

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 15.10.2001

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 17.10.2000 09.02.2001

(31) Číslo prioritní přihlášky: 2000/316345 2001/034216

(33) Země priority: JP JP

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 13.08.2003  
(Věstník č. 8/2003)

(86) PCT číslo: PCT/JP01/09040

(87) PCT číslo zveřejnění: WO02/032882

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 1021

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. 7:

C 07 D 239/52

C 07 D 239/26

C 07 D 239/42

C 07 D 403/04

C 07 C 243/22

(71) Přihlašovatel:

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

(72) Původce:

Hiyoshi Hidetaka, Shizuoka, JP;  
Kobayashi Masato, Tokyo, JP;  
Ogawa Mahito, Shizuoka, JP;

(74) Zástupce:

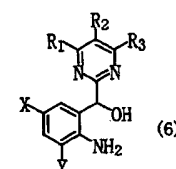
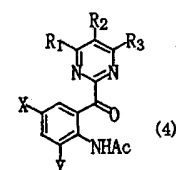
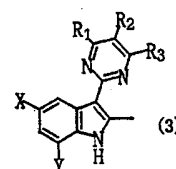
Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob výroby substituovaných derivátů anilinu**

(57) Anotace:

Způsob výroby substituovaných derivátů anilinu obecného vzorce (6), ve kterém  $R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkylkarboxamidovou skupinu, nitroskupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, aryloxylovou skupinu, atom halogenu a atom vodíku; a  $X$  a  $Y$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu a atom halogenu, který zahrnuje oxidaci substituovaného derivátu indolu obecného vzorce (3), ve kterém  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X$  a  $Y$  mají stejný význam jako v obecném vzorci (6), při které dochází k otevření indolového kruhu za vzniku acetanilidového derivátu obecného vzorce (4), ve kterém  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X$  a  $Y$  mají stejný význam jako v obecném vzorci (6); a Ac je acetylová skupina, a podrobení uvedeně sloučeniny redukcí a deacetylaci, a to výhodně v průmyslovém měřítku.



10.08.03

2003-1021

Způsob výroby substituovaného derivátu anilinuOblast techniky

Předmětný vynález se týká způsobu výroby substituovaného derivátu anilinu, který může být vhodným meziproduktem například při přípravě chemikálií používaných v zemědělství nebo při výrobě léčiv.

Dosavadní stav techniky

Je známo, že některé sulfonanilidové deriváty obsahující ve své struktuře 4,6-dimethoxypyrimidin vykazují vysoký herbicidní účinek (viz. zveřejněná japonská patentová přihláška číslo JP 11-60562 a zveřejněná mezinárodní přihláška číslo WO 00/06553). Je rovněž známo, že při výrobě těchto sloučenin jsou substituované anilinové sloučeniny užitečné jakožto důležité meziprodukty.

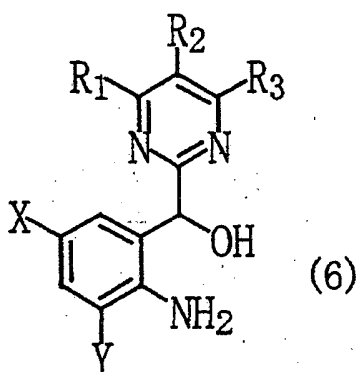
Dále byly ve zveřejněné japonské patentové přihlášce číslo JP 7-48359 a ve zveřejněné mezinárodní přihlášce číslo WO 96/41799 popsány způsoby výroby substituovaných derivátů anilinu, které jsou důležitými meziprodukty pro výrobu sulfonanilidových derivátů vykazujících vysoké herbicidní účinky. Každý z těchto způsobů však využívá chemickou reakci, která je z hlediska průmyslového využití nevýhodná. Z tohoto důvodu bylo potřeba vyvinout nový způsob, kterým by bylo možné vyrábět požadované substituované deriváty anilinu v průmyslovém měřítku.

### Podstata vynálezu

Při vývoji tohoto vynálezu byla provedena rozsáhlá studie za účelem vyřešení shora uvedeného problému. Výsledkem této studie je zjištění, že požadovaný substituovaný derivát anilinu je možné vyrobit reakcí například derivátu (pyrimidin-2-yl)-2-propanonu s derivátem hydrazinu v přítomnosti kyseliny, za vzniku substituovaného derivátu indolu, oxidací tohoto derivátu indolu, při které dochází k otevření indolového kruhu za vzniku acetanilidového derivátu a podrobení tohoto acetanilidového derivátu redukci, výhodně borohydridem sodným, nebo podrobení uvedené amidové skupiny deacetylaci, přičemž tímto postupem je vyřešen shora uvedený problém. Toto zjištění pak tvoří základ předmětného vynálezu.

Předmětný vynález je detailně popsán v následujících odstavcích, ve kterých jsou popsány jeho jednotlivé aspekty.

[1] Prvním aspektem tohoto vynálezu tedy je způsob výroby substituovaného derivátu anilinu obecného vzorce (6)



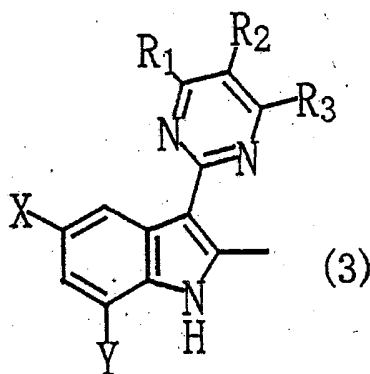
10.08.03

kde

$R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkylkarboxamidovou skupinu, nitroskupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, aryloxylovou skupinu, atom halogenu a atom vodíku; a

X a Y jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu a atom halogenu,

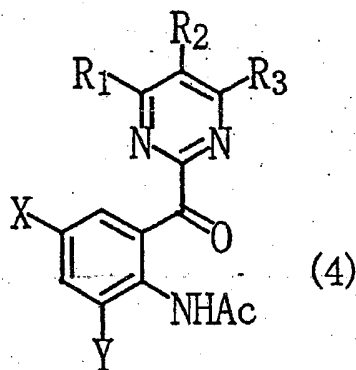
který je charakteristický tím, že zahrnuje oxidaci substituovaného derivátu indolu obecného vzorce (3)



kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X a Y mají stejný význam jako v obecném vzorci (6),

při které dochází k otevření indolového kruhu za vzniku acetanilidového derivátu obecného vzorce (4)



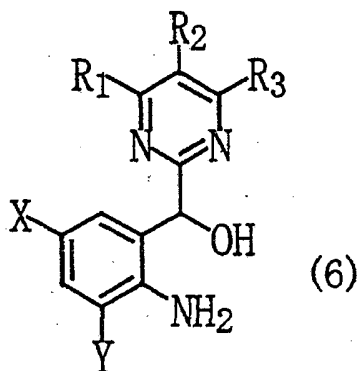
kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X a Y mají stejný význam jako v obecném vzorci (6); a

Ac je acetylová skupina,

a podrobení uvedené sloučeniny redukci a deacetylaci.

[2] Dalším aspektem tohoto vynálezu je způsob výroby substituovaného derivátu anilinu obecného vzorce (6)

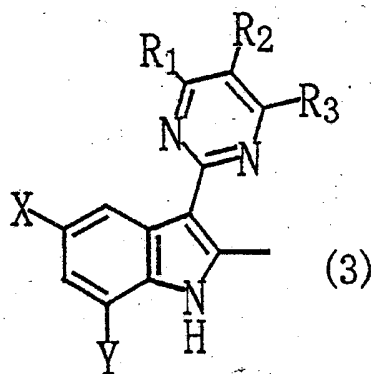


kde

$R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkylkarboxamidovou skupinu, nitroskupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, aryloxylovou skupinu, atom halogenu a atom vodíku; a

X a Y jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu a atom halogenu,

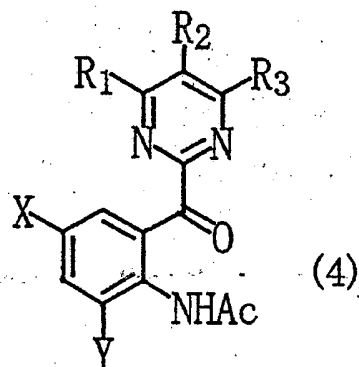
který je charakteristický tím, že zahrnuje oxidaci substituovaného derivátu indolu obecného vzorce (3)



kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X a Y mají stejný význam jako v obecném vzorci (6),

při které dochází k otevření indolového kruhu za vzniku acetanilidového derivátu obecného vzorce (4)

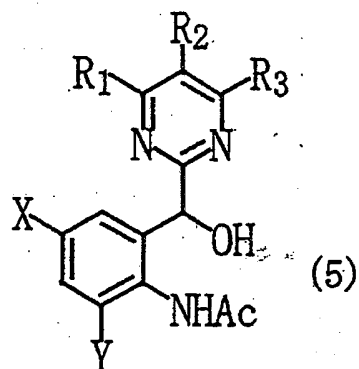


kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X$  a  $Y$  mají stejný význam jako v obecném vzorci (6); a

$Ac$  je acetylová skupina,

redukci této sloučeniny za vzniku derivátu 2-(pyrimidin-2-ylhydroxymethyl)acetanilidu obecného vzorce (5)

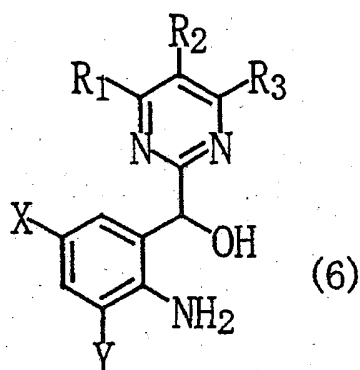


kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X$ ,  $Y$  a  $Ac$  mají stejný význam jako v obecném vzorci (6), respektive (4),

a následnou deacetylaci této sloučeniny.

[3] Dalším aspektem tohoto vynálezu je způsob výroby substituovaného derivátu anilinu obecného vzorce (6)



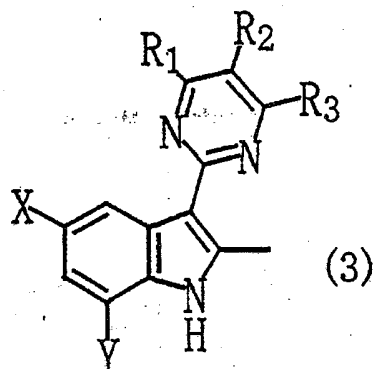
kde

$R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkylkarboxamidovou skupinu, nitroskupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, aryloxylovou skupinu, atom halogenů a atom vodíku; a

$X$  a  $Y$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu,

karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu a atom halogenu,

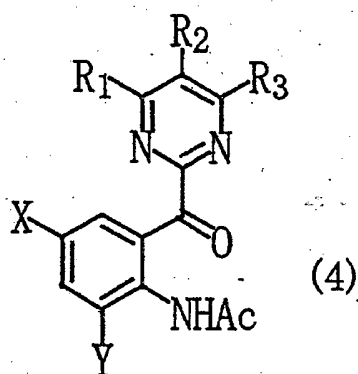
který je charakteristický tím, že zahrnuje oxidaci substituovaného derivátu indolu obecného vzorce (3)



kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X a Y mají stejný význam jako v obecném vzorci (6),

při které dochází k otevření indolového kruhu za vzniku acetanilidového derivátu obecného vzorce (4)

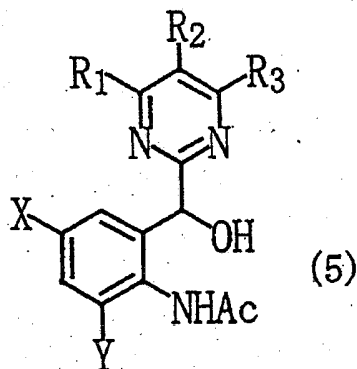


kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X a Y mají stejný význam jako v obecném vzorci (6); a

Ac je acetylová skupina,

redukci této sloučeniny, aniž by tato byla předem izolována, za vzniku derivátu 2-(pyrimidin-2-ylhydroxymethyl)acetanilidu obecného vzorce (5)

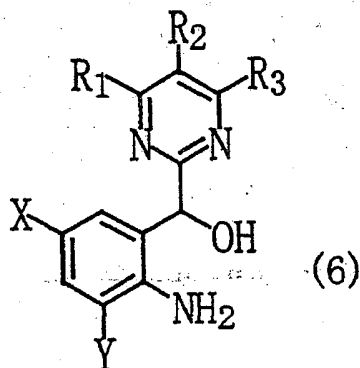


kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X, Y a Ac mají stejný význam jako v obecném vzorci (6), respektive (4),

a následnou deacetylaci této sloučeniny.

[4] Dalším aspektem tohoto vynálezu je způsob výroby substituovaného derivátu anilinu obecného vzorce (6)

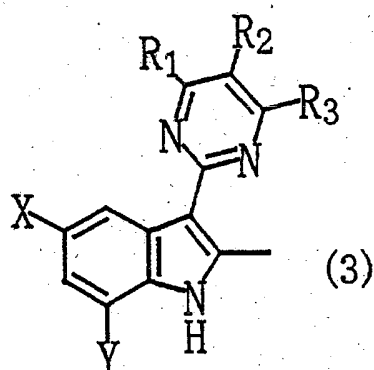


kde

$R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkylkarboxamidovou skupinu, nitroskupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, aryloxylovou skupinu, atom halogenu a atom vodíku; a

$X$  a  $Y$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu a atom halogenu,

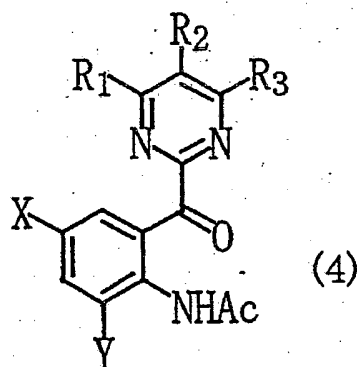
který je charakteristický tím, že zahrnuje oxidaci substituovaného derivátu indolu obecného vzorce (3)



kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X a Y mají stejný význam jako v obecném vzorci (6),

při které dochází k otevření indolového kruhu za vzniku acetanilidového derivátu obecného vzorce (4)

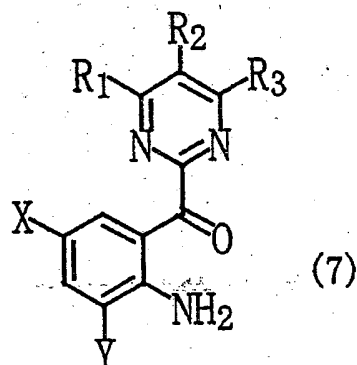


kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X a Y mají stejný význam jako v obecném vzorci (6); a

Ac je acetylová skupina,

deacetylaci této sloučeniny za vzniku aminoderivátu obecného vzorce (7)

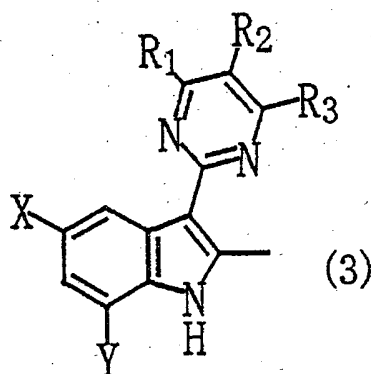


kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X a Y mají stejný význam jako v obecném vzorci (6),

a následnou redukcí této sloučeniny.

[5] Dalším aspektem tohoto vynálezu je způsob výroby substituovaného derivátu anilinu podle kteréhokoli z bodů [1] až [4], kdy se substituovaný derivát indolu obecného vzorce (3)

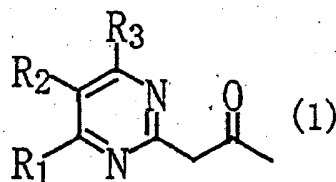


kde

$R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkylkarboxamidovou skupinu, nitroskupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, aryloxylovou skupinu, atom halogenu a atom vodíku; a

X a Y jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu a atom halogenu,

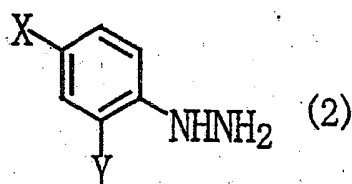
vyrábí reakcí derivátu (pyrimidin-2-yl)-2-propanonu obecného vzorce (1)



kde

$R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  mají stejný význam jako v obecném vzorci (3),

s derivátem hydrazinu obecného vzorce (2)

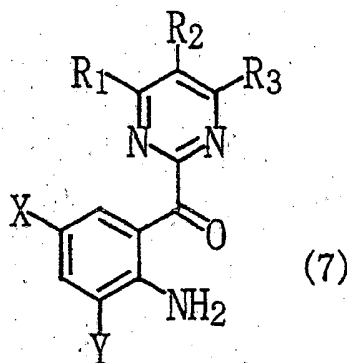


kde

X a Y mají stejný význam jako v obecném vzorci (3),

přičemž uvedená reakce probíhá v přítomnosti kyseliny.

[6] Dalším aspektem tohoto vynálezu je způsob výroby substituovaného derivátu anilinu obecného vzorce (7)

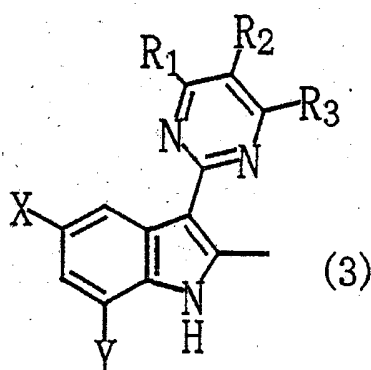


kde

$R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkylkarboxamidovou skupinu, nitroskupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, aryloxylovou skupinu, atom halogenu a atom vodíku; a

X a Y jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu a atom halogenu,

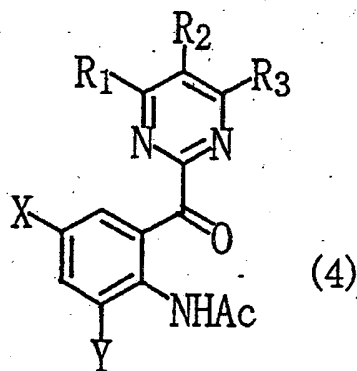
který je charakteristický tím, že zahrnuje oxidaci substituovaného derivátu indolu obecného vzorce (3)



kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X a Y mají stejný význam jako v obecném vzorci (7),

při které dochází k otevření indolového kruhu za vzniku acetanilidového derivátu obecného vzorce (4)



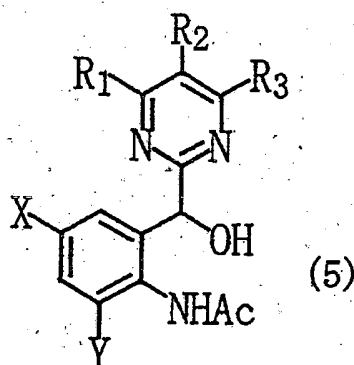
kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X a Y mají stejný význam jako v obecném vzorci (7); a

Ac je acetylová skupina,

a deacetylaci této sloučeniny.

[7] Dalším aspektem tohoto vynálezu je způsob výroby derivátu 2-(pyrimidin-2-ylhydroxymethyl)acetanilidu obecného vzorce (5)



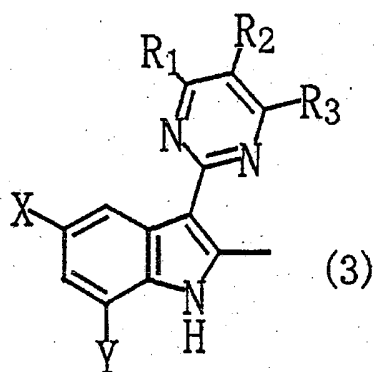
kde

$R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkylkarboxamidovou skupinu, nitroskupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, aryloxylovou skupinu, atom halogenu a atom vodíku;

X a Y jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu a atom halogenu;

Ac je acetylová skupina,

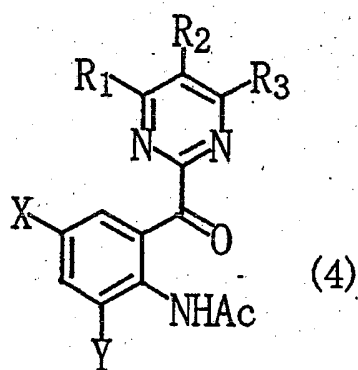
ktěří je charakteristický tím, že zahrnuje oxidaci substituovaného derivátu indolu obecného vzorce (3)



kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X a Y mají stejný význam jako v obecném vzorci (5),

při které dochází k otevření indolového kruhu za vzniku acetanilidového derivátu obecného vzorce (4)

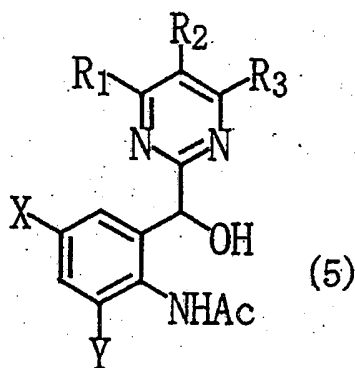


kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X$ ,  $Y$  a  $Ac$  mají stejný význam jako v obecném vzorci (5),

a redukci této sloučeniny.

[8] Dalším aspektem tohoto vynálezu je způsob výroby derivátu 2-(pyrimidin-2-ylhydroxymethyl)acetanilidu obecného vzorce (5)



kde

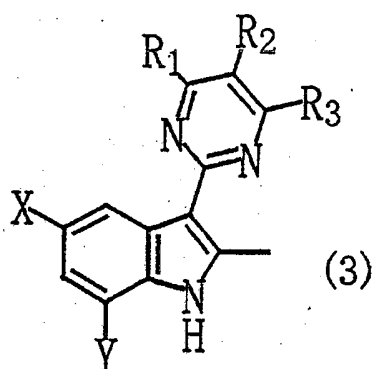
$R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu,

karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkylkarboxamidovou skupinu, nitroskupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, aryloxylovou skupinu, atom halogenu a atom vodíku;

X a Y jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu a atom halogenu;

Ac je acetylová skupina,

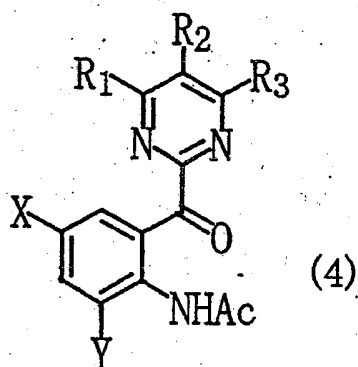
který je charakteristický tím, že zahrnuje oxidaci substituovaného derivátu indolu obecného vzorce (3)



kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X a Y mají stejný význam jako v obecném vzorci (5),

při které dochází k otevření indolového kruhu za vzniku acetanilidového derivátu obecného vzorce (4)

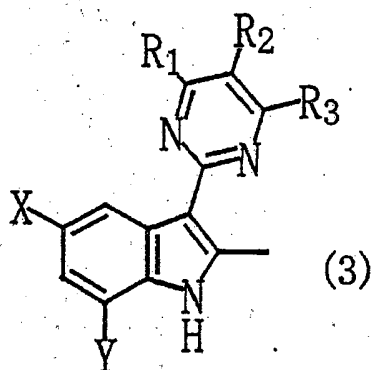


kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X$ ,  $Y$  a  $Ac$  mají stejný význam jako v obecném vzorci (5),

a redukci této sloučeniny, aniž by tato byla předem izolována.

[9] Dalším aspektem tohoto vynálezu je způsob výroby substituovaného derivátu indolu obecného vzorce (3)



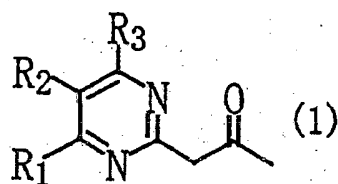
kde

$R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu,

karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkylkarboxamidovou skupinu, nitroskupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, aryloxylovou skupinu, atom halogenu a atom vodíku; a

X a Y jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu a atom halogenu,

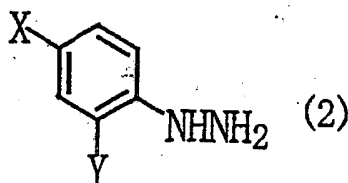
který je charakteristický tím, že zahrnuje reakci derivátu (pyrimidin-2-yl)-2-propanonu obecného vzorce (1)



kde

$R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  mají stejný význam jako v obecném vzorci (3),

s derivátem hydrazinu obecného vzorce (2)

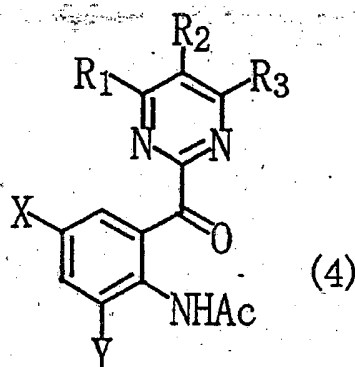


kde

X a Y mají stejný význam jako v obecném vzorci (3),

příčemž tato reakce probíhá v přítomnosti kyseliny.

[10] Dalším aspektem tohoto vynálezu je způsob výroby acetanilidového derivátu obecného vzorce (4)



kde

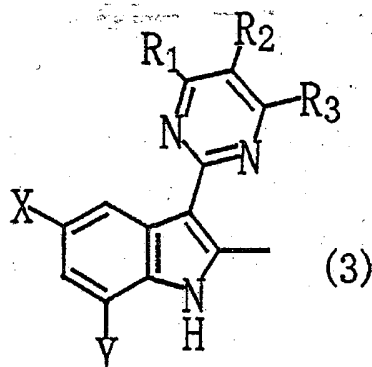
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> a R<sub>3</sub> jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkylkarboxamidovou skupinu, nitroskupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, aryloxylovou skupinu, atom halogenu a atom vodíku; a

X a Y jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu,

karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu a atom halogenu;

Ac je acetylová skupina,

který zahrnuje oxidaci substituovaných derivátů indolu obecného vzorce (3)

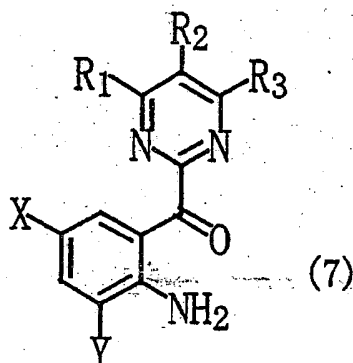


kde

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X a Y mají stejný význam jako v obecném vzorci (4),

při které dochází k otevření indolového kruhu.

[11] Dalším aspektem tohoto vynálezu je způsob výroby aminoderivátu obecného vzorce (7)

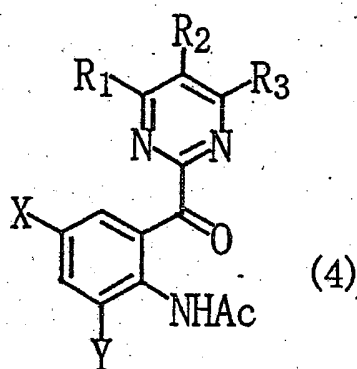


kde

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> a R<sub>3</sub> jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkylkarboxamidovou skupinu, nitroskupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, aryloxylovou skupinu, atom halogenu a atom vodíku; a

X a Y jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu a atom halogenu;

který je charakteristický tím, že zahrnuje deacetylaci acetanilidového derivátu obecného vzorce (4)

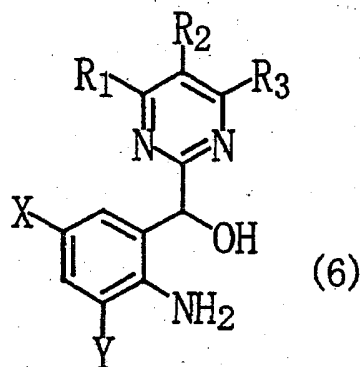


kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X a Y mají stejný význam jako v obecném vzorci (7); a

Ac je acetylová skupina.

[12] Dalším aspektem tohoto vynálezu je způsob výroby substituovaného derivátu anilinu obecného vzorce (6)



kde

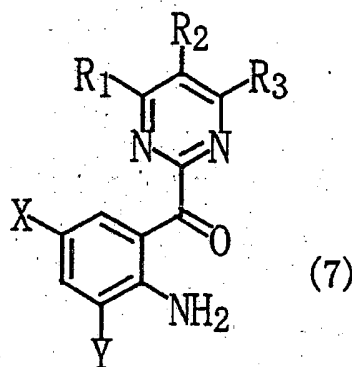
$R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu,

10.08.03

alkylkarboxamidovou skupinu, nitroskupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, aryloxylovou skupinu, atom halogenu a atom vodíku; a

X a Y jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu a atom halogenu,

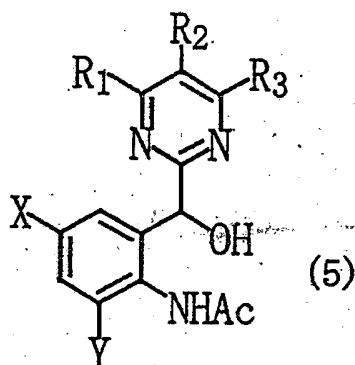
který je charakteristický tím, že zahrnuje redukci aminoderivátu obecného vzorce (7)



kde

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X a Y mají stejný význam jako v obecném vzorci (6).

[13] Dalším aspektem tohoto vynálezu je způsob výroby derivátu 2-(pyrimidin-2-ylhydroxymethyl)acetanilidu obecného vzorce (5)



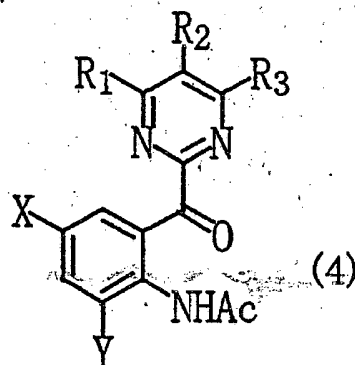
kde

$R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkylkarboxamidovou skupinu, nitroskupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, aryloxylovou skupinu, atom halogenu a atom vodíku;

X a Y jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu a atom halogenu; a

Ac je acetylová skupina,

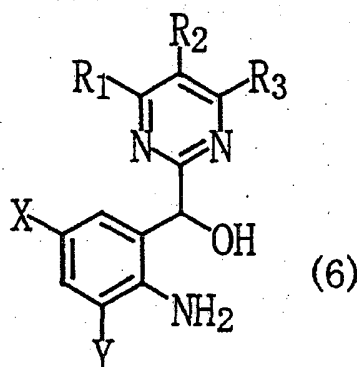
který je charakteristický tím, že zahrnuje redukci  
acetanilidového derivátu obecného vzorce (4)



kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X$ ,  $Y$  a  $Ac$  mají stejný význam jako v obecném  
vzorci (5).

[14] Dalším aspektem tohoto vynálezu je způsob výroby  
substituovaného derivátu anilinu obecného vzorce (6)



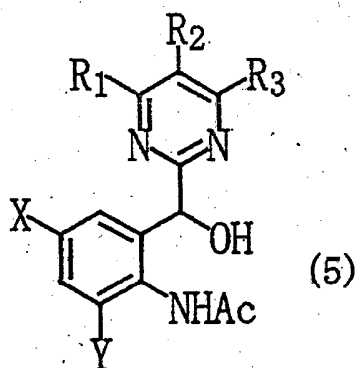
kde

$R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny  
zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu,  
alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu,

karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkylkarboxamidovou skupinu, nitroskupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, aryloxylovou skupinu, atom halogenu a atom vodíku; a

X a Y jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu a atom halogenu,

který je charakteristický tím, že zahrnuje deacetylaci derivátu 2-(pyrimidin-2-ylhydroxymethyl)acetanilidu obecného vzorce (5)



kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X a Y mají stejný význam jako v obecném vzorci (6); a

Ac je acetylová skupina.

Při způsobu výroby popsaném výše v bodě [1] (který se dále, pokud není uvedeno jinak, označuje jako způsob podle předmětného vynálezu) se jako surovina používá substituovaný derivát indolu obecného vzorce (3). Tento substituovaný derivát indolu obecného vzorce (3) je možné připravit reakcí derivátu (pyrimidin-2-yl)-2-propanonu obecného vzorce (1) s derivátem hydrazinu obecného vzorce (2), přičemž tato reakce se provádí v přítomnosti kyseliny. Proto je dále nejprve popsán první stupeň (stupeň 1), při kterém vzniká uvedený derivát indolu obecného vzorce (3).

Nejprve budou podrobně popsány deriváty (pyrimidin-2-yl)-2-propanonu obecného vzorce (1) a deriváty hydrazinu obecného vzorce (2), které se používají jakožto výchozí sloučeniny.

V obecném vzorci (1), kterým je popsána struktura derivátů (pyrimidin-2-yl)-2-propanonu, mohou být skupiny  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující lineární nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, jako je methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, isopropylová skupina, n-butylová skupina, sek. butylová skupina, terc. butylová skupina, n-pentylová skupina, n-hexylová skupina apod.; lineární nebo rozvětvenou alkoxylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, jako je methoxylová skupina, ethoxylová skupina, n-propoxylová skupina, isopropoxylová skupina apod.; lineární nebo rozvětvenou alkoxyalkylovou skupinu obsahující jak v alkoxylové, tak alkylové části od 1 do 6 atomů uhlíku, jako je methoxymethylová skupina, methoxyethylová skupina, ethoxyethylová skupina apod.; lineární nebo rozvětvenou haloalkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, jako

je fluormethylová skupina, difluormethylová skupina, trifluormethylová skupina apod.; karboxylovou skupinu; lineární nebo rozvětvenou alkoxykarbonylovou skupinu obsahující v alkoxylové části od 1 do 6 atomů uhlíku, jako je methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina apod.; lineární nebo rozvětvenou alkylkarboxamidovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 6 atomů uhlíku, jako je methylkarboxamidová skupina, ethylkarboxamidová skupina apod.; nitroskupinu; arylovou skupinu, jako je fenylová skupina apod.; lineární nebo rozvětvenou arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 6 atomů uhlíku, jako je fenylmethylová skupina, fenylethylová skupina apod.; aryloxylovou skupinu, jako je fenoxyllová skupina, naftoxylová skupina; atom halogenu, jako je atom bromu, atom chloru, atom fluoru, atom jodu apod.; a atom vodíku.

Jako konkrétní příklad derivátu (pyrimidin-2-yl)-2-propanonu obecného vzorce (1), který je možné použít ve stupni 1 způsobu podle předmětného vynálezu, je tedy možné uvést 1-(pyrimidin-2-yl)-2-propanon, 1-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)-2-propanon, 1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2-propanon, 1-(4,6-dimethoxy-5-methylpyrimidin-2-yl)-2-propanon, 1-(4,6-dimethoxy-5-ethylpyrimidin-2-yl)-2-propanon, 1-(4,6-dimethoxy-5-nitropyrimidin-2-yl)-2-propanon, 1-(4,6-dichlorpyrimidin-2-yl)-2-propanon, 1-(4,6-dimethoxy-5-ethoxykarbonylpyrimidin-2-yl)-2-propanon a 1-(4,6-diethoxy-pyrimidin-2-yl)-2-propanon. Uvedené deriváty 1-(pyrimidin-2-yl)-2-propanonu obecného vzorce (1) mohou existovat ve formě různých tautomerů, přičemž při způsobu podle předmětného vynálezu je možné použít kterékoli z těchto tautomerů. Nicméně v tomto popisu je struktura těchto sloučenin označována jako

10.06.03

deriváty 2-propanonu, jak je i patrné z obecného vzorce (1) a, jak je rovněž patrné z předcházejícího textu, při pojmenování těchto sloučenin se vychází z toho, že se jedná o deriváty 2-propanonu.

