



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

208676

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 24 09 79
(21) (PV 6454-79)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 239/72
C 07 D 265/14

(40) Zveřejněno 31 12 80

(45) Vydáno 15 03 84

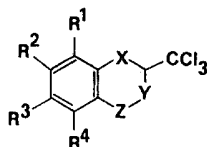
(72) Autor vynálezu BOYLE FRANCIS THOMAS a TAYLOR MICHAEL ARTHUR, CONGLETON (VELKÁ
BRITÁNIE)
(73) Majitel patentu IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, LONDÝN (VELKÁ BRITÁNIE)

(54) Způsob výroby heterocyklických trichlormethylderivátů

Vynález popisuje způsob výroby heterocyklických trichlormethylderivátů modifikujících bachorový metabolismus u domácích přežvýkavců tak, že se snižuje produkce methanu a zvyšuje podíl kyseliny propionové v bachorové šťávě, na úkor kyseliny octové.

Je známo, že různé organické sloučeniny obsahující trichlormethylovou skupinu, jsou účinné co do snižování produkce methanu během fermentace potravy v bachoru. Tak například je známo, že chloral, adukty chloralu se škrobem, celulórou a melasou, trichloracetamid a různé trichlormethylestery nižších mastných kyselin jako kyseliny adipové, vesměs mají po aplikaci přežvýkavcům příznivý účinek na bachorový metabolismus. V poslední době bylo zjištěno, že řada trichlormethylsubstituovaných benzo[1,3]dioxinových derivátů je mnohem účinnější než dříve známé jednoduché trichlormethylderiváty. Vynález představuje další pokrok v oblasti benzo[1,3]dioxinů.

V souhlase s tím je předmětem vynálezu způsob výroby heterocyklických trichlormethylderivátů obecného vzorce I



(I)

ve kterém

buď X znamená atom kyslíku, Y představuje zbytek vzorce $-NR^5-$, kde R^5 znamená atom vodíku, alkylovou nebo alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo fenyllovou

208676

- skupinu, popřípadě substituovanou alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující atomy halogenů, nitroskupiny a alkylové, alkoxylové a halogenalkylové skupiny obsahující vždy 1 až 4 atomy uhlíku, a Z představuje karbonylovou skupinu,
- nebo X znamená zbytek vzorce $-NR^6-$, kde R^6 představuje atom vodíku, alkylovou či alkanoylovou skupinu obsahující vždy 1 až 4 atomy uhlíku, nebo fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou způsobem uvedeným výše pro symbol R^5 , Y znamená shora definovaný zbytek $-NR^5-$ a Z představuje karbonylovou skupinu,
- nebo X znamená zbytek vzorce $-NR^6-$, definovaný výše, Y představuje atom kyslíku a Z znamená methylenovou skupinu, popřípadě substituovanou karboxylovou či karbamoylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou se 2 až 5 atomy uhlíku nebo N-fenylkarbamoylovou skupinou, která je popřípadě substituovaná atomy halogenů, nitroskupinami nebo alkylovými, alkoxylovými či halogenalkylovými skupinami obsahujícími vždy 1 až 4 atomy uhlíku, a
- každý ze symbolů R^1 , R^2 , R^3 a R^4 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená atom vodíku nebo halogenu, kyanoskupinu, formylovou skupinu, hydroxyskupinu, hydroxyimino-methylovou skupinu, nitroskupinu, sulfoskupinu, karboxylovou skupinu nebo její sůl s alkalickým kovem, kovem alkalické zeminy či amonnou sůl, nebo znamená zbytek vzorce R^7 , OR^7 , $O.CH_2R^{10}$, $CO.OR^7$, $O.COR^7$, $O.COR^{10}$, $CO.NR^8R^9$, $NH.SO_2R^{10}$, NR^8R^9 , NR^8COR^9 , $NH.CH_2R^{10}$, $SO_2.NR^8R^9$ nebo $SO_2.OR^7$, v nichž
- R^7 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
- každý ze symbolů R^8 a R^9 , které mohou být stejné nebo rozdílné, představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a
- R^{10} znamená fenylový zbytek, popřípadě substituovaný způsobem uvedeným výše pro R^5 ,
- s výjimkou těch sloučenin, v nichž
- Z představuje karbonylovou skupinu a
- buď X znamená atom kyslíku nebo iminoskupinu, Y představuje iminoskupinu a R^1 , R^2 , R^3 a R^4 znamenají atomy vodíku,
- nebo X znamená atom kyslíku, Y představuje iminoskupinu a buď R^2 a R^4 představují atomy chloru a R^1 a R^3 atomy vodíku nebo R^3 znamená acetamidoskupinu a R^1 , R^2 a R^4 atomy vodíku,
- nebo X znamená atom kyslíku, Y představuje acetylminoskupinu, R^3 znamená acetamidoskupinu a R^1 , R^2 a R^4 představují atomy vodíku.

Vhodnými atomy halogenů ve významu symbolů R^1 , R^2 , R^3 a R^4 nebo vhodnými halogenovými substituenty fenylového zbytku ve významu symbolu R^5 , R^6 nebo R^{10} jsou například atomy chloru, bromu nebo jodu.

Vhodnými zbytky ve významu symbolů R^1 , R^2 , R^3 a R^4 , pokud tyto symboly představují zbytek R^7 , nebo vhodnými alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku ve významu symbolu R^5 nebo R^6 , nebo vhodnými alkylovými substituenty s 1 až 4 atomy uhlíku ve významu symbolu R^5 , R^6 nebo R^{10} , pokud některý z těchto symbolů představuje fenylový zbytek substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo vhodným alkylovým substituentem s 1 až 4 atomy uhlíku na fenylovém kruhu symbolu Z, pokud tento symbol představuje N-fenylkarbamoyl-substituovanou methylenovou skupinu, je skupina methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, isobutylová, sek.butylová nebo terc.butylová.

Vhodnými zbytky ve významu symbolů R^1 , R^2 , R^3 a R^4 , pokud tyto symboly představují zbytek OR^7 , nebo vhodnými alkoxylovými substituenty s 1 až 4 atomy uhlíku ve významu symbolů R^5 , R^6 a R^{10} , pokud některý z těchto symbolů představuje fenylový zbytek substituovaný alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo vhodným alkoxylovým substituentem s 1 až 4 atomy uhlíku na fenylovém kruhu symbolu Z, pokud tento symbol představuje N-fenylkarbamoyl-substituovanou methylenovou skupinu, je skupina methoxylová, ethoxylová, propoxylová, isopropoxylová, butoxylová, isobutoxylová, sek. butoxylová nebo terc. butoxylová.

Vhodným zbytkem ve významu symbolů R^1 , R^2 , R^3 a R^4 , pokud tyto symboly představují zbytek $CO.OR^7$, nebo alkoxykarbonylovým substituentem se 2 až 5 atomy uhlíku v symbolu Z, pokud tento symbol představuje alkoxykarbonylsubstituovanou methylenovou skupinu, je skupina methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová, propoxykarbonylová, isopropoxykarbonylová, butoxykarbonylová, isobutoxykarbonylová, sek. butoxykarbonylová nebo terc. butoxykarbonylová.

Vhodným zbytkem $O.COR^7$ ve významu symbolu R^1 , R^2 , R^3 nebo R^4 je například acetoxyskupina, propionyloxyskupina, butyryloxyskupina nebo isobutyryloxyskupina.

Vhodným zbytkem $O.CH_2R^{10}$ ve významu symbolu R^1 , R^2 , R^3 nebo R^4 je například benzyloxyskupina, chlorbenzyloxyskupina nebo methylbenzyloxyskupina.

Vhodným zbytkem $O.COR^{10}$ ve významu symbolu R^1 , R^2 , R^3 nebo R^4 je například benzoyloxyskupina, chlorbenzoyloxyskupina nebo methylbenzoyloxyskupina.

Vhodným halogenalkylovým substituentem s 1 až 4 atomy uhlíku v libovolném ze symbolů R^5 , R^6 a R^{10} , pokud tento symbol představuje halogenalkylsubstituovaný fenylový zbytek, nebo na fenylovém kruhu symbolu Z, pokud tento symbol představuje N-fenylkarbamoylsubstituovanou methylenovou skupinu, je například trichlormethylová skupina, trifluormethylová skupina, 2,2,2-trichlorethylová skupina, 3,3,3-trichlorpropylová skupina nebo 2,2,3,3,3-pentachlorpropylová skupina.

Vhodným alkanoylovým zbytkem s 1 až 4 atomy uhlíku ve významu symbolu R^5 nebo R^6 je formylová, acetylová, propionyllová, butyrylová nebo isobutyrylová skupina.

Vhodným zbytkem $CO.NR^8R^9$ ve významu symbolů R^1 , R^2 , R^3 a R^4 je například karbamoylová skupina, methylkarbamoylová skupina, dimethylkarbamoylová skupina, ethylkarbamoylová skupina, diethylkarbamoylová skupina, propylkarbamoylová skupina, dipropylkarbamoylová skupina, isopropylkarbamoylová skupina, butylkarbamoylová skupina, isobutylkarbamoylová skupina, sek. butylkarbamoylová skupina, terc. butylkarbamoylová skupina nebo ethylmethylkarbamoylová skupina.

Vhodným zbytkem NR^8R^9 ve významu symbolů R^1 , R^2 , R^3 a R^4 je například aminoskupina, methylaminoskupina, dimethylaminoskupina, ethylaminoskupina, diethylaminoskupina, propylaminoskupina, dipropylaminoskupina, isopropylaminoskupina, butylaminoskupina, isobutylaminoskupina, sek. butylaminoskupina, terc. butylaminoskupina nebo ethylmethylaminoskupina.

Vhodným zbytkem $NR^8.COR^9$ ve významu symbolů R^1 , R^2 , R^3 a R^4 je například acetamidoskupina, N-methylacetamidoskupina, N-ethylacetamidoskupina, N-propylacetamidoskupina, N-isopropylacetamidoskupina, N-butylacetamidoskupina, propionamidoskupina, N-methylpropionamidoskupina, N-ethylpropionamidoskupina, butyramidoskupina, N-methylbutyramidoskupina, N-ethylbutyramidoskupina, 2-methylpropionamidoskupina nebo N 2-dimethylpropionamidoskupina.

Vhodným zbytkem $SO_2.NR^8R^9$ ve významu symbolů R^1 , R^2 , R^3 a R^4 je například sulfamoylová skupina, methylsulfamoylová skupina, dimethylsulfamoylová skupina, ethylsulfamoylová skupina, diethylsulfamoylová skupina, propylsulfamoylová skupina, dipropylsulfamoylová skupina, isopropylsulfamoylová skupina, butylsulfamoylová skupina, isobutylsulfamoylová skupina, sek. butylsulfamoylová skupina, terc. butylsulfamoylová skupina nebo ethylmethylsulfamoylová skupina.

Vhodným zbytkem $SO_2.OR^7$ ve významu symbolů R^1 , R^2 , R^3 a R^4 je methoxysulfonylová skupina, ethoxysulfonylová skupina, propoxysulfonylová skupina, isopropoxysulfonylová skupina, butoxysulfonylová skupina, isobutoxysulfonylová skupina, sek. butoxysulfonylová skupina nebo terc. butoxysulfonylová skupina.

Zvlášť cennými sloučeninami vyrobenými způsobem podle vynálezu jsou

3,4-dihydro-6-hydroxy-2-trichlormethyl-2H-benzo [e] - [1,3]-oxazin-4-on,
3,4-dihydro-4-oxo-2-trichlormethyl-2H-benzo [e] - [1,3]oxazin-6-karboxylová kyselina,
6-acetoxy-3,4-dihydro-2-trichlormethyl-2H-benzo [e] - [1,3]oxazin-4-on,
6-acetoxy-1,2-dihydro-2-trichlormethyl-4H-benzo [d] - [1,3]oxazin,
1,2-dihydro-2-trichlormethyl-4H-benzo [d] - [1,3]oxazin-4-karboxylová kyselina a
ethyl-1,2-dihydro-2-trichlormethyl-4H-benzo [d] - [1,3]oxazin-4-karboxylát.

Jak již bylo uvedeno výše, je předmětem vynálezu způsob výroby heterocyklických trichlormethylderivátů shora uvedeného obecného vzorce I, který se vyznačuje tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y a Z mají shora uvedený význam

nechá reagovat s chloraem, popřípadě v přítomnosti rozpouštědla, a buď současně nebo následně s kyselinou, načež se popřípadě přítomné zbytky ve významu symbolů R^1 , R^2 , R^3 a R^4 , a R^5 a R^6 , pokud jsou přítomné ve skupinách ve významu symbolů X nebo Y, běžně používaným způsobem nebo způsobem známým z literatury převedou na jiné substituenty spadající do shora uvedené definice těchto symbolů.

Vhodnou kyselinou použitelnou při shora popsaném postupu je například kyselina sírová nebo kyselina chlorovodíková.

Pokud se při shora popsaném způsobu používá rozpouštědlo, dává se přednost bis(2-methoxyethyl)etheru (dimethyletheru diethylenglykolu čili diglymu). Jiná rozpouštědla vedou k částečným ztrátám chloru z trichlormethylové skupiny produktu.

Jako příklady případných transformací primárních produktů vzniklých při shora popsaném postupu se uvádějí:

a) alkylace hydroxysubstituovaného produktu za vzniku alkoxysubstituovaného produktu, alkylace karbamoylsubstituovaného produktu za vzniku mono- nebo di-N-alkylkarbamoylsubstituovaného produktu, alkylace alkanoylaminosubstituovaného produktu za vzniku N-alkyl-alkanoylaminosubstituovaného produktu, alkylace sulfamoylsubstituovaného produktu za vzniku mono- nebo di-N-alkylsulfamoylsubstituovaného produktu nebo alkylace produktu obsahujícího v kruhu skupinu NH za vzniku produktu obsahujícího v kruhu skupinu N-alkyl;

b) alkanoylace hydroxysubstituovaného produktu za vzniku alkanoyloxysubstituovaného produktu, alkanoylace aminosubstituovaného produktu za vzniku alkanoylaminosubstituovaného produktu nebo alkanoylace produktu obsahujícího v kruhu skupinu NH za vzniku produktu obsahujícího v kruhu skupinu N-alkanoyl;

c) esterifikace karboxysubstituovaného produktu za vzniku alkoxykarbonylsubstituovaného produktu nebo esterifikace sulfosubstituovaného produktu za vzniku alkoxy-sulfonylsubstituovaného produktu;

d) aminace karboxysubstituovaného nebo alkoxykarbonylsubstituovaného produktu za vzniku karbamoyl- nebo mono- či di-N-alkylkarbamoylsubstituovaného produktu, nebo aminace sulfosubstituovaného nebo alkoxy-sulfonylsubstituovaného produktu za vzniku sulfamoyl- nebo mono- či di-N-alkylsulfamoylsubstituovaného produktu;

- e) hydrolýza alkanoyloxysubstituovaného produktu za vzniku hydroxysubstituovaného produktu, hydrolýza kyano-, alkoxykarbonyl-, karbamoyl- nebo mono- či di-N-alkylkarbamoyl-substituovaného produktu za vzniku karboxysubstituovaného produktu, nebo hydrolýza alkoxy-sulfonyl-, sulfamoyl-, popřípadě mono- nebo di-N-alkylsulfamoylsubstituovaného produktu za vzniku sulfosubstituovaného produktu;
- f) dealkylace alkoxysubstituovaného produktu za vzniku hydroxysubstituovaného produktu;
- g) redukce nitrosubstituovaného produktu za vzniku aminosubstituovaného produktu nebo redukce benzyldenaminosubstituovaného produktu za vzniku benzylaminosubstituovaného produktu;
- h) oximinace formylsubstituovaného produktu za vzniku hydroxyiminomethylsubstituovaného produktu;
- i) sulfonace produktu nesubstituovaného v aromatickém kruhu za vzniku sulfosubstituovaného produktu.

Jak již bylo uvedeno výše, snižují heterocyklické trichlormethylderiváty shora uvedeného obecného vzorce I produkci methanu a zvyšují podíl propionové kyseliny v bachorové štávě přežvýkavců a jsou proto cenné pro efektivnější chov domácích přežvýkavců.

Heterocyklické trichlormethylderiváty vyrobené způsobem podle vynálezu je možno používat k snižování produkce methanu v bachoru přežvýkavců nebo/a zvyšování podílu propionové kyseliny v bachorové štávě domácích přežvýkavců, což se provádí tak, že se zvířatům orálně podá heterocyklický trichlormethylderivát shora uvedeného obecného vzorce I, v němž R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y a Z mají shora uvedený význam.

V souhlase s tím se sloučenina obecného vzorce I podává zvířatům s výhodou orálně jako doplněk jejich normální potravy, tj. ve směsi s běžným pevným krmivem, v lisovaném krmivu nebo v solných lizech, rozpuštěná v napájecí vodě nebo, v případě mladých zvířat, jako odstavených jehňat nebo telat, rozpuštěná v plnotučném nebo odstředěném mléce. Sloučenina obecného vzorce I se vpravuje do krmiva, lisovaného krmiva, solných lizů, napájecí vody, plnotučného nebo odstředěného mléka v takovém množství, aby každé ošetřované zvíře denně pozřelo 0,1 až 30 mg sloučeniny obecného vzorce I na kilogram tělesné hmotnosti, s výhodou od 0,1 do 10 mg/kg.

Sloučeninu obecného vzorce I je možno alternativně orálně aplikovat zvířatům ve formě intraruminálních pelet nebo bolusů s pomalým uvolňováním účinné látky, takže zvíře dostane obdobnou denní dávku sloučeniny obecného vzorce I.

Zvířata mohou dostávat sloučeniny obecného vzorce I v průběhu prakticky celého růstového období nebo pouze po část tohoto růstového období, například v počáteční fázi růstového období nebo/a určitou dobu před porážkou. Při aplikaci sloučenin obecného vzorce I v optimálních dávkách vedoucích k inhibici produkce methanu nebyly pozorovány žádné toxické účinky.

Pokud se sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce používají ke shora uvedeným účelům, vpravují se účelně na prostředky obsahující heterocyklický trichlormethylderivát obecného vzorce I, ve kterém R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y a Z mají shora uvedený význam, spolu s pevným nebo kapalným poživatelým, netoxickým ředidlem nebo nosičem.

Vhodným kapalným ředidlem nebo nosičem je například pitná voda, plnotučné nebo odstředěné mléko.

Vhodným pevným poživatelým, netoxickým ředidlem nebo nosičem může být například běžné nutričně vyvážené krmivo pro přežvýkavce, například typické krmivo pro hovězí dobytek nebo ovce sestávající například z obilních produktů, jako z ječného šrotu, kukuřičného šrotu nebo pšeničných produktů, z produktů připravovaných z ořechů a semen, jako jsou dekortikované pokrutiny z podzemnice olejné nebo z bavlníkových semen, nebo extrahované pokrutiny z bavlníkových semen, spolu s malým množstvím například mletého peří, mletých mořských řas, kostní drtě, kostní moučky, křídý, soli, močoviny, melasy, vitamínů a stopových minerálních látek, nebo jím může být inertní pevné ředidlo nebo nosič bez nutriční hodnoty, jako například kaolin, mastek, uhlíkatý vápenatý, valchařská hlínka, attapulgit, mleté lastury ústřic nebo mletý vápenec, nebo jím dále může být škrob nebo laktóza.

Popisovaný prostředek může být ve formě doplněného krmiva pro přímé krmení zvířat, v kterémžto případě obsahuje 3 až 3 000 ppm sloučeniny obecného vzorce I ve směsi s běžným krmivem pro přežvýkavce, nebo může být ve formě koncentrovaného doplnku krmiva (premixu) určeného k ředění běžným krmivem pro přežvýkavce za vzniku doplněného krmiva vhodného pro přímé skrmování, kterýžto koncentrovaný doplněk krmiva obsahuje od 0,3 % (hmotnost/hmotnost) do 50 % (hmotnost/hmotnost) sloučeniny obecného vzorce I ve směsi buď s běžným, nutričně vyváženým krmivem pro přežvýkavce, inertním pevným ředidlem nemajícím nutriční hodnotu, například mletým vápencem nebo škrobem či laktózou.

Popisované prostředky je možno vyrábět postupem, který spočívá v rovnoměrném promísení heterocyklického trichlormethylderivátu obecného vzorce I s pevným poživatelým, netoxickým ředidlem či nosičem.

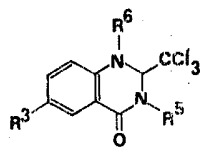
Sloučenina obecného vzorce I se s výhodou ředí ředidlem nebo nosičem postupně, ve dvou nebo několika po sobě následujících stupních, aby se docílilo stejnoměrného promísení.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

P ř í k l a d 1

63,5 g anthranilamid-hydrochloridu se spolu s 650 ml bezvodého chloralu 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Výsledný roztok se odpaří k suchu a zbytek se trituruje se 700 ml toluenu, čímž se získá žlutý produkt obsahující 1 mol chloralu. Tento chloral se odstraní patnáctiminutovým varem produktu ve dvou litrech methanolu, ochlazením roztoku a filtrací. Filtrát se zahustí na poloviční objem a nechá se vychladnout. Získá se 1,2-dihydro-2-trichlormethylchinazolin-4-on o teplotě tání 201 až 202 °C.

Opakováním shora popsaného postupu za použití vždy příslušně substituovaného anhranilamidu, jako výchozího materiálu se získají následující produkty:



R ³	R ⁵	R ⁶	teplota tání (°C)
H	H	CH ₃	192 až 194
H	CH ₃	H	158 až 160
H	CH ₃	CH ₃	188 až 190
Cl	H	H	224 až 225

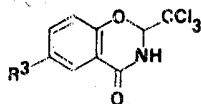
P ř í k l a d 2

6,5 g 5-nitroanthranilamidu se spolu s 65 ml bezvodého chloralu míchá při teplotě místnosti tak dlouho, až podle chromatografie na tenké vrstvě neobsahuje reakční směs již žádný 5-nitroanthranilamid (6 dnů). Nadbytek chloralu se oddestiluje a sirupovitý zbytek se 10 minut zahřívá na parní lázni se 125 ml koncentrované kyseliny sírové. Výsledná směs se ochladí, vylije se do 1 kg vody s ledem, vysrážený pevný produkt se odfiltruje, promyje se třikrát vždy 200 ml vody a krystaluje se z 450 ml ethanolu. Získá se 1,2-dihydro-6-nitro-2-trichlormethylchinazolin-4-on o teplotě tání 278 až 280 °C.

P ř í k l a d 3

40,0 g salicylamidu se spolu se 400 ml bezvodého chloralu 3 hodiny zahřívá na parní lázni, pak se reakční směs ochladí a nadbytek chloralu se odpaří za sníženého tlaku. Sirupovitý zbytek se smísí s 500 ml koncentrované kyseliny sírové, směs se 1 hodinu zahřívá na parní lázni, pak se ochladí a vylije se na 3 kg drceného ledu. Vysrážený pevný produkt se odfiltruje, trituruje se s 300 ml diethyletheru, odfiltruje se, důkladně se promyje vodou a po vysušení se krystaluje ze 400 ml ethanolu. Získá se 3,4-dihydro-2-trichlormethyl-2H-benzo[e]-[1,3]oxazin-4-on o teplotě tání 175 až 177 °C.

Shora popsany postup se opakuje s tím, že se jako výchozí materiál použije vždy příslušně substituovaný salicylamid. Získají se následující sloučeniny:



R ³	teplota tání (°C)
Br	218 až 220
HO	238 až 240 (rozklad)
CH ₃	199 až 200
NO ₂	201 až 203
COOH	301 až 303 (rozklad)

P ř í k l a d 4

K suspenzi 2,5 g 3,4-dihydro-6-hydroxy-2-trichlormethyl-2H-benzo[e]-[1,3]-oxazin-4-onu (připraven postupem popsány v příkladu 3) ve 125 ml ethanolu se za míchání přidá 32 ml 0,36M roztoku hydroxidu sodného v ethanolu, výsledná směs se 30 minut míchá, pak se k ní přidá 1,5 ml jodmethanu a roztok se 1 hodinu zahřívá na parní lázni. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí ve směsi 100 ml diethyletheru a 50 ml 1N roztoku hydroxidu sodného. Etherická vrstva se oddělí, vodná vrstva se znovu extrahuje 100 ml etheru, etherické extrakty se spojí a vysuší se. Rozpouštědlo se odpaří, lepidlý zbytek se 15 minut míchá se 100 ml petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C), pak se odfiltruje a promyje se dalším petroletherem. Získá se 3,4-dihydro-6-methoxy-2-trichlormethyl-2H-benzo[e]-[1,3]-oxazin-4-on o teplotě tání 162 až 165 °C.

Shora popsany postup se opakuje s tím, že se namísto jodmethanu použije benzylbromid, resp. n-butylyodid. Získají se

a) 6-benzyloxy-3,4-dihydro-2-trichlormethyl-2H-benzo[e]-[1,3]-oxazin-4-on o teplotě tání 228 až 230 °C a

b) 6-butyloxy-3,4-dihydro-2-trichlormethyl-2H-benzo[e]-[1,3]-oxazin-4-on o teplotě tání 140 až 141 °C.

Petroletherický filtrát a promývací kapaliny z výše popsaného postupu se spojí, rozpouštědlo se odpaří a zbytek se trituruje s cyklohexanem. Získá se 2,3-dihydro-6-methoxy-3-methyl-2-trichlormethyl-2H-benzo[e]-[1,3]-oxazin-4-on o teplotě tání 107 až 110 °C.

P ř í k l a d 5

5,0 g 3,4-dihydro-6-hydroxy-2-trichlormethyl-2H-benzo[e]-[1,3]-oxazin-4-onu (připraven postupem popsaným v příkladu 3) se spolu s 250 ml acetanhydridu 40 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se reakční směs zfiltruje a pevný produkt se promyje nejprve acetanhydridem a potom diethyletherem. Získá se 6-acetoxy-3,4-dihydro-2-trichlormethyl-2H-benzo[e]-[1,3]-oxazin-4-on o teplotě tání 201 až 203 °C.

Shora popsaný postup se opakuje s tím, že se namísto acetanhydridu použije anhydrid kyseliny propionové, resp. p-chlorbenzoylchlorid. Získají se následující sloučeniny:

a) 3,4-dihydro-6-propionyloxy-2-trichlormethyl-2H-benzo[e]-[1,3]-oxazin-4-on o teplotě tání 183 až 185 °C a

b) 6-p-chlorbenzoyloxy-3,4-dihydro-2-trichlormethyl-2H-benzo[e]-[1,3]-oxazin-4-on o teplotě tání 220 až 222 °C.

P ř í k l a d 6

10,0 g 3,4-dihydro-6-hydroxy-2-trichlormethyl-2H-benzo[e]-[1,3]-oxazin-4-onu (připraven postupem popsaným v příkladu 3) se spolu s 200 ml acetanhydridu 2 hodiny míchá na parní lázni. Reakční směs se ochladí, vylije se do 1 litru vody, 3 hodiny se míchá a pak se zfiltruje. Pevný produkt se důkladně promyje vodou a po vysušení poskytne 6-acetoxy-3-acetyl-3,4-dihydro-2-trichlormethyl-2H-benzo[e]-[1,3]-oxazin-4-on o teplotě tání 138 až 140 °C.

Shora popsaný postup se opakuje s tím, že se namísto acetanhydridu použije anhydrid kyseliny propionové. Získá se 3,4-dihydro-3-propionyl-6-propionyloxy-2-trichlormethyl-2H-benzo[e]-[1,3]-oxazin-4-on o teplotě tání 92 až 94 °C.

P ř í k l a d 7

4,0 g 3,4-dihydro-2-trichlormethyl-2H-benzo[e]-[1,3]-oxazin-4-onu (připraven postupem popsaným v příkladu 3) se spolu s 40 ml acetanhydridu 10 hodin míchá za zahřívání na parní lázni. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, vylije se do 400 ml vody, 3 hodiny se míchá, načež se vyloučený olejovitý materiál extrahuje diethyletherem. Extrakt se vysuší, rozpouštědlo se odpaří a olejovitý odparek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití 10 % (objem/objem) ethylacetátu v toluenu jako elučního činidla. Odebírají se frakce o objemu 25 ml. Frakce č. 1 až 7 se spojí a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá olejovitý 3-acetyl-3,4-dihydro-2-trichlormethyl-2H-benzo[e]-[1,3]-oxazin-4-on.

NMR spektrum produktu, měřené v hexadeuterodimethylsulfoxidu, obsahuje následující charakteristické signály (hodnoty δ):

- 2,6, 3H, singlet, $-\text{COCH}_3$
- 7,1, 1H, singlet, proton na C_2
- 7,15, 1H, dvojitý dublet ($J=8$ a 2 Hz), proton na C_8
- 7,21, 1H, triplet dubletů ($J=8$ a 2 Hz), proton na C_7
- 7,7, 1H, triplet dubletů ($J=8$ a 2 Hz), proton na C_6
- 7,9, 1H, dvojitý dublet ($J=8$ a 2 Hz), proton na C_5 .

Příklad 8

K směsi 20 ml dimethylformamidu a 5 ml thionylchloridu se za míchání po malých dávkách přidá během 15 minut 2,0 g 3,4-dihydro-2-trichlormethyl-2H-benzo [e] - [1,3]-oxazin-4-onu a směs se 48 hodin míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se vnese do 100 ml vody, 1 hodinu se míchá a pak se zfiltruje. Pevný produkt se rozpustí v toluenu a vyčistí se chromatografií na sloupci silikagelu, za použití 5% (objemově) ethylacetátu v toluenu jako elučního činidla. Rozpouštědlo se odpaří a produkt se krystaluje z petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C). Získá se 3-formyl-3,4-dihydro-2-trichlormethyl-2H-benzo [e] - [1,3]-oxazin-4-on o teplotě tání 114 °C.

Příklad 9

Suspenze 5,0 g práškového 3,4-dihydro-4-oxo-2-trichlormethyl-2H-benzo [e] - [1,3]-oxazin-6-karbonylchloridu ve 100 ml n-butanolu se 30 minut zahřívá na parní lázni. Reakční roztok se ochladí na teplotu místnosti a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Lepivý pevný zbytek se trituruje s petroletherem (teplota varu 60 až 80 °C), pak se odfiltruje, promyje se petroletherem a krystaluje se z n-butanolu. Získá se butyl-3,4-dihydro-4-oxo-2-trichlormethyl-2H-benzo [e] - [1,3]-oxazin-6-karboxylát o teplotě tání 134 až 136 °C.

3,4-dihydro-4-oxo-2-trichlormethyl-2H-benzo [e] - [1,3]-oxazin-6-karbonylchlorid, používaný při shora popsaném postupu jako výchozí materiál, je možno získat následovně:

Suspenze 21 g 3,4-dihydro-4-oxo-2-trichlormethyl-2H-benzo [e] - [1,3]-oxazin-6-karboxylové kyseliny ve 400 ml thionylchloridu se 4 hodiny zahřívá za míchání k varu pod zpětným chladičem. Reakční roztok se ochladí a nadbytek thionylchloridu se odpaří za sníženého tlaku při teplotě pod 80 °C. Pevný produkt se 30 minut suší na vzduchu a pak se uchovává ve vakuovém exsikátoru.

Shora popsaný postup se opakuje s tím, že se namísto n-butanolu použije methanol. Získá se methyl-3,4-dihydro-4-oxo-2-trichlormethyl-2H-benzo [e] - [1,3]-oxazin-6-karboxylát o teplotě tání 218 až 220 °C.

Příklad 10

K 5,0 g práškového 3,4-dihydro-4-oxo-2-trichlormethyl-2H-benzo [e] - [1,3]-oxazin-6-karbonylchloridu se za míchání přidá roztok 5 ml n-propylaminu ve 100 ml methanolu. Výsledný roztok se 30 minut míchá, načež se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Pevný lepidlý zbytek se trituruje s vodou, vzniklá suspenze se 30 minut míchá, načež se zfiltruje, pevný produkt se promyje vodou a po vysušení se krystaluje z ethanolu. Získá se 2,3-dihydro-4-oxo-N-propyl-2-trichlormethyl-2H-benzo [e] - [1,3]-oxazin-6-karboxamid o teplotě tání 228 až 230 °C.

Shora popsaný postup se opakuje s tím, že se namísto n-propylaminu použije amoniak, resp. diethylamin. Získají se následující sloučeniny:

3,4-dihydro-4-oxo-2-trichlormethyl-2H-benzo [e] - [1,3]-oxazin-6-karboxamid tající za rozkladu při 263 až 265 °C,

a 3,4-dihydro-N-N-diethyl-4-oxo-2-trichlormethyl-2H-benzo [e] - [1,5]-oxazin-6-karboxamid o teplotě tání 162 až 164 °C.

Příklad 11

K roztoku 2,4 g o-aminobenzylalkoholu v 5 ml toluenu se za míchání při teplotě místnosti přikape 2,0 ml bezvodého chloralu. Reakční směs se 30 minut míchá, pak se odpaří k suchu a olejovitý zbytek se krystaluje z vodného ethanolu. Získá se 1,2-dihydro-2-trichlor-

methyl-4H-benzo [d] - [1,3]-oxazin o teplotě tání 90 až 92 °C. Shora popsany postup se opakuje s tím, že se jako výchozí materiál použije vždy příslušně substituovaný o-amino-benzylalkohol. Získají se následující analogické produkty:

a) 1,2-dihydro-6-methyl-2-trichlormethyl-4H-benzo [d] - [1,3]-oxazin o teplotě tání 102 °C,

b) 1,2-dihydro-6-nitro-2-trichlormethyl-4H-benzo [d] - [1,3]-oxazin o teplotě tání 144 °C.

2-amino-5-nitrobenzylalkohol, používaný jako výchozí materiál k výrobě této sloučeniny, je možno připravit následujícím způsobem:

K suspenzi 6,0 g 2-amino-5-nitrobenzaldehydu ve 250 ml ethanolu se za míchání při teplotě místnosti přidá po malých dávkách 1,6 g natriumborohydridu, reakční směs se 1 hodinu míchá, pak se k rozložení nadbytku natriumborohydridu okyslí 2N kyselinou chlorovodíkovou, načež se přidávkem pevného uhlíčitánu sodného zalkalizuje na pH 8 až 9 a extrahuje se třikrát vždy 200 ml diethyletheru. Extrakty se spojí a po vysušení se rozpouštědlo odpaří. Zbytek poskytne po krystalizaci z cca 200 ml vody žádaný 2-amino-5-nitrobenzylalkohol o teplotě tání 141 až 142 °C.

c) 1,2-dihydro-6-jod-trichlormethyl-4H-benzo [d] - [1,3]-oxazin o teplotě tání 113 °C,

d) 1,2-dihydro-6-methoxy-2-trichlormethyl-4H-benzo [d] - [1,3]-oxazin o teplotě tání 112 °C.

2-amino-5-methoxybenzylalkohol, používaný jako výchozí materiál pro přípravu této sloučeniny, je možno získat následujícím způsobem:

K roztoku 2,3 g 5-methoxy-2-nitrobenzaldehydu ve 100 ml ethanolu se za míchání při teplotě místnosti přidá 0,6 g natriumborohydridu, v míchání se pokračuje ještě 2 hodiny, pak se přidá 100 ml vody, výsledný roztok se okyslí 2N kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se třikrát vždy 100 ml etheru. Extrakty se spojí a vysuší, a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 5-methoxy-2-nitrobenzylalkohol.

2,1 g tohoto alkoholu se rozpustí ve 100 ml ethanolu, přidá se kysličník platičitý (Adamsův katalyzátor) a směs se třepe ve vodíkové atmosféře při teplotě místnosti a za normálního tlaku až do spotřebování 950 ml vodíku (teoreticky potřebné množství = 900 ml). Hydrogenovaná směs se zfiltruje přes křemelinu a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 2-amino-5-methoxybenzylalkohol ve formě hnědé pevné látky.

e) 1,2-dihydro-2-trichlormethyl-4H-benzo [d] - [1,3]-oxazin-6-karbonitril o teplotě tání 109 °C.

4-amino-3-hydroxymethylbenzonitril, používaný jako výchozí materiál pro přípravu této sloučeniny, je možno získat následujícím způsobem:

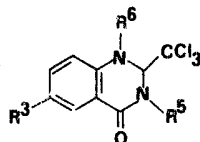
12 g 2-amino-5-jodbenzylalkoholu a 5,4 g kyanidu měďného v 10 ml suchého dimethylformidu se 30 hodin zahřívá na parní lázni, pak se ochladí na teplotu místnosti a vylíje se do roztoku 10 g chloridu železitého ve 100 ml vody. Tato směs se do vyčerpání extrahuje etherem (14 x 60 ml), extrakty se spojí a po vysušení se rozpouštědlo odpaří. Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu. Elucí etherem se získá žádaný 4-amino-3-hydroxymethylbenzonitril ve formě žlutooranžové pevné látky.

Schopnost heterocyklických trichlormethylderivátů podle vynálezu inhibovat produkci methanu z bachorové šťávy je možno účelně demonstrovat testem in vitro, prováděným následujícím způsobem:

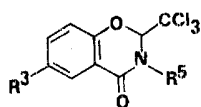
Od dvou byků, krmených stejnou pící sestávající ze sena a koncentráту, se běžným způsobem pravidelně odebírá bachorová šťáva. Dbá se na to, aby časy odebrání vzorků bachorové šťávy od obou zvířat byly co možná stejné a vzorky šťávy od obou zvířat se slévají v poměru 50:50. Ze slitých vzorků bachorové šťávy se odstraní větší částice filtrací přes čtyři vrstvy mušelínu, filtrát se zředí v poměru 1 objem filtrátu : 3 objemům umělé bachorové šťávy (připravené postupem, který popsali G. L. Bales a spol. v Journal of Dairy Science, 1976, 59, str. 1 850, ale s vynecháním kyseliny octové) a pH směsi se nasyceným vodným roztokem uhlíčitá sodného nastaví na hodnotu 6,9 až 7,0. Vzorky této směsi, o objemu 50 ml, se přenesou do kónických baněk obsahujících 0,5 g suchého rozemletého sena a každá banka se používá k testu účinnosti testované látky o určité koncentraci.

Testovaná sloučenina se vnese do kónické baňky ve formě ethanolickeho roztoku, banka se propláchne pevným kyslíčnickem uhlíčitým, uzavře se korkovou zátkou a 15 až 16 hodin se inkubuje při teplotě 39 °C. Po 1 hodině se tlak plynu v baňce uvolní propíchnutím zátky jehlou a jehla se odstraní 30 minut před ukončením inkubační doby. Fermentace se přeruší vložení baňky do ledu. Po patnáctiminutovém chlazení se plyn nad kapalinou analyzuje plynovou chromatografií na obsah methanu a vypočte se koncentrace testované sloučeniny potřebná k vyvolání 50% snížení produkce methanu (ED₅₀ v µg/ml).

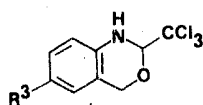
Při shora popsaném testu byly dosaženy následující výsledky:



R ³	R ⁵	R ⁶	ED ₅₀
H	H	H	0,3
H	H	CH ₃	0,3
H	CH ₃	H	1,0
H	CH ₃	CH ₃	1,0
NO ₂	H	H	3,0
Cl	H	H	0,3



R ³	R ⁵	ED ₅₀
H	H	0,5
Br	H	0,5
HO	H	0,5
CH ₃ O	H	0,5
CH ₃ CO.O	H	0,3
C ₆ H ₅ .CH ₂ O	H	10,0
CH ₃ (CH ₂) ₃ O	H	3,0
C ₂ H ₅ CO.O	H	0,3
CH ₃	H	1,0
NO ₂	H	1,0
HO.CO	H	0,3
p-Cl.C ₆ H ₄ CO.O	H	1,0
CH ₃ (CH ₂) ₂ NH.CO	H	0,3
NH ₂ CO	H	0,3
CH ₃ (CH ₂) ₃ O.CO	H	1,0
(C ₂ H ₅) ₂ N.CO	H	0,3
CH ₃ O.CO	H	3,0
CH ₃ O	CH ₃	3,0
CH ₃ CO.O	CH ₃ CO	1,0
C ₂ H ₅ CO.O	C ₂ H ₅ CO	0,3
H	CH ₃ CO	1,0
H	HCO	0,5



R ³	ED ₅₀
H	1,0
CH ₃	3,0
NO ₂	0,5
I	1,0
CH ₃ O	0,3
CN	0,3

Příklad 13

1,7 g 2-amino-3-methylbenzylalkoholu se spolu s 2,4 ml bezvodého chloralu 10 minut míchá za vnějšího chlazení ledem, pak se směs nechá 1/2 hodiny stát, načež se chromatografuje na silikagelu za použití směsi diethyletheru a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) v objemovém poměru 7:3 jako elučního činidla. Získá se 1,2-dihydro-8-methyl-2-trichlormethyl-4H-benzo [d] - [1,3]-oxazin, který po krystalizaci z vodného ethanolu taje při 69 až 70 °C.

Opakováním shora popsaného postupu za použití vždy příslušného o-aminobenzylalkoholu jako výchozího materiálu se získají následující analogické produkty:

a) 6-chlor-1,2-dihydro-2-trichlormethyl-4H-benzo [d] - [1,3]-oxazin o teplotě tání 68 až 70 °C. V tomto případě se reakce ukončí dvouminutovým zahříváním na parní lázni a jako eluční činidlo při chromatografii se používá směs etheru a petroletheru v objemovém poměru 8:2.

2-amino-5-chlorbenzylalkohol, používaný jako výchozí materiál při přípravě této sloučeniny, se získá z 5-chlor-2-nitrobenzylalkoholu obecným postupem popsaným v poslední odstavci příkladu 11(d) s tím, že se namísto kysličníku platičitého používá jako katalyzátor 10% paladium na uhlí.

b) Methyl-1,2-dihydro-2-trichlormethyl-4H-benzo [d] - [1,3]-oxazin-4-karboxylát o teplotě tání po krystalizaci z cyklohexanu 114 až 115 °C. V tomto případě se reakce ukončí krátkým zahřevem reakčních složek na parní lázni a jako eluční činidlo při chromatografii se používá směs etheru a petroletheru v objemovém poměru 6:4.

Methylester o-aminomandlové kyseliny (methyl-alfa-2-aminofenylglykolát), používaný při shora popsaném postupu jako výchozí materiál, je možno připravit následujícím způsobem:

5 g o-nitromandlové kyseliny se smísí s 50 ml thionylchloridu, směs se 1 hodinu zahřívá na parní lázni k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a nadbytek thionylchloridu se odpaří při teplotě místnosti na rotační odparce. Takto získaný surový chlorid kyseliny o-nitromandlové se opatrně smísí se 70 ml methanolu, po odeznění počáteční bouřlivé reakce se směs 1 hodinu zahřívá na parní lázni k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití směsi diethyletheru a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) v objemovém poměru 6:4 jako elučního činidla. Takto získaný methylester o-nitromandlové kyseliny se redukuje za použití obecného postupu popsaného výše v odstavci a), čímž se získá žádaný výchozí materiál.

c) Ethyl-1,2-dihydro-2-trichlormethyl-4H-benzo [d] - [1,3]-oxazin-4-karboxylát o teplotě tání po krystalizaci z cyklohexanu 127 až 128 °C. V tomto případě se reakce ukončí krátkým zahřevem reakčních složek na parní lázni, reakční produkt se zředí vodou a extrahuje se etherem, etherický extrakt se vysuší a rozpouštědlo se odpaří, a teprve tento zbytek se podrobí chromatografii. Jako eluční činidlo při chromatografii na sloupci silikagelu se používá směs etheru a petroletheru v objemovém poměru 8:2.

Ethylester o-aminomandlové kyseliny, používaný při shora popsaném postupu jako výchozí materiál, se získá sledem reakcí popsaným v poslední části shora uvedeného odstavce b) s tím, že se chlorid o-nitromandlové kyseliny nepodrobuje reakci s methanolem, ale s ethanolem.

d) Butyl-1,2-dihydro-2-trichlormethyl-4H-benzo [d] - [1,3]-oxazin-3-karboxylát o teplotě tání po krystalizaci z cyklohexanu 110 až 111 °C. V tomto případě se reakce ukončí krátkým zahřevem reakčních složek na parní lázni a jako eluční činidlo při chromatografii se používá směs etheru a petroletheru v objemovém poměru 6:4.

Butylester o-nitromandlové kyseliny, používaný při shora popsaném postupu jako výchozí materiál, se připraví sledem reakcí popsaných v poslední části shora uvedeného odstavce b) s tím, že se namísto methanolu použije n-butanol.

e) N-fenyl-1,2-dihydro-2-trichlormethyl-4H-benzo [d] - [1,3]-oxazin-4-karboxamid o teplotě tání 139 až 140 °C.

N-fenylamid o-nitromandlové kyseliny, používaný jako výchozí materiál při shora uvedeném postupu, se získá sledem reakcí popsaných v poslední části shora uvedeného odstavce b) s tím, že se namísto methanolu použije anilin.

P ř í k l a d 14

1 g methyl-4-amino-3-hydroxymethylbenzoátu se míchá s 1 ml bezvodého chloralu, a to zpočátku za vnějšího chlazení ledem a pak po dobu 5 minut za zahřívání na parní lázni. Reakční produkt se rozpustí ve 100 ml ethylacetátu, roztok se promyje 50 ml vody, vysuší se, rozpouštědlo se odpaří a odperek se krystaluje za směsi ethylacetátu a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C). Získá se methyl-1,2-dihydro-2-trichlormethyl-4H-benzo [d]-[1,3]-oxazin-6-karboxylát o teplotě tání 178 až 179 °C.

Methyl-4-amino-3-hydroxymethylbenzoát, používaný jako výchozí materiál při shora popsaném postupu, se získá tak, že se 5 g dimethyl-4-aminoisoftalátu redukuje ve 100 ml etheru vysušeného nad sodíkem působením 2 g lithiualuminiumhydridu. Směs se 3,5 hodiny míchá při teplotě místnosti, načež se k ní opatrně přidá 50 ml vody. Organická fáze se oddělí a vysuší, rozpouštědlo se odpaří a zbytek se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití směsi etheru a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) v objemovém poměru 4:1, jako elučního činidla. Takto získaný produkt poskytne po krystalizaci ze směsi ethylacetátu a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) žádaný výchozí materiál tající při 116 až 117 °C.

Opakováním shora popsaného postupu za použití vždy příslušného o-aminobenzylalkoholu, jako výchozího materiálu se získají následující analogické produkty:

a) 1,2-dihydro-2-trichlormethyl-4H-benzo [d]-[1,3]-oxazin-4-karboxylová kyselina, o teplotě tání po krystalizaci z vodné kyseliny octové 141 až 143 °C. V tomto případě se reakční produkt nerozpouští v ethylacetátu, ale v diethyletheru.

b) Propyl-1,2-dihydro-2-trichlormethyl-4H-benzo [d]-[1,3]-oxazin-4-karboxylát o teplotě tání po krystalizaci z cyklohexanu 115 až 116 °C. V tomto případě se reakční produkt jednoduše extrahuje cyklohexanem a roztok se před tím, než se nechá krystalovat, vyčechá aktivním uhlím.

Propylester o-aminomandlové kyseliny, používaný při shora popsaném postupu jako výchozí materiál, je možno získat následujícím způsobem:

12 g o-nitromandlové kyseliny se spolu se 75 ml thionylchloridu 1 hodinu zahřívá na parní lázni k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, nadbytek thionylchloridu se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se rozmíchá s propanolem a 1 hodinu se zahřívá na parní lázni k varu pod zpětným chladičem. Nadbytek propanolu se odpaří a odperek se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití směsi diethyletheru a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) v objemovém poměru 7:3 jako elučního činidla. Takto získaný propylester o-nitromandlové kyseliny se pak hydrogenuje za použití obecného postupu popsaného v poslední části příkladu 13a), čímž se získá žádaný výchozí materiál.

c) Isopropyl-1,2-dihydro-2-trichlormethyl-4H-benzo [d]-[1,3]-oxazin-4-karboxylát, který po krystalizaci z cyklohexanu, prováděné postupem popsaným výše v odstavci b), taje při 141 až 142 °C.

Isopropylester o-aminomandlové kyseliny, používaný při shora popsaném postupu, jako výchozí materiál, se získá sledem reakcí popsaným v poslední části shora uvedeného odstavce b) s tím, že se namísto propanolu použije isopropanol.

P ř í k l a d 15

8,8 g 5-acetoxy-2-aminobenzylalkoholu se rozpustí ve 150 ml suchého diethyletheru, k roztoku se během 5 minut za míchání přidá 9,6 ml bezvodého chloralu a reakční směs se přes noc míchá při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se přivede ke krysta-

lizaci mícháním ve směsi 50 ml methanolu a 25 ml vody. Získá se 6-acetoxy-1,2-dihydro-2-trichlormethyl-4H-benzo [d]-[1,3]-oxazin o teplotě tání 155 až 157 °C.

5-acetoxy-2-aminobenzylalkohol, používaný při shora popsaném postupu jako výchozí materiál, se získá následujícím způsobem:

Směs 4 g 5-hydroxy-2-nitrobenzaldehydu a 10 ml acetanhydridu se 1 hodinu zahřívá na parní lázni, pak se vylíje do 100 ml vody a extrahuje se třikrát vždy 50 ml diethyletheru. Extrakty se spojí, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří. Zbylý 5-acetoxy-2-nitrobenzaldehyd se rozpustí ve 100 ml absolutního ethanolu a k roztoku se za chlazení ledem a za míchání po částech přidá 1,5 g natriumborohydridu. Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, pak se k ní přidá 100 ml vody a výsledná směs se extrahuje třikrát vždy 70 ml etheru. Extrakty se spojí a po vysušení se rozpouštědlo odpaří. Získá se 5-acetoxy-2-nitrobenzylalkohol, který hydrogenací prováděnou obecným postupem popsaným v poslední části příkladu 13a) poskytne žádaný výchozí materiál.

P ř í k l a d 16

5 g 3,4-dihydro-2-trichlormethyl-2H-benzo [e]-[1,3]-oxazin-4-onu (přípraven postupem popsaným v příkladu 3) se suspenduje ve 100 ml ethanolu, přidá se 63 ml roztoku 1,0 g hydridu sodného v 83 ml ethanolu a výsledná směs se 15 minut míchá, čímž přejde na čirý roztok. K tomuto roztoku se přidá 5 ml jodmethanu a reakční směs se 30 minut vaří pod zpětným chladičem. Rozpouštědla se odpaří, zbytek se rozpustí ve směsi toluenu a ethylacetátu (7:3 objemově) a chromatografuje se na silikagelu za použití téže směsi rozpouštědel jako elučního činidla. Odebere se prvních 100 ml eluátu, rozpouštědlo se odpaří a odparek se přivede ke krystalizaci triturací s petroletherem (teplota varu 60 až 80 °C). Získá se 3,4-dihydro-3-methyl-2-trichlormethylbenzo [e]-[1,3]-oxazin-4-on o teplotě tání 82 až 84 °C.

P ř í k l a d 17

Postup popsaný v příkladu 3 se opakuje s tím, že se jako výchozí materiál použije vždy odpovídající salicylamid. Získají se následující analogické produkty:

a) 3,4-dihydro-4-oxo-2-trichlormethyl-2H-benzo [e]-[1,3]-oxazin-6,8-dikarboxylová kyselina o teplotě tání po krystalizaci z ethanolu za rozkladu 305 až 307 °C.

b) 3,4-dihydro-6-hydroxyiminomethyl-2-trichlormethyl-2H-benzo [e]-[1,3]-oxazin-4-on o teplotě tání po krystalizaci z ethanolu za rozkladu 228 až 230 °C.

5-(hydroxyiminomethyl)salicylamid, používaný jako výchozí materiál při shora popsaném postupu, je možno získat následujícím způsobem:

K 1,6 litru nasycaného roztoku amoniaku v methanolu se v jediné dávce přidá 6,0 g methyl-5-(hydroxyiminomethyl)salicylátu. Výsledný roztok se 24 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se odpaří k suchu a zbytek se trituruje s 200 ml ethanolu, čímž se získá žádaný výchozí materiál o teplotě tání za rozkladu 225 až 227 °C.

c) 3,4-dihydro-2-trichlormethyl-2H-benzo [e]-[1,3]-oxazin-6-karbaldehyd o teplotě tání 203 až 206 °C. V tomto případě se postupuje tak, že se suspenze, získaná po vylití reakční směsi na led, zfiltruje, produkt se promyje a po vysušení se krystaluje z 200 ml vodného ethanolu (1:1). První vykrystalovaný materiál se odloží, matečné louhy se odpaří k suchu a zbytek se rozpustí ve 250 ml ethylacetátu. Ethylacetátový roztok se promyje 100 ml 1N roztoku hydroxidu sodného a pak vodou, vysuší se a po odpaření rozpouštědla poskytne žádaný produkt.

5-formylsalicylamid, používaný při tomto postupu jako výchozí materiál, se získá hydrolýzou 5-(hydroxyiminomethyl)salicylamidu [připraven postupem popsaným výše v odstavci b)] 5N kyselinou chlorovodíkovou a extrakcí reakční směsí ethylacetátem. Takto získaný produkt taje po krystalizaci z ethanolu za rozkladu při 188 až 190 °C.

d) 6-acetamido-3,4-dihydro-2-trichlormethyl-2H-benzo [e]-[1,3]-oxazin-4-on o teplotě tání po krystalizaci z ethanolu za rozkladu 228 až 230 °C.

e) 3,4-dihydro-6-toxylamino-2-trichlormethyl-2H-benzo [e]-[1,3]-oxazin-4-on o teplotě tání po krystalizaci z ethanolu za rozkladu 278 až 280 °C.

P ř í k l a d 18

1,0 g 3,4-dihydro-4-oxo-2-trichlormethyl-2H-benzo [e]-[1,3]-oxazin-6-karboxamidu (připraven postupem popsaným v příkladu 10) se spolu s 20 ml thionylchloridu 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem, reakční směs se pak ochladí na teplotu místnosti a vylije se do 200 ml vody s ledem. Po jednohodinovém míchání se vzniklá bílá suspenze zfiltruje, produkt se promyje vodou, vysuší se při teplotě 60 °C a extrahuje se třikrát vždy 200 ml toluenu. Toluénové extrakty se spojí a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 3,4-dihydro-4-oxo-2-trichlormethyl-2H-benzo [e]-[1,3]-oxazin-6-karbonitril o teplotě tání 212 až 214 °C.

P ř í k l a d 19

Směs 23,0 g 5-amino-N-(1-hydroxy-2,2,2-trichlorethyl)salicylamidu a 115 ml koncentrované kyseliny sírové se 1 hodinu zahřívá na parní lázni, načež se vylije na 1 litr ledu. Výsledná směs se 30 minut míchá, pak se zfiltruje, filtrát se 5N roztokem hydroxidu sodného upraví na pH 5 a v míchání se pokračuje ještě 30 minut. Vysrážený produkt se odfiltruje a po promytí vodou se vysuší při teplotě 60 °C. Získá se 6-amino-3,4-dihydro-2-trichlormethyl-2H-benzo [e]-[1,3]-oxazin-4-on o teplotě tání 172 až 174 °C.

5-amino-N-(1-hydroxy-2,2,2-trichlorethyl)salicylamid, používaný jako výchozí materiál při shora popsaném postupu, je možno získat následujícím způsobem:

10,0 g 5-nitrosalicylamidu se spolu se 100 ml bezvodého chloralu přes nos zahřívá na parní lázni, výsledný roztok se ochladí a nadbytek chloralu se odpaří za sníženého tlaku při teplotě 50 °C. Olejovitý zbytek se 30 minut trituruje se 100 ml toluenu, pevný materiál se odfiltruje a krystaluje se z benzenu. Získá se N-(1-hydroxy-2,2,2-trichlorethyl)-5-nitrosalicylamid o teplotě tání 223 až 225 °C.

K 69 g N-(1-hydroxy-2,2,2-trichlorethyl)-5-nitrosalicylamidu ve 1 380 ml ledové kyseliny octové se za míchání při teplotě 30 až 37 °C přidá během 3 hodin po částech 109 g zinkového prachu. Výsledná suspenze se zfiltruje, zbytek se promyje ledovou kyselinou octovou, filtrát se spojí s promývacími kapalinami a odpaří se za sníženého tlaku při teplotě 50 °C. Tmavý olejovitý zbytek se smísí s 2N kyselinou chlorovodíkovou, směs se 30 minut míchá, načež se zfiltruje. Zbytek na filtru se promyje 2N kyselinou chlorovodíkovou, filtrát se spojí s promývacími kapalinami a neutralizuje se 2N hydroxidem sodným. Zneutralizovaná směs se 30 minut míchá, pak se zfiltruje, pevný materiál se promyje vodou a po vysušení se extrahuje třikrát, vždy 1 litrem ethylacetátu. Extrakty se spojí a po odpaření k suchu se z nich získá žádaný výchozí materiál.

P ř í k l a d 20

Suspenze 5,1 g 6-p-chlorbenzylidenamino-3,4-dihydro-2-trichlormethyl-2H-benzo [e]-[1,3]-oxazin-4-onu ve 3 litrech ethanolu se záhřevem na 50 °C převede na roztok, k němuž se během 30 minut přidá 4,6 g natriumborohydridu. Reakční směs se ochladí, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku při teplotě 40 °C, zbytek se rozmíchá s 50 ml vody, pH směsi se 2N kyse-

linou chlorovodíkovou upraví na hodnotu 8, po 15 minutách se pevný produkt odfiltruje a po promytí vodou se vysuší. Tento produkt se rozpustí v 1 litru diethyletheru, roztok se postupně promyje vodou, 2N kyselinou chlorovodíkovou, vodou, 2N roztokem hydroxidu sodného a znovu vodou, a vysuší se. Po odpaření rozpouštědla se získá 6-p-chlorbenzylamino-3,4-dihydro-2-trichlormethyl-2H-benzo [d] - [1,3]-oxazin-4-on o teplotě tání 156 až 158 °C.

6-p-chlorbenzylidenamino-3,4-dihydro-2-trichlormethyl-2H-benzo [e] - [1,3]-oxazin-4-on, používaný jako výchozí materiál při tomto postupu, je možno získat tak, že se roztok 1 g 6-amino-3,4-dihydro-2-trichlormethyl-2H-benzo [e] - [1,3]-oxazin-4-onu (připraven postupem popsaným v příkladu 19) v 60 ml ethanolu smísí s roztokem 0,5 g p-chlorbenzaldehydu v 15 ml ethanolu, směs se 10 minut zahřívá na parní lázni, a z výsledného roztoku se za chlazení nechá vykrystalovat žádaný produkt o teplotě tání 246 až 249 °C.

P ř í k l a d 21

Směs 10 g 3,4-dihydro-2-trichlormethyl-2H-benzo [e] - [1,3]-oxazin-4-onu (připraven postupem popsaným v příkladu 3) a 100 ml koncentrované kyseliny sírové se 18 hodin zahřívá na parní lázni, načež se vylíje na 400 g ledu. Výsledný roztok se nasatí chloridem sodným a extrahuje se čtyřikrát vždy 100 ml ethylacetátu. Extrakty se spojí, vysuší se, rozpouštědlo se odpaří a zbytek se krystaluje z ledové kyseliny octové. Získá se 3,4-dihydro-2-trichlormethyl-2H-benzo [e] - [1,3]-oxazin-6-sulfonová kyselina tající nad 260 °C.

P ř í k l a d 22

Postup popsaný v příkladu 1 se opakuje s tím, že se anthranilamid nahradí 5-methoxykarbonylanthranilamidem a jako ředidlo se použije 76 ml bis-(2-methoxyethyl)etheru. Získá se methyl-1,2-dihydro-4-oxo-2-trichlorethylchinazolin-6-karboxylát o teplotě tání za rozkladu při 249 °C.

P ř í k l a d 23

Směs 5 g N-(1-hydroxy-2,2,2-trichlorethyl)-5-methoxykarbonylanthranilamidu a 100 ml koncentrované kyseliny sírové se 15 minut zahřívá na parní lázni, pak se ochladí a vylíje se na minimální množství ledu. Vyloučená sraženina se odfiltruje a po vysušení se rozpustí ve 200 ml horkého ethanolu. Ethanolický roztok se zahustí na objem 20 ml, vyloučený pevný materiál se odfiltruje a odloží se. Filtrát se dále zahustí na objem 10 ml, produkt vyloučený po tomto druhém zahuštění se odfiltruje a po vysušení se krystaluje ze směsi stejných dílů ledové kyseliny octové a vody. Získá se 1,2-dihydro-4-oxo-2-trichlormethylchinazolin-6-karboxylová kyselina tající nad 280 °C.

N-(1-hydroxy-2,2,2-trichlorethyl)-5-methoxykarbonylanthranilamid, používaný při shora popsaném postupu jako výchozí materiál, je možno získat následujícím způsobem:

Směs 70 g 5-methoxykarbonyl-2-nitrobenzoové kyseliny a 350 ml thionylchloridu se 5 1/4 hodiny zahřívá na parní lázni, pak se ochladí a zbylý thionylchlorid se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v 700 ml toluenu a do roztoku se za chlazení ledem uvádí po dobu 1 3/4 hodiny plynný amoniak. Vyloučený pevný produkt se odfiltruje, promyje se nejprve toluenem a pak petroletherem (teplota varu 60 až 80 °C), načež se 1 hodinu míchá s vodou a po další filtraci se vysuší. Získá se 5-methoxykarbonyl-2-nitrobenzamid.

28 g 5-methoxykarbonyl-2-nitrobenzamidu se rozpustí v 600 ml methanolu, k roztoku se přidají 3 g 10% paladia na uhlí jako katalyzátoru a směs se hydrogenuje 6 hodin při teplotě cca 35 °C. Katalyzátor se odfiltruje, v dusíkové atmosféře se 20 minut extrahuje za varu pod zpětným chladičem 350 ml methanolu a znovu se odfiltruje. Oba filtráty se odpaří k suchu, zbytky se spojí a krystalují se ze 3 litrů vody. Získá se 5-methoxykarbonylanthranilamid o teplotě tání 188 až 193 °C.

Směs 1,0 g 5-methoxykarbonylanthranilamidu, 5 ml bezvodého chloralu a 20 ml bis-(2-methoxyethyl)etheru se 20 minut zahřívá na parní lázni a pak se odpaří za sníženého tlaku k suchu. Zbytek, který ztuhne při rozmíchání s diethyletherem, se odfiltruje a vyčistí se chromatografií na sloupci 250 g silikagelu. Sloupec se vymývá směsí mravenčanu ethylnatého a toluenu (7:3 objemově), přičemž se odebírají frakce o objemu 50 ml.

Frakce č. 10 až 13 se spojí a odpaří k suchu. Zbytek ztuhne po rozmíchání s petroletherem (teplota varu 60 až 80 °C). Získá se žádaný výchozí N-(1-hydroxy-2,2,2-trichlorethyl)-5-methoxykarbonylanthranilamid o teplotě tání za rozkladu 93 °C.

P ř í k l a d 24

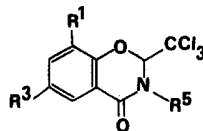
Směs 0,5 g 1,2-dihydro-4-oxo-2-trichlorethylchinazolin-6-karboxylové kyseliny, 6 ml ethanolu a 3 ml koncentrované kyseliny sírové se 1,5 hodiny zahřívá na parní lázni k varu pod zpětným chladičem, pak se zfiltruje a filtrát se vylije na minimální množství ledu. Vyloučená sraženina se odfiltruje a po promytí vodou se vysuší. Získá se ethyl-1,2-dihydro-4-oxo-2-trichlorethylchinazolin-6-karboxylát o teplotě tání 243 až 244 °C.

P ř í k l a d 25

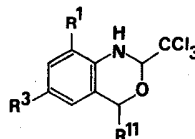
Směs 3,0 g 1,2-dihydro-2-trichlormethylchinazolin-4-onu, 25 ml acetenhydridu a několika kapek koncentrované kyseliny sírové se 1,5 hodiny zahřívá na parní lázni, výsledný roztok se ochladí a vylije se do 250 ml vody. Směs se 2 hodiny míchá, pak se zfiltruje, zbytek na filtru se promyje vodou a po vysušení se krystaluje z ethanolu. Získá se 1,3-diacetyl-1,2-dihydro-2-trichlormethylchinazolin-4-on o teplotě tání 152 až 154 °C.

P ř í k l a d 26

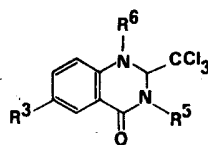
Test inhibice produkce methanu, popsáný v příkladu 12, se opakuje s různými dalšími sloučeninami podle vynálezu. Dosažené výsledky jsou uvedeny níže. Tyto výsledky jsou vyjádřeny jako procentická inhibice produkce methanu způsobená aplikací u 1 µg/ml testované sloučeniny, s výjimkou sloučenin označených hvězdičkou (*), které byly aplikovány v dávce 3 µg/ml.



R ¹	R ³	R ⁵	inhibice produkce methanu (v %) při aplikaci dávky : µg/ml
H	CN	H	87*
COOH	COOH	H	38
H	CHO	H	47
H	HO.N:CH	H	41
H	NH ₂	H	98
H	CH ₃ CONH	H	96
H	p-CH ₃ .C ₆ H ₄ .SO ₂ NH	H	94
H	p-Cl.C ₆ H ₄ .CH ₂ NH	H	86*
H	SO ₃ H	H	11
H	H	CH ₃	100



R ¹	R ³	R ¹¹	inhibice produkce methanu (v %) při apli- kaci dávky 1 µg/ml
CH ₃	H	H	100
H	Cl	H	100
H	CH ₃ O.CO	H	100
H	CH ₃ CO.O	H	30
H	H	COOH	14
H	H	CH ₃ O.CO	46
H	H	C ₂ H ₅ O.CO	24
H	H	n-C ₃ H ₇ O.CO	31
H	H	i-C ₃ H ₇ O.CO	37
H	H	n-C ₄ H ₉ O.CO	12
H	H	C ₆ H ₅ NH.CO	57



R ³	R ⁵	R ⁶	inhibice produkce metha- nu (v %) při aplikaci dávky 1 µg/ml
H	CH ₃ CO	CH ₃ CO	90
COOH	H	H	5*
C ₂ H ₅ O.CO	H	H	71*

Příklad 27

Doplňky krmiva vhodné pro přidávání do krmiva pro přežvýkavce je možno vyrobit zapracováním 20, 30, 40 nebo 50 g heterocyklického trichlormethylderivátu obecného vzorce I do standardního krmiva pro přežvýkavce tak, aby finální hmotnost premixu činila 500 g.

Vhodným standardním krmivem pro hovězí dobytek může být například směs o následujícím složení:

mačkaný ječmen	85 % hmotnostních
extrahovaný šrot ze sojových bobů	10 % hmotnostních
melasa	4 % hmotnostní
směs vitamínů a minerálních látek	1 % hmotností

a vhodným standardním krmivem pro ovce může být například směs o následujícím složení:

mačkaný ječmen	60 % hmotnostních
pšeničné otruby	15 % hmotnostních
šrot z kukuřičných klíčků	10 % hmotnostních
extrahovaný šrot ze sojových bobů	6 % hmotnostních
melasa	7,5 % hmotnostních
směs vitamínů a minerálních látek	1,5 % hmotnostních.

Jednotlivé komponenty shora uvedených směsí se mohou dalekosáhle měnit v závislosti na lokálních krmivářských požadavcích a na dostupnosti jednotlivých komponent.

Příklad 28

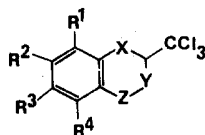
Krmivo vhodné pro přímé krmení hovězího dobytka se získá tak, že se důkladně promísí 500 g premixu, připraveného postupem popsaným v příkladu 27, s 4,5 kg standardního krmiva pro hovězí dobytek, popsaného v příkladu 27, a pak důkladným promísením vzniklé směsi s 995 kg standardního krmiva. Získá se doplněné krmivo, obsahující 20, 30, 40, resp. 50 g heterocyklického trichlormethylderivátu na 1 tunu krmiva, v závislosti na koncentraci účinné látky v premixu.

Příklad 29

Krmivo vhodné pro přímé krmení ovcí je možno získat tak, že se 500 g premixu, připraveného postupem popsaným v příkladu 27, smísí s 4,5 kg standardního krmiva pro ovce, popsaného v příkladu 27, a takto vzniklá směs se důkladně promísí s 995 kg krmiva. Získá se doplněné krmivo, obsahující 20, 30, 40 nebo 50 g heterocyklického trichlormethylderivátu obecného vzorce I na 1 tunu krmiva, v závislosti na koncentraci účinné látky v premixu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby heterocyklických trichlormethylderivátů obecného vzorce I



(I)

ve kterém

- buď X znamená atom kyslíku, Y představuje zbytek vzorce $-NR^5-$, kde R^5 znamená atom vodíku, alkylovou nebo alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující atomy halogenů, nitroskupiny a alkylové, alkoxylové a halogenalkylové skupiny obsahující vždy 1 až 4 atomy uhlíku, a Z představuje karbonylovou skupinu,
- nebo X znamená zbytek vzorce $-NR^6-$, kde R^6 představuje atom vodíku, alkylovou či alkanoylovou skupinu obsahující vždy 1 až 4 atomy uhlíku, nebo fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou způsobem uvedeným výše pro symbol R^5 , Y znamená shora definovaný zbytek $-NR^5-$ a Z představuje karbonylovou skupinu,
- nebo X znamená zbytek vzorce $-NR^6-$, definovaný výše, Y představuje atom kyslíku a Z znamená methylenovou skupinu, popřípadě substituovanou karboxylovou či karbamoylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinou se 2 až 5 atomy uhlíku nebo N-fenylkarbamoylovou skupinou, která je popřípadě substituovaná atomy halogenů, nitroskupinami nebo alkylovými, alkoxylovými či halogenalkylovými skupinami obsahujícími vždy 1 až 4 atomy uhlíku, a

každý ze symbolů R^1 , R^2 , R^3 a R^4 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená atom vodíku nebo halogenu, kyanoskupinu, formylovou skupinu, hydroxyskupinu, hydroxyimino-methylovou skupinu, nitroskupinu, sulfoskupinu, karboxylovou skupinu nebo její sůl s alkalickým kovem, kovem alkalické zeminy či amonnou sůl, nebo znamená zbytek vzorce R^7 , OR^7 , $O.CH_2R^{10}$, $CO.OR^7$, $O.COR^7$, $O.COR^{10}$, $CO.NR^8R^9$, $NH.SO_2R^{10}$, NR^8R^9 , $NR^8.COR^9$, $NH.CH_2R^{10}$, $SO_2.NR^8R^9$ nebo $SO_2.OR^7$, v nichž R^7 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, každý ze symbolů R^8 a R^9 , které mohou být stejné nebo rozdílné, představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a R^{10} znamená fenylový zbytek, popřípadě substituovaný způsobem uvedeným výše pro R^5 ,

s výjimkou těch sloučenin, v nichž

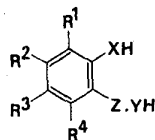
Z představuje karbonylovou skupinu a

buď X znamená atom kyslíku nebo iminoskupinu, Y představuje iminoskupinu a R^1 , R^2 , R^3 a R^4 znamenají atomy vodíku,

nebo X znamená atom kyslíku, Y představuje iminoskupinu a buď R^2 a R^4 představují atomy chloru a R^1 a R^3 atomy vodíku nebo R^3 znamená acetamid skupinu a R^1 , R^2 a R^4 atomy vodíku,

nebo X znamená atom kyslíku, Y představuje acetylminoskupinu, R^3 znamená acetamid skupinu a R^1 , R^2 a R^4 představují atomy vodíku,

vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



(II)

ve kterém

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y a Z mají shora uvedený význam,

nechá reagovat s chloralem, popřípadě v přítomnosti rozpouštědla, a buď současně nebo následně s kyselinou, načež se popřípadě přítomné zbytky ve významu symbolů R^1 , R^2 , R^3 a R^4 , a R^5 a R^6 , pokud jsou přítomné ve skupinách ve významu symbolů X nebo Y, převedou na jiné substituenty spadající do shora uvedené definice těchto symbolů.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako rozpouštědlo použije bis(2-methoxyethyl)ether.