 1 až 1,3 ekvivalenty R-ONO.

- 15 Pridanie sa napríklad uskutočňuje v nasledujúcom poradí: a) najskôr sa nadávkuje nitro-*o*-xylén a nitrit a pridá sa zásada. b) Na zamedzenie pridania pevnej zásady sa zásada môže najskôr nadávkovať do DMF, a súčasne sa môže pridať nitro-*o*-xylén/butylnitrit. Rýchlosť, akou sa zásada dávkuje, je relatívne malá, takže požadované chladenie sa zníži na minimum. Spracovanie sa uskutočňuje s použitím jedného z nasledujúcich spôsobov: a) vyzrážanie produktu vmiešaním do vody. b) Vyzrážanie produktu pridaním dostatočného množstva vody do reakčnej zmesi. Prečistenie produktu sa uskutočňuje triturovaním s toluénom pri teplote 0 až 20 110 °C, výhodne pri laboratórnej teplote.

2. Krok b)



- 25 Reakcia sa uskutočňuje napríklad cez nasledujúce mechanistické medziprodukty: konverziou oxímu vzorca (III) na aktivovaný derivát kyseliny hydroxámovej, napríklad chlorid kyseliny hydroxámovej, chloráciou s chloračným činidlom, konverziou aktivovaného derivátu kyseliny hydroxámovej na nitriloxid, napríklad konverziou chloridu kyseliny hydroxámovej v prítomnosti zásady na nitriloxid, a následnou cykloadíciou alkénu vzorca (IV) ku nitriloxidu.

- 30 Táto reakcia je novým spôsobom prípravy izoxazolových derivátov vzorca (V). Prekvapujúco, tento spôsob poskytuje izoxazolíny vo veľmi dobrých výťažkoch. Okrem toho sa tvorí iba málo vedľajších produktov a tieto sa môžu navyše relatívne ľahko odstrániť. V priemyselnom meradle je teda jednoduché izolovanie a čistenie konečných produktov, a teda izoxazolíny sa môžu pripraviť s vysokou čistotou a pri nízkych nákladoch. Použitie známych spôsobov prípravy izoxazolínov je až doteraz nevýhodné, pretože izoxazolíny bolo možné získať len v nepostačujúcich výťažkoch, vychádzajúc z reakcie benzaldoxímov. Okrem toho, pri spôsoboch známych z doterajšieho stavu techniky sa často používajú roztoky obsahujúce hypohalogenidy alkalických kovov, čo vedie k tvorbe slabo rozpustných vedľajších produktov, ktoré sú nepriaznivé pre životné prostredie. Spôsob podľa predloženého vynálezu sa vyznačuje tým, že použitie roztokov obsahujúcich hypohalogenidy alkalických kovov sa môže obísť, pričom spôsob takto v podstate neobsahuje hypohalogenidy alkalických kovov.

Izoxazolíny sa pripravujú napríklad s použitím nasledujúceho postupu: najskôr sa pripraví chlorid kyseliny hydroxámovej, ktorý sa v druhom kroku cyklizuje s alkénom s dávkovaným pridaním zásady a prípadne pri zvýšenom atmosférickom tlaku. Výhodne sa tieto jednotlivé kroky môžu tiež kombinovať v „jednostupňovej“ reakcii. Reakcia sa uskutočňuje v rozpúšťadle vhodnom pre obidva parciálne kroky, napríklad v estere karboxylovej kyseliny, ako je etylacetát, v chlórbenzéne alebo v acetonitrile.

Príprava chloridov kyseliny hydroxámovej s N-chlórsukcínimidom v DMF je známa z literatúry (Liu a kol., J. Org. Chem. 1980; 45: 3916 - 3918). Ale, je tiež treba spomenúť, že konverzia *o*-nitrobenzaldoximov na chloridy kyseliny hydroxámovej s použitím chlorácie je možná len s veľmi slabými výťažkami (Chiang, J. Org. Chem. 1971, 36: 2146 - 2155). Očakávanou vedľajšou reakciou je tvorba benzalchloridu. Prekvapujúco, pri opísanom spôsobe sa našli podmienky, ktoré umožňujú prípravu požadovaných chloridov kyseliny hydroxámovej vo vynikajúcich výťažkoch. Je predovšetkým výhodné, že sa používa lacný chlór.

Reakcia sa uskutočňuje napríklad pri nasledujúcich podmienkach: rozpúšťadlo: halogénalkány, ako je 1,2-dichlóretán alebo metylénchlorid; aromatické zlúčeniny, ako je benzén, toluén, chlórbenzén, nitrobenzén alebo xylén; polárne aprotické rozpúšťadlá, napríklad N,N-dialkylformamidy, N,N-di-alkylacetamidy, N-metylpyrrolidón, dimetylpropylénmočovina; tetrametylmočovina, acetonitril, propionitril; alkoholy, ako je metanol, etanol, n-propanol alebo izopropanol; karboxylové kyseliny, ako je kyselina octová alebo kyselina propiónová; estery karboxylových kyselín, ako je etylacetát. Výhodné je použitie nasledujúcich rozpúšťadiel: kyselina octová, metanol, etanol, 1,2-dichlóretán, metylénchlorid, chlórbenzén alebo etylacetát. Reakcia sa uskutočňuje pri teplote od -40 °C do 100 °C, výhodne pri teplote od -10 do 40 °C alebo od 0 do 30 °C. Ako halogenačné činidlá sú vhodné na použitie: N-chlórsukcínimid, elementárny chlór, výhodne chlór. Stechiometrické pomery predstavujú napríklad, 1 až 3 ekvivalenty halogenačného činidla, výhodne 1 až 1,5 ekvivalentov. V prípade chlóru, dávkované pridávanie sa uskutočňuje zavádzaním plynného chlóru a N-chlórsukcínimid (NCS) sa dávkuje vo forme pevnej látky alebo prípadne vo vhodnom rozpúšťadle.

Spracovanie sa uskutočňuje napríklad v súlade s nasledujúcou schémou: a) bez čistenia. Roztok sa priamo použije ďalej; b) výmena rozpúšťadla odstránením rozpúšťadla destiláciou; c) pridanie vody a extrakcia chloridu kyseliny hydroxámovej s vhodným rozpúšťadlom.

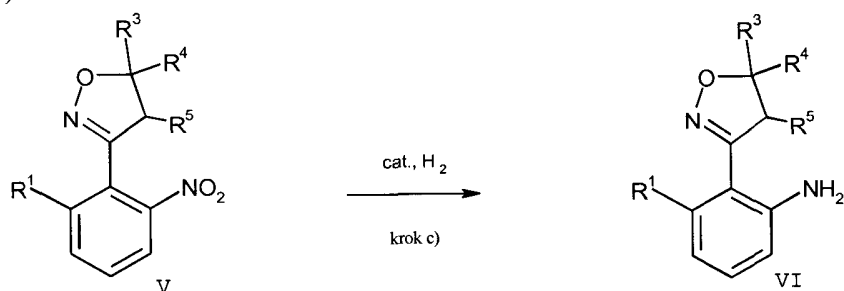
Pridaním zásad sa chloridy kyseliny hydroxámovej konvertujú na nitriloxidy. Pretože posledne uvedené zlúčeniny sú nestabilné, problémom, ktorý bolo potrebné riešiť bolo nájsť podmienky, pri ktorých sa nitriloxidy stabilizujú a konvertujú na požadované produkty. Prekvapujúce, tento problém sa vyriešil zvolením nasledujúcich reakčných podmienok: použitými rozpúšťadlami sú: halogénované alkány, ako je 1,2-dichlóretán alebo metylénchlorid; aromatické zlúčeniny, ako je benzén, toluén, chlórbenzén, nitrobenzén alebo xylén; polárne aprotické rozpúšťadlá, napríklad N,N-dialkylformamidy, N,N-dialkylacetamidy, N-metylpyrrolidón, dimetylpropylénmočovina; tetrametylmočovina, acetonitril, propionitril, estery karboxylových kyselín, ako je etylacetát. Výhodné je použitie: 1,2-dichlóretánu, metylénchloridu, toluénu, xylénu, etylacetátu alebo chlórbenzénu.

Teploty reakcie sa pohybujú od 0 °C do 100 °C, výhodne 0 až 50 °C alebo 0 až 30 °C.

Použitými zásadami sú: terciárne amíny, napríklad trietylamin, cyklické amíny, ako je N-metylpiperidín alebo N,N'-dimetylpiperazín, pyridín, uhličitany alkalických kovov, napríklad uhličitany sodný alebo uhličitany draselný, hydrogenuhličitany alkalických kovov, napríklad hydrogenuhličitany sodný alebo hydrogenuhličitany draselný, uhličitany kovov alkalických zemín, napríklad uhličitany vápenatý, hydroxidy alkalických kovov, napríklad hydroxid sodný alebo hydroxid draselný. Výhodné je použitie: trietylaminu, uhličitany sodného, hydrogenuhličitany sodného alebo hydroxidu sodného.

Stechiometrické pomery predstavujú napríklad, 1 až 3 ekvivalenty zásady, výhodne 1 až 1,5 ekvivalentov; 1 až 5 ekvivalentov alkénu, výhodne 1 až 2 ekvivalenty. Dávkované pridávanie sa výhodne uskutočňuje pri zvýšenom atmosférickom tlaku alkénu, pomalým pridávaním zásady. Reakcia sa uskutočňuje pri tlaku od atmosférického tlaku po tlak 10 atm, výhodne pri atmosférickom tlaku 1 až 6 atm.

3. Krok c)



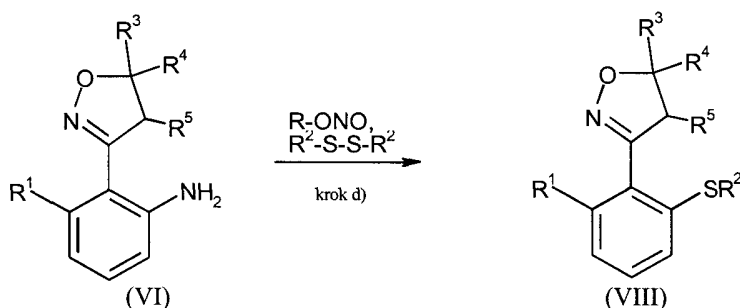
Táto reakcia je nová, až doteraz neznáma chemoselektívna hydrogenácia nitroskupiny v prítomnosti izoxazolinu. Prekvapujúco sa zistilo, že, pri zvolených podmienkach, sa N-O väzba izoxazolinového kruhu neštiepi. Katalytická hydrogenácia aromatických nitrozlučenín za vzniku anilínov je známa už dlhší čas (pozri Houben-Weyl, Vol. IV/1c, str. 506 a nasl). Na druhej strane, je tiež známe, že N-O väzba izoxazolinu sa môže štiepiť pomocou katalytickej hydrogenácie, napríklad s použitím Raneyovho niklu (Curran a kol., *Synthesis* 1986, 312 - 315) alebo paládia (Auricchio a kol., *Tetrahedron*, **43**, 3983 - 3986, 1987) ako katalyzátora.

Reakcia sa uskutočňuje napríklad pri nasledujúcich podmienkach: vhodnými rozpúšťadlami sú aromatické zlúčeniny, ako je benzén, toluén, xylén; polárne aprotické rozpúšťadlá, napríklad N,N-dialkylformamidy, N,N-dialkyl-acetamidy, N-metylpyrolidón, dimetylpropylénmočovina; tetrametylmočovina, estery karboxylových kyselín, ako je etylacetát, étery, ako je dietyléter alebo metyl-*terc*-butyléter, cyklické étery, ako je tetrahydrofuran alebo dioxán; alkoholy, ako je metanol, etanol, n-propanol alebo izopropanol, karboxylové kyseliny, ako je kyselina octová alebo kyselina propiónová. Výhodné je použitie nasledujúcich rozpúšťadiel: etylacetát, toluén, xylén, metanol. Reakcia sa uskutočňuje pri teplotách od -20 °C do 100 °C; výhodne pri teplotách od 0 °C do 50 °C, predovšetkým výhodne od 0 °C do 30 °C. Použitým katalyzátorom je platínový alebo paládiový katalyzátor nanesený na aktivovanom uhlíku, s obsahom od 0,1 do 15 % hmotnostných, vzťahnuté na nosič, aktivovaný uhlík. Ak sa použije paládiový katalyzátor, tento sa môže obohatiť sírou alebo selénom, aby sa dosiahla lepšia selektivita. Výhodné je použitie platina/aktivovaný uhlík alebo paládium/aktivovaný uhlík, pričom obsah Pt alebo Pd predstavuje 0,5 až 10 % hmotnostných.

Stechiometrické pomery na reakciu predstavujú napríklad, ako je uvedené v nasledovnom: od 0,001 do 1 % hmotnostné platiny alebo paládia, vzťahnuté na nitrozlučeniny: výhodne od 0,01 do 1 % hmotnostné platiny. Vodík sa dávkuje kontinuálne alebo po vsádzkach, výhodne po vsádzkach, pri tlaku od atmosférického tlaku do 50 atm, predovšetkým výhodne od atmosférického tlaku do 10 atm.

Reakčná zmes sa spracuje odstránením katalyzátora pomocou filtrácie. Katalyzátor sa prípadne môže tiež opätovne použiť. Rozpúšťadlo sa oddestiluje. Na následnú reakciu v nasledujúcom kroku sa spôsobu sa produkt môže použiť priamo bez ďalšieho čistenia. Ak je to potrebné, produkt sa môže tiež ďalej prečistiť. Produkt sa prečistí napríklad podľa nasledujúcej schémy: ak sa to vyžaduje, anilín sa prečistí vytrepaním v zriedenej minerálnej kyseline, napríklad vo vodnej kyseline chlorovodíkovej alebo v zriedenej kyseline sírovej, a extrakciou s vhodným organickým extrakčným činidlom, napríklad halogénovanými alkánmi, ako je 1,2-dichlóretán alebo metylénchlorid, aromatickými zlúčeninami, ako je benzén, toluén, chlórbenzén alebo xylén, étermi, ako je dietyléter alebo metyl-*terc*-butyléter, alebo esterami karboxylových kyselín, ako je etylacetát, a znova sa uvoľní s použitím zásady.

4. Krok d)

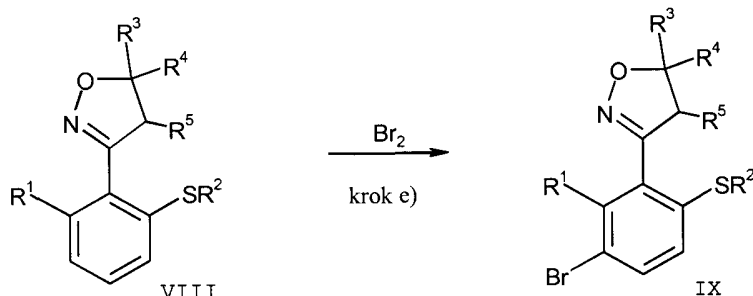


Reakcia sa uskutočňuje pri nasledujúcich podmienkach: použitými rozpúšťadlami sú napríklad: halogénované alkány, ako je 1,2-dichlóretán alebo metylénchlorid, aromatické zlúčeniny, ako je benzén, toluén, chlórbenzén, nitrobenzén, alebo nadbytok dialkyldisulfidu ako rozpúšťadlo. Výhodné je použitie nadbytku dialkyldisulfidu ako rozpúšťadla. Teplota pri reakcii je od 40 °C do 150 °C, výhodne od 50 do 100 °C, predovšetkým výhodne od 60 do 90 °C. použitými reagenčnými činidlami sú organické nitrity (R-ONO), ako sú napríklad alkylnitrity, výhodne n-butylnitrit, (izo)amylnitrit alebo *terc*-butylnitrit. Substituent R tu znamená akýkoľvek organický, chemicky inertný zvyšok, ktorý nemá žiaden účinok na skutočnú reakciu. Substituent R znamená napríklad C₁-C₆-alkylovú alebo C₂-C₆-alkenylovú skupinu.

Pri reakcii zlúčenín sú stechiometrické pomery, napríklad ako je uvedené v nasledovnom: 1 až 3 ekvivalenty alkylnitritu, výhodne 1 až 1,5 ekvivalentov alkylnitritu. Použiť sa môžu nasledujúce katalyzátory: medený prášok, elementárna meď v rozličnej forme, ako sú napríklad triesky, drôtky, granuly, pelety, tyčinky; medné soli, napríklad chlorid medný, bromid medný alebo jodid medný, mednaté soli, alebo elementárny jód, predovšetkým výhodne medený prášok. Ak sa reakcia uskutočňuje v rozpúšťadle, použijú sa 1 až 3 ekvivalenty dialkyldisulfidu, výhodne 1 až 2 ekvivalenty. Vo výhodnom uskutočnení sa ako rozpúšťadlo použije nadbytok dialkyldisulfidu a potom sa regeneruje destiláciou. Na ďalšie reakcie sa produkt môže pou-

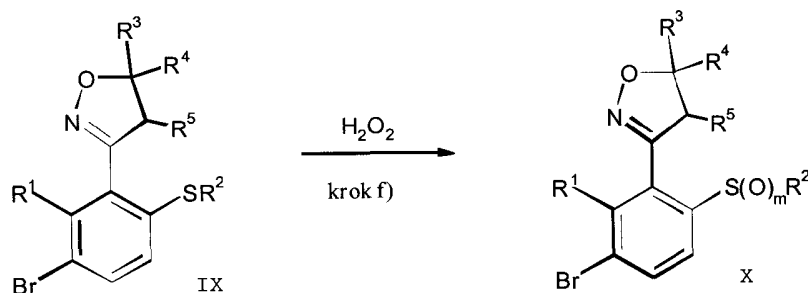
žiť bez ďalšieho čistenia. Ak je to potrebné, je taktiež možné prečistiť produkt pred pomocou destilácie alebo kryštalizácie s použitím vhodných rozpúšťadiel, napríklad z diizopropyléru.

5. Krok e)



Bromácia sa uskutočňuje podobne ako spôsob opísaný v dokumente WO 98/31676. Výhodným rozpúšťadlom je kyselina octová.

6. Krok f)



Oxidácia sa uskutočňuje podobne ako spôsob opísaný v dokumente WO 98/31676 (porovnaj str. 8, riadok 32 až str. 11, riadok 25).

7. Krok g)

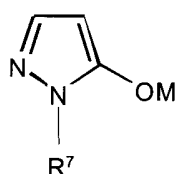
Prípadná následná konverzia zlúčeniny vzorca (X) na zlúčeniny vzorca (I) sa uskutočňuje pridaním R⁶-OH (XI) v prítomnosti oxidu uhoľnatého a vhodného katalyzátora a zásady. Ak R⁶ znamená nesubstituovaný alebo substituovaný pyrazol alebo pyrazolónový kruh, reakcia sa výhodne uskutočňuje s použitím katalyzátora obsahujúceho paládium, ako je napríklad Pd(0) katalyzátor alebo bis(trifenylfosfín)paládium(II) chlorid.

Spôsob uvedený v kroku g) je novým a výhodným spôsobom na prípravu zlúčenín vzorca (I), ktoré sa získajú z východiskových halogénfenylových derivátov vzorca (X) acyláciou alebo karboxyláciou s hydroxysubstituovanými hetero-cyklickými zlúčeninami vzorca R⁶-OH (XI).

Európska patentová prihláška EP-A 344 775 opisuje spôsob prípravy 4-benzoyl-5-hydroxypyrazolov v jednom kroku, pričom syntéza sa uskutočňuje vychádzajúc z brómbenzénov a 5-hydroxypyrazolov v prítomnosti oxidu uhoľnatého, zásady a katalyzátora. Benzoylový zvyšok cieľových molekúl môže niesť nasledujúce substituenty v polohe 3: alkoxykarbonyl, alkoxy, alkoxymetyl. Tieto substituenty sú považované za relatívne stabilné alebo chemicky inertné a umožňujú použitie drastických reakčných podmienok príkladov spracovania. Naproti tomu, príprava benzoyl-5-hydroxypyrazolov, ktoré nesú menej stabilné substituenty v polohe 3, ako je to napríklad v prípade izoxazolového alebo isoxazolinového zvyšku, nie je opísaná v európskej patentovej prihláške EP 344 775, pokiaľ ide o drastické reakčné podmienky. Predovšetkým vďaka svojím oxidačno redukčným vlastnostiam, izoxazolový alebo izoxazolinový zvyšok sa považuje za vysoko citlivý zvyšok. Ďalšou nevýhodou spôsobu známeho z európskej patentovej prihlášky EP-A 344 775 je skutočnosť, že 5-hydroxypyrazol sa vždy používa vo veľkom nadbytku.

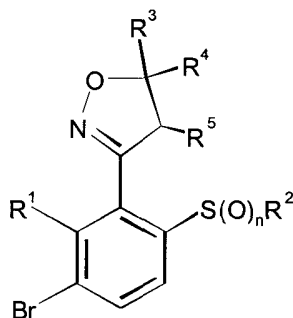
Nižšie je spôsob znázornený podrobnejšie s použitím príkladu, kde R⁶ = pyrazol (XI.a) ako heterocyklická zlúčenina. Ale v princípe sa tiež môžu použiť ďalšie heterocyklické zlúčeniny, ako je definované v úvode.

Spôsob sa výhodne uskutočňuje reakciou hydroxypyrazolu vzorca (XI.a)



(XI.a),

v ktorom R^7 znamená C_1 - C_6 -alkyl a M predstavuje vodík alebo atóm alkalického kovu, výhodne sodík alebo draslík, a brómbenzénu vzorca (X)



(X),

v ktorom R^1 až R^5 sú definované, v prítomnosti oxidu uhoľnatého, paládiového katalyzátora, prípadne najmenej jedného molárneho ekvivalentu draselnej soli a prípadne najmenej jedného molárneho ekvivalentu terciárneho amínu vzorca (XIII)



(XIII),

v ktorom zvyšky R^a môžu predstavovať fenyl alebo naftyl a ďalšie zvyšky R^a znamenajú C_1 - C_6 -alkyl, pri teplotách od 100 do 140 °C a tlaku od 1 do 40 kg/cm².

Vo výhodnom uskutočnení spôsobu, 5-hydroxypyrazol vzorca (XI.a) a brómbenzénový derivát vzorca (X) sa použijú v molárnom pomere od 1 do 2.

Výhodne sa ako 5-hydroxypyrazol vzorca (XI.a) použijú zlúčeniny, v ktorých R^7 znamená C_1 - C_6 -alkyl, predovšetkým výhodne metyl alebo etyl.

5-Hydroxypyrazoly (alebo pyrazolinóny) vzorca (XI.a), použité ako východiskové materiály, sú známe a môžu sa pripraviť pomocou bežne známych spôsobov (porovnaj EP-A 240 001, WO 96/26206 a J. Prakt. Chem. 315 (1973), 382).

Vo všeobecnosti sa 5-hydroxypyrazoly vzorca (XI.a) používajú v ekvimolárnych množstvách alebo v nadbytku, vzťahnuté na brómbenzénový derivát vzorca (X). Z ekonomických dôvodov dáva zmysel vylúčenie relatívne veľkého nadbytku 5-hydroxypyrazolu. Pri reakčných podmienkach podľa predloženého vynálezu, stechiometrická reakcia poskytuje rovnaký výťažok ako výťažok, ktorý sa dosiahne, ak sa použije nadbytok 5-hydroxypyrazolu. Toto bolo prekvapujúcim, keďže veľký nadbytok 5-hydroxypyrazolu sa používa vo všetkých príkladoch spôsobu opísaných v európskej patentovej prihláške EP-A 344 775. V spôsobe podľa predloženého vynálezu sa molárny pomer 5-hydroxypyrazolu ku brómbenzénu výhodne nastaví na 1 až 2 a predovšetkým výhodne na 1,0 až 1,2.

Pri teplote vyššej ako 140 °C nastáva rozklad a pri teplote nižšej ako 100 °C reakcia zastaví. Reakcia sa teda vo všeobecnosti uskutočňuje pri teplotnom rozsahu od 100 do 140 °C, výhodne od 110 do 130 °C.

Prekvapujúco sa zistilo, že vysoký tlak v rozsahu až do 150 kg/cm², ktorý sa bežne požaduje na reakciu (porovnaj podrobný opis uvedený v európskej patentovej prihláške EP 344 775) sa môže znížiť na hodnotu nanajvýš až do 40 kg/cm², výhodne až do 20 kg/cm² alebo dokonca až do 10 kg/cm² bez toho, aby to malo nepriaznivý vplyv na reakčné podmienky, ako je reakčná teplota alebo reakčná doba, alebo aby následkom bol pokles výťažku. Reakčný tlak je výhodne najmenej 3 kg/cm², predovšetkým najmenej 5 kg/cm². Vhodné rozsahy tlaku sú napríklad: 1 až 40 kg/cm², 5 až 20 kg/cm² alebo 10 až 20 kg/cm², predovšetkým 3 až 10 kg/cm² a predovšetkým výhodne 5 až 8 kg/cm².

Toto zníženie tlaku je predovšetkým výhodné, ak sa spôsob prípravy má uskutočňovať v priemyselnom meradle, pretože požiadavky na bezpečnosť, ktoré sa musia dodržať pokiaľ ide o použité tlakové nádoby, sú menej striktné. Teda finančne nákladné používanie vysokotlakových nádob sa môže obísť. Na základe toho je spôsob prípravy opísaný v g) bezpečný a hospodárnejší.

Navyše sa prekvapujúco zistilo, že paládiové zlúčeniny používané ako katalyzátory sa, pri zvolených reakčných podmienkach, prevažne získajú ako elementárne paládium a môžu sa odstrániť z reakčnej zmesi

jednoduchým spôsobom, pomocou filtrácie. Teda, zahusťovanie reakčného roztoku obsahujúceho paládium na jeho následnú likvidáciu, ktorá je komplikovaná a finančne nákladná, ako aj akékoľvek spaľovanie zvyškov sa v podstate môže vylúčiť. Toto znižuje náklady na recyklovanie. Veľkosť pórov vyžrážaného paládia je 1 až 10 mm, predovšetkým 1 až 4 mm. Týmto spôsobom odfiltrované paládium sa môže spracovať s nízkymi nákladmi, za vzniku zodpovedajúcich paládiových zlúčenín, ako je napríklad chlorid paladnatý, pretože náklady na recykláciu závisia od koncentrácie paládia.

Vhodnými rozpúšťadlami na reakciu v spôsobovom kroku g) sú nitrily, ako je benzonitril a acetonitril, amidy, ako je dimetylformamid, dimetylacetamid, tetra-C₁-C₄-alkylmočoviny alebo N-metylpyrolidón, a predovšetkým výhodne étery, ako je tetrahydrofurán a metyl-*tert*-butyléter. Predovšetkým výhodnými rozpúšťadlami sú étery, ako je 1,4-dioxán a dimetoxetán.

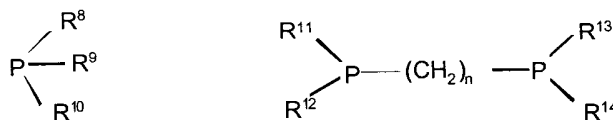
Vhodnými katalyzátormi sú komplexy ligandu paládia, v ktorých je paládium prítomné v oxidačnom stupni 0, kovové paládium, prípadne na nosiči, a výhodne paladnaté(II) soli. Reakcia s paladnatými(II) soľami a kovovým paládiom sa výhodne uskutočňuje v prítomnosti komplexných ligandov.

Vhodným komplexom paládiového(0)-ligandu je napríklad tetrakis(trifenyl-fosfan)paládium.

Kovové paládium sa výhodne absorbuje na inertný nosič, ako je napríklad aktivovaný uhlík, oxid kremičitý, oxid hlinitý, síran barnatý alebo uhličitan vápenatý. Reakcia sa výhodne uskutočňuje v prítomnosti komplexných ligandov, ako je napríklad trifenyľfosfán.

Vhodnými paladnatými(II) soľami sú napríklad octan paladnatý a chlorid paladnatý. Reakcia sa výhodne uskutočňuje v prítomnosti komplexných ligandov, ako je napríklad trifenyľfosfán.

Vhodnými komplexnými ligandmi na komplexy paládiových ligandov, alebo na tie, v prítomnosti ktorých sa výhodne uskutočňuje reakcia s kovovým paládiom alebo paladnatými(II) soľami, sú terciárne fosfány, ktorých štruktúra je reprezentovaná uvedeným vzorcom:



kde *n* znamená číslo od 1 do 4 a zvyšky R⁸ až R¹⁴ predstavujú C₁-C₆-alkyl, aryl-C₁-C₂-alkyl alebo, výhodne, aryl. Arylom je napríklad naftyl a nesubstituovaný alebo substituovaný fenyl, ako je napríklad 2-tolyl, a predovšetkým nesubstituovaný fenyl.

Komplexné paládiové soli sa môžu pripraviť všeobecne známym spôsobom, pričom sa vychádza z komerčne dostupných solí paládia, ako je chlorid paladnatý alebo octan paladnatý, a zodpovedajúcich fosfánov, ako je napríklad trifenyľfosfán alebo 1,2-bis(difenyľfosfano)etán. Mnohé komplexné paládiové soli sú taktiež komerčne dostupné. Výhodnými paládiovými soľami sú [(R)(+)-2,2-bis(difenyľfosfano)-1,1'-bi-naftyl]paládium(II) chlorid, bis(trifenyľfosfano)paládium(II) acetát a predovšetkým bis(trifenyľfosfano)paládium(II) chlorid.

Vo všeobecnosti sa paládiový katalyzátor používa v koncentrácii od 0,05 do 5 molárných percent, výhodne od 1 do 3 molárných percent.

Aminmi N(R_a)₃, ktoré majú štruktúru uvedenú vzorcom (XIII), ktoré sú vhodné na uskutočnenie spôsobu, sú terciárne aminy, ako je napríklad N-metylpyrrolidín, etyldiizopropylamín, 1,8-bisdimetylamínonaftalén alebo predovšetkým trietylamin.

Vhodnými draselnými soľami sú napríklad fosforečnan draselný, kyanid draselný a predovšetkým uhličitan draselný. Obsah vody draselnej soli by mal byť výhodne nízky. Z toho dôvodu sa uhličitan draselný vo všeobecnosti pred použitím vysušil pri teplote najmenej 150 °C.

Množstvo použitej draselnej soli je výhodne menšie ako 1 molárny ekvivalent. Inak sa rýchlosť reakcie zníži alebo sa Friesov prešmyk medziproduktu neuskutoční kompletne a získajú sa O-acylované pyrazolové deriváty. Výhodne sa v každom prípade použijú 2 až 4 molárne ekvivalenty a predovšetkým výhodne 2 molárne ekvivalenty draselnej soli, vzťahnuté na brómbenzén vzorca (III).

Okrem draselnej soli sa reakčná zmes výhodne tiež zmieša s aminom N(R_a)₃ vzorca (XIII), v ktorom jeden zo zvyškov R^a môže byť fenyl alebo naftyl a ďalšie zvyšky R^a predstavujú C₁-C₆-alkyl. Výhodne sa použijú 1 až 4 molárne ekvivalenty, predovšetkým výhodne 2 molárne ekvivalenty, amínu vzorca (XIII), vzťahnuté na brómbenzén vzorca (X).

Pri spracovaní sa reakčný roztok zvyčajne vnesie do vody. Ak sa reakcia uskutočňuje v rozpúšťadle, ktoré je miešateľné s vodou, ako je 1,4-dioxán, môže byť výhodné odstrániť najskôr časť alebo všetko rozpúšťadlo z reakčnej zmesi, prípadne pri zníženom tlaku. Akékoľvek pevné zložky sa potom odstránia z vodnej alkalickej reakčnej zmesi a pH sa adjustuje na hodnotu od 2,5 do 4,5, výhodne 3,5, okyslením s minerálnou kyselinou, ako je napríklad kyselina chlorovodíková, čoho následkom je skutočne úplné vyžrážanie požadovaného produktu. Izoxazolinový zvyšok je predovšetkým citlivý proti hydrolýze. Pri spôsobe prípravy benzoylepyrazolov, ktoré obsahujú tento zvyšok je výhodne potrebné zamedziť hodnote pH nižšej ako 2.

Acylácia v spôsobovom kroku g) sa výhodne uskutočňuje pri nasledujúcich podmienkach: rozpúšťadlo: dioxán alebo zmesi dioxánu a acetonitrilu. Teplota: 110 až 130 °C. Tlak: 5 až 8, výhodne približne 6 kg/cm². Katalyzátor: chlorid paladnatý. Molárny pomer heterocyklických hydroxylových zlúčenín (ako je napríklad 5-hydroxypyrazol) ku derivátom brómbenzénu: od 1 do 2 a predovšetkým výhodne od 1,0 do 1,2.

Alternatívne so spôsobom syntézy znázornenej na schéme 1, sa zlúčeniny vzorca (X) môžu tiež pripraviť podľa postupov uvedených na schémach 2 a 3.

Schéma 2 znázorňuje možný postup syntézy brómbenzénových derivátov typu vzorca (X) s použitím syntézy 3-[3-bróm-2-metyl-6-(metylsulfonyl)fenyl]-4,5-dihydro-izoxazolu ako príkladu. Jednotlivé kroky spôsobu sa môžu uskutočniť s použitím nasledujúcich zvyčajných štandardných postupov.

Schéma 2:

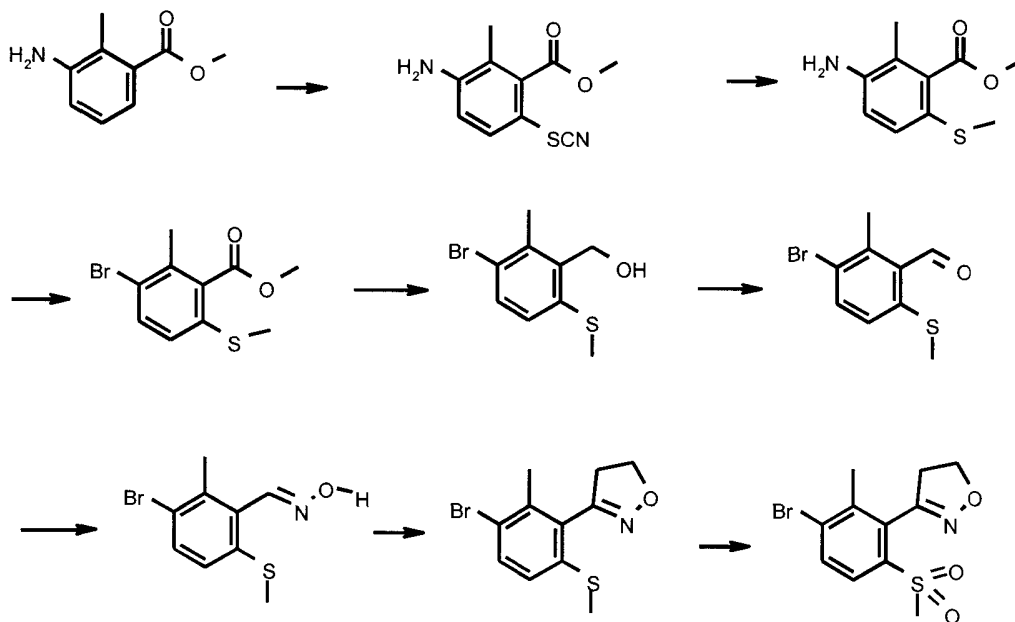
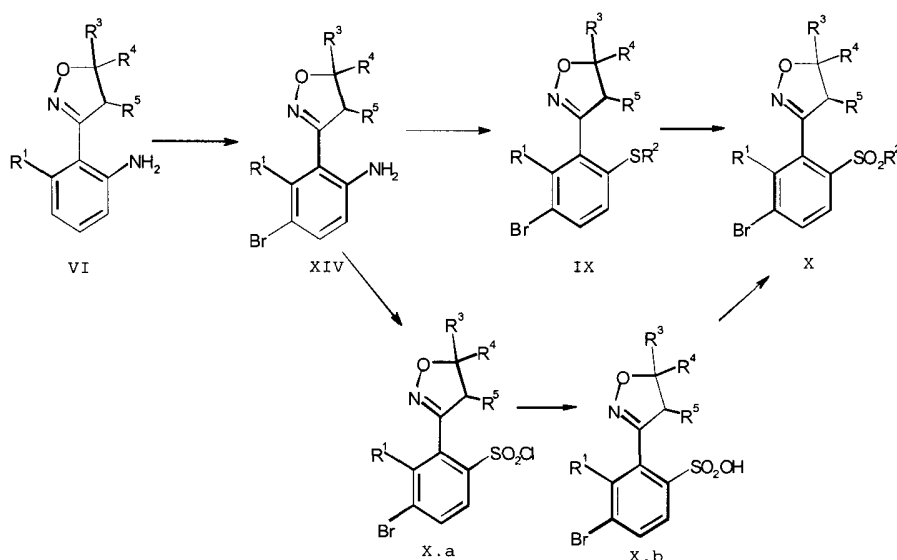


Schéma 3 znázorňuje ďalší možný postup pri syntéze brómbenzénových derivátov typu vzorca (X).

Schéma 3



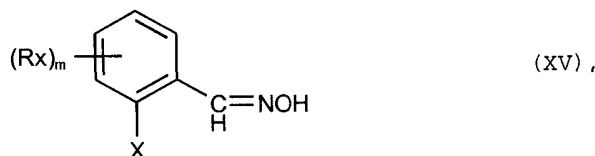
Bromácia zlúčenín vzorca (VI) sa uskutočňuje podobne ako priama bromácia anilínov. Ak je použitým reakčným činidlom tetrabutylamóniumtribromid, je v niektorých prípadoch možné dosiahnuť selektívnu mo-

nobromáciu v polohe para ku aminofunkcii (Berthelot a kol., Synth. Commun. 1986, 16: 1641). Ale všeobecným problémom pri takýchto bromáciách je tvorba polybromovaných produktov (Bull. Chem. Soc. Jpn. 1988, 61: 597 - 599). Napríklad, reakcia zlúčeniny vzorca (VI) s tetrabutylamónium-tribromidom v zmesi metanol/voda s uhličitanom vápenatým ako zásadou, poskytuje zmes produktov, ktorá obsahuje približne 25 % dibromovaného vedľajšieho produktu. Rozdelenie zmesi produktov je kritické, predovšetkým ak substituenty zahŕňujú izoxazolové alebo izoxazolinové zvyšky, ktoré sa z hľadiska ich oxidačno-redukčných vlastností považujú pri zvolených reakčných podmienkach za nestabilné.

Našli sme podmienky, ktoré umožňujú, aby sa požadovaný produkt vzorca (XIV) pripravil v dobrých výťažkoch bez toho, aby sa tvorili vysoko bromované vedľajšie produkty. V súlade s reakčnými podmienkami podľa predloženého vynálezu, výhodným reakčným činidlom, je tetrabutylamónium-tribromid. Použitými rozpúšťadlami sú halogénalkány, ako je 1,2-dichlóretán alebo metylénchlorid, alkoholy, ako je metanol, etanol, n-propanol, izopropanol alebo alifatické nitrily, ako je acetonitril, výhodne acetonitril. Výhodnou zásadou je uhličitan draselný. Bromované medziprodukty vzorca (XIV) sa potom môžu konvertovať na izoxazol-3-yl-brómbenzény vzorca (X) podľa predloženého vynálezu s použitím rozličných postupov. Medziprodukty na prípravu zlúčenín vzorca (IX) zo zlúčenín vzorca (XIV) alebo zlúčenín vzorca (X) zo zlúčenín vzorca (IX) sa môžu pripraviť pomocou postupov, ktoré už boli uvedené.

Ale alternatívne je tiež možné konvertovať anilíny najskôr na sulfonylchloridy vzorca (X.a) (pozri Houben-Weyl, Vol. IX, str. 575 - 580). Sulfonylchloridy sa môžu konvertovať redukciou, napríklad s použitím sulfidu sodného, cez stupeň kyseliny sulfinovej (pozri Houben-Weyl, Vol. IX, str. 306 - 307) a následnou alkyláciou (pozri Houben-Weyl, Vol. IX, str. 231 - 233) na alkylsulfóny. Tieto dva kroky sa môžu výhodne spojiť do „jednostupňovej reakcie“. Táto syntéza je výhodná v tom, že na zavedenie alkylsulfonylových skupín sa používajú priaznivé východiskové materiály.

Oximácia substituovaných toluénov, používaných v kroku a) spôsobu podľa predloženého vynálezu je novým a výhodným spôsobom na konvertovanie toluénových derivátov na benzaldoxímy. V zásade je tento spôsob vhodný na prípravu benzaldoxímov vzorca (XV)



v ktorom zvyšky majú definované významy:

X znamená NO₂, S(O)_nRy,

Rx predstavuje akýkoľvek inertný zvyšok;

Ry znamená akýkoľvek inertný zvyšok;

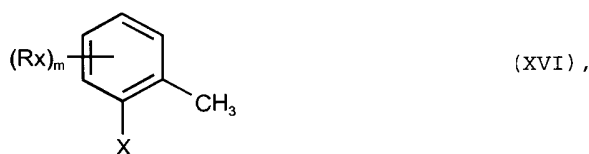
m predstavuje 0, 1, 2, 3 alebo 4,

n znamená 0, 1 alebo 2.

Substituenty Rx a Ry znamenajú akékoľvek organické zvyšky, ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne a sú inertné pri zvolených reakčných podmienkach. Substituent Rx môže napríklad znamenať: halogén, ako je napríklad chlór, bróm alebo jód; karboxyl; karboxamid; N-alkylkarboxamidy a N,N-dialkylkarboxamidy; fenylyl; C₁-C₆-alkyl, ako je napríklad metyl, etyl; C₁-C₆-alkoxy; C₁-C₆-alkyltio alebo ďalšie zvyšky. Ak m > 1, Rx môže byť v každom prípade rovnaké alebo rozdielne. Rx má výhodne rovnaký význam ako R¹ a je umiestnený v polohe orto vzhľadom na oximovú skupinu -CH=NOH. m znamená predovšetkým číslo 2, pričom jeden zo substituentov Rx má rovnaký význam ako R¹ a druhý substituent Rx znamená atóm halogénu, ktorý je výhodne umiestnený v polohe meta vzhľadom na oximovú skupinu. Substituent Ry znamená výhodne C₁-C₆-alkyl, napríklad metyl, etyl, propyl.

Výhodnými zlúčeninami vzorca (XV) sú také zlúčeniny, v ktorých X znamená skupinu SO₂-Ry a m predstavuje číslo 2. V takomto prípade jeden zo zvyškov Rx výhodne predstavuje halogén (napríklad bróm alebo chlór) a je umiestnený v polohe meta vzhľadom na oximovú skupinu. Druhým zvyškom Rx je výhodne C₁-C₆-alkyl (napríklad metyl, etyl) a je umiestnený v polohe orto vzhľadom na oximovú skupinu.

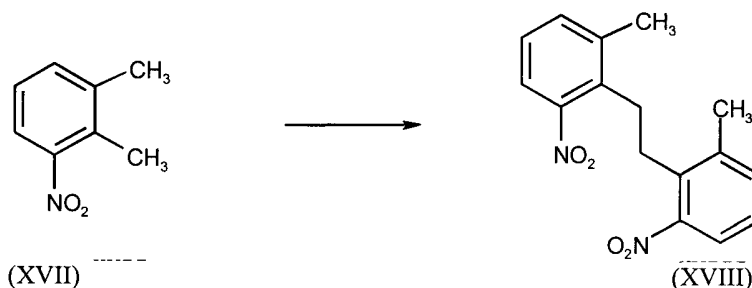
Zlúčeniny vzorca (XVI) (o-nitrotoluén alebo o-alkylsulfonyltoluén)



v ktorých substituenty majú definované významy, sa môžu nechať reagovať s organickým nitritom vzorca R-O-NO, ako už bolo uvedené, v prítomnosti zásady.

Nitrozácia o-nitrotoluénu bola opísaná v literatúre (Lapworth, J. Chem. Soc. 79 (1901), 1265). Ale, dokonca v tejto ranej práci sa spomína dimérny vedľajší produkt. Neskoršie práce len opisujú prípravu dimérnych produktov pri podobných reakčných podmienkach (Das a kol., J. Med. Chem. 13 (1970), 979). Opakovanie tohto experimentu opísaného v literatúre s použitím o-nitrotoluénu ukázalo, že skutočne sa v malých množstvách tvorí 2-nitrobenzaloxím.

Ak sa opísané podmienky aplikovali na 3-nitro-o-xylén, vznikol iba dimér vzorca (XVIII).



Na Michaelove adície, ktoré sa uskutočňujú pri podobných podmienkach, sa v literatúre podobne uvádza, že nie sú úspešné s 3-nitro-o-xylénom (Li, Thottathil, Murphy, Tetrahedron Lett. 36 (1994), 6591). Tak ako bolo opísané, nedá sa teda očakávať, že benzaloxímy by sa mohli pripraviť vo vynikajúcich výťažkoch zo 6-substituovaného 2-nitrotoluénu. Okrem toho sa prekvapujúco zistilo, že alkylsulfonáty ($X = SO_2Ry$) sa môžu pri porovnateľných podmienkach, podobne oxímovať, v prípade metylskupiny v o-polohe. Pripravené zlúčeniny sú významnými medziproduktmi pri príprave účinných zlúčenín pre prostriedky na ochranu poľnohospodárskych plodín (WO 98/31681).

Reakcia sa výhodne uskutočňuje pri nasledujúcich podmienkach:

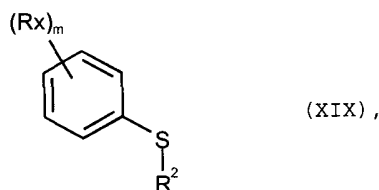
Použitými rozpúšťadlami sú: dipolárne aprotické rozpúšťadlá, napríklad N,N-dialkylformamid, N,N-dialkylacetamid, N-metylpyrolidón, výhodne DMF, NMP. Teplota je od -60 °C po laboratórnu teplotu; výhodne od -50 do -20 °C. Výhodným nitritom alebo alkylnitritom je n-butylnitrit a (izo)amylnitrit. Vhodnými zásadami sú: (M = alkalický kov): MOalkyl, MOH, RMgX; výhodne KOMe, NaOMe, KOt-butoxid. Ak sa použije sodná zásada, výhodne sa pridáva 1 až 10 molárných percent amylalkoholu. Stechiometria je nasledovná: 1 až 4 ekvivalenty zásady, 1 až 2 ekvivalenty RONO; výhodne: 1,5 až 2,5 ekvivalentov zásady, 1 až 1,3 ekvivalentov RONO (t.j. organický nitrit). Poradie pridávania: a) nitro-o-xylén a nitrit sa nadávkujú na začiatku a dávkuje sa zásada. b) Aby sa zamedzilo dávkovanie zásady vo forme pevnej látky, môže sa najskôr zásada pridať do DMF a súčasne pridávať nitro-o-xylén/butylnitrit. Výhodné je dávkovať zásadu v priebehu relatívne dlhého časového obdobia, aby sa znížilo požadované chladenie.

Spracovanie sa uskutočňuje napríklad nasledovne: a) vyzrážanie vmiešaním zmesi do vody/kyseliny. b) Vyzrážanie pridaním postačujúceho množstva vody/kyseliny. Vhodnými kyselinami sú minerálne kyseliny, ako je kyselina sírová, kyselina chlorovodíková alebo kyselina fosforečná, alebo tiež karboxylové kyseliny, ako je kyselina octová. Prečistenie produktu: triturovaním s toluénom pri teplote od 0 do 110 °C, výhodne pri laboratórnej teplote.

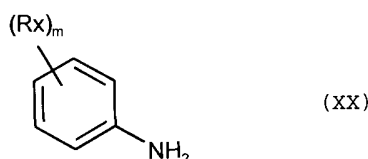
Ak sa reakcia uskutočňuje pri relatívne vysokej teplote (od -10 do 0 °C), s následným dodatočným miešaním pri laboratórnej teplote, spracovanie poskytuje priamo benzonitrily. Ďalej je tiež možné uvoľniť aldehydovú funkciu z benz-aldoxímov vzorca (XV) v prítomnosti kyslého katalyzátora a alifatického aldehydu, napríklad vodného roztoku formaldehydu. Vhodnými rozpúšťadlami sú halogénované alkány, ako je 1,2-dichlóretán alebo metylénchlorid, aromatické zlúčeniny, ako je benzén, toluén, chlórbenzén, nitrobenzén alebo xylén, polárne aprotické rozpúšťadlá, napríklad N,N-dialkylformamidy, N,N-dialkylacetamidy, N-metylpyrolidón, dimetylpropylénmočovina; tetrametylmočovina, tetrahydrofurán, acetonitril, propionitril alebo acetón, prípadne s pridaním vody. Predovšetkým výhodné sú vodný acetón (1 až 20 % vody), zmesi dioxán/voda a zmesi tetrahydro-furán/voda. Reakcia sa uskutočňuje pri teplotách od laboratórnej teploty po teplotu refluxu rozpúšťadla, výhodne od 30 °C do 70 °C. Vhodnými kyselinami sú minerálne kyseliny, ako je vodná kyselina chlorovodíková, kyselina sírová alebo kyselina fosforečná, a kyslé iónomeniče, ako je Amberlyst 15 alebo Dowex 50W x 8.

V prípade zlúčenín vzorca (XV), oxímová skupina $-CH=NOH$ sa potom môže konvertovať na zodpovedajúce aldehydy ($-CHO$) alebo taktiež na zodpovedajúce nitrily ($-CN$). Tieto zlúčeniny sú významnými syntéznymi stavebnými blokmi na prípravu účinných zlúčenín vzorca (I) (porovnaj WO 98/31681).

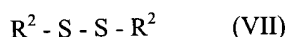
Krok tioalkylácie použitý pri kroku d) spôsobu podľa predloženého vynálezu je novým a vhodným postupom na konverziu anilínových derivátov na tioéterové deriváty (tioalkylácia anilínových derivátov). V zásade je postup všeobecne vhodný na prípravu tioéterov vzorca (XIX)



kde Rx znamená akýkoľvek inertný zvyšok, m predstavuje číslo od 0 do 5 a R² znamená C₁-C₆-alkylovú skupinu, ktorá zahŕňa reakciu anilínu vzorca (XX)



s dialkyldisulfidom vzorca (VII)



v prítomnosti katalyzátora. Výhodnými katalyzátormi sú medený prášok, predovšetkým medený prášok s veľkosťou častíc menej ako 70 μm, alebo elementárna meď v inej forme, ako sú napríklad triesky, drôtky, granuly, pelety alebo tyčinky.

V zlúčeninách vzorca (XIX) a (XX), Rx znamená akýkoľvek zvyšok, ktorý je chemicky inertný pri zvolených reakčných podmienkach počas reakcie so zlúčeninami vzorca (VII). V tomto zmysle, vhodnými Rx skupinami sú napríklad: vodík, alkylový, halogénalkylový, halogénový, kyano-, nitro-, alkoxylový, halogénalkoxylový, alkyltio- alebo heterocyklický zvyšok, ako je uvedené v úvode v definícii R⁶. Heterocyklickým zvyškom je predovšetkým nesubstituovaný alebo alkylom substituovaný 5-členný heterocyklický nasýtený, čiastočne nasýtený alebo aromatický kruh zo skupiny izoxazolínov, izoxazolov, tiazolínov, tiazolov, oxazolov a pyrazolov. Zlúčeniny vzorca (XIX) a (XX) môžu niesť jeden alebo viac, výhodne jeden, dva alebo tri, substituenty Rx, ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne.

Rx znamená výhodne C₁-C₆-alkylovú skupinu, napríklad metyl, etyl alebo propyl. m znamená výhodne číslo 1 alebo 2. Ak m znamená číslo 1, Rx je výhodne v orto- alebo meta-polohe vzhľadom na skupinu -S-R² (v prípade zlúčenín vzorca (XIX)) alebo vzhľadom na aminoskupinu (v prípade zlúčenín vzorca (XX)). Ak m predstavuje číslo 2, druhý zvyšok Rx je výhodne v orto- a meta-polohe vzhľadom na skupinu -S-R² alebo vzhľadom na aminoskupinu.

Tioétery vzorca (XIX) sú využiteľnými medziproduktmi na prípravu účinných zlúčenín v chemickom priemysle, napríklad na prípravu prostriedkov na ochranu poľnohospodárskych plodín (napríklad WO 96/11906; WO 98/31676) alebo na prípravu medikamentov. Spôsob, ktorý sa často používa na zavedenie alkyltiolových funkcií je výmena halogénu (EP 0 711 754). Ale, spôsob opísaný v tejto publikácii má nevýhodu v tom, že je obmedzený na aromatické zlúčeniny, ktoré sú substituované zvyškami, ktoré silne priťahujú elektróny. Okrem toho, pri príprave sa často vyžadujú vysoké teploty. Pri týchto reakčných podmienkach sú ďalšie citlivé funkčné skupiny chemicky modifikované, čo má za následok komplexné reakčné zmesi, ktorých prečistenie je ťažké a finančne náročné, alebo kde v určitých prípadoch odstránenie nečistôt nie je vonkoncom možné. Navyše, vhodné prekurzory nie sú vždy komerčne dostupné.

Spôsoby prípravy arylalkylsulfidov z anilínov sú známe, ale tieto spôsoby majú závažné nedostatky. Sandmeyerova reakcia napríklad vyžaduje použitie ekvimolárnych množstiev alkyltiolátu medi (Baleja, Synth. Commun. 14 (1984), 215 - 218). Výťažky, ktoré sa získajú, sú typicky len v rozsahu od 20 do 60 %.

Ďalším spôsobom, ktorý bol opísaný, je reakcia aromatických aminov s alkylnitritmi v nadbytku dialkylsulfidu (Giam a kol., J. Chem. Soc., Chem. Commun 1980, 756 - 757). Tu problém spočíva v tom, že v niektorých prípadoch nastávajú v značnom rozsahu vedľajšie reakcie, čo má za následok slabé výťažky a vysoké náklady na čistenie produktu. Okrem toho sa pozorovalo, že ak sa reakcia uskutočňuje v inertnom riedidle, po fáze zavádzania je reakcia veľmi intenzívna, pričom je potom obťažné regulovať reakcie, teda jej použitie v priemyselnom meradle je vylúčené. Pri použití spôsobu prípravy, je možné pripraviť aromatické alkyltioétery výhodne z anilínov. Pri použití spôsobu je možné uskutočniť prípravu jednoduchým spôsobom, pri nízkych nákladoch a efektívne, pri zohľadnení ekologicky a ekonomicky výhodných aspektov.

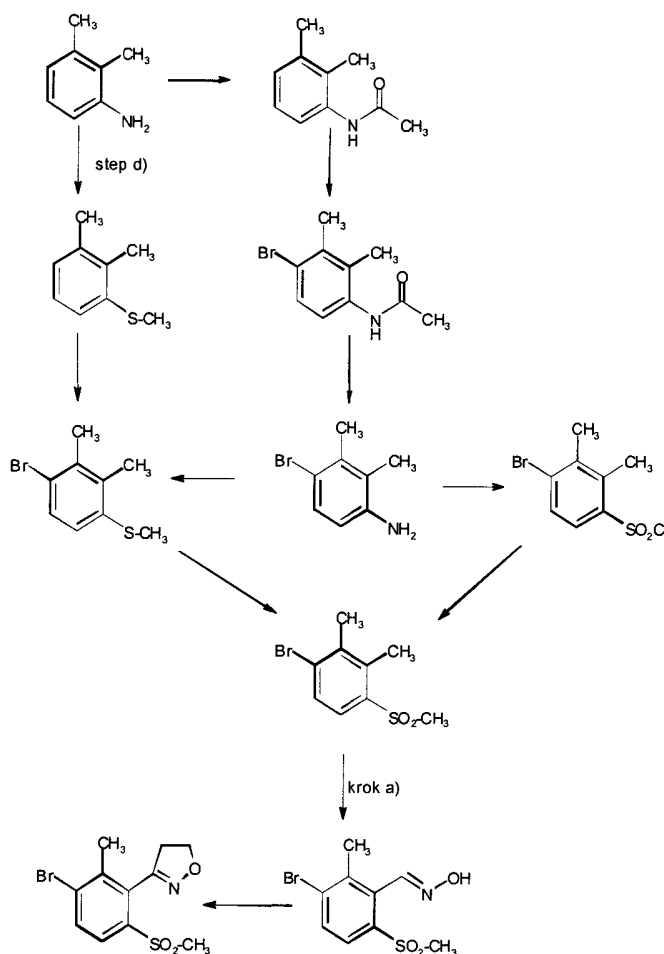
Reakcia anilínu s dialkyldisulfidom a organickým nitritom R-ONO sa uskutočňuje podľa reakčnej schémy, ktorá je zobrazená, v prítomnosti katalyzátora, výhodne elementárnej medi. Porovnávacie experimenty ukázali, že pri podmienkach sa získajú výrazne lepšie výťažky a tvorí sa menej vedľajších produktov, než ako sa nepoužije žiaden katalyzátor. Okrem toho sa reakcia dá jednoducho regulovať a je vhodná na použitie

v priemyselnom meradle.

Reakcia sa uskutočňuje pri reakčných podmienkach, ktoré sú podrobnejšie vyšpecifikované: vhodnými rozpúšťadlami sú halogénované alkány, ako je 1,2-dichlóretán alebo metylénchlorid, alebo aromatické látky, ako je benzén, toluén, chlórbenzén alebo nitrobenzén. Alternatívne je taktiež možné použiť nadbytok samotného dialkyldisulfidu ako rozpúšťadla. Tento variant je predovšetkým výhodný. Teploty reakcie predstavujú od 40 °C do 150 °C, výhodne od 60 °C do 100 °C a predovšetkým od 70 °C do 90 °C. Pri reakcii je výhodné pridať reakčné činidlo, C₁-C₆-alkylnitrit. Vhodnými na tento účel sú napríklad n-butylnitrit, (izo)amylinitrit a *tert*-butylnitrit. V takomto prípade stechiometria predstavuje napríklad 1 až 3 ekvivalenty alkylnitritu, výhodne 1 až 1,5 ekvivalentov alkylnitritu. Vhodnými katalyzátormi sú medený prášok alebo elementárna meď v inej forme, meďné(I) soli, napríklad chlorid meďný(I), bromid meďný(I) alebo jodid meďný(I), meďnaté(II) soli alebo elementárny jód, výhodne medený prášok alebo elementárna meď v inej forme. Reakcia sa napríklad uskutočňuje pri nasledujúcich stechiometrických pomeroch: ak sa reakcia uskutočňuje v rozpúšťadle: 1 až 3 ekvivalenty dialkyldisulfidu, výhodne 1 až 2 ekvivalenty. Ak sa reakcia uskutočňuje bez prídavného rozpúšťadla, t. j. ak sa použije dialkyldisulfid ako rozpúšťadlo: použije sa nadbytok dialkyldisulfidu alebo zmes dialkyldisulfid, pričom je možné následná regenerácia destiláciou. Produkt sa prečistí napríklad pomocou destilácie alebo kryštalizácie (napríklad z diizopropyléteru).

Zlúčeniny vzorca (X) sa ďalej môžu pripraviť s použitím spôsobu opísaného na oximáciu substituovaných toluénov vzorca (XVI) (porovnaj spôsobový krok a)) a/alebo s použitím spôsobu opísaného pre tioalkyláciu derivátov anilínu vzorca (XX) (porovnaj spôsobový krok d)). V uvedenej reakčnej schéme 4 je opísaný vhodný spôsob prípravy s použitím príkladu zlúčeniny vzorca (X), kde R¹ = CH₃, R² = CH₃, R³ = R⁴ = R⁵ = H. V princípe je spôsob tiež vhodný na prípravu zlúčenín vzorca (X), v ktorom zvyšky R¹ až R⁵ majú definované významy.

Schéma 4:



Vynález je podrobnejšie ilustrovaný v uvedených príkladoch uskutočnenia. Príklady 1 až 9 sa týkajú spôsobových krokov a) až g). Príklady 10 až 26 sa týkajú prípravy východiskových materiálov alebo medziproduktov, alebo zodpovedajú porovnávacím príkladom. Príklad 27 sa týka reakčného postupu na prípravu zlúčenín vzorca (X), znázornenému na schéme 4.

5

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

10 Príprava 2-metyl-6-nitrobenzaldoxímu (spôsobový krok a) - variant A)

Roztok 274 g (2,6 mol) *n*-butylnitritu (97 %) a 300 g (2,0 mol) 3-nitro-*o*-xylénu (97 %) v 750 ml dimetylformamidu sa ochladil na teplotu -55 až -60 °C a pri tejto teplote sa v priebehu 2,5 hodiny po kvapkách pridal roztok 522 g (4,56 mol) *tert*-butoxidu draselného v 750 ml dimetylformamidu. Počas pridávania sa farba roztoku zmenila zo žltej na tmavočervenú a roztok sa stal viskóznym. Reakcia sa monitorovala pomocou HPLC. Na spracovanie sa najskôr pridalo 300 ml vody a potom približne 300 ml ľadovej kyseliny octovej, pokým

15 hodnota pH nedosiahla 5 až 6. Počas pridávania sa teplota zvýšila na -10 °C a vytvorila sa žltá suspenzia. Reakčná zmes sa potom vliala na 6 kg zmesi ľad-voda a zvyšok, ktorý sa vytvoril, sa odfiltroval odsatím, premýl sa s 5 l vody a vysušil sa v skriňovej sušičke pri teplote 30 °C cez noc.

20 Takto sa získalo 339 g svetlobéžového surového produktu, ktorý sa zbavil nečistôt suspendovaním v približne 3 l toluénu pri teplote 80 až 90 °C počas 2 hodín. Po ochladení sa produkt odfiltroval odsatím a vysušil sa. Takto sa získalo 276 g 2-nitro-6-metylbenzaldoxímu.

Výťažok: 77 %, teplota topenia: 190 až 192 °C, čistota (podľa HPLC): 98 %.

Príklad 2

25 Príprava 2-metyl-6-nitrobenzaldoxímu (spôsobový krok a) - variant B)

1200 ml bezvodého DMF sa najskôr predložilo do 4 l reakčnej banky a ochladilo sa na teplotu -40 °C. Pri tejto teplote sa pridalo 336,5 g (4,56 mol) metoxidu draselného (95 %) zmes sa za miešania suspendovala. Potom sa po kvapkách pri teplote -40 °C v priebehu 7 hodín pridala zmes 300 g (1,92 mol) 3-nitro-*o*-xylénu (97 %) a 274 g (2,52 mol) *n*-butylnitritu (95 %) (ak zmes primerane ochladí, doba trvania tohto pridávania sa môže podľa potreby znížiť; dlhšia doba pridávania sa ešte netestovala; toleruje sa varírovanie teploty medzi -35 °C a -45 °C). Úplná konverzia východiskového materiálu sa monitorovala s použitím HPLC. Reakčný výstup sa potom za miešania pri teplote -5 °C až 0 °C pridal k zmesi 300 ml vody a 300 ml ľadovej kyseliny octovej. Reakčná zmes sa potom vliala na 6 kg zmesi ľad-voda a pevná látka sa oddelila filtráciou (bez akýchkoľvek problémov, rezistencia filtra ešte nebola stanovená) a dvakrát sa premyla, vždy s 500 ml vody (opatrne: surový produkt má silný zápach). Surový produkt (HPLC: 96 % plochy) sa prečistil suspendovaním vlhkej pevnej látky v 800 ml toluénu počas 1,5 hodiny. Pevná látka sa odfiltrovala (bez akýchkoľvek problémov, rezistencia filtra ešte nebola stanovená) a vysušila sa pri teplote 50 °C vo vákuovej skriňovej sušičke.

35 Výťažok: 306 g (HPLC: 99,4 % plochy produktu; E/Z zmes), zodpovedá 85 % teórie.

40 Príklad 3

Príprava 3-(2-metyl-6-nitrofenyl)-4,5-dihydroizoxazolu (spôsobový krok b))

a) Pri teplote 60 °C sa malé množstvo roztoku 3,71 g (28 mmol) *N*-chlórsukcínimidu v 30 ml acetonitrilu pridalo k roztoku 5 g (28 mmol) 2-metyl-6-nitrobenzaldoxímu v 50 ml acetonitrilu. Po naštartovaní reakcie sa zvyšok roztoku pomaly po kvapkách pridal k pri teplote 40 až 50 °C. Zmes sa miešala počas ďalších 20 minút, pokým konverzia nebola úplná, ako sa stanovilo pomocou HPLC. Takto sa získal oranžový roztok, ktorý sa opatrne zahustil. Zvyšok sa suspendoval v 50 ml toluénu počas približne 1,5 hodín a roztok sa oddelil od sukcinimidu. Filtrát bol ešte stále oranžovo-červený. Roztok sa predložil do miniautoklávu a aplikoval sa tlak etylénu 30 bar. V priebehu obdobia 5 hodín sa potom nadávkoval roztok 4,7 g hydrogenuhlčitanu sodného v 50 ml vody a zmes sa miešala pri tlaku etylénu 30 bar počas ďalších 5 hodín. Na spracovanie sa fázy oddelili a toluénová fáza sa premyla 2 x s roztokom NaHCO₃ a 1 x s vodou, vysušila sa a zahustila. Výťažok: 4,9 g (86 %), hnedastých kryštálov, teplota topenia: 100 až 105 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8,00 (d, 1H); 7,57 (d, 1H); 7,49 (t, 1H); 4,60 (t, 2H); 3,32 (t, 2H); 2,41 (s, 3H).

b) 100 g 2-metyl-6-nitrobenzaldoxímu sa rozpustilo v 750 ml ľadovej kyseliny octovej a potom sa zavádzal chlór počas 2 hodín. Nadbytok chlóru sa odohnal s dusíkom. Ľadová kyselina octová sa potom oddestilovala a zvyšok sa suspendoval v 1000 ml toluénu. Reakčná zmes sa predložila do autoklávu a aplikoval sa tlak etylénu 6 bar. V priebehu obdobia jednej hodiny sa nadávkovalo 55,6 g trietylaminu (1 ekvivalent) v 300 ml toluénu a zmes sa miešala pri laboratórnej teplote a pri tlaku 6 bar etylénu počas 10 hodín. Zmes sa jedenkrát premyla s nasýteným vodným roztokom NaHCO₃ a jedenkrát s vodou. Organická fáza sa vysušila nad síranom sodným, prefiltrovala sa zahustila s použitím rotačnej odparky. Výťažok: 96,3 g (87 % teórie).

Príklad 4

Príprava 2-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)-3-metylanilínu (spôsobový krok c))

- 5 a) Roztok 117 g (0,57 mol) 3-(2-metyl-6-nitrofenyl)-4,5-dihydroizoxazolu v 1,2 l etylacetátu a 11,7 g katalyzátora obsahujúceho 5 % hmotnostných platiny na uhlíku sa pridalo do hydrogenačného autoklávu. Autokláv sa potom prepláchal dvakrát s dusíkom. Pri tlaku vodíka 20 bar sa zmes potom hydrogenovala pri teplote 25 až -30 °C počas 48 hodín za intenzívneho miešania. Reakčný výstup sa odfiltroval odsatím cez silikagél a rozpúšťadlo sa odstripovalo pri zníženom tlaku. Takto sa získalo 94 g hnedej pevnej látky, ktorá sa vytrepala v metyl-*tert*-butylétere a vode a extrahovala sa s 1 M kyselinou chlorovodíkovou. Vodná fáza sa adjustovala na hodnotu pH 10 až 11 a extrahoval sa s metylénchloridom. Metylénchloridová fáza sa vysušila nad síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odstripovalo.

Výťažok: 87 g (87 %) oranžovej pevnej látky, teplota topenia: 86 až 88 °C, čistota podľa HPLC 97 %.

Produkt sa môže ďalej prečistiť miešaním s metyl-*tert*-butyléterom pri teplote refluxu: teplota topenia: 90 až 91 °C, čistota podľa HPLC 100 %.

- 15 b) Roztok 1000 g (4,85 mol) 3-(2-metyl-6-nitrofenyl)-4,5-dihydroizoxazolu v 5,5 l metanolu a 4,6 g katalyzátora obsahujúceho 10 % hmotnostných paládia na uhlíku sa pridalo do hydrogenačného autoklávu. Autokláv sa potom prepláchal dvakrát s dusíkom. Pri tlaku vodíka 2,5 bar sa zmes potom hydrogenovala pri teplote 25 až 30 °C počas 17 hodín, za intenzívneho miešania. Reakčný výstup sa odfiltroval odsatím cez silikagél a rozpúšťadlo sa odstripovalo pri zníženom tlaku. Takto sa získalo 781,7 g svetlohnedej pevnej látky.

- 20 Výťažok: 781,7 g (85 %) (obsah podľa HPLC 93 %).

Príklad 5

Príprava 3-(2-metyl-6-metyltiofenyl)-4,5-dihydroizoxazolu (spôsobový kroku d))

- 25 19,5 g (170 mmol) *tert*-butylnitritu a 20 g medeného prášku sa najskôr predložilo v 30 ml dimetyldisulfidu a po kvapkách sa pri teplote od 50 do 55 °C pridal roztok 20 g (114 mmol) 2-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)-3-metylanilínu v 100 ml dimetyl-disulfidu. Zmes sa potom miešala pri teplote 60 °C počas 1,5 hodín. Pri spracovaní sa pevná látka odfiltrovala odsatím a roztok sa zriedil s metylénchloridom a extrahoval sa so zriedenou kyselinou chlorovodíkovou. Organická fáza sa premyla s nasýteným vodným roztokom NaHCO₃, vysušila sa nad síranom sodným, prefiltrovala a zahustila. Nadbytok dimetyldisulfidu sa odstránil s použitím olejovej vákuovej vývevy.

Takto sa získalo 23,4 g (99 %) tmavého oleja, ktorý po chvíli stuhol. (Obsah podľa HPLC 100 %). Produkt sa ďalej môže prečistiť miešaním v metyl-*tert*-butylétere. Teplota topenia: 66 až 67 °C.

Príklad 6

- 35 Príprava 3-(3-bróm-2-metyl-6-metyltiofenyl)-4,5-dihydroizoxazolu (spôsobový krok e))

- Pri teplote 0 °C sa v priebehu krátkeho času pridalo 10 g (48 mmol) 3-(2-metyl-6-metyltiofenyl)-4,5-dihydroizoxazolu ku 120 ml koncentrovanej kyseliny sírovej a zmes sa miešala počas približne 30 minút. Potom sa po kvapkách pridalo 3,7 g (23 mmol) brómu a zmes sa miešala pri teplote 0 °C počas 2,5 hodín. Zmes sa potom nechala zahriať na laboratórnu teplotu v priebehu doby približne 45 minút. Vytvoril sa homogénny roztok. Pri spracovaní sa reakčná zmes vyliala na zmes ľad-voda a extrahovala sa trikrát s metylénchloridom. Organická fáza sa premyla s roztokom hydrogenuhlčitanu sodného, vysušila sa so síranom horečnatým a zahustila sa. Takto sa získalo 11,4 g surového produktu, ktorý sa použil v nasledujúcom kroku bez ďalšieho čistenia.

Príklad 7

Príprava 3-(3-bróm-2-metyl-6-metylsulfonylfenyl)-4,5-dihydroizoxazolu (spôsobový krok f))

- Pri teplote nanajvyš 45 °C sa 11,3 g (100 mmol) 30 %-ného peroxidu vodíka po kvapkách pridalo k roztoku 11,4 g (40 mmol) 3-(3-bróm-2-metyl-6-metyltiofenyl)-4,5-dihydroizoxazolu a 400 mg hydrátu volframanu sodného v 100 ml ľadovej kyseliny octovej. Reakčná zmes sa miešala pri laboratórnej teplote cez noc. Pri spracovaní sa zmes naliala na ľad-vodu a extrahovala sa s metylénchloridom a organická fáza sa premyla s vodným roztokom siričitanu sodného, vysušila sa nad síranom horečnatým a zahustila. Výťažok: 9,6 g. Na prečistenie sa produkt mohol rekryštalizovať zo 65 ml izopropanolu.

Výťažok: 7,7 g (50 % v 2 krokoch), teplota topenia: 137 až 139 °C.

Príklad 8

1-Metyl-4-(3-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)-2-metyl-4-metylsulfonylbenzoyl)-5-hydroxy-pyrazol (spôsobový krok g) - variant A)

- 2,2 l 1,4-dioxánu, 100 g (0,315 mol) 3-(3-bróm-2-metyl-6-metylsulfonylfenyl)-4,5-dihydroizoxazolu, 30,82 g (0,315 mol) 1-metyl-5-hydroxypyrazolu, 87 g (0,63 mol) uhlčitanu draselného, 63,5 g (0,63 mol) trietylamínu a 11,2 g (0,016 mol) bis(trifenyl-fosfín)paládium dichloridu sa pridalo do 3,5 l autoklávu. Auto-

kláv sa potom prepláchoval dvakrát s dusíkom, aplikoval sa tlak oxidu uhľnatého 10 kg/cm² a zmes sa za miešania zahriala na teplotu 130 °C. Tlak oxidu uhľnatého sa zvýšil na 20 kg/cm² a zmes sa miešala pri teplote 130 °C počas 24 hodín. Zmes sa potom zahustila pri zníženom tlaku a zvyšok sa vytrepal do vody. Vodná fáza sa s hodnotou pH 11 sa extrahovala s dichlórmetánom. Organická fáza sa vyradila. Vodná fáza sa adjustovala na hodnotu pH 4 s použitím 18 %-nej kyseliny chlorovodíkovej. Zrazenina sa odfiltrovala, premyla sa trikrát s vodou a vysušila sa pri teplote 40 °C pri zníženom tlaku. Takto sa získalo 85 g produktu. Filtrát sa extrahoval s dichlórmetánom. Organická fáza sa vysušila so síranom sodným a rozpúšťalo sa potom odstránilo pri zníženom tlaku, pričom sa získalo ďalších 12,7 g produktu.

Výtťažok: 97,7 g (85,6%), teplota topenia: 215 až 219 °C, ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,38 (s); 3,23 (s); 3,41 (bs); 3,74 (s); 4,61 (t); 7,37 (s); 7,64 (d); 8,16 (d).

Príklad 9

1-Metyl-4-(3-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)-2-metyl-4-metylsulfonylbenzoyl)-5-hydroxy-pyrazol (spôsobový krok g) - variant B)

2 l 1,4-dioxánu, 250 g (0,77 mol) 3-(3-bróm-2-metyl-6-metylsulfonylfenyl)-4,5-dihydroizoxazolu, 77 g (0,77 mol) 1-metyl-5-hydroxypyrazolu, 269 g (1,93 mol) uhličitanu draselného, 197 g (1,93 mol) trietylamínu, 1,39 g (0,0077 mol) chloridu paladnatého a 4,12 g (0,0154 mol) trifenyfosfinu sa pridalo do 3,5 l autoklávu. Autokláv sa premyl dvakrát s dusíkom, zmes sa za miešania zahriala na teplotu 130 °C a aplikoval sa tlak oxidu uhľnatého 6 kg/cm². Pri kontinuálnom pridávaní oxidu uhľnatého sa tlak oxidu uhľnatého udržiaval na konštantnej hodnote 6 kg/cm² a zmes sa miešala pri teplote 130 °C počas 36 hodín. Reakčná zmes sa potom primiešala ku 1 l demineralizovanej vody a vyžrážané paládium sa odfiltrovalo cez filter s modrým pásikom (veľkosť pórov 2 až 3 μ) a premylo sa vodou. Dioxán, trietylamín a časť vody sa potom oddestilovali v jednom kroku (150 mbar alebo atmosférický tlak). Vodná fáza sa adjustovala na pH 2,5 s použitím 20 %-nej kyseliny sírovej a miešala sa pri teplote 5 °C počas 12 hodín, pričom sa hodnota pH opätovne adjustovala. Zrazenina sa odfiltrovala, premyla sa trikrát vodou a vysušila sa pri teplote 70 °C pri zníženom tlaku. Takto sa získalo 227 g produktu (vypočítané 100 %).

Výtťažok: 227 g (81 %), teplota topenia: 215 až 219 °C, ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,38 (s); 3,23 (s); 3,41 (bs); 3,74 (s); 4,61 (t); 7,37 (s); 7,64 (d); 8,16 (d).

Miera regenerácie paládia na filtri: 85 až 98 %

Elementárna analýza paládie, ktoré sa odfiltrovalo (vysušené): Pd 48 %, O 22 %, C 11 %, H 1,3 %, P 0,2 %, S 0,2 %, Br < 0,5 %, Cl < 0,5 %, N < 0,5 %.

Príklad 10 (nie je predmetom vynálezu)

Príprava 4-bróm-2-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)-3-metylanilínu

30 g (170 mmol) 2-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)-3-metylanilínu sa rozpustilo v 400 ml acetonitrilu a pridalo sa 94 g (0,68 mol) uhličitanu draselného. Pri teplote < 30 °C sa potom v krátkom čase za intenzívneho miešania pridalo 84 g (174 mmol) tetrabutylamóniumbromidu. Pri spracovaní sa pevná látka odfiltrovala odsatím a roztok sa zriedil s metylénchloridom a extrahoval sa s vodou. Rozpúšťadlo sa odstripovalo a zvyšok sa potom znova vytrepal v metyl-*tert*-butylétere a dvakrát sa premyl vodou. Organická fáza sa vysušila a zahustila.

Výtťažok: 20,4 g (47 %) hnedej pevnej látky, teplota topenia: 126 až 130 °C, čistota podľa HPLC 97 %

Príklad 11 (nie je predmetom vynálezu)

Príprava 4-bróm-2-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)-3-metylbenzénsulfonylchloridu

Pri teplote 15 °C sa roztok 9 g (35 mmol) 4-bróm-2-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)-3-metylanilínu v 50 ml ľadovej kyseliny octovej pridal ku 15 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Pri teplote 5 až 10 °C sa potom po kvapkách pridal roztok 2,44 g (35 mmol) nitritu sodného v 10 ml vody a zmes sa miešala pri teplote 5 °C počas jednej hodiny. Tento roztok sa potom po kvapkách pri laboratórnej teplote pridal k zmesi roztoku 47 g (0,74 mol) oxidu siričitého v 100 ml ľadovej kyseliny octovej a roztoku 2,23 g (13 mmol) chloridu meďnatého v 5 ml vody. Zmes sa miešala pri laboratórnej teplote počas jednej hodiny a potom sa vyliala do 300 ml zmesi ľad-voda a extrahovala sa s metylénchloridom. Organická fáza sa premyla s vodou, vysušila sa so síranom horečnatým a zahustila.

Výtťažok: 11,8 g (99 %), čistota podľa HPLC 96 %

V príkladoch uskutočnenia uvedených neskôr je podrobnejšie opísaná príprava benzaldoxímov vzorca (XV) (spôsobový krok a).

Príklad 12

Príprava 2-metyl-6-nitrobenzaldoxímu (variant A)

Roztok 274 g (2,6 mol) n-butylnitritu (97 %) a 300 g (2,0 mol) 3-nitro-*o*-xylénu (97 %) v 750 ml dimetylformamidu sa ochladil na teplotu od -55 do -60 °C a po kvapkách sa v priebehu 2,5 hodín pri tejto teplote

pridal roztok 522 g (4,56 mol) *tert*-butoxidu draselného v 750 ml dimetylformamidu. Počas pridávania sa farba roztoku menila zo žltej na tmavočervenú a roztok sa stal viskóznym. Reakcia sa monitorovala pomocou HPLC. Pri spracovaní sa najskôr pridalo 300 ml vody a potom približne 300 ml ľadovej kyseliny octovej, až pokým hodnota pH nedosiahla 5 až 6. V priebehu pridávania sa teplota zvýšila na -10 °C a vytvorila sa žltá suspenzia. Reakčná zmes sa potom vliala na 6 kg zmesi ľad-voda a vytvorený zvyšok sa odfiltroval odsátím, premyl sa s 5 l vody a vysušil sa v skriňovej sušičke pri teplote 30 °C cez noc. Takto sa získalo 339 g bledobéžového surového produktu, ktorý sa zbavil nečistôt suspendovaním v približne 3 l toluénu pri teplote 80 až 90 °C počas 2 hodín. Po ochladení sa produkt odfiltroval odsátím a vysušil sa. Získalo sa 276 g 2-nitro-6-metyl-benzaldoxímu.

Výťažok: 77 %, teplota topenia: 190 až 192 °C, čistota (podľa HPLC): 98 %.

Príklad 13

Príprava 2-metyl-6-nitrobenzaldoxímu (variant B)

1200 ml bezvodého DMF sa najskôr predložilo do 4 l reakčnej banky a ochladilo sa na teplotu -40 °C. Pri tejto teplote sa pridalo 336,5 g (4,56 mol) metoxidu draselného (95 %) a zmes sa za miešania suspendovala. Potom sa po kvapkách pri teplote -40 °C v priebehu 7 hodín pridala zmes 300 g (1,92 mol) 3-nitro-*o*-xylénu (97 %) a 274 g (2,52 mol) *n*-butylnitritu (95 %) (ak sa zmes primerane ochladí, doba tohto pridávania sa môže podľa potreby znížiť). Úplná konverzia východiskového materiálu sa stanovila pomocou HPLC. Reakčný výstup sa potom za miešania pridával pri teplote od -5 do 0 °C ku zmesi 300 ml vody a 300 ml ľadovej kyseliny octovej. Reakčná zmes sa potom vyliala na 6 kg zmesi ľad-voda a pevná látka sa oddelila filtráciou a dvakrát sa premyla, vždy s 500 ml vody.

Surový produkt (HPLC: 96 % plochy) sa prečistil suspendovaním vlhkej pevnej látky v 800 ml toluénu počas 1,5 hodín. Pevná látka sa odfiltrovala a vysušila pri teplote 50 °C vo vákuovej skriňovej sušičke.

Výťažok: 306 g (HPLC: 99,4 % plochy produktu; E/Z zmes), zodpovedá 85 % teórie.

Príklad 14 (nie je predmetom vynálezu)

Príprava 2-chlór-6-nitrobenzaldoxím

Roztok 4,1 g (40 mmol) *n*-butylnitritu (97 %) a 5 g (29 mmol) 2-chlór-6-nitrotoluénu v 50 ml dimetylformamidu sa ochladil na teplotu od -55 do -60 °C a pri tejto teplote sa po kvapkách v priebehu 20 minút pridával roztok 3,3 g (29,5 mmol) *tert*-butoxidu draselného v 30 ml dimetylformamidu. Reakcia sa monitorovala pomocou HPLC. Pri spracovaní sa najskôr pridala voda a roztok sa potom adjustoval na hodnotu pH 5 až 6 s použitím ľadovej kyseliny octovej. Produkt sa izoloval extrakciou s etylacetátom. Takto sa získalo 5,7 g 2-chlór-6-nitrobenzaldoxímu. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8,00 (d, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,52 (t, 1H).

Príklad 15 (nie je predmetom vynálezu)

Príprava 3-chlór-2-metyl-6-metylsulfonylbenzaldoxímu

Roztok 12,7 g (119 mmol) *n*-butylnitritu (97 %) a 20 g (92 mmol) 2,3-dimetyl-4-metylsulfonylchlórbenzénu v 100 ml dimetylformamidu sa ochladil na teplotu od -55 do -60 °C a po kvapkách sa pri tejto teplote v priebehu 30 minút pridával roztok 16,8 g (147 mmol) *tert*-butoxidu draselného v 70 ml dimetylformamidu. Reakcia sa monitorovala pomocou HPLC. Pri spracovaní sa najskôr pridalo 50 ml vody a zmes sa potom adjustovala na hodnotu pH 5 až 6 s použitím približne 30 ml ľadovej kyseliny octovej. Zmes sa potom vyliala na 0,7 kg zmesi ľad-voda a vodná fáza sa extrahovala s metylénchloridom. Organická fáza sa premyla s hydrogenuhlíčanom sodným, vysušila sa nad síranom horečnatým a zahustila. Takto sa získalo 18,4 g svetlobéžového surového produktu, ktorý sa prečistil rekryštalizáciou z približne 30 ml toluénu.

Výťažok: 6,15 g (27 %) bielych kryštálov, teplota topenia: 164 až 168 °C, čistota (podľa HPLC): 100 %

Príklad 16 (nie je predmetom vynálezu)

Príprava 3-brom-2-metyl-6-metylsulfonylbenzaldoxímu

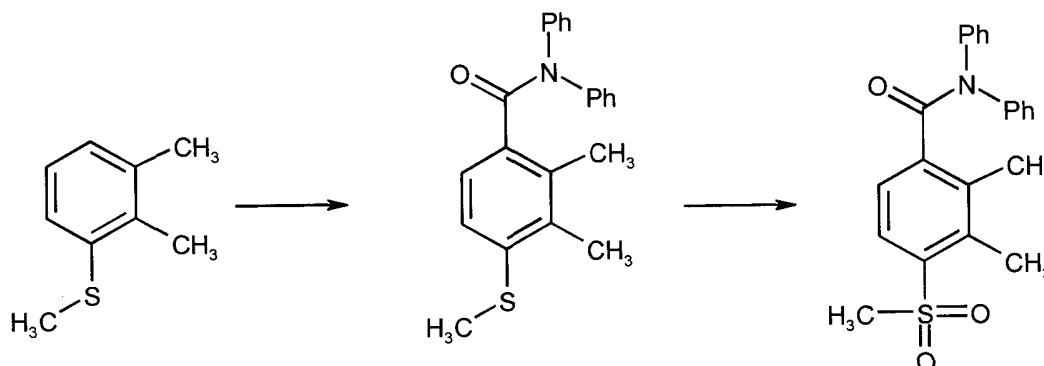
Roztok 2,1 g (20 mmol) *n*-butylnitritu (97 %) a 4 g (15 mmol) 2,3-dimetyl-4-metylsulfonylbrombenzénu v 50 ml dimetylformamidu sa ochladil na teplotu od -55 °C do -60 °C a pri tejto teplote sa po kvapkách v priebehu 20 minút pridával roztok 2,8 g (25 mmol) *tert*-butoxidu draselného v 35 ml dimetylformamidu. Táto reakcia sa monitorovala s použitím HPLC. Pri spracovaní sa najskôr pridalo 10 ml vody a zmes sa potom adjustovala na hodnotu pH 5 až 6 s použitím približne 9 ml ľadovej kyseliny octovej. Zmes sa potom vyliala na 100 ml zmesi ľad-voda a vodná fáza sa extrahovala s metylénchloridom. Organická fáza sa premyla s roztokom hydrogenuhlíčitanu sodného, vysušila sa nad síranom horečnatým a zahustila sa. Takto sa získalo 3,6 g olejového surového produktu (90 % s použitím HPLC), ktorý bolo možné prečistiť rekryštalizáciou z toluénu.

Výťažok: 1,22 g (27 %), teplota topenia: 192 až 194 °C, čistota (podľa HPLC): 99 %

Príklad 17 (nie je predmetom vynálezu)

Príprava N,N-difenyl-3-hydroxyamino-2-metyl-4-metylsulfonylbenzamidu

a) Príprava prekurzora



5

5 g (3 mmol) 2,3-dimetyltioanizolu a 7,6 g (33 mmol) difenylkarbamoyl-chloridu sa rozpustilo v 50 ml 1,2-dichlóretánu a pri laboratórnej teplote sa zmiešalo so 4,8 g (36 mmol) bezvodého chloridu hlinitého. Reakčná zmes sa zahrievala pod refluxom počas 3 hodín a potom sa vliala do zmesi ľadu a koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a vodná fáza sa extrahovala dvakrát s metylénchloridom. Organická fáza sa premyla s hydrogenuhličitanom sodným, vysušila sa nad síranom horečnatým a zahustila. Takto sa získalo 10,8 g surového produktu, ktorý sa prečistil pomocou silikagélovej chromatografie s použitím mobilnej fázy toluén/etylacetát. Výťažok: 7,8 g N,N-difenyl-2,3-dimetyl-4-metyltiobenzamid.

10

Pri teplote nanajvyš 45 °C sa 5,7 g (50 mmol) 30 %-ného peroxidu vodíka po kvapkách pridalo k roztoku 7 g (20 mmol) N,N-difenyl-2,3-dimetyl-4-metyltiobenzamid a 200 mg hydrátu volframanu sodného v 50 ml ľadovej kyseliny octovej. Zmes sa miešala pri laboratórnej teplote cez noc. Pri spracovaní sa zmes vyliala na ľad-vodu a extrahovala sa s metylénchloridom a organická fáza sa premyla s vodným roztokom siričitanu sodného, vysušila sa nad síranom horečnatým a zahustila.

15

Výťažok: 7,4 g N,N-difenyl-2,3-dimetyl-4-metylsulfonylbenzamid, teplota topenia: 155 až 165 °C

20

b) Príprava N,N-difenyl-3-hydroxyimino-2-metyl-4-metylsulfonylbenzamid

Roztok 0,7 g (6,9 mmol) n-butylnitritu (97 %) a 2 g (5,3 mmol) N,N-difenyl-2,3-dimetyl-4-metylsulfonylbenzamid v 30 ml dimetylformamidu sa ochladil na teplotu od -55 do -60 °C a po kvapkách sa pri tejto teplote v priebehu 20 minút pridal roztok 1,4 g (12 mmol) *tert*-butoxidu draselného v 10 ml dimetylformamidu. Reakcia sa monitorovala pomocou HPLC. Pri spracovaní sa najskôr pridalo 10 ml vody a zmes sa potom adjustovala na hodnotu pH 5 až 6 s použitím ľadovej kyseliny octovej. Zmes sa následne vyliala na 100 ml zmesi ľad-voda a vodná fáza sa extrahovala s etylacetátom. Organická fáza sa premyla s roztokom hydrogenuhličitanu sodného, vysušila sa nad síranom horečnatým a zahustila sa. Takto sa získalo 3,0 g čiastočne kryštalického surového produktu, ktorý sa prečistil pomocou silikagélovej chromatografie s použitím mobilnej fázy toluén/acetón.

25

30

Výťažok: 1,0 g (46 %), teplota topenia: 208 až 211 °C.

Príklad 18 (nie je predmetom vynálezu)

Príprava 3-bróm-2-metyl-6-metylsulfonylbenzaldehydu

7,1 g 3-bróm-2-metyl-6-metylsulfonylbenzaldoxímu (23 mmol) sa miešalo pri teplote 65 °C v zmesi 17 g 5 %-nej kyseliny chlorovodíkovej, 2 g 37 %-ného roztoku formaldehydu, 15 ml vody a 30 ml tetrahydrofuránu počas 32 hodín. V priebehu tohto času sa po častiach 0,5 g pridalo ďalších 3,5 g 37 %-ného roztoku formaldehydu. Zmes sa potom ochladila na laboratórnu teplotu a produkt sa odfiltraval odsátím.

35

Takto sa získalo 5,1 g (79 %) produktu, čistota 94 % (podľa plynovej chromatografie).

40

Príklad 19 (nie je predmetom vynálezu)

Príprava 2-metyl-6-nitrobenzaldehydu

Pri teplote 65 °C sa 14 g 2-metyl-6-nitrobenzaldoxímu (80 mmol) miešalo v zmesi 55 ml 5 %-nej kyseliny chlorovodíkovej, 37 g 37 %-ného roztoku formaldehydu, 50 ml vody a 100 ml tetrahydrofuránu počas 24 hodín. Fázy sa potom oddelili a tmavá fáza sa extrahovala so zmesou metylénchlorid/voda. Organická fáza sa vysušila so síranom sodným a zahustila. Takto sa získalo 10,1 g surového produktu, ktorý sa prečistil filtráciou cez silikagél s použitím toluénu ako mobilnej fázy.

45

Výťažok: 7,2 g (54 %)

Príklad 20 (nie je predmetom vynálezu)

Príprava 2-metyl-6-nitrobenzonitrilu

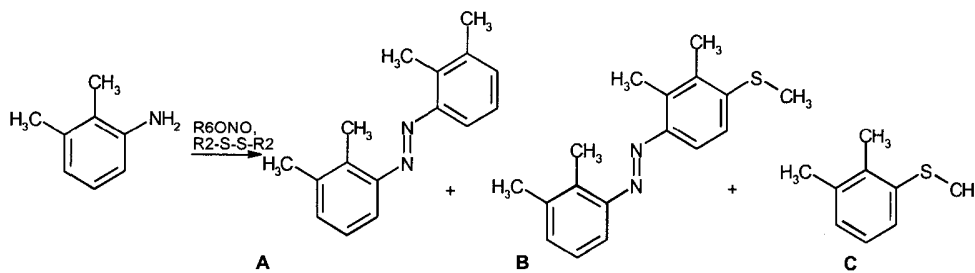
Roztok 16 g (150 mmol) *n*-butylnitritu (97 %) a 7,7 g (50 mmol) 3-nitro-*o*-xylénu (97 %) v 50 ml dimetylformamidu sa ochladil na teplotu od -5 do -10 °C a pri tejto teplote sa v priebehu 1,5 hodín pridalo roztok 11 g (100 mmol) *tert*-butoxidu draselného v 50 ml dimetylformamidu. Reakčná zmes sa miešala pri laboratórnej teplote počas ďalších 6 dní. Pri spracovaní sa zmes vyliala na ľad-vodu a adjustovala sa na hodnotu pH 1 s použitím kyseliny chlorovodíkovej a vodná fáza sa extrahovala s etylacetátom. Organická fáza sa premyla s vodou, vysušila sa nad síranom horečnatým a zahustila. Takto sa získalo 8,2 g produktu. Produkt 2-metyl-6-nitrobenzonitrilu sa prečistil pomocou silikagélovej chromatografie s použitím toluénu ako mobilnej fázy. Teplota topenia: 101 až 103 °C.

V nižšie uvedených príkladoch uskutočnenia je podrobnejšie opísaná príprava tioéterov vzorca (VIIIa) (spôsobový krok d):

Príklad 21 (nie je predmetom vynálezu)

a) Porovnávací príklad

Reakcia 2,3-dimetylanilínu s dimetyldisulfidom a *tert*-butylnitritom v metylénchloride ako rozpúšťadle poskytla len malé množstvo požadovaného produktu C. Podľa plynovochromatografickej analýzy, hlavnými produktmi boli dimérne produkty A a B. Dimér A sa taktiež tvorí, ak sa reakcia uskutočňuje v nadbytku dimetyldisulfidu.



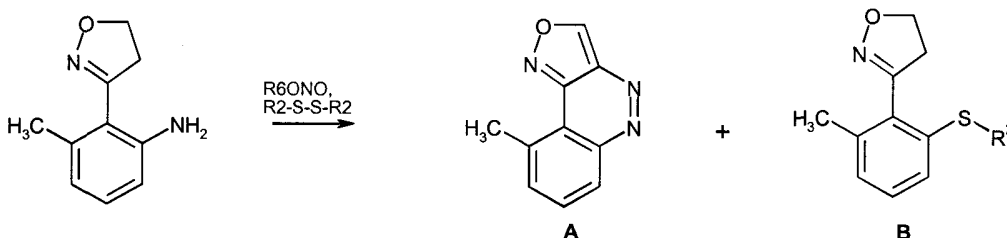
b) Spôsob podľa vynálezu

Reakcia 2,3-dimetylanilínu s dimetyldisulfidom a *tert*-butylnitritom sa uskutočnila podobne ako spôsob opísaný pod a) s použitím metylénchloridu ako rozpúšťadla, ale Cu-prášok sa dodatočne pridával ako katalyzátor. Reakcia sa uskutočňovala rovnomerne, pričom sa získal požadovaný dimetyltioanizol C. Pomocou plynovej chromatografie nebolo možné identifikovať dimerizačný produkt A a B.

Príklad 22 (nie je predmetom vynálezu)

a) Porovnávací príklad

Pri reakcii 2-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)-3-metylanilínu s dimetyldisulfidom a *tert*-butylnitritom bez katalyzátora sa vytvorili vedľajšie produkty. Získala sa zmes A a B v pomere 2 : 1, podľa stanovenia percentuálnej plochy pomocou HPLC.



b) Spôsob podľa vynálezu

Reakcia sa uskutočňovala podobne ako pri spôsobe opísanom, pod a), ale v prítomnosti Cu-prášku. V tomto prípade sa vedľajší produkt A nedal detegovať.

Príklad 23 (nie je predmetom vynálezu)

Príprava 2,3-dimetyltioanizolu

a) 355 g (3,44 mol) *tert*-butylnitritu a 250 g medeného prášku (3,9 mol) sa najskôr predložilo do 1250 ml dimetyldisulfidu a po kvapkách sa pri teplote 50 až 52 °C pridával roztok 250 g (2,07 mol) 2,3-di-

metylanilínu v 1000 ml dimetyldisulfidu. Zmes sa následne miešala pri teplote 75 až 80 °C počas 1,5 hodín. Pri spracovaní sa zmes ochladila, prefiltrovala sa odsatím cez kremelinu a filtrát sa premyl s nasýteným vodným roztokom NaHCO₃. Pri prečistení produktu sa organická fáza oddelila destiláciou. Najskôr sa pri atmosférickom tlaku odstránil nadbytok dimetyldisulfidu. Regenerovalo sa 1446 g dimetyldisulfidu (čistota > 97% podľa plynovej chromatografie). Zvyšok sa potom podrobil frakčnej destilácii pri zníženom tlaku (0.1 mbar).
Výťažok: 261,3 g (83 %), čistota podľa plynovej chromatografie 97,5 %

b) 14,2 g (124 mmol) *tert*-butylnitrite a 2,5 g (40 mmol) medeného prášku sa najskôr predložilo v 50 ml dimetyldisulfidu a po kvapkách sa pri teplote 50 až 52 °C pridal roztok 10 g (81 mmol) 2,3-dimetylanilínu v 50 ml dimetyldisulfidu.

Zmes sa následne miešala pri teplote 75 až 80 °C počas 1,5 hodín. Podľa analýzy plynovou chromatografiou sa konvertovalo 100 % anilínu na požadovaný 2,3-dimetyltioanizol.

Príklad 24 (nie je predmetom vynálezu)

Príprava 2-metyl-6-nitrotioanizolu

226 g (1,97 mmol) *tert*-butylnitritu a 100 g medeného prášku sa najskôr predložilo v 300 ml dimetyldisulfidu a po kvapkách sa pri teplote 50 až 55 °C pridal roztok 200 g (1,32 mol) 2-metyl-6-nitroanilínu v 700 ml dimetyldisulfidu. Zmes sa potom miešala pri teplote 75 °C počas 8 hodín. Pri spracovaní sa pevná látka prefiltrovala odsatím a roztok sa zriedil s metylénchloridom a extrahoval sa so zriedenou kyselinou chlorovodíkovou. Organická fáza sa premyla s nasýteným vodným roztokom NaHCO₃, vysušila sa nad síranom sodným, prefiltrovala sa zahustila s použitím rotačnej odparky. Nadbytok dimetyldisulfidu sa odstránil s použitím olejovej vákuovej vývevy. Takto sa získalo 271 g (99 %) tmavočerveného oleja, ktorý podľa HPLC vykazoval čistotu 87 %.

Príklad 25 (nie je predmetom vynálezu)

Príprava 2-metyl-3,4-dimetyltiobrombenzénu

14,8 g (129 mmol) *tert*-butylnitritu a 20 g medeného prášku sa najskôr predložilo v 50 ml dimetyldisulfidu a po kvapkách sa pri teplote 50 až 55 °C pridal roztok 20 g (86 mol) 4-bróm-3-metyl-2-metyltioanilínu v 100 ml dimetyldisulfidu. Zmes sa potom miešala pri teplote 50 °C počas 4 hodín. Pri spracovaní sa pevná látka odfiltrovala odsatím a roztok sa zriedil s metylénchloridom a extrahoval sa so zriedenou kyselinou chlorovodíkovou. Organická fáza sa premyla s nasýteným vodným roztokom NaHCO₃, vysušila sa nad síranom sodným, prefiltrovala a zahustila s použitím rotačnej odparky. Nadbytok dimetyldisulfidu sa odstránil s použitím olejovej vákuovej vývevy.

Takto sa získalo 19,7 g tmavého oleja. Produkt sa ďalej môže prečistiť triturovaním v metyl-*tert*-butyl-étere.

Výťažok: 9,32 g (41 %), teplota topenia: 70 až 73 °C.

Príklad 26 (nie je predmetom vynálezu)

Príprava 2,3-dimetyl-4-metyltiobrombenzénu

603 g (5,85 mol) *tert*-butylnitritu a 375 g medeného prášku (5,9 mol) sa najskôr predložilo v 3000 ml dimetyldisulfidu a po kvapkách sa pri teplote 50 až 58 °C pridalo 761 g (3,75 mol) 4-bróm-2,3-dimetylanilínu. Zmes sa potom miešala pri teplote 75 až 80 °C počas 9 hodín. Na spracovanie sa zmes ochladila, zvyšok sa odfiltroval a filtrát sa premyl s nasýteným vodným roztokom NaHCO₃. Pri prečistení produktu sa organická fáza oddelila destiláciou. Najskôr sa nadbytok dimetyldisulfidu odstránil pri atmosférickom tlaku. Regenerovalo sa 1870 g dimetyldisulfidu (čistota > 97 % podľa plynovej chromatografie). Zvyšok sa potom podrobil frakčnej destilácii pri zníženom tlaku (0,1 mbar).

Výťažok: 523 g (60 %), čistota podľa plynovej chromatografie 99 %.

Príklad 27 (nie je predmetom vynálezu)

(Reakčný sled podľa schémy 4)

a) Príprava 2,3-dimetyltioanizolu

355 g (3,44 mol) *tert*-butylnitritu a 250 g medeného prášku (3,9 mol) sa najskôr nadávkovalo v 1250 ml dimetyldisulfidu a po kvapkách sa pri teplote 50 až 52 °C pridalo roztok 250 g (2,07 mol) 2,3-dimetylanilínu v 1000 ml dimetyldisulfidu. Zmes sa následne miešala pri teplote 75 až 80 °C počas 1,5 hodín. Pri spracovaní sa zmes ochladila, prefiltrovala odsatím cez kremelinu a filtrát sa premyl s nasýteným vodným roztokom NaHCO₃. Pri prečistení produktu sa organická fáza oddelila destiláciou. Najskôr sa odstránil nadbytok dimetyldisulfidu pri atmosférickom tlaku. Regenerovalo sa 1446 g dimetyldisulfidu (čistota > 97 % podľa plynovej chromatografie). Zvyšok sa potom podrobil frakčnej destilácii pri zníženom tlaku (0,1 mbar).

Výťažok: 261,3 g (83 %), čistota (podľa plynovej chromatografie) 97,5 %

b) Príprava 2,3-dimetyl-4-metyltiobrombenzénu

510 g (3,33 mol) 2,3-dimetyltioanizolu sa najskôr predložilo v 3 l ľadovej kyseliny octovej a potom sa po kvapkách pri laboratórnej teplote v priebehu troch hodín pridal roztok 592 g (7,4 mol) brómu v 1 l ľadovej kyseliny octovej. Reakcia je mierne exotermná. Reakčná zmes sa miešala pri laboratórnej teplote počas ďalších 3,5 hodín. Zrazenina sa potom odfiltrovala odsátím a filtrát sa zmiešal s 270 g octanu sodného a zahustil sa. Zvyšok sa vytrepal do 2 l dichlórmétanu a dvakrát sa premyl s 2 l roztoku hydrogenuhličitanu sodného a dvakrát s roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa vysušila nad síranom sodným a zahustila sa.

Výťažok: 615 g (79 %), čistota (podľa plynovej chromatografie) 99,2 %.

c) Príprava 2,3-dimetyl-4-metylsulfonylbrombenzénu

Pri teplote nanajvyš 100 °C (mierny reflux) sa 266 g (2,35 mol) 30 %-ného peroxidu vodíka po kvapkách v priebehu 45 minút pridalo k roztoku 182 g (0,78 mol) 2,3-dimetyl-4-metyltiobrombenzénu a 5,24 g hydrátu volframanu sodného v 1 l ľadovej kyseliny octovej. Reakčná zmes sa miešala pri laboratórnej teplote počas ďalších dvoch hodín. Pri spracovaní sa zmes vyliala na 7,8 l zmesi ľad-voda a miešala sa počas ďalších 30 minút. Biely zvyšok sa potom odfiltroval odsátím a trikrát sa premyl s vodou. Kryštály sa vysušili pri teplote 70 °C pri zníženom tlaku cez noc.

Výťažok: 195 g (94 %), čistota (podľa plynovej chromatografie) 100 %.

d) Príprava 3-bróm-2-metyl-6-metylsulfonylbenzaldoxímu

272,6 g etoxidu sodného (3,8 mol) sa rozpustilo v 0,4 l DMF a potom sa pri teplote od -20 do -15 °C pridal roztok 400 g 2,3-dimetyl-4-metyl-sulfonylbrombenzénu (1,52 mol) a 214,6 g (1,977 mol) n-butylnitritu v 0,8 l DMF. Následne sa pridalo ďalších 100 g etoxidu sodného. Reakčná zmes sa miešala pri teplote od -20 °C do -15 °C celkovo počas 5,5 hodín.

Reakčná zmes sa vyliala na 4 l zmesi ľad-voda a 0,4 l ľadovej kyseliny octovej a extrahovala sa celkovo so 4 l MtBE. MtBE fáza sa premyla s 1 l roztoku hydrogenuhličitanu sodného a dvakrát s vodou. Vodné fázy sa spojili. MtBE fáza sa zahustila s použitím rotačnej odparky a vysušila sa. Roztok sa zahustil a zvyšok sa vysušil s pomocou olejovej výevy.

Výťažok: 331 g (75 %) žltó-hnedých kryštálov, čistota (podľa HPLC) 96,6 %.

e) Príprava 3-(3-bróm-2-metyl-6-metylsulfonylfenyl)-4,5-dihydroizoxazolu

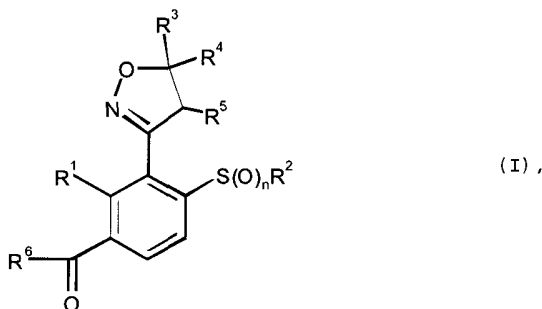
Pri teplote 60 °C sa malé množstvo N-chlórsukcínimidu pridalo k roztoku 50 g (171 mmol) 3-bróm-2-metyl-6-metylsulfonylbenzaldoxímu v 200 ml dimetyl-formamidu. Po naštartovaní reakcie sa nadávkovalo celkovo 23,3 g (171 mmol) N-chlórsukcínimidu pri teplote 40 až 50 °C. Reakčná zmes sa miešala počas ďalších 30 minút, pokým konverzia nebola úplná, ako sa stanovilo pomocou HPLC. Reakčná zmes sa potom vyliala na zmes ľad-voda a pevná látka sa odfiltrovala odsátím, premyla sa trikrát s vodou a dvakrát s n-pentánom. Chlorid kyseliny hydroxámovej sa použil vlhký a bez ďalšieho čistenia v nasledujúcej reakcii. Pevná látka sa rozpustila v 250 ml dichlórmétanu a do roztoku sa zavádzal etylén. Pri kontinuálnom zavádzaní etylénu sa po kvapkách pridalo 20,3 g (200 mmol) trietylaminu. Reakčná zmes sa miešala pri laboratórnej teplote počas približne 72 hodín, s opakovaným zavádzaním ešte ďalšieho množstva plynného etylénu.

Pri spracovaní sa reakčná zmes premyla trikrát s vodou a rozpúšťadlo sa odstripovalo. Takto sa získalo 49 g hnedastých kryštálov, ktoré podľa HPLC, obsahovali 90,6 % produktu. Produkt sa ďalej môže rekryštalizovať z 200 ml izopropanolu.

Výťažok: 31 g (57 %) bielych kryštálov, teplota topenia: 133 až 136 °C, čistota (podľa HPLC) 99,5 %.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob prípravy izoxazolov všeobecného vzorca (I)



kde substituenty majú definované významy

R^1 znamená vodík, C_1 - C_6 -alkyl,

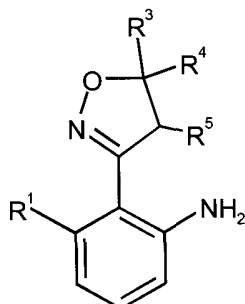
R^2 predstavuje C_1 - C_6 -alkyl,

R^3 , R^4 , R^5 znamenajú vodík, C_1 - C_6 -alkyl, alebo R^4 a R^5 spoločne tvoria väzbu,

5 R^6 predstavuje heterocyklický kruh,

n znamená 0, 1 alebo 2;

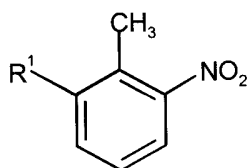
v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje prípravu medziproduktu vzorca (VI)



(VI) ,

10 kde R^1 , R^3 , R^4 a R^5 majú definované významy a ďalej zahrnuje jeden alebo viac z nasledujúcich spôsobových krokov:

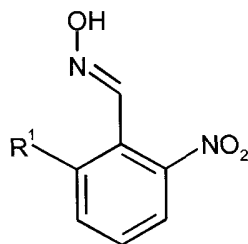
a) reakciu nitro-*o*-metylfenylovej zlúčeniny vzorca (II)



(II) ,

15

v ktorom zvyšok R^1 má definovaný význam, s organickým nitritom R -ONO v prítomnosti zásady, za vzniku oxímu vzorca (III)



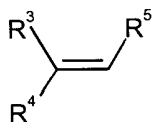
(III) ,

20

v ktorom zvyšok R^1 je definovaný;

b) cyklizáciu oxímu vzorca (III) s alkénom vzorca (IV)

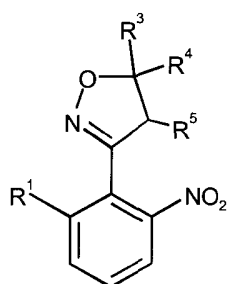
25



(IV) ,

v ktorom R^3 až R^5 majú významy definované v nároku 1, v prítomnosti zásady za vzniku 4,5-dihydroizo-

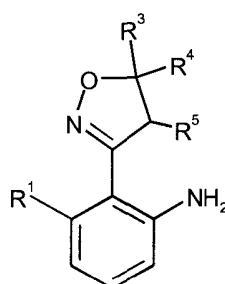
30 xazolu vzorca (V)



(V) ,

v ktorom R¹ a R³ až R⁵ majú významy definované v nároku 1;

- 5 c) redukcii nitroskupiny v prítomnosti katalyzátora za vzniku anilínu vzorca (VI)

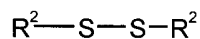


(VI) ,

v ktorom R¹ a R³ až R⁵ majú významy definované v nároku 1;

10

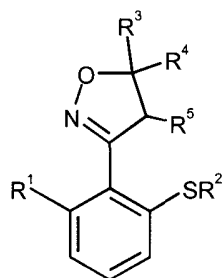
- d) reakciu anilínu vzorca (VI) s dialkyldisulfidom vzorca (VII)



(VII) ,

15

- v prítomnosti organického nitritu a prípadne katalyzátora za vzniku tioéteru vzorca (VIII)

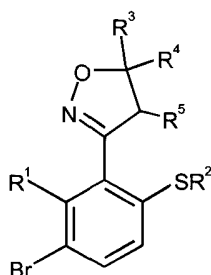


(VIII) ,

v ktorom R¹ až R⁵ majú významy definované v nároku 1;

20

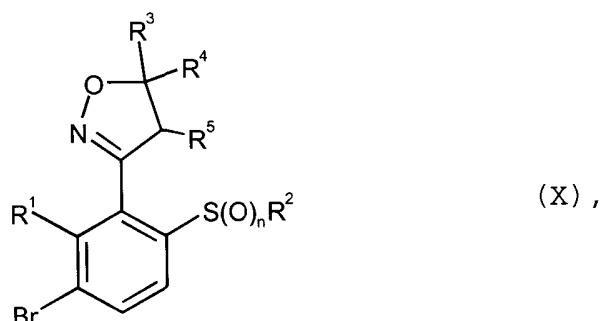
- e) brómovanie tioéteru vzorca (VIII) s bromačným činidlom za vzniku brómtioéteru vzorca (IX)



(IX) ,

v ktorom R^1 až R^5 majú významy definované v nároku 1;

f) oxidáciu brómtioéteru vzorca (IX) s oxidačným činidlom za vzniku izoxazolov vzorca (X)



kde n znamená čísla 1 alebo 2,

g) karboxyláciu izoxazolu vzorca (X) v prítomnosti zlúčeniny R^6 -OH (XI) a oxidu uhoľnatého a katalyzátora za vzniku zlúčenín vzorca (I).

2. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že karboxylácia v spôsobovom kroku g) sa uskutočňuje v prítomnosti oxidu uhoľnatého, paládiového katalyzátora, prípadne najmenej jedného molárneho ekvivalentu draselnej soli a prípadne najmenej jedného molárneho ekvivalentu terciárneho amínu vzorca (XIII)



v ktorom jeden zo zvyškov R^a môže znamenať fenyl alebo naftyl a ďalšie zvyšky R^a predstavujú C_1 - C_6 -alkyl, pri teplote 100 až 140 °C a pri tlaku 1 až 40 kg/cm².

3. Spôsob podľa nároku 2, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že reakcia sa uskutočňuje pri tlaku 5 až 8 kg/cm².

4. Spôsob podľa nároku 2 alebo 3, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že reakcia sa uskutočňuje pri teplote 110 až 130 °C.

5. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 2 až 4, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že použitým katalyzátorom je paladnatá soľ.

6. Spôsob podľa nároku 5, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že použitým katalyzátorom je chlorid bis(trifenyľfosfán)paladnatý.

7. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 2 až 4, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že použitým katalyzátorom je tetrakis(trifenyľfosfán)paládium.

8. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 2 až 7, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že použitou draselnou soľou je uhličitan draselný a prídavne sa použije amín vzorca (XIII) ($N(R^a)_3$).

9. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zlúčenina vzorca (XI) a zlúčenina vzorca (X) sa použijú v molárnom pomere od 1 do 2.

10. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že heterocyklickou zlúčeninou vzorca (XI), použitou v spôsobovom kroku g), je pyrazolový derivát vzorca (XI.a)



v ktorom R^7 znamená C_1 - C_6 -alkyl a M predstavuje vodík alebo atóm alkalického kovu.

11. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 10, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že substituenty majú definované významy

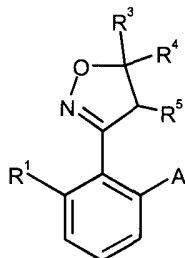
R^1 znamená C_1 - C_4 -alkyl;

R^2 predstavuje C_1 - C_4 -alkyl;

R^3, R^4, R^5 znamenajú vodík alebo C_1 - C_4 -alkyl;

R^6 predstavuje pyrazol-4-yl, ktorý môže byť substituovaný alkylovými skupinami a/alebo hydroxylovou skupinou.

12. Zlúčenina vzorca (XII)



(XII),

5

kde zvyšky majú definované významy

A znamená nitroskupinu, aminoskupinu alebo skupinu $S-R^2$;

pričom A neznamená nitroskupinu, ak R^4 a R^5 spolu tvoria väzbu a R^3 je vodík; a pričom R^1 je vodík, ak

10 A je $-S-R^2$;

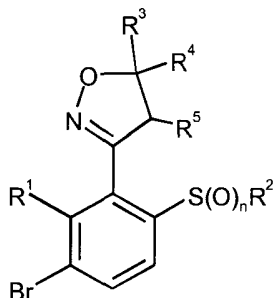
R^1 predstavuje vodík, C_1 - C_6 -alkyl;

R^2 znamená C_1 - C_6 -alkyl;

R^3 , R^4 , R^5 predstavujú vodík, C_1 - C_6 -alkyl, alebo R^4 a R^5 spolu tvoria väzbu.

13. Zlúčenina vzorca (X)

15



(X),

kde zvyšky majú definovaný význam

R^1 znamená vodík, C_1 - C_6 -alkyl;

20 R^2 predstavuje C_1 - C_6 -alkyl;

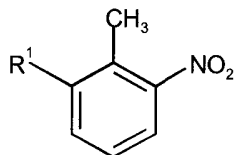
R^3 , R^4 , R^5 znamenajú vodík, C_1 - C_6 -alkyl, alebo R^4 a R^5 spolu tvoria väzbu;

n predstavuje číslo 0, 1 alebo 2.

14. Spôsob prípravy zlúčenín podľa nároku 13, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje jeden alebo viac z nasledujúcich spôsobových krokov:

25

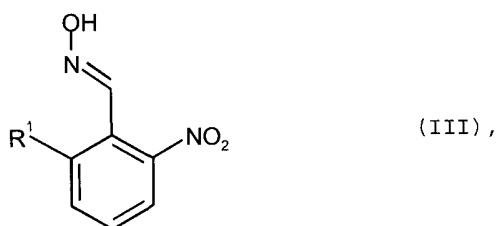
a) reakciu nitro-*o*-metylfenylvej zlúčeniny vzorca (II)



(II),

30

v ktorom zvyšok R^1 má definovaný význam, s organickým nitritom $R-ONO$ v prítomnosti zásady, za vzniku oxímu vzorca (III)

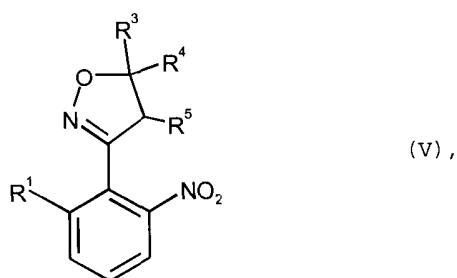


v ktorom zvyšok R^1 je definovaný;

- 5 b) cyklizáciu oxímu vzorca (III) s alkénom vzorca (IV)

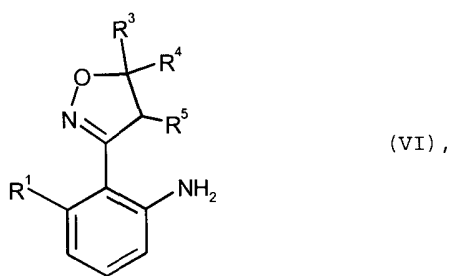


- 10 v ktorom R^3 až R^5 majú významy definované v nároku 1, v prítomnosti zásady za vzniku 4,5-dihydroizoxazolu vzorca (V)



v ktorom R^1 a R^3 až R^5 majú významy definované v nároku 1;

- 15 c) redukciu nitroskupiny v prítomnosti katalyzátora za vzniku anilínu vzorca (VI)

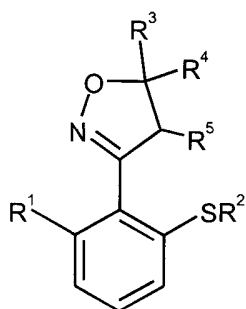


- 20 v ktorom R^1 a R^3 až R^5 majú významy definované v nároku 1;

- d) reakciu anilínu vzorca (VI) s dialkyldisulfidom vzorca (VII)



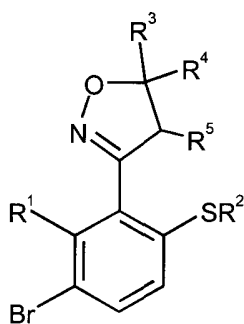
- 25 v prítomnosti organického nitritu a prípadne katalyzátora za vzniku tioéteru vzorca (VIII)



(VIII) ,

v ktorom R^1 až R^5 majú významy definované v nároku 1;

- 5 e) brómovanie tioéteru vzorca (VIII) s bromačným činidlom za vzniku brómtioéteru vzorca (IX)



(IX) ,

v ktorom R^1 až R^5 majú významy definované v nároku 1;

10

- f) oxidáciu brómtioéteru vzorca (IX) s oxidačným činidlom za vzniku izoxazolov vzorca (X) uvedených v nároku 1.

15

Koniec dokumentu