Uvedené deriváty (pyrimidin-2-yl)-2-propanonu obecného vzorce (1) jsou známe nebo se jedná o sloučeniny, které je možné připravit například z 2-fenylsulfonyl-4,6-dimethylpyrimidinu a podobných výchozích sloučenin, a to například postupem popsáním v publikaci *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **1982**, 152. Skupina derivátů (pyrimidin-2-yl)-2-propanonu obecného vzorce (1) zahrnuje i nové sloučeniny, jako je například 1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2-propanon, přičemž tato sloučenina je vhodnou výchozí látkou při přípravě substituovaného derivátu anilinu obecného vzorce (6) podle tohoto vynálezu.

Ve výše uvedeném obecném vzorci (2) mohou být skupiny X a Y nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující lineární nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, jako je methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, isopropylová skupina, n-butylová skupina, sek. butylová skupina, terc. butylová skupina, n-pentylová skupina, n-hexylová skupina apod.; lineární nebo rozvětvenou alkoxylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, jako je methoxylová skupina, ethoxylová skupina, n-propoxylová skupina, isopropoxylová skupina apod.; lineární nebo rozvětvenou alkoxyalkylovou skupinu obsahující jak v alkoxylové, tak alkylové části od 1 do 6 atomů uhlíku, jako je methoxymethylová skupina, methoxyethylová skupina, ethoxyethylová skupina apod.; lineární nebo rozvětvenou

haloalkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, jako je fluormethylová skupina, difluormethylová skupina, trifluormethylová skupina apod.; karboxylovou skupinu; lineární nebo rozvětvenou alkoxykarbonylovou skupinu obsahující v alkoxylové části od 1 do 6 atomů uhlíku, jako je methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina apod.; atom halogenu, jako je atom bromu, atom chloru, atom fluoru, atom jodu apod.; a atom vodíku.

Jako konkrétní příklad derivátu hydrazinu obecného vzorce (2), který je možné použít ve stupni 1 způsobu podle předmětného vynálezu, je tedy možné uvést fenyldiazin, 2-methylfenyldiazin, 4-methylfenyldiazin, 2,4-dimethylfenyldiazin, 2-ethylfenyldiazin, 4-ethylfenyldiazin, 4-isopropylfenyldiazin, 2-methoxyfenyldiazin, 4-methoxyfenyldiazin, 2-methoxymethylfenyldiazin, 4-methoxymethylfenyldiazin, 4-trifluormethylfenyldiazin, kyselinu 2-diazinobenzoovou, 4-methoxykarbonylfenyldiazin a 2-chlorfenyldiazin.

Derivát hydrazinu obecného vzorce (2) je možné použít jak v jeho volné formě, tak ve formě odpovídající soli (například ve formě hydrochloridu nebo síranu).

Deriváty hydrazinu obecného vzorce (2) jsou známe sloučeniny nebo se jedná o sloučeniny, které je možné připravit z odpovídajících výchozích sloučenin, a to například postupem popsáním v publikaci *Journal of Organic Chemistry*, 1972, 2849.

Mezi různými deriváty hydrazinu obecného vzorce (2) je možné konkrétně uvést 2-methoxymethylfenylhydrazin, který je novou sloučeninou.

Při stupni 1 způsobu podle tohoto vynálezu, ve kterém vzniká substituovaný derivát indolu obecného vzorce (3), může mít molární poměr uvedeného derivátu hydrazinu obecného vzorce (2) a uvedeného derivátu (pyrimidin-2-yl)-2-propanonu obecného vzorce (1) jakoukoli hodnotu, která umožňuje aby došlo k reakci mezi těmito dvěma sloučeninami. Nicméně množství derivátu (pyrimidin-2-yl)-2-propanonu obecného vzorce (1) se pohybuje například v rozmezí od přibližně 0,5 molu do 3 molů, výhodně v rozmezí od 1 molu do 2 molů na jeden mol derivátu hydrazinu obecného vzorce (2).

Stupeň 1 způsobu podle tohoto vynálezu, ve kterém vzniká substituovaný derivát indolu obecného vzorce (3), se provádí v přítomnosti kyseliny. Jako příklad kyselin, které je vhodné v tomto případě použít, je možné uvést minerální kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová apod.; kyselinu octovou a její deriváty, jako je kyselina octová, kyselina trifluoroctová apod.; Lewisovy kyseliny, jako je chlorid zinečnatý, fluorid boritý apod.; sulfonové kyseliny, jako je kyselina p-toluensulfonová apod.; kyseliny fosforečné, jako je kyselina polyfosforečná apod.; halogenidy fosforu, jako je chlorid fosforitý apod.; kyselé iontoměničové pryskyřice, jako je Amberlist apod. Výhodně se pak používá Lewisova kyselina, jako je chlorid zinečnatý, fluorid boritý apod. Množství kyseliny, které se používá v uvedeném stupni, může být libovolné za předpokladu, že nezpůsobuje rozklad vznikajícího derivátu indolu obecného vzorce (3), nicméně

konkrétně je možné uvést, že toto množství může být v rozmezí od 0,001 molu do 10 molů, výhodně od 0,1 molu do 2 molů na každý mol derivátu hydrazinu obecného vzorce (2).

Stupeň 1 způsobu podle tohoto vynálezu, ve kterém vzniká substituovaný derivát indolu obecného vzorce (3), může úspěšně probíhat bez použití rozpouštědel, avšak je možné jej provádět i v přítomnosti rozpouštědla. Rozpouštědlem, které je možné použít při uvedené reakci, může být jakékoli rozpouštědlo za předpokladu, že nemá negativní vliv na průběh reakce. Jako příklad vhodných rozpouštědel pro použití při této reakci je možné uvést aromatické uhlovodíky, jako je toluen, xylen, chlorbenzen apod.; halogenované alifatické uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform apod.; estery kyseliny octové, jako je methylacetát, ethylacetát, butylacetát apod.; aprotická polární rozpouštědla, jako je N,N-dimethylformamid, dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon, tetramethylmočovina, hexamethylfosfortriamid (HMPA) apod.; etherická rozpouštědla, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan apod.; alifatické uhlovodíky, jako je pentan, n-hexan apod. Výhodně se pak používají aromatické uhlovodíky, jako je toluen. Uvedená rozpouštědla je možné použít samostatně nebo ve formě směsi v jakémkoli poměru. Množství použitého rozpouštědla není nijak omezeno, avšak minimální množství rozpouštědla je definováno požadavkem na umožnění dostatečného míchání reakční směsi. Obvykle se pak množství použitého rozpouštědla pohybuje v rozmezí od 0,5 litru do 20 litrů, výhodně od 1 litru do 10 litrů rozpouštědla na mol derivátu hydrazinu obecného vzorce (2).

Reakční teplota při stupni 1 způsobu podle tohoto vynálezu, ve kterém vzniká substituovaný derivát indolu obecného vzorce (3), je například v rozmezí od 0 °C do teploty varu použitého rozpouštědla, výhodně v rozmezí od 0 °C do 120 °C.

Reakční doba, po kterou probíhá stupeň 1 způsobu podle tohoto vynálezu, ve kterém vzniká substituovaný derivát indolu obecného vzorce (3), není nijak omezena, avšak výhodně se pohybuje v rozmezí od 0,5 hodiny do 12 hodin.

Uvedený substituovaný derivát indolu obecného vzorce (3), jenž vzniká ve stupni 1 způsobu podle předmětného vynálezu, je nová sloučenina a je vhodným meziproduktem pro výrobu sulfonanilidového derivátu, o kterém je známo, že vykazuje vysoký herbicidní účinek.

Způsob podle předmětného vynálezu dále zahrnuje stupeň 2, kterým je oxidace indolového kruhu uvedeného substituovaného derivátu indolu obecného vzorce (3), při níž dochází k otevření uvedeného kruhu za vzniku substituovaného acetanilidového derivátu obecného vzorce (4), a stupně, ve kterých postupně dochází k podrobení uvedeného substituovaného acetanilidového derivátu obecného vzorce (4) redukci a deacetylaci za vzniku konečného produktu, tj. substituovaného derivátu anilinu obecného vzorce (6). Na pořadí, v jakém je provedena redukce a deacetylace nezáleží, tzn. že kteroukoli z těchto dvou reakcí je možné provést jako první. Proto je v dalším textu nejprve popsán výše uvedený stupeň 2, dále je popsán stupeň 3, ve kterém výhodně reaguje uvedený acetanilidový derivát obecného vzorce (4) s borohydridem

sodným za vzniku 2-(pyrimidin-2-ylhydroxymethyl)acetanilidového derivátu obecného vzorce (5), a stupeň 4, ve které dochází k deacetylaci 2-(pyrimidin-2-ylhydroxymethyl)-acetanilidového derivátu obecného vzorce (5), získaného ve stupni 3, za vzniku konečného produktu, tj. substituovaného derivátu anilinu obecného vzorce (6).

Stupeň 2 způsobu podle předmětného vynálezu je stupněm, ve kterém se oxiduje substituovaný derivát indolu obecného vzorce (3), získaný ve stupni 1, přičemž dochází k otevření indolového kruhu za vzniku substituovaného acetanilidového derivátu obecného vzorce (4). V této souvislosti je třeba poznamenat, že skupiny  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X$  a  $Y$  v obecném vzorci (3) mají výše uvedený význam.

Jako příklad oxidačních činidel, která se používají ve stupni 2 způsobu podle tohoto vynálezu, je možné uvést ozon; anorganické peroxidy, jako je peroxid vodíku apod.; organické peroxidy, jako je kyselina peroxyoctová, kyselina peroxybenzoová, kyselina m-chlorperoxybenzoová apod.; oxidy kovů, jako je manganistan draselný, jodistan sodný, wolfram sodný, molybdenan amonný apod.; a vzduch. Výhodně se používá ozon. Tato oxidační činidla mohou zajistit dostatečný průběh reakce i v případě, že jsou použita samostatně, avšak mohou být použita i ve směsích, a to v jakémkoli směsném poměru. Při uvedeném oxidačním stupni se může použít jakékoli množství oxidačního činidla za předpokladu, že je dostatečné pro vytvoření substituovaného acetanilidového derivátu obecného vzorce (4), přičemž množství oxidačního činidla při uvedené reakci se obvykle pohybuje v rozmezí od 0,1 molu do 20 molů,

výhodně v rozmezí od 1 molu do 10 molů oxidačního činidla na každý mol substituovaného derivátu indolu obecného vzorce (3).

Reakce ve stupni 2 se obvykle provádí v přítomnosti rozpouštědla. Rozpouštědlem, které je možné použít při uvedené reakci, může být jakékoli rozpouštědlo za předpokladu, že nemá negativní vliv na průběh reakce. Jako příklad vhodných rozpouštědel pro použití při této reakci je možné uvést estery kyseliny octové, jako je methylacetát, ethylacetát, ~~propylacetát, butylacetát~~ butylacetát apod.; halogenované alifatické uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform apod.; aromatické uhlovodíky, jako je toluen, xylen, chlorbenzen apod.; alifatické uhlovodíky, jako je pentan, n-hexan apod.; aprotická polární rozpouštědla, jako je formamid, N,N-dimethylformamid, dimethylacetamid, apod.; nitrily, jako je acetonitril apod.; etherická rozpouštědla, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, diglym apod.; alkoholy, jako je methanol, ethanol apod.; karboxylové kyseliny, jako je kyselina octová apod.; ketony, jako je aceton, methylisobutylketon apod.; a vodu. Uvedená rozpouštědla je možné použít samostatně nebo ve formě směsi v jakémkoli poměru. Množství použitého rozpouštědla není nijak omezeno, avšak minimální množství rozpouštědla je definováno požadavkem na umožnění dostatečného míchání reakční směsi. Obvykle se pak množství použitého rozpouštědla pohybuje v rozmezí od 0,5 litru do 20 litrů, výhodně od 1 litru do 10 litrů rozpouštědla na mol substituovaného derivátu indolu obecného vzorce (3).

Reakční teplota při stupni 2 způsobu podle tohoto vynálezu může být například v rozmezí od  $-20^{\circ}\text{C}$  do teploty varu použitého rozpouštědla, výhodně v rozmezí od  $-10^{\circ}\text{C}$  do  $60^{\circ}\text{C}$ .

Reakční doba, po kterou probíhá stupeň 2 způsobu podle tohoto vynálezu, není nijak omezena, avšak výhodně se pohybuje v rozmezí od 0,5 hodiny do 12 hodin.

Uvedené substituované acetanilidové deriváty obecného vzorce (4), jež se získávají ve stupni 2 způsobu podle předmětného vynálezu, jsou nové sloučeniny a jsou vhodnými meziprodukty pro výrobu sulfonanilidového derivátu, o kterém je známo, že vykazuje vysoký herbicidní účinek.

Shora popsáním způsobem je tedy možné vyrobit substituované acetanilidové deriváty obecného vzorce (4).

Jako konkrétní příklad substituovaného acetanilidového derivátu obecného vzorce (4) je možné uvést 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)acetanilid, 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)-6-methylacetanilid, 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)-6-ethylacetanilid, 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)-6-methoxymethylacetanilid, 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)-4-methylacetanilid, 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)-4-ethylacetanilid, 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)-4-methoxymethylacetanilid, 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)-4-chloracetanilid, 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)-6-chloracetanilid, 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)-4-fluoracetanilid a 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)-6-fluoracetanilid.

Uvedený acetanilidový derivát obecného vzorce (4), jenž se získává ve stupni 2 způsobu podle předmětného vynálezu, může

být použit dále ve stupni 3, aniž by byl izolován a přečištěn. To znamená, že substituovaný derivát indolu obecného vzorce (3) se ve stupni 2 způsobu podle tohoto vynálezu oxiduje, například ozonem apod., přičemž dochází k otevření indolového kruhu a vzniklý produkt se v následujícím stupni 3, který je podrobně popsán níže, redukuje, výhodně pomocí borohydridu sodného, přičemž tato redukce probíhá ve stejné reakční nádobě jako stupeň 2. To znamená, že derivát 2-(pyrimidin-2-ylhydroxymethyl)-acetanilidu obecného vzorce (5) je možné získat snadno, stejně jako je snadné následné zpracování použitého oxidačního činidla. Z hlediska snadnosti provozování daného postupu atd. je proto v průmyslovém měřítku výhodné používat takový postup, kdy se shora popsany oxidační stupeň spojený s otevřením indolového kruhu provádí kontinuálně ve stejné reakční nádobě jako výše uvedený redukční stupeň.

V dalším textu je podrobně popsán stupeň 3 způsobu podle tohoto vynálezu.

Ve stupni 3 způsobu podle tohoto vynálezu dochází k redukci uvedeného acetanilidového derivátu obecného vzorce (4), výhodně borohydridem sodným, za vzniku 2-(pyrimidin-2-ylhydroxymethyl)acetanilidového derivátu obecného vzorce (5). V této souvislosti je třeba poznamenat, že skupiny  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X a Y v obecném vzorci (4) mají shora uvedený význam.

Při provádění stupně 3 způsobu podle tohoto vynálezu může být použit jakýkoli molární poměr substituovaného acetanilidového derivátu obecného vzorce (4) a borohydridu

sodného, avšak množství použitého borohydridu sodného se může pohybovat v rozmezí od 0,5 molu do 20 molů, výhodně od 1 molu do 10 molů na každý mol uvedeného substituovaného acetanilidového derivátu.

Chemická reakce ve stupni 3 způsobu podle tohoto vynálezu se obvykle provádí s použitím rozpouštědla. Rozpouštědlem, které je možné použít při uvedené reakci, může být jakékoli rozpouštědlo za předpokladu, že nemá negativní vliv na průběh reakce. Jako příklad vhodných rozpouštědel pro použití při této reakci je možné uvést aromatické uhlovodíky, jako je toluen, xylen, chlorbenzen apod.; estery kyseliny octové, jako je methylacetát, ethylacetát, butylacetát apod.; alkoholy, jako je methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol apod.; aprotická polární rozpouštědla, jako je N,N-dimethylformamid, dimethylacetamid apod.; etherická rozpouštědla, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan apod.; alifatické uhlovodíky, jako je pentan, n-hexan apod.; polyethylenglykoly, jako je polyethylenglykol (PEG)-400 apod.; a vodu. Uvedená rozpouštědla je možné použít samostatně nebo ve formě směsi v jakémkoli poměru. Množství použitého rozpouštědla není nijak omezeno, avšak minimální množství rozpouštědla je definováno požadavkem na umožnění dostatečného míchání reakční směsi. Obvykle se pak množství použitého rozpouštědla pohybuje v rozmezí od 0,5 litru do 20 litrů, výhodně od 1 litru do 10 litrů rozpouštědla na mol substituovaného acetanilidového derivátu obecného vzorce (4).

Reakční teplota při stupni 3 způsobu podle tohoto vynálezu je například v rozmezí od  $-15^{\circ}\text{C}$  do teploty varu použitého rozpouštědla, výhodně v rozmezí od  $-5^{\circ}\text{C}$  do  $60^{\circ}\text{C}$ .

Reakční doba, po kterou probíhá stupeň 3 způsobu podle tohoto vynálezu, není nijak omezena, avšak výhodně se pohybuje v rozmezí od 0,5 hodiny do 24 hodin.

Důvodem proč se pro redukci ve stupni 3 způsobu podle tohoto vynálezu výhodně používá borohydrid sodný je jeho stabilita a dále skutečnost, že se toto reakční činidlo používá rovněž pro post-reakční zpracování oxidačního činidla použitého ve stupni 2 pro oxidační otevření kruhu substituovaného derivátu indolu. Nicméně, provedení redukce ve stupni 3 způsobu podle tohoto vynálezu není omezeno jen na použití borohydridu sodného, ale je rovněž možné ji provést například pomocí katalytické hydrogenace (v tomto případě je možné jako katalyzátor použít palladium na uhlí (Pd/C), platinu na uhlí (Pt/C), Raneyův katalyzátor (například Raneyův nikl), nebo jakýkoli obvykle používaný katalyzátor redukce na bázi kovu), pomocí lithiualuminiumhydridu nebo pomocí diboranu.

Uvedený derivát 2-(pyrimidin-2-ylhydroxymethyl)-acetanilidu obecného vzorce (5), který se získává ve stupni 3 způsobu podle tohoto vynálezu, může být použit v následujícím stupni 4, aniž by byl předem izolován.

V dalším textu je uveden podrobný popis stupně 4 způsobu podle tohoto vynálezu.

Ve stupni 4 způsobu podle tohoto vynálezu se derivát 2-(pyrimidin-2-ylhydroxymethyl)acetanilidu obecného vzorce (5), získaný ve stupni 3, podrobuje deacetylaci amidové

skupiny za vzniku požadovaného konečného produktu, tj. substituovaného derivátu anilinu obecného vzorce (6). V této souvislosti je opět třeba uvést, že skupiny  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X$  a  $Y$  v obecném vzorci (5) mají shora uvedený význam.

Uvedená deacetylace se výhodně provádí pomocí báze, která je vybrána s ohledem na stabilitu vznikajícího produktu.

Jako konkrétní příklady báze, jež se používá ve stupni 4 způsobu podle tohoto vynálezu, je možné uvést hydroxidy alkalických kovů, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný apod.; hydroxidy kovů alkalických zemin, jako je hydroxid barnatý apod.; uhličitany, jako je uhličitán draselný, uhličitán sodný apod.; organické aminy, jako je 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en apod. Z těchto bází se výhodně používají hydroxidy alkalických kovů, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný apod.

Množství báze, které se používá ve stupni 4 způsobu podle tohoto vynálezu, není nijak omezeno za předpokladu, že nezpůsobuje rozklad vznikajícího substituovaného derivátu anilinu obecného vzorce (6). Nicméně množství báze se obvykle pohybuje v rozmezí od 0,1 molu do 30 molů, výhodně od 0,5 molu do 10 molů na každý mol derivátu 2-(pyrimidin-2-ylhydroxymethyl)acetanilidu obecného vzorce (5).

Reakci ve stupni 4 je možné provádět s použitím rozpouštědla. Rozpouštědlem, které je možné použít při uvedené reakci, může být jakékoli rozpouštědlo za předpokladu, že nemá negativní vliv na průběh reakce. Jako příklad vhodných rozpouštědel pro použití při této reakci je možné uvést

aromatické uhlovodíky, jako je toluen, xylen, chlorbenzen apod.; alkoholy, jako je methanol, ethanol apod.; aprotická polární rozpouštědla, jako je N,N-dimethylformamid, dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon apod.; etherická rozpouštědla, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan apod.; alifatické uhlovodíky, jako je pentan, n-hexan apod.; polyethylenglykoly, jako je polyethylenglykol (PEG)-400 apod.; a vodu. Uvedená rozpouštědla je možné použít samostatně nebo ve formě směsi v jakémkoli poměru. Množství použitého rozpouštědla není nijak omezeno, avšak minimální množství rozpouštědla je definováno požadavkem na umožnění dostatečného míchání reakční směsi. Obvykle se pak množství použitého rozpouštědla pohybuje v rozmezí od 0,5 litru do 20 litrů, výhodně od 1 litru do 10 litrů rozpouštědla na mol derivátu 2-(pyrimidin-2-ylhydroxymethyl)acetanilidu obecného vzorce (5).

Reakční teplota při stupni 4 způsobu podle tohoto vynálezu je například v rozmezí od -15 °C do teploty varu použitého rozpouštědla, výhodně v rozmezí od -5 °C do 100 °C.

Reakční doba, po kterou probíhá stupeň 4 způsobu podle tohoto vynálezu, není nijak omezena, avšak výhodně se pohybuje v rozmezí od 0,5 hodiny do 24 hodin.

Jak již bylo uvedeno výše, je redukci a deacetylaci acetanilidového derivátu obecného vzorce (4) možné provést v jakémkoli pořadí. Proto je v dalším textu popsán případ, kdy se nejprve provádí stupeň 5, ve kterém dochází k deacetylaci uvedeného acetanilidového derivátu obecného vzorce (4) za vzniku aminoderivátu obecného vzorce (7), a poté se provádí

stupeň 6, ve kterém se redukuje uvedený aminoderivát obecného vzorce (7) za vzniku konečného produktu, tj. substituovaného derivátu anilinu obecného vzorce (6).

Uvedený stupeň 5 je stupeň, ve kterém se provádí solvolýza substituovaného acetanilidového derivátu obecného vzorce (4), jenž se získává ve stupni 2, přičemž tato solvolýza se provádí pomocí kyseliny a jejím produktem je aminoderivát obecného vzorce (7).

Jako příklady kyselin, které se používají při reakci ve stupni 5, je možné uvést minerální kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová apod.; Lewisovy kyseliny, jako je fluorid boritý apod.; kyselinu octovou a její deriváty, jako je kyselina octová, kyselina trifluoroctová apod.; sulfonové kyseliny, jako je kyselina p-toluensulfonová apod.; kyselé iontoměničové pryskyřice, jako je Amberlist apod. Výhodně se pak při reakci ve stupni 5 používá kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová.

Množství kyseliny, které se používá v uvedeném stupni 5, může být libovolné za předpokladu, že nezpůsobuje rozklad vznikajícího aminoderivátu obecného vzorce (7), nicméně konkrétně je možné uvést, že toto množství může být v rozmezí od 0,1 molu do 10 molů, výhodně od 0,5 molu do 5 molů na každý mol substituovaného acetanilidového derivátu obecného vzorce (4).

Stupeň 5 způsobu podle tohoto vynálezu se provádí v přítomnosti rozpouštědla. Jako příklad vhodných rozpouštědel pro použití v uvedeném stupni je možné uvést vodu a lineární

nebo rozvětvené alkoholy obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, jako je ethanol, methanol apod. Množství použitého rozpouštědla může být 1 mol nebo více na každý mol substituovaného acetanilidového derivátu obecného vzorce (4) a obvykle se může pohybovat například v rozmezí od 0,1 litru do 10 litrů, výhodně od 0,5 litru do 10 litrů na každý mol substituovaného acetanilidového derivátu obecného vzorce (4). Množství rozpouštědla se mění v závislosti na druhu a množství použité kyseliny, avšak mělo by být takové, aby hodnota pH reakční směsi byla 4 nebo méně, výhodně 2 nebo méně a ještě výhodněji 1 nebo méně.

Reakci ve stupni 5 způsobu podle tohoto vynálezu je možné nechat proběhnout v dostatečném rozsahu s použitím samotných shora uvedených rozpouštědel. Avšak uvedenou reakci je rovněž možné provést s přidavkem dalšího rozpouštědla.

Uvedeným rozpouštědlem, které je možné dále přidávat do reakční směsi ve stupni 5, může být jakékoli rozpouštědlo za předpokladu, že nemá negativní vliv na průběh uvedené solvolýzy. Jako příklad vhodných rozpouštědel je v této souvislosti možné uvést aromatické uhlovodíky, jako je toluen, xylen, chlorbenzen apod.; aprotická polární rozpouštědla, jako je N,N-dimethylformamid, dimethylacetamid apod.; etherická rozpouštědla, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan apod.; alifatické uhlovodíky, jako je pentan, n-hexan apod.; nitrily, jako je acetonitril apod.; a polyethylenglykoly, jako je polyethylenglykol (PEG)-400 apod. Uvedená rozpouštědla je možné použít samostatně nebo ve formě směsí dvou nebo více výše uvedených rozpouštědel.

Pokud se reakce ve stupni 5 způsobu podle tohoto vynálezu provádí s použitím alkoholových rozpouštědel, může použitý alkohol reagovat s karbonylovou skupinou požadovaného produktu za vzniku odpovídajícího acetalu. V tomto případě se do reakční směsi přidává voda v přítomnosti kyseliny nebo se reakční směs vylije do vody a výsledná směs se míchá po dobu několika minut až 48 hodin, čímž dochází ke snadnému odstěpení acetalové skupiny za vzniku požadovaného produktu.

Množství použitého rozpouštědla není nijak omezeno, avšak minimální množství rozpouštědla je definováno požadavkem na umožnění dostatečného míchání reakční směsi. Obvykle se pak množství použitého rozpouštědla pohybuje v rozmezí od 0,5 litru do 5 litrů, výhodně od 1 litru do 3 litrů rozpouštědla na mol substituovaného acetanilidového derivátu obecného vzorce (4).

Reakční teplota při stupni 5 způsobu podle tohoto vynálezu je například v rozmezí od 0 °C do teploty varu použitého rozpouštědla, výhodně v rozmezí od 0 °C do 120 °C.

Reakční doba, po kterou probíhá stupeň 5 způsobu podle tohoto vynálezu není nijak omezena, avšak výhodně se pohybuje v rozmezí od 0,5 hodiny do 24 hodin.

Ve stupni 6 způsobu podle tohoto vynálezu dochází k redukci aminoderivátu obecného vzorce (7), jenž se získává ve shora popsaném stupni 5, přičemž tato redukce se výhodně provádí borohydridem sodným a vede ke vzniku konečného produktu, tj. substituovaného derivátu anilinu obecného

vzorce (6). Uspořádání a podmínky této reakce jsou přibližně stejné jako ve shora popsaném stupni 3.

Takto připravený konečný produkt způsobu podle předmětného vynálezu, tj. substituovaný derivát anilinu obecného vzorce (6), je důležitým meziproduktem při výrobě chemikálií používaných v zemědělství a při výrobě léčiv.

Dále se tento vynález týká mnoha nových sloučenin.

Jak již bylo uvedeno výše, z derivátů hydrazinu obecného vzorce (2) je novou sloučeninou 2-methoxymethylfenylhydrazin a je možné jej připravit z odpovídajícího derivátu anilinu způsobem popsaným v publikaci *Journal of Organic Chemistry*, **1972**, 2849.

Z derivátů (pyrimidin-2-yl)-2-propanonu obecného vzorce (1) je novou sloučeninou 1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2-propanon a tuto sloučeninu je možné připravit z různých výchozích sloučenin, jako je 2-fenylsulfonyl-4,6-dimethoxy-pyrimidin apod., a to například postupem popsaným v publikaci *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **1982**, 152. Tato sloučenina existuje ve formě různých tautomerů, přičemž všechny její tautomery spadají do rozsahu předmětného vynálezu.

Dále jsou novými sloučeninami substituované deriváty indolu obecného vzorce (3) a tyto sloučeniny je možné připravit ve stupni 1 způsobu podle předmětného vynálezu. V této souvislosti je třeba opět uvést, že skupiny  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X a Y v obecném vzorci (3) mají shora uvedený význam.

V následující tabulce 1 jsou uvedeny příklady substituovaných derivátů indolu obecného vzorce (3). Avšak rozsah předmětného vynálezu není omezen jen na tyto příklady, ale naopak do něj spadají všechny sloučeniny výše definovaného obecného vzorce (3).

V tabulce 1 a v dalších tabulkách jsou použity následující zkratky:

|                 |                            |
|-----------------|----------------------------|
| Me              | methylová skupina          |
| Et              | ethylová skupina           |
| MOM             | methoxymethylová skupina   |
| MeO             | methoxylová skupina        |
| EtO             | ethoxylová skupina         |
| i-Pr            | isopropylová skupina       |
| COOMe           | methoxykarbonylová skupina |
| NO <sub>2</sub> | nitroskupina               |
| CF <sub>3</sub> | trifluormethylová skupina  |
| NHAc            | acetamidová skupina        |

Tabulka 1

| Sloučenina<br>číslo | X  | Y   | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub> | Teplota<br>tání<br>(°C) |
|---------------------|----|-----|----------------|-----------------|----------------|-------------------------|
| 3-1                 | H  | H   | OMe            | H               | OMe            | 182-184                 |
| 3-2                 | Me | H   | Me             | H               | Me             |                         |
| 3-3                 | H  | Me  | OMe            | H               | OMe            | 145-147                 |
| 3-4                 | H  | Et  | H              | H               | H              |                         |
| 3-5                 | Me | Me  | OMe            | NO <sub>2</sub> | OMe            |                         |
| 3-6                 | H  | MeO | OMe            | Me              | OMe            |                         |

Tabulka 1 - dokončení

| Sloučenina<br>číslo | X     | Y     | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub> | Teplota<br>tání<br>(°C) |
|---------------------|-------|-------|----------------|-----------------|----------------|-------------------------|
| 3-7                 | EtO   | H     | OMe            | COOMe           | OMe            |                         |
| 3-8                 | H     | MOM   | OMe            | H               | OMe            | 176-189                 |
| 3-9                 | Cl    | H     | OEt            | H               | OEt            |                         |
| 3-10                | H     | F     | H              | NHAc            | H              |                         |
| 3-11                | H     | COOH  | Cl             | H               | Cl             |                         |
| 3-12                | COOMe | H     | H              | MOM             | H              |                         |
| 3-13                | Me    | COOMe | H              | CF <sub>3</sub> | H              |                         |
| 3-14                | Cl    | Me    | OMe            | H               | OMe            |                         |
| 3-15                | i-Pr  | H     | OMe            | H               | OMe            |                         |
| 3-16                | Cl    | Me    | OMe            | H               | OMe            | 179-181                 |
| 3-17                | i-Pr  | H     | OMe            | H               | OMe            | 156-158                 |
| 3-18                | H     | Et    | OMe            | H               | OMe            | 90-95                   |

Substituované acetanilidové deriváty obecného vzorce (4) jsou rovněž nové sloučeniny a je možné je připravit ve stupni 1 způsobu podle předmětného vynálezu. V této souvislosti je třeba opět uvést, že skupiny R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X, Y a Ac v obecném vzorci (4) mají shora uvedený význam.

V následující tabulce 2 jsou uvedeny příklady substituovaných acetanilidových derivátů obecného vzorce (4). Avšak rozsah předmětného vynálezu není omezen jen na tyto příklady, ale naopak do něj spadají všechny sloučeniny výše definovaného obecného vzorce (4).

Tabulka 2

| Sloučenina<br>číslo | X     | Y     | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub> | Teplota<br>tání<br>(°C) |
|---------------------|-------|-------|----------------|-----------------|----------------|-------------------------|
| 4-1                 | H     | H     | OMe            | H               | OMe            |                         |
| 4-2                 | Me    | H     | Me             | H               | Me             |                         |
| 4-3                 | H     | Me    | OMe            | H               | OMe            | 151-153                 |
| 4-4                 | H     | Et    | H              | H               | H              |                         |
| 4-5                 | Me    | Me    | OMe            | NO <sub>2</sub> | OMe            |                         |
| 4-6                 | H     | MeO   | OMe            | Me              | OMe            |                         |
| 4-7                 | EtO   | H     | OMe            | COOMe           | OMe            |                         |
| 4-8                 | H     | MOM   | OMe            | H               | OMe            | 147-150                 |
| 4-9                 | Cl    | H     | OEt            | H               | OEt            |                         |
| 4-10                | H     | F     | H              | NHAc            | H              |                         |
| 4-11                | H     | COOH  | Cl             | H               | Cl             |                         |
| 4-12                | COOMe | H     | H              | MOM             | H              |                         |
| 4-13                | Me    | COOMe | H              | CF <sub>3</sub> | H              |                         |
| 4-14                | Cl    | Me    | OMe            | H               | OMe            |                         |
| 4-15                | i-Pr  | H     | OMe            | H               | OMe            |                         |
| 4-16                | Cl    | H     | OMe            | H               | OMe            | 142-144                 |
| 4-17                | OMe   | H     | OMe            | H               | OMe            | 136-137                 |
| 4-18                | H     | Et    | OMe            | H               | OMe            | 139-142                 |

Substituované deriváty 2-(pyrimidin-2-ylhydroxymethyl)-acetanilidu obecného vzorce (5) jsou rovněž nové sloučeniny a je možné je připravit ve stupni 3 způsobu podle předmětného vynálezu (nebo přímo ze substituovaného derivátu indolu obecného vzorce (3), aniž by byl připraven substituovaný acetanilidový derivát obecného vzorce (4)). V této souvislosti

je třeba opět uvést, že skupiny  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X$ ,  $Y$  a  $Ac$  v obecném vzorci (5) mají shora uvedený význam.

V následující tabulce 3 jsou uvedeny příklady substituovaných derivátů 2-(pyrimidin-2-ylhydroxymethyl)-acetanilidu obecného vzorce (5). Avšak rozsah předmětného vynálezu není omezen jen na tyto příklady, ale naopak do něj spadají všechny sloučeniny výše definovaného obecného vzorce (5).

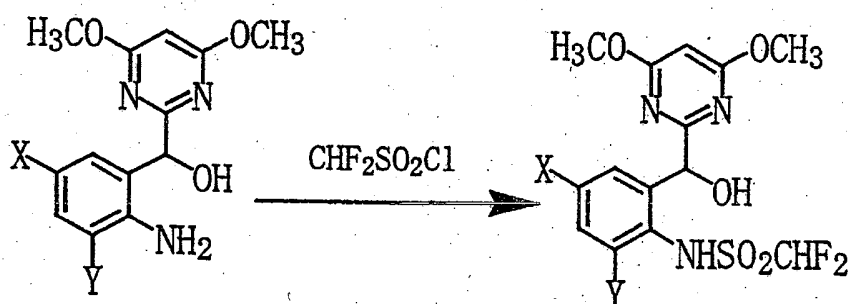
Tabulka 3

| Sloučenina<br>číslo | X     | Y     | $R_1$ | $R_2$           | $R_3$ | Teplota<br>tání<br>(°C) |
|---------------------|-------|-------|-------|-----------------|-------|-------------------------|
| 5-1                 | H     | H     | OMe   | H               | OMe   |                         |
| 5-2                 | Me    | H     | Me    | H               | Me    |                         |
| 5-3                 | H     | Me    | OMe   | H               | OMe   |                         |
| 5-4                 | H     | Et    | OMe   | H               | OMe   | 143-147                 |
| 5-5                 | Me    | Me    | OMe   | NO <sub>2</sub> | OMe   |                         |
| 5-6                 | H     | OMe   | OMe   | Me              | OMe   |                         |
| 5-7                 | EtO   | H     | OMe   | COOMe           | OMe   |                         |
| 5-8                 | H     | MOM   | OMe   | H               | OMe   | 79-82                   |
| 5-9                 | Cl    | H     | OEt   | H               | OEt   |                         |
| 5-10                | H     | F     | H     | NHAc            | H     |                         |
| 5-11                | H     | COOH  | Cl    | H               | Cl    |                         |
| 5-12                | COOMe | H     | H     | MOM             | H     |                         |
| 5-13                | Me    | COOMe | H     | CF <sub>3</sub> | H     |                         |
| 5-14                | Cl    | Me    | OMe   | H               | OMe   |                         |
| 5-15                | i-Pr  | H     | OMe   | H               | OMe   |                         |

Tabulka 3

| Sloučenina<br>číslo | X   | Y | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | Teplota<br>tání<br>(°C) |
|---------------------|-----|---|----------------|----------------|----------------|-------------------------|
| 5-16                | Cl  | H | OMe            | H              | OMe            | 121-123                 |
| 5-17                | OMe | H | OMe            | H              | OMe            | 122-125                 |

Dále je zde uveden příklad reakčního schéma pro získání sulfonanilidového derivátu (který se může používat při výrobě herbicidu) ze substituovaného derivátu anilinu obecného vzorce (6), jenž se získává ze sloučeniny obecného vzorce (1).



Jak vyplývá z výše uvedeného reakčního schéma, jsou způsob podle předmětného vynálezu a sloučeniny podle předmětného vynálezu velmi vhodné pro přípravu sulfonanilidového derivátu, který se může používat jako aktivní složka herbicidu.

#### Příklady provedení vynálezu

Způsob přípravy sloučenin podle tohoto vynálezu bude dále konkrétně popsán pomocí následujících příkladů. V těchto příkladech označuje index lomu  $n^{20}_D$  hodnotu indexu lomu při teplotě 20 °C a vlnové délce odpovídající čáře D sodíkového

spektra. Plynová chromatografie byla provedena s použitím kolony G-250 o délce 40 metrů (produkt společnosti (Zai) Kagaku Busshitsu Hyoka Kenkyu Kiko (dříve Kagakuhin Kensa Kyokai)). Vysokoúčinná kapalinová chromatografie byla provedena s použitím kolony YMC-A312 (produkt společnosti K. K. YMC) a s použitím vodného roztoku acetonitrilu obsahujícího 0,05 procenta kyseliny fosforečné, jakožto elučního činidla.

#### Příklad 1

##### Příprava 2-methoxymethylfenylhydrazinu

6,86 gramu (50 milimolů) 2-methoxymethylanilinu bylo rozpuštěno v 50 mililitrech koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Roztok byl ochlazen na teplotu  $-10^{\circ}\text{C}$ . K takto ochlazenému roztoku byl přikapán roztok 4,14 gramu (60 milimolů) dusitanu sodného v 50 mililitrech vody, přičemž teplota směsi během přikapávání uvedeného roztoku byla udržována v rozmezí od  $-10^{\circ}\text{C}$  do  $0^{\circ}\text{C}$ . Poté byl při této teplotě ke vzniklé směsi přikapán roztok 44,6 gramu (235 milimolů) chloridu cínatého v 50 mililitrech kyseliny chlorovodíkové. Po skončení tohoto přikapávání byla reakční směs míchána a její teplota byla postupně zvýšena na  $20^{\circ}\text{C}$ . Ke směsi byl přikapán 10procentní roztok hydroxidu sodného, a to v takovém množství, aby se hodnota pH reakční směsi zvýšila na 14 a takto upravená reakční směs byla extrahována toluenem. Toluénová vrstva byla promyta vodou a zahuštěna při sníženém tlaku s použitím rotační vakuové odparky, čímž bylo získáno 5,40 gramu (35,5 milimolu, 71 procent) kapalného 2-methoxymethylfenylhydrazinu.

MS m/e: 152 ( $M^+$ )

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta$  (ppm):

3,8 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 7,1 až 7,4 (m, 7H)

IR (NaCl deska,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3350 (NH)

## Příklad 2

### Příprava 1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2-propanonu

Reaktor byl naplněn 16,0 gramy (0,4 molu) 60procentního hydridu sodného, 400 mililitry tetrahydrofuranu a 43,6 gramy (0,2 molu) 4,6-dimethoxy-2-methansulfonylpyrimidinu. Obsah reaktoru byl zahřát na teplotu 30 °C a k takto ohřáté směsi bylo přikapáno 39,4 gramu (0,68 molu) acetonu a výsledná reakční směs byla ponechána 2 hodiny reagovat. Po skončení reakce bylo ke směsi přidáno 350 mililitrů vody a výsledný roztok byl extrahován 500 mililitry ethylacetátu. Ethylacetátová vrstva byla zahuštěna a získaný koncentrát byl podroben destilaci při sníženém tlaku, čímž bylo získáno 8,8 gramu (44,9 milimolu) 1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2-propanonu.

Index lomu  $n_D^{20}$ : 1,5181

MS m/e: 196 ( $M^+$ )

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta$  (ppm):

2,03 (s), 2,26 (s), 3,86 (s), 3,91 (s, 6H), 5,40 (s),  
5,73 (s), 5,91 (s, 1H)

10.06.03

Příklad 3 (stupeň 1)

Příprava 3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2-methyl-7-ethylindolu

Reaktor byl naplněn 2,4 gramy (12,2 milimolu) 1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2-propanonu, 1,7 gramy (9,98 milimolu) hydrochloridu 2-ethylfenylhydrazinu, 1,4 gramy (10,2 milimolu) chloridu zinečnatého a 10 mililitry toluenu a vzniklá směs byla 2 hodiny zahřívána na teplotu varu. Po skončení reakce byla reakční směs ponechána zchladnout na teplotu místnosti. Ke směsi byla přidána voda a ethylacetát a jednotlivé fáze byly od sebe odděleny. Ethylacetátová vrstva byla zahuštěna a získaný koncentrát byl podroben sloupcové chromatografii na silikagelu (s elucí směsí n-hexan/ethylacetát), čímž bylo získáno 2,38 gramu (8,01 milimolu, 80,3 procenta) 3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2-methyl-7-ethylindolu.

Teplota tání: 90,3 °C až 94,8 °C

MS m/e: 297 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ (ppm):

1,38 (t, 3H), 2,87 (q, 2H), 2,96 (s, 3H), 4,08 (s, 6H),  
5,85 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 8,18 (bs, 1H),  
8,57 (d, 1H)

## Příklad 4 (stupeň 2)

## Příprava 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)-6-ethylacetanilidu

Reaktor byl naplněn 0,7 gramy (2,4 milimolu) 3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2-methyl-7-ethylindolu a 10 mililitry ethylacetátu. Do vzniklého roztoku byl při teplotě 0 °C až 10 °C zaváděn 2 hodiny ozon. Po skončení reakce byla reakční směs ponechána ohřát na teplotu místnosti a zahuštěna. Bylo získáno 0,75 gramu (2,3 milimolu, 95 procent) 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)-6-ethylacetanilidu.

Teplota tání: 139,3 °C až 142,3 °C

MS m/e: 329 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ (ppm):

1,25 (t, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,69 (q, 2H), 3,95 (s, 6H), 6,16 (s, 1H), 7,2 až 7,3 (m, 1H), 7,4 až 7,6 (m, 2H), 8,95 (bs, 1H)

## Příklad 5 (stupeň 3)

## Příprava 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylhydroxymethyl)-6-ethylacetanilidu

Reaktor byl naplněn 1,0 gramem (3,03 milimolu) 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)-6-ethylacetanilidu a 20 mililitry ethanolu. Obsah reaktoru byl ochlazen na teplotu 5 °C nebo nižší. K roztoku bylo přidáno 0,13 gramu (3,65 milimolu) borohydridu sodného, směs byla míchána při uvedené teplotě po dobu 1 hodiny a následně ponechána ohřát na

10.06.03

teplotu místnosti. Po skončení reakce byl k reakční směsi přidán vodný roztok chloridu amonného a výsledná směs byla extrahována ethylacetátem. Organická vrstva byla zahuštěna, čímž bylo získáno 0,82 gramu (2,48 milimolu, 82 procent) 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylhydroxymethyl)-6-ethylacetanilidu.

Teplota tání: 143 °C až 147 °C

MS m/e: 331 ( $M^+$ )

$^1H$  NMR ( $CDCl_3/TMS$ ),  $\delta$  (ppm):

1,24 (t, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,64 (q, 2H), 3,97 (s, 6H), 4,88 (d, 1H), 5,89 (d, 1H), 5,95 (s, 1H), 7,2 až 7,5 (m, 3H), 9,25 (bs, 1H)

Příklad 6 (stupeň 4)

Příprava 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylhydroxymethyl)-6-ethylanilinu

Reaktor byl naplněn 0,1 gramu (0,30 milimolu) 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylhydroxymethyl)-6-ethylacetanilidu, 2 mililitry methanolu a 2 mililitry vody. Poté bylo k uvedené směsi přidáno 60 miligramů (1,1 milimolu) hydroxidu draselného. Reakční směs byla 6 hodin míchána při teplotě 70 °C. Po skončení reakce byl surový produkt přečištěn vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií, čímž byl získán 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylhydroxymethyl)-6-ethylanilin ve výtěžku 65 procent.

10.06.03

## Příklad 7 (stupeň-1)

Příprava 3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2-methyl-7-methoxymethylindolu

Reaktor byl naplněn 6,2 gramu (31,6 milimolu) 1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2-propanonu, 4,8 gramu (31,5 milimolu) 2-methoxymethylfenylhydrazinu, 4,76 gramu (34,9 milimolu) chloridu zinečnatého a 60 mililitry toluénu. Směs byla 2 hodiny zahřívána na teplotu varu a po skončení reakce byla reakční směs ponechána zchladnout na teplotu místnosti. Do reaktoru byla přidána voda a ethylacetát a jednotlivé fáze byly od sebe odděleny. Získaná ethylacetátová fáze byla zahuštěna a vzniklé krystaly byly promyty diisopropyletherem, čímž bylo získáno 4,57 gramu (14,6 milimolu, 46 procent) 3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2-methyl-7-methoxymethylindolu.

MS m/e: 313 ( $M^+$ )

$^1H$  NMR ( $CDCl_3/TMS$ ),  $\delta$  (ppm):

2,95 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 4,06 (s, 6H), 4,74 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 7,0 až 7,1 (m, 3H), 8,65 (d, 1H)

Získaný 3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2-methyl-7-methoxymethylindol mohl být použit při reakci ve stupni 2 způsobu podle tohoto vynálezu, a to analogicky k postupu popsanému v příkladu 4.

## Příklad 8. (stupeň 2)

Příprava 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)-6-methoxymethylacetanilidu

Reaktor byl naplněn 1,0 gramem (31,9 milimolu) 3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2-methyl-7-methoxymethylindolu a 40 mililitry ethylacetátu. Do vzniklého roztoku byl při teplotě 0 °C až 10 °C zaváděn 4 hodiny ozón. Po skončení reakce byla reakční směs ponechána ohřát na teplotu místnosti a zahuštěna. Získaný zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (s elucí směsí n-hexan/ethylacetát), čímž bylo získáno 0,40 gramu (11,6 milimolu, 36,4 procenta) 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)-6-methoxymethylacetanilidu.

Teplota tání: 147 °C až 150 °C

MS m/e: 345 ( $M^+$ )

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta$  (ppm):

2,13 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,94 (s, 6H), 4,47 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 9,29 (b, 1H)

Získaný 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-6-methoxymethylacetanilid mohl být použit při reakci ve stupni 3 způsobu podle tohoto vynálezu, a to analogicky k postupu popsánému v příkladu 5.

10.06.03

Příklad 9 (kontinuální provedení stupně 3 a stupně 4 v jednom reaktoru)

Příprava 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)-6-methoxymethylanilinu

Reaktor byl naplněn 1,0 gramem (2,9 milimolu) 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)-6-methoxymethyl-acetanilidu a 20 mililitry ethanolu. Obsah reaktoru byl ochlazen na teplotu 5 °C nebo nižší. K roztoku bylo přidáno 0,5 gramu (13,5 milimolu) borohydridu sodného, směs byla míchána při uvedené teplotě po dobu 1 hodiny a následně ponechána ohřát na teplotu místnosti. Po skončení reakce byl k reakční směsi přidán vodný roztok chloridu amonného a výsledná směs byla extrahována ethylacetátem. Organická vrstva byla zahuštěna. K získanému zbytku bylo přidáno 20 mililitrů vody a 0,4 gramu (7,1 milimolu) hydroxidu draselného a reakční směs byla 2 hodiny míchána při teplotě 70 °C. Po skončení reakce byla reakční směs ponechána zchladnout na teplotu místnosti, bylo k ní přidáno 50 mililitrů ethylacetátu a 50 mililitrů vody. Oddělená organická vrstva byla zahuštěna a získaný zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (s elucí směsí n-hexan/ethylacetát), čímž bylo získáno 0,35 gramu (1,48 milimolu, 51,0 procent) 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylhydroxymethyl)-6-methoxymethylanilinu.

10.06.03

## Příklad 10 (stupeň 1)

## Příprava 3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2-methylindolu

V 10 mililitrech toluenu bylo rozpuštěno 1,61 gramu (8,2 milimolu) 1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2-propanonu a 1,08 gramu (10 milimolů) fenyhydrazinu. K roztoku bylo přidáno 1,36 gramu (10 milimolů) chloridu zinečnatého a směs byla 1 hodinu zahřívána na teplotu varu. Reakční směs byla ponechána zchladnout a za účelem rozpuštění všech podílů k ní byl přidán ethylacetát a voda. Olejovitá vrstva byla promyta vodou, oddělena a vysušena nad Glauberovou solí. Získaná olejovitá vrstva byla zahuštěna při sníženém tlaku za vzniku oranžové pevné látky. Tato pevná látka byla překrystalována z ethanolu, čímž bylo získáno 1,37 gramu (5,1 milimolu, 62 procent) 3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2-methylindolu. Teplota tání: 182 °C až 184 °C

MS m/e: 269 ( $M^+$ ) $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta$  (ppm):2,94 (s, 3H), 4,06 (s, 6H), 5,81 (s, 1H), 7,1 (m, 2H),  
7,3 (m, 1H), 8,7 (m, 1H)IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3490 (NH), 1570

Získaný 3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2-methylindol mohl být použit při reakci ve stupni 2 způsobu podle tohoto vynálezu, a to analogicky k postupu popsánému v příkladu 4 nebo v příkladu 8.

## Příklad 11 (stupeň 2)

## Příprava 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)acetanilidu

Reaktor byl naplněn 0,8 gramu (3,0 milimoly) 3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2-methylindolu, 30 mililitry acetonu a 8 mililitry vody. K roztoku bylo přidáno 1,5 gramu (9,9 milimolu) manganistanu draselného a 2,29 gramu (10,7 milimolu) jodistanu sodného a reakční směs byla míchána 12 hodin při teplotě místnosti. Po skončení reakce byla směs přefiltrována a filtrát byl extrahován ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla zahuštěna a získaný zbytek byl promyt isopropyletherem, čímž bylo získáno 0,57 gramu (1,9 milimolu, 63 procent) 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)acetanilidu.

MS m/e: 301 ( $M^+$ )

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta$  (ppm):

2,28 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 6,16 (s, 1H), 7,06 (t, 1H),  
7,27 (b, 1H), 7,59 (d, 1H), 8,78 (d, 1H)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3270 (NH), 1700. 1660 (C=O)

Získaný 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)acetanilid mohl být použit při reakci ve stupni 3 způsobu podle tohoto vynálezu, a to analogicky k postupu popsanému v příkladu 5 nebo v příkladu 9.

10.08.03

Příklad 12 (stupeň 1)

## Příprava 3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2,7-dimethylindolu

Ve 20 mililitrech toluenu bylo rozpuštěno 0,77 gramu (3,9 milimolu) 1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2-propanonu a 0,69 gramu (4,3 milimolu) hydrochloridu 2-methylfenylhydrazinu. K roztoku bylo přidáno 0,64 gramu (4,7 milimolu) chloridu zinečnatého a směs byla 2 hodiny zahřívána na teplotu varu. Reakční směs byla ponechána zchladnout a za účelem rozpuštění všech podílů k ní byl přidán ethylacetát a voda. Olejovitá vrstva byla promyta vodou, oddělena a vysušena nad Glauberovou solí. Získaná olejovitá vrstva byla zahuštěna při sníženém tlaku pomocí rotační odparky za vzniku oranžové pevné látky. Tato pevná látka byla překrystalována ze směsi ethylacetát/n-hexan, čímž bylo získáno 0,38 gramu (1,34 milimolu, 34 procent) 3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2,7-dimethylindolu.

Teplota tání: 145 °C až 147 °C

MS m/e: 283 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ (ppm):

2,47 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 4,05 (s, 6H), 5,83 (s, 1H),  
6,98 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,50 (d, 1H)

IR (cm<sup>-1</sup>): 3350 (NH)

Získaný 3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2,7-dimethylindol mohl být použit při reakci ve stupni 2 způsobu podle tohoto vynálezu, a to analogicky k postupu popsanému v příkladu 4 nebo v příkladu 8.

10.06.03

## Příklad 13 (stupeň 2)

## Příprava 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)acetanilidu

Reaktor byl naplněn 1,0 gramem (3,7 milimolu) 3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2-methylindolu, 30 mililitry acetonu a 15 mililitry vody. K roztoku byly přidány 3,0 gramy (19 milimolů) manganistanu draselného a reakční směs byla míchána 12 hodin při teplotě místnosti. Po skončení reakce byla reakční směs analyzována plynovou chromatografií, kterou bylo zjištěno, že množství vzniklého 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)acetanilidu odpovídalo 74 procentům z celkové plochy píků.

## Příklad 14 (stupeň 2)

## Příprava 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)-6-methylacetanilidu

Reaktor byl naplněn 283 miligramy (1,0 milimol) 3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2,7-dimethylindolu a 15 mililitry acetonu. K roztoku bylo přidáno 790 miligramů (5,0 milimolů) manganistanu draselného a 214 miligramů (1,0 milimol) jodistanu sodného a reakční směs byla míchána 12 hodin při teplotě místnosti. Po skončení reakce byla směs přefiltrována a filtrát byl extrahován ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla zahuštěna a získaný zbytek byl promyt isopropyletherem, čímž bylo získáno 80 miligramů (0,25 milimolu, 25 procent) 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)-6-methylacetanilidu.

MS m/e: 315 ( $M^+$ )

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta$  (ppm):

2,47 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 4,05 (s, 6H), 5,83 (s, 1H),  
6,98 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 8,15 (b, 1H), 8,50 (d, 1H)

Získaný 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)-6-methylacetanilid mohl být použit při reakci ve stupni 3 způsobu podle tohoto vynálezu, a to analogicky k postupu popsanému v příkladu 5 nebo v příkladu 9.

#### Příklad 15 (stupeň 2)

##### Příprava 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)acetanilidu

Reaktor byl naplněn 0,27 gramu (10 milimolů) 3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2-methylindolu a 10 mililitry ethylacetátu. Roztokem byl 3 hodiny při teplotě v rozmezí od 0 °C do 10 °C probubláván ozon. Po skončení reakce byla reakční směs ponechána ohřát na teplotu místnosti a zahuštěna. Získaný zbytek byl analyzován plynovou chromatografií, kterou bylo zjištěno, že množství vzniklého 2-(4,6-dimethoxy-pyrimidin-2-ylkarbonyl)acetanilidu odpovídalo 88 procentům z celkové plochy píků.

#### Příklad 16 (stupeň 2)

##### Příprava 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)-6-methylacetanilidu

Reaktor byl naplněn 3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2,7-dimethylindolem a ethylacetátem. Roztokem byl 3 hodiny při teplotě v rozmezí od 0 °C do 10 °C probubláván ozon. Po

10.08.03

skončení reakce byla reakční směs ponechána ohřát na teplotu místnosti a zahuštěna. Získaný zbytek byl analyzován plynovou chromatografií, kterou bylo zjištěno, že množství vzniklého 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)-6-methylacetanilidu odpovídalo 63 procentům z celkové plochy píků.

#### Příklad 17 (stupeň 2)

Příprava 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)-6-ethylacetanilidu

Reaktor byl naplněn 0,5 gramu (1,7 milimolu) 3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2-methyl-7-ethylindolu, 10 mililitry acetonu a 5 mililitry vody. K roztoku byl přidán manganistan draselný a jodistan sodný a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti. Reakční směs byla analyzována plynovou chromatografií, kterou bylo zjištěno, že množství vzniklého 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)-6-ethylacetanilidu odpovídalo 47 procentům z celkové plochy píků.

#### Příklad 18 (stupeň 3)

Příprava 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylhydroxymethyl)-6-methoxymethylacetanilidu

Reaktor byl naplněn 1,7 gramu (4,9 milimolu) 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)-6-methoxymethylacetanilidu a 20 mililitry ethanolu. Obsah reaktoru byl ochlazen na teplotu 5 °C nebo nižší. K roztoku bylo přidáno 0,4 gramu (10,8 milimolu) borohydridu sodného, směs byla

10.05.03

míchána při uvedené teplotě po dobu 1 hodiny a následně ponechána ohřát na teplotu místnosti. Po skončení reakce byl k reakční směsi přidán vodný roztok chloridu amonného a výsledná směs byla extrahována ethylacetátem. Organická vrstva byla zahuštěna, čímž bylo získáno 1,32 gramu (3,8 milimolu, 78 procent) 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylhydroxymethyl)-6-methoxymethylacetanilidu.

Teplota tání: 79 °C až 82 °C

MS m/e: 347 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ (ppm):

2,24 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 4,45 (q, 2H),  
4,87 (d, 1H), 5,90 (d, 1H), 7,2 až 7,3 (m, 1H), 7,46 (d, 2H),  
9,41 (bs, 1H)

Získaný 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylhydroxymethyl)-6-methoxymethylacetanilid mohl být použit při reakci ve stupni 4 způsobu podle tohoto vynálezu, a to analogicky k postupu popsanému v příkladu 4 nebo v příkladu 6.

Příklad 19 (kontinuální provedení stupně 2 a stupně 3 v jednom reaktoru)

Příprava 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylhydroxymethyl)-6-ethylacetanilidu

Reaktor byl naplněn 1,0 gramem (3,37 milimolu) 3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2-methyl-7-ethylindolu a 20 mililitry ethylacetátu. Obsah reaktoru byl ochlazen na teplotu 5 °C nebo nižší a poté byl do takto ochlazeného roztoku při teplotě 0 °C až 10 °C zaváděn 2 hodiny ozon. Po skončení reakce bylo k reakční směsi přidáno 20 mililitrů ethanolu.

10.06.03

Dále bylo ke směsi přidáno 0,25 gramu (6,76 milimolu) borohydridu sodného a výsledná směs byla 1 hodinu míchána. Po skončení reakce byla reakční směs ponechána ohřát na teplotu místnosti a za účelem extrakce k ní byl přidán vodný roztok chloridu amonného a ethylacetát. Organická vrstva byla zahuštěna a získaný koncentrát byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (s elucí směsí n-hexan/ethylacetát), čímž bylo získáno 0,26 gramu (0,79 milimolu, 27,4 procenta) 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylhydroxymethyl)-6-ethylacetanilidu.

Získaný 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylhydroxymethyl)-6-ethylacetanilid mohl být použit při reakci ve stupni 4 způsobu podle tohoto vynálezu, a to analogicky k postupu popsanému v příkladu 6.

Příklad 20 (kontinuální provedení stupně 3 a stupně 4 v jednom reaktoru)

Příprava 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylhydroxymethyl)-6-methoxymethylanilinu

Reaktor byl naplněn 1,0 gramem (2,9 milimolu) 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)-6-methoxymethylacetanilidu, který byl připraven podle příkladu 8, a 20 mililitry ethanolu. Obsah reaktoru byl ochlazen na teplotu 5 °C nebo nižší. K roztoku bylo přidáno 0,5 gramu (13,5 milimolu) borohydridu sodného, směs byla míchána při uvedené teplotě po dobu 1 hodiny a následně ponechána ohřát na teplotu místnosti. Po skončení reakce byl k reakční směsi přidán vodný roztok chloridu amonného a výsledná směs byla

extrahována ethylacetátem. Organická vrstva byla zahuštěna. K získanému zbytku bylo přidáno 20 mililitrů vody a 1,5 gramu (26,8 milimolu) hydroxidu draselného a reakční směs byla 2 hodiny míchána při teplotě 70 °C. Po skončení reakce byla reakční směs ponechána zchladnout na teplotu místnosti, bylo k ní přidáno 50 mililitrů ethylacetátu a 50 mililitrů vody. Oddělená organická vrstva byla zahuštěna a získaný zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (s elucí směsí n-hexan/ethylacetát), čímž bylo získáno 0,24 gramu (0,79 milimolu, 27,1 procenta) 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylhydroxymethyl)-6-methoxymethylanilinu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ (ppm):

3,31 (s, 3H), 3,94 (s, 6H), 4,51 (dd, 2H), 4,66 (bs, 1H), 5,15 (bs, 2H), 5,84 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 6,71 (t, 1H), 6,7 až 6,8 (m, 1H), 6,9 až 7,1 (m, 1H), 7,2 až 7,3 (m, 1H)

Příklad 21 (kontinuální provedení stupně 2 a stupně 3 v jednom reaktoru)

Příprava 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylhydroxymethyl)-6-methoxymethylacetanilidu

Reaktor byl naplněn 1,0 gramem (3,19 milimolu) 3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2-methyl-7-methoxymethylindolu a 20 mililitry ethylacetátu. Obsah reaktoru byl ochlazen na teplotu 5°C nebo nižší a poté byl do takto ochlazeného roztoku při teplotě 0 °C až 10 °C zaváděn 3 hodiny ozon. Po skončení reakce bylo k reakční směsi přidáno 20 mililitrů ethanolu. Dále bylo ke směsi přidáno 0,5 gramu (13,5 milimolu) borohydridu sodného a výsledná směs byla 1 hodinu míchána. Po skončení reakce byla reakční směs ponechána ohřát na teplotu

místnosti a za účelem extrakce k ní byl přidán vodný roztok chloridu amonného a ethylacetát. Organická vrstva byla zahuštěna a získaný koncentrát byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu, čímž bylo získáno 0,18 gramu (0,52 milimolu, 16,3 procenta) 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylhydroxymethyl)-6-methoxymethylacetanilidu.

Získaný 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylhydroxymethyl)-6-methoxymethylacetanilid mohl být použit při reakci ve stupni 4 způsobu podle tohoto vynálezu, a to analogicky k postupu popsanému v příkladu 6.

Příklad 22 (stupeň 5)

Příprava 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)anilinu

Reaktor byl naplněn 0,57 gramu (1,9 milimolu) 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)acetanilidu, 10 mililitry methanolu a 5 mililitry 6molární kyseliny chlorovodíkové a vzniklá směs byla 1 hodinu zahřívána na teplotu varu. Po skončení reakce byla reakční směs zalkalizována hydroxidem sodným a následně extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla zahuštěna a získaný zbytek byl analyzován plynovou chromatografií. Tato analýza potvrdila vznik 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)anilinu. Na základě poměru plochy píků bylo zjištěno, že při reakci bylo dosaženo 100procentní konverze.

## Příklad 23 (stupeň 5)

## Příprava 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)-6-methoxymethylanilinu

V reaktoru bylo smícháno 50 mililitrů methanolu a 10 mililitrů koncentrované kyseliny sírové. K této směsi byl přidán 1,0 gram (2,9 milimolu) 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)-6-methoxymethylacetanilidu a vzniklá směs byla 4 hodinu zahřívána na teplotu varu (tj. na teplotu 65 °C). Poté byla reakční směs ponechána zchladnout na teplotu místnosti, bylo k ní přidáno 50 mililitrů vody a byla míchána přes noc při teplotě 20 °C. Po skončení reakce byla reakční směs vylita do vody a extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla zahuštěna a získaný zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu, čímž bylo získáno 0,30 gramu (1 milimol, 34 procent) 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)-6-methoxymethylanilinu.

## Příklad 24 (kontinuální provedení stupně 2 a stupně 5 v jednom reaktoru)

## Příprava 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)anilinu

Reaktor byl naplněn 0,60 gramu (22 milimolů) 3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2-methylindolu a 20 mililitry ethylacetátu. Do vzniklého roztoku byl při teplotě 0 °C až 10 °C zaváděn 4 hodiny ozon. Chromatografií na tenké vrstvě bylo potvrzeno, že z reakční směsi vymizel 3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2-methylindol a že reakce byla po uplynutí této doby skončena. Reakční směs byla ponechána ohřát na

10.06.03

teplotu místnosti a zahuštěna. K získanému koncentrátu bylo přidáno 20 mililitrů methanolu a 5 mililitrů 6molární kyseliny chlorovodíkové a vzniklá směs byla 1 hodinu zahřívána na teplotu varu. Po skončení reakce byla reakční směs ponechána zchladnout na teplotu místnosti a bylo k ní přidáno 100 mililitrů vody. Směs byla zalkalizována hydroxidem sodným a extrahována ethylacetátem. Oddělená organická vrstva byla zahuštěna a získaný koncentrát byl chromatograficky rozdělen na sloupci sílikagelu, čímž bylo získáno 0,26 gramu (10 milimolů, 46 procent) 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)anilinu.

MS m/e: 259 ( $M^+$ )

$^1H$  NMR ( $CDCl_3/TMS$ ),  $\delta$  (ppm):

3,99 (s, 6H), 6,18 (s, 1H), 6,42 (b, 2H), 6,5 až 6,6 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,2 až 7,3 (m, 1H), 7,40 (d, 1H)

Příklad 25 (stupeň 1)

Příprava 5-chlor-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2-methyl-indolu

K 80 mililitrům toluenu bylo přidáno 8,0 gramů (40 milimolů) 1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2-propanonu a 7,9 gramu (44 milimolů) hydrochloridu 4-chlorfenylhydrazinu. K této směsi bylo přidáno 6,54 gramu (48 milimolů) chloridu zinečnatého a vzniklá směs byla 2 hodiny zahřívána na teplotu varu. Po skončení reakce byla reakční směs ponechána zchladnout, byl k ní přidán ethylacetát a voda, čímž došlo k rozpuštění všech pevných podílů. Organická vrstva byla promyta vodou, oddělena, vysušena nad Glauberovou solí a zahuštěna při sníženém tlaku s použitím rotační odparky, čímž

byla získána oranžová pevná látka. Tato pevná látka byla promyta isopropyletherem a bylo získáno 10,2 gramu (33,7 milimolu, 84 procent) 5-chlor-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2-methylindolu.

Teplota tání: 179 °C až 181 °C

MS m/e: 303 ( $M^+$ )

$^1H$  NMR ( $CDCl_3/TMS$ ),  $\delta$  (ppm):

2,91 (s, 3H), 4,04 (s, 6H), 5,82 (s, 1H), 7,1 (m, 1H),

7,3 (m, 1H), 8,7 (m, 1H)

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3510 (NH), 1580

#### Příklad 26 (stupeň 2)

#### Příprava 4-chlor-2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)-acetanilidu

Reaktor byl naplněn 6,1 gramu (20 milimolů) 5-chlor-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2-methylindolu, 200 mililitry acetonu a 100 mililitry vody. K roztoku bylo přidáno 19,0 gramů (120 milimolů) manganistanu draselného a 8,6 gramu (40 milimolů) jodistanu sodného a reakční směs byla míchána 16 hodin při teplotě místnosti. Po skončení reakce byla směs přefiltrována a filtrát byl extrahován ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla zahuštěna a získaný zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (s elucí směsí n-hexan/ethylacetát (4:1)), čímž bylo získáno 1,8 gramu (5,4 milimolu, 27 procent) 4-chlor-2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)acetanilidu.

Teplota tání: 142 °C až 144 °C

MS m/e: 335 ( $M^+$ )

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta$  (ppm):

2,27 (s, 3H), 3,98 (s, 6H), 6,20 (s, 1H), 7,56 (q, 1H),  
7,69 (m, 1H), 8,76 (d, 1H)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3320 (NH), 1700, 1660 (C=O)

Příklad 27 (stupeň 3)

Příprava 4-chlor-2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylhydroxymethyl)-  
acetanilidu

Reaktor byl naplněn 1,0 gramem (3,0 milimoly) 4-chlor-2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)acetanilidu a 20 mililitry ethanolu. Obsah reaktoru byl ochlazen na teplotu 5 °C nebo nižší. K roztoku bylo přidáno 0,25 gramu (6,6 milimolu) borohydridu sodného, směs byla míchána při uvedené teplotě po dobu 1 hodiny a následně ponechána ohřát na teplotu místnosti. Po skončení reakce byl k reakční směsi přidán vodný roztok chloridu amonného a výsledná směs byla extrahována ethylacetátem. Organická vrstva byla zahuštěna, a získaný koncentrát byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (s elucí směsí n-hexan/ethylacetát (1:1)), čímž bylo získáno 0,69 gramu (2,00 milimoly, 68 procent) 4-chlor-2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylhydroxymethyl)-6-methoxyacetanilidu.

Teplota tání: 121 °C až 123 °C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta$  (ppm):

2,22 (s, 3H), 3,98 (s, 6H), 4,89 (d, 1H), 5,81 (d, 1H),  
5,89 (s, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,8 (d, 1H),  
9,72 (b, 1H)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3430 (NH), 3300 (OH), 1700, 1600 (C=O)

## Příklad 28 (stupeň 1)

## Příprava 3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-5-methoxy-2-methylindolu

K 80 mililitrům toluenu bylo přidáno 8,0 gramů (40 milimolů) 1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-2-propanonu a 7,7 gramu (44 milimolů) hydrochloridu 4-methoxyfenylhydrazinu. K této směsi bylo přidáno 6,0 gramů (44 milimolů) chloridu zinečnatého a vzniklá směs byla 2 hodiny zahřívána na teplotu varu. Po skončení reakce byla reakční směs ponechána zchladnout, byl k ní přidán ethylacetát a voda, čímž došlo k rozpuštění všech pevných podílů. Olejnatá vrstva byla promyta vodou, oddělena a vysušena nad Glauberovou solí. Získaná organická vrstva byla zahuštěna při sníženém tlaku s použitím rotační odparky, čímž bylo získáno 8,0 gramů (26,7 milimolu, 67 procent) 3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-5-methoxy-2-methylindolu ve formě pevné oranžové látky. Tato pevná látka byla překrystalována z toluenu.

Teplota tání: 182 °C až 184 °C

MS m/e: 299 ( $M^+$ )

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta$  (ppm):

2,87 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,07 (s, 6H), 5,84 (s, 1H), 6,9 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 8,2 (b, 1H), 8,7 (m, 1H)

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3340 (NH), 1570

## Příklad 29 (stupeň 2)

Příprava 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)-4-methoxyacetanilidu

Reaktor byl naplněn 6,0 gramy (20 milimolů) 3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-5-methoxy-2-methylindolu, 200 mililitry acetonu a 100 mililitry vody. K roztoku bylo přidáno 19,0 gramů (120 milimolů) manganistanu draselného a 8,6 gramu (40 milimolů) jodistanu sodného a reakční směs byla míchána 16 hodin při teplotě místnosti. Po skončení reakce byla směs přefiltrována a filtrát byl extrahován ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla zahuštěna a získaný zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (s elucí směsí n-hexan/ethylacetát (4:1)), čímž bylo získáno 0,9 gramu (2,7 milimolu, 14 procent) 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)-4-methoxyacetanilidu.

MS m/e: 331 ( $M^+$ )

$^1H$  NMR ( $CDCl_3/TMS$ ),  $\delta$  (ppm):

2,25 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 6,17 (s, 1H), 7,1 až 7,2 (m, 2H), 8,7 (d, 1H)

IR ( $cm^{-1}$ ): 3250 (NH), 1690, 1650 (C=O)

## Příklad 30 (stupeň 3)

Příprava 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylhydroxymethyl)-4-methoxyacetanilidu

Reaktor byl naplněn 0,66 gramu (2,0 milimoly) 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)-4-methoxyacetanilidu a 10 mililitry ethanolu. Obsah reaktoru byl ochlazen na teplotu

5 °C nebo nižší. K roztoku bylo přidáno 0,17 gramu (4,4 milimolu) borohydridu sodného, směs byla míchána při uvedené teplotě po dobu 1 hodiny a následně ponechána ohřát na teplotu místnosti. Po skončení reakce byl k reakční směsi přidán vodný roztok chloridu amonného a výsledná směs byla extrahována ethylacetátem. Organická vrstva byla zahuštěna, a získaný koncentrát byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (s elucí směsí n-hexan/ethylacetát (2:3)), čímž bylo získáno 0,55 gramu (1,6 milimolu, 82 procent) 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylhydroxymethyl)-4-methoxyacetanilidu.

Teplota tání: 122 °C až 125 °C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta$  (ppm):

2,21 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,97 (s, 6H), 4,87 (d, 1H),  
5,84 (d, 1H), 5,96 (s, 1H), 6,8 (m, 1H), 7,07 (d, 1H),  
7,69 (q, 1H), 9,49 (b, 1H)

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3470 (NH), 3250 (OH), 1670, 1600 (C=O)

Příklad 31 (stupeň 6)

Příprava 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylhydroxymethyl)-6-methoxymethylanilinu

Reaktor byl naplněn 1,0 gramem (0,0033 molu) 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylkarbonyl)-6-methoxymethylanilinu a 50 mililitry ethanolu. K roztoku bylo přidáno, za současného chlazení ledem (tj. při teplotě 10 °C nebo nižší), 0,125 gramu (0,0033 molu) borohydridu sodného. Směs byla míchána 2 hodiny při teplotě místnosti. Po skončení reakce byl k reakční směsi přidán vodný roztok chloridu amonného, čímž došlo k okyselení reakční směsi a tato směs byla extrahována ethylacetátem.

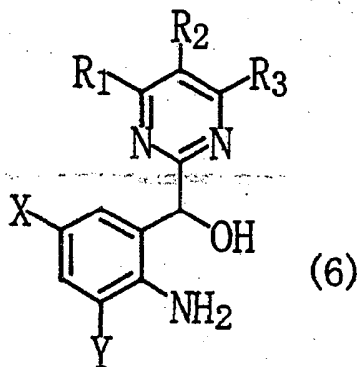
10.05.03

Organická vrstva byla postupně promyta vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Poté byla organická vrstva vysušena nad bezvodým síranem sodným a zahuštěna, čímž bylo získáno 0,91 gramu (0,0030 molu, 90 procent) 2-(4,6-dimethoxy-pyrimidin-2-ylhydroxymethyl)-6-methoxymethylanilinu. Takto získaný 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylhydroxymethyl)-6-methoxymethylanilin byl podroben instrumentální analýze a získaná data souhlasila s daty pro sloučeniny získané ve výše uvedených příkladech.

S využitím předmětného vynálezu je možné připravit deriváty 2-(pyrimidin-2-ylhydroxymethyl)acetanilidu, které jsou důležitými meziprodukty pro přípravu sulfonanilidových sloučenin vykazujících vynikající herbicidní účinek. Dále tento vynález popisuje průmyslový způsob výroby substituovaných anilinů s využitím acetanilidových derivátů jakožto meziproduktů.

## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Způsob výroby substituovaného derivátu anilinu  
obecného vzorce (6)



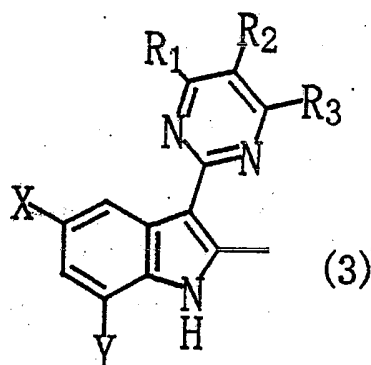
kde

$R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkylkarboxamidovou skupinu, nitroskupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, aryloxylovou skupinu, atom halogenu a atom vodíku; a

$X$  a  $Y$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu a atom halogenu,

**vyznačující se tím, že** zahrnuje oxidaci substituovaného derivátu indolu obecného vzorce (3)

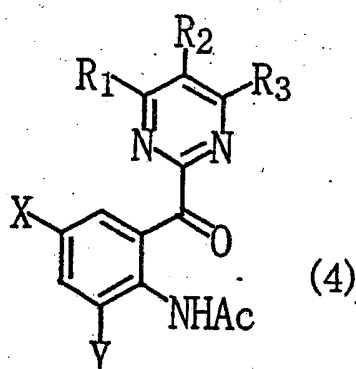
10.06.03



kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X a Y mají stejný význam jako v obecném vzorci (6),

při které dochází k otevření indolového kruhu za vzniku acetanilidového derivátu obecného vzorce (4)



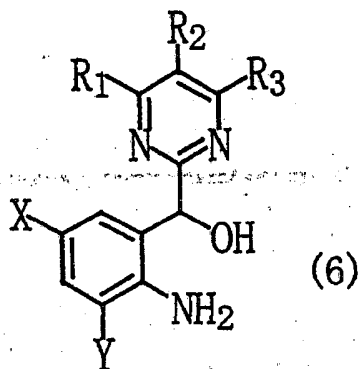
kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X a Y mají stejný význam jako v obecném vzorci (6); a

Ac je acetylová skupina,

a podrobení uvedené sloučeniny redukcí a deacetylací.

2. Způsob výroby substituovaného derivátu anilinu  
obecného vzorce (6)

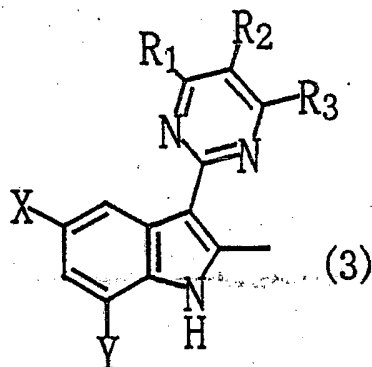


kde

$R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkylkarboxamidovou skupinu, nitroskupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, aryloxylovou skupinu, atom halogenu a atom vodíku; a

$X$  a  $Y$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu a atom halogenu,

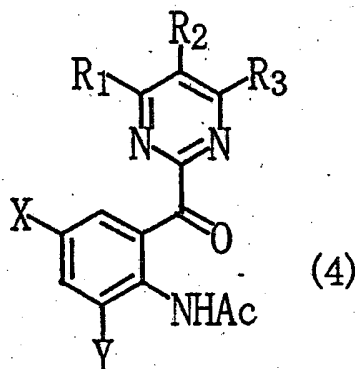
vyznačující se tím, že zahrnuje oxidaci substituovaného derivátu indolu obecného vzorce (3)



kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X a Y mají stejný význam jako v obecném vzorci (6),

při které dochází k otevření indolového kruhu za vzniku acetanilidového derivátu obecného vzorce (4)



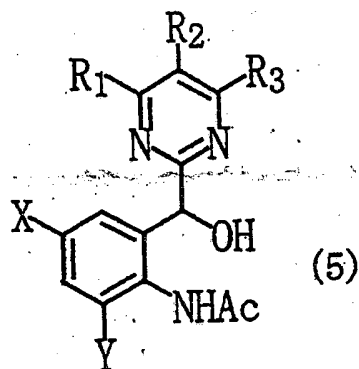
kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X a Y mají stejný význam jako v obecném vzorci (6); a

10.08.03

Ac je acetylová skupina,

redukci této sloučeniny za vzniku derivátu 2-(pyrimidin-2-ylhydroxymethyl)acetanilidu obecného vzorce (5)

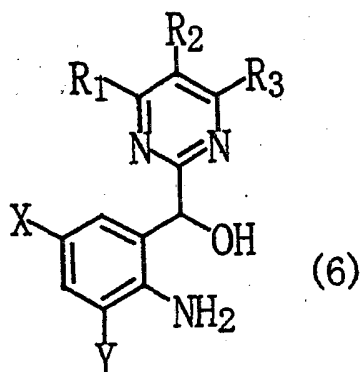


kde

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X, Y a Ac mají stejný význam jako v obecném vzorci (6), respektive (4),

a následnou deacetylaci této sloučeniny.

3. Způsob výroby substituovaného derivátu anilinu obecného vzorce (6)

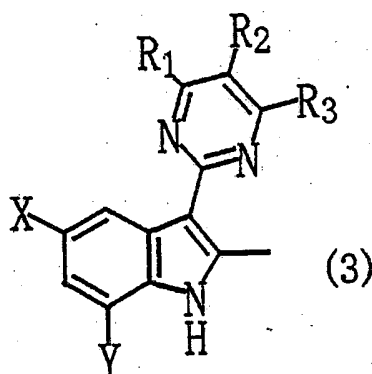


kde

$R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkylkarboxamidovou skupinu, nitroskupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, aryloxylovou skupinu, atom halogenu a atom vodíku; a

$X$  a  $Y$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu a atom halogenu,

**vyznačující se tím, že** zahrnuje oxidaci substituovaného derivátu indolu obecného vzorce (3)

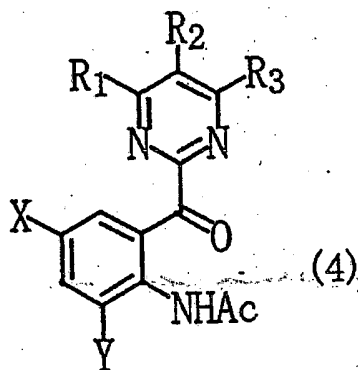


kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X$  a  $Y$  mají stejný význam jako v obecném vzorci (6),

10.05.03

při které dochází k otevření indolového kruhu za vzniku acetanilidového derivátu obecného vzorce (4)

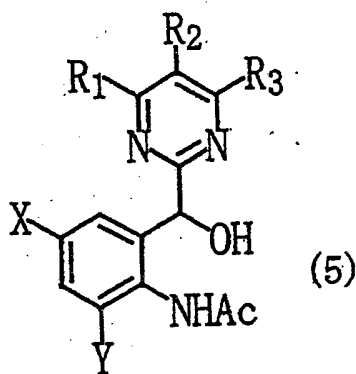


kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X$  a  $Y$  mají stejný význam jako v obecném vzorci (6); a

$Ac$  je acetylová skupina,

redukci této sloučeniny, aniž by tato byla předem izolována, za vzniku derivátu 2-(pyrimidin-2-ylhydroxymethyl)acetanilidu obecného vzorce (5)



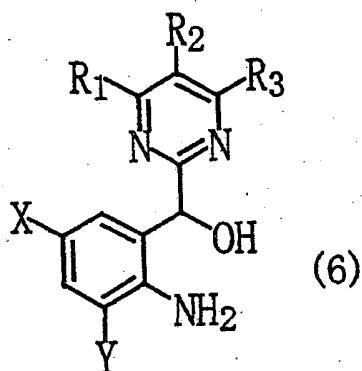
kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X$ ,  $Y$  a  $Ac$  mají stejný význam jako v obecném vzorci (6), respektive (4),

a následnou deacetylaci této sloučeniny.

4.

Způsob výroby substituovaného derivátu anilinu obecného vzorce (6)



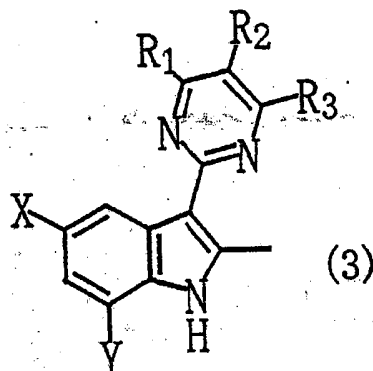
kde

$R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkylkarboxamidovou skupinu, nitroskupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, aryloxylovou skupinu, atom halogenu a atom vodíku; a

$X$  a  $Y$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu,

haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu,  
alkoxykarbonylovou skupinu a atom halogenu,

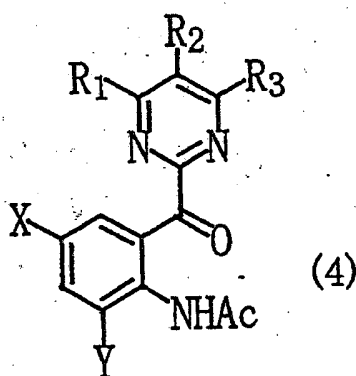
vyznačující se tím, že zahrnuje oxidaci substituovaného  
derivátu indolu obecného vzorce (3)



kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X a Y mají stejný význam jako v obecném  
vzorci (6),

při které dochází k otevření indolového kruhu za vzniku  
acetanilidového derivátu obecného vzorce (4)



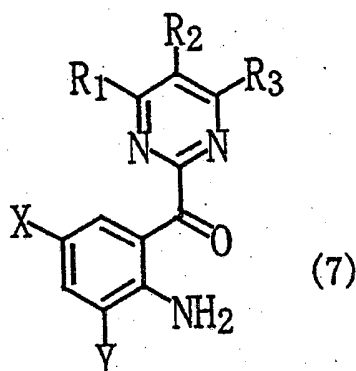
10.05.03

kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X a Y mají stejný význam jako v obecném vzorci (6); a

Ac je acetylová skupina,

deacetylaci této sloučeniny za vzniku aminoderivátu obecného vzorce (7)

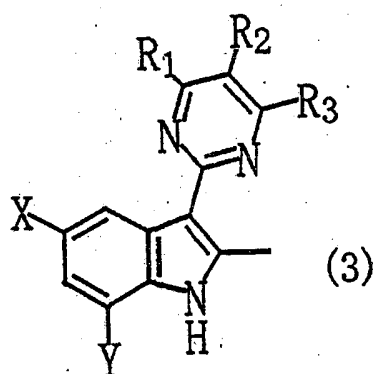


kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X a Y mají stejný význam jako v obecném vzorci (6),

a následnou redukcí této sloučeniny.

5. Způsob výroby substituovaného derivátu anilinu podle kteréhokoli z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím, že** uvedená redukce se provádí borohydridem sodným.
6. Způsob výroby substituovaného derivátu anilinu podle kteréhokoli z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím, že** substituovaný derivát indolu obecného vzorce (3)

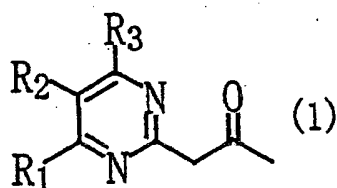


kde

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> a R<sub>3</sub> jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkylkarboxamidovou skupinu, nitroskupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, aryloxylovou skupinu, atom halogenu a atom vodíku; a

X a Y jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu a atom halogenu,

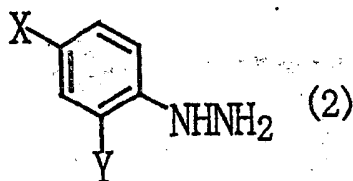
se vyrábí reakcí derivátu (pyrimidin-2-yl)-2-propanonu obecného vzorce (1)



kde

$R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  mají stejný význam jako v obecném vzorci (3),

s derivátem hydrazinu obecného vzorce (2)



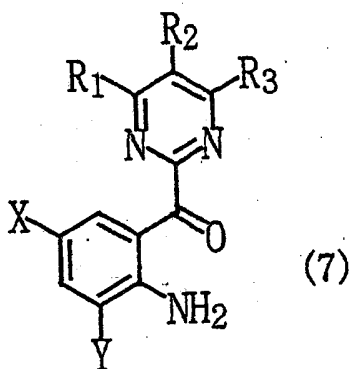
kde

X a Y mají stejný význam jako v obecném vzorci (3),

přičemž uvedená reakce probíhá v přítomnosti kyseliny.

7.

Způsob výroby substituovaného derivátu anilinu obecného vzorce (7)



kde

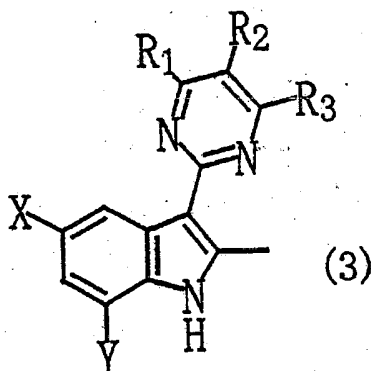
$R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu,

10.08.03

alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkylkarboxamidovou skupinu, nitroskupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, aryloxylovou skupinu, atom halogenu a atom vodíku; a

X a Y jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu a atom halogenu,

vyznačující se tím, že zahrnuje oxidaci substituovaného derivátu indolu obecného vzorce (3)

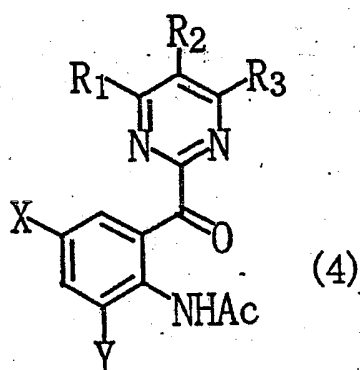


kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X a Y mají stejný význam jako v obecném vzorci (7),

při které dochází k otevření indolového kruhu za vzniku acetanilidového derivátu obecného vzorce (4)

10.06.03



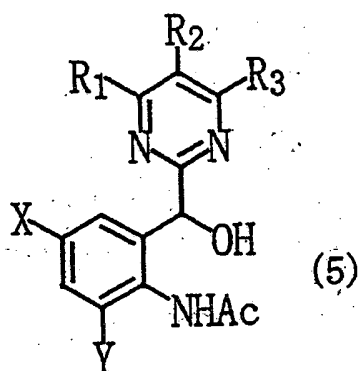
kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X a Y mají stejný význam jako v obecném vzorci (7); a

Ac je acetylová skupina,

a deacetylaci této sloučeniny.

8. Způsob výroby derivátu 2-(pyrimidin-2-ylhydroxymethyl)acetanilidu obecného vzorce (5)



kde

$R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu,

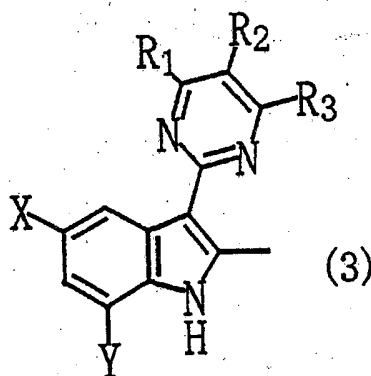
10.06.03

alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkylkarboxamidovou skupinu, nitroskupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, aryloxylovou skupinu, atom halogenu a atom vodíku;

X a Y jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu a atom halogenu;

Ac je acetylová skupina,

**vyznačující se tím, že** zahrnuje oxidaci substituovaného derivátu indolu obecného vzorce (3)

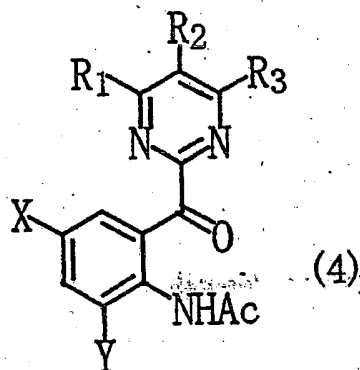


kde

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X a Y mají stejný význam jako v obecném vzorci (5),

10.08.03

při které dochází k otevření indolového kruhu za vzniku acetanilidového derivátu obecného vzorce (4)

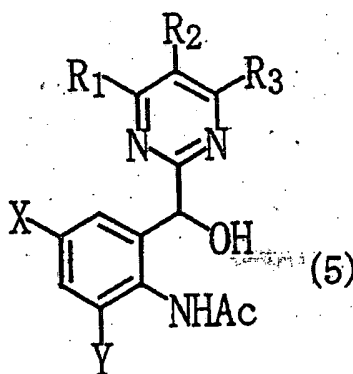


kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X$ ,  $Y$  a  $Ac$  mají stejný význam jako v obecném vzorci (5),

a redukci této sloučeniny.

9. Způsob výroby derivátu 2-(pyrimidin-2-ylhydroxymethyl)acetanilidu obecného vzorce (5)



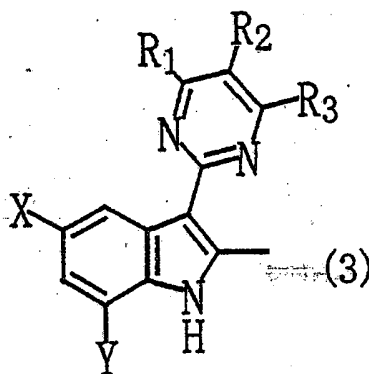
kde

$R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkylkarboxamidovou skupinu, nitroskupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, aryloxylovou skupinu, atom halogenu a atom vodíku;

$X$  a  $Y$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu a atom halogenu;

Ac je acetylová skupina,

**vyznačující se tím, že** zahrnuje oxidaci substituovaného derivátu indolu obecného vzorce (3)

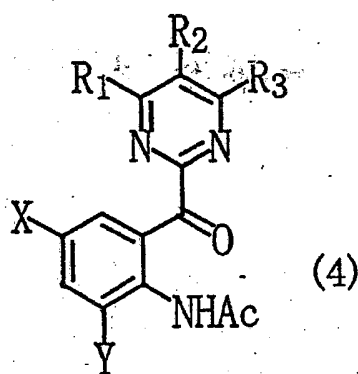


10.08.03

kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X a Y mají stejný význam jako v obecném vzorci (5),

při které dochází k otevření indolového kruhu za vzniku acetanilidového derivátu obecného vzorce (4)



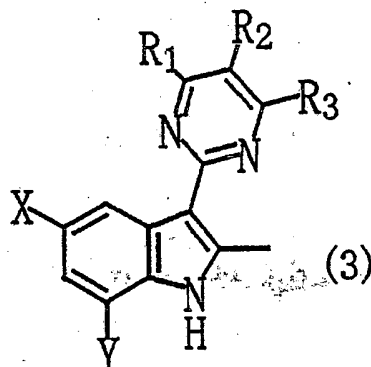
kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X, Y a Ac mají stejný význam jako v obecném vzorci (5),

a redukci této sloučeniny, aniž by tato byla předem izolována.

10. Způsob výroby substituovaného derivátu anilinu podle nároku 8 nebo 9, **vyznačující se tím, že** uvedená redukce se provádí pomocí borohydridu sodného.

11. Způsob výroby substituovaného derivátu indolu obecného vzorce (3)

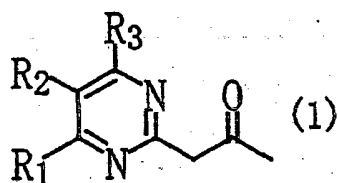


kde

$R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkylkarboxamidovou skupinu, nitroskupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, aryloxylovou skupinu, atom halogenu a atom vodíku; a

$X$  a  $Y$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu a atom halogenu,

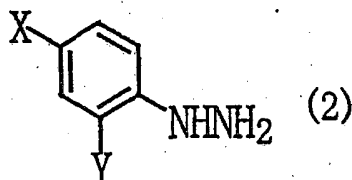
**vyznačující se tím, že zahrnuje reakci derivátu (pyrimidin-2-yl)-2-propanonu obecného vzorce (1)**



kde

$R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  mají stejný význam jako v obecném vzorci (3),

s derivátem hydrazinu obecného vzorce (2)

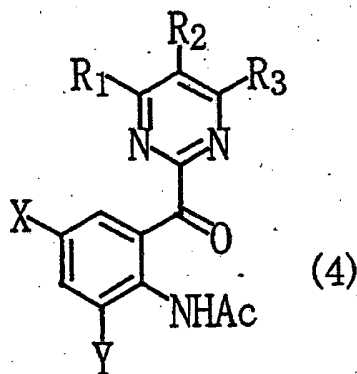


kde

X a Y mají stejný význam jako v obecném vzorci (3),

příčemž uvedená reakce probíhá v přítomnosti kyseliny.

12. Způsob výroby acetanilidového derivátu obecného vzorce (4)



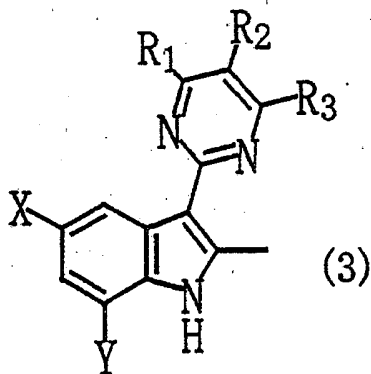
kde

$R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkylkarboxamidovou skupinu, nitroskupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, aryloxylovou skupinu, atom halogenu a atom vodíku; a

$X$  a  $Y$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu a atom halogenu;

Ac je acetylová skupina,

**vyznačující se tím, že** zahrnuje oxidaci substituovaných derivátů indolu obecného vzorce (3)

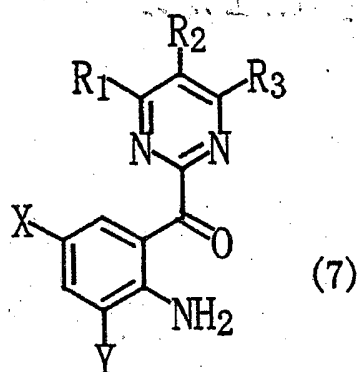


kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X$  a  $Y$  mají stejný význam jako v obecném vzorci (4),

při které dochází k otevření indolového kruhu.

13. Způsob výroby aminoderivátu obecného vzorce (7)

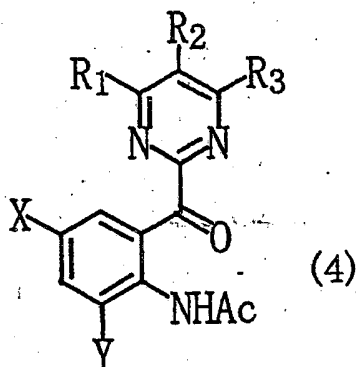


kde

$R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkylkarboxamidovou skupinu, nitroskupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, aryloxylovou skupinu, atom halogenu a atom vodíku; a

$X$  a  $Y$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu a atom halogenu,

vyznačující se tím, že zahrnuje deacetylaci acetanilidového derivátu obecného vzorce (4)

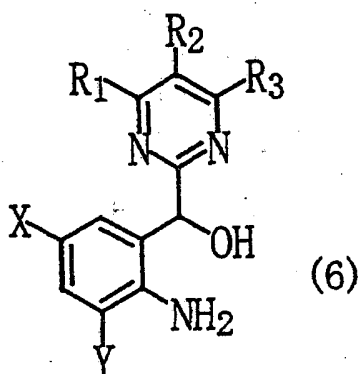


kde

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X a Y mají stejný význam jako v obecném vzorci (7); a

Ac je acetylová skupina.

14. Způsob výroby substituovaného derivátu anilinu obecného vzorce (6)

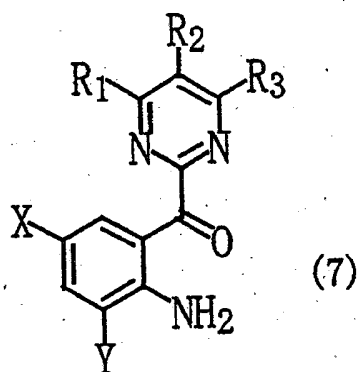


kde

$R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkylkarboxamidovou skupinu, nitroskupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, aryloxylovou skupinu, atom halogenu a atom vodíku; a

$X$  a  $Y$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu a atom halogenu,

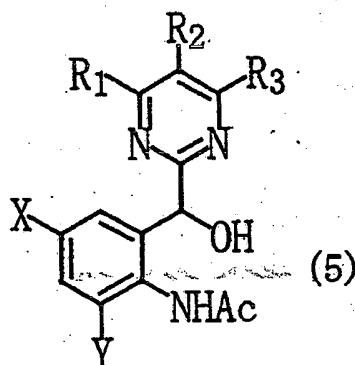
**vyznačující se tím, že** zahrnuje redukci aminoderivátu obecného vzorce (7)



kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X$  a  $Y$  mají stejný význam jako v obecném vzorci (6).

15. Způsob výroby derivátu 2-(pyrimidin-2-ylhydroxy-methyl)acetanilidu obecného vzorce (5)



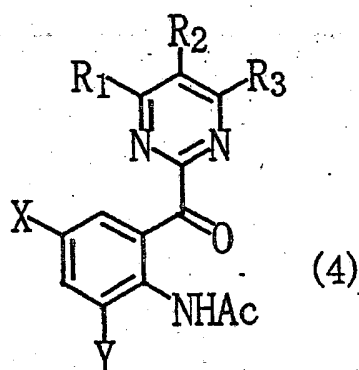
kde

$R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkylkarboxamidovou skupinu, nitroskupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, aryloxylovou skupinu, atom halogenu a atom vodíku;

$X$  a  $Y$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu a atom halogenu; a

Ac je acetylová skupina,

**vyznačující se tím, že zahrnuje redukci acetanilidového derivátu obecného vzorce (4)**

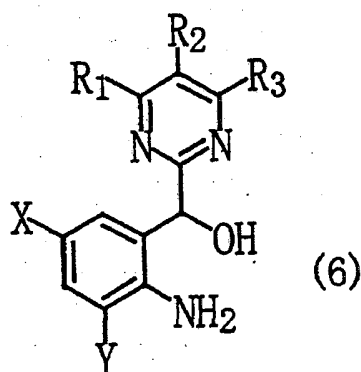


kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X$ ,  $Y$  a  $Ac$  mají stejný význam jako v obecném vzorci (5).

16. Způsob výroby substituovaného derivátu anilinu podle nároku 14 nebo 15, **vyznačující se tím, že** uvedená redukce se provádí borohydridem sodným.

17. Způsob výroby substituovaného derivátu anilinu obecného vzorce (6)



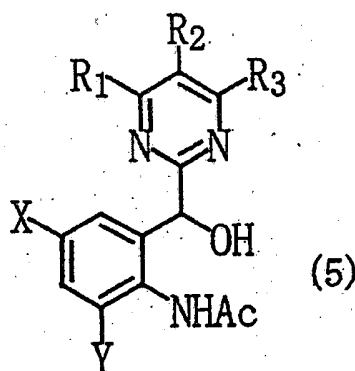
kde

$R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu,

alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkylkarboxamidovou skupinu, nitroskupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, aryloxylovou skupinu, atom halogenu a atom vodíku; a

X a Y jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu a atom halogenu,

vyznačující se tím, že zahrnuje deacetylaci derivátu 2-(pyrimidin-2-ylhydroxymethyl)acetanilidu obecného vzorce (5)

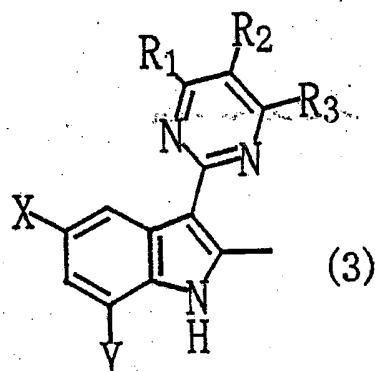


kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X a Y mají stejný význam jako v obecném vzorci (6); a

Ac je acetylová skupina.

18. 2-Methoxymethylfenylhydrazin vzorce
19. 1-(4,6-Dimethoxypyrimidin-2-yl)-2-propanon vzorce
20. Substituovaný derivát indolu obecného vzorce (3)

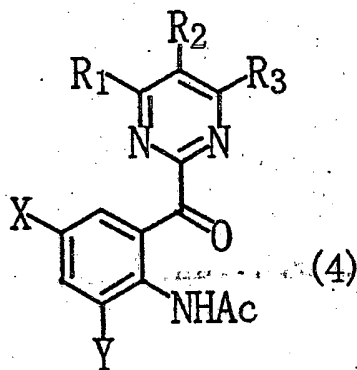


kde

$R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkylkarboxamidovou skupinu, nitroskupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, aryloxylovou skupinu, atom halogenu a atom vodíku; a

$X$  a  $Y$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu a atom halogenu.

21. Substituovaný acetanilidový derivát obecného vzorce (4)



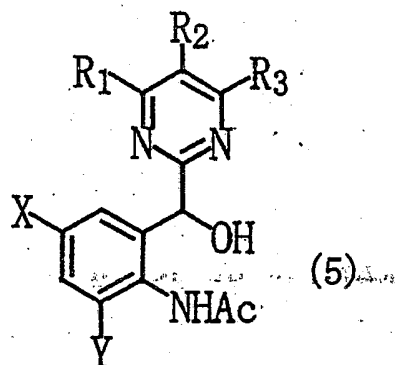
kde

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> a R<sub>3</sub> jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkylkarboxamidovou skupinu, nitroskupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, aryloxylovou skupinu, atom halogenu a atom vodíku; a

X a Y jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu a atom halogenu;

Ac je acetylová skupina.

22. Derivát 2-(pyrimidin-2-ylhydroxymethyl)acetanilidů  
obecného vzorce (5)



kde

$R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkylkarboxamidovou skupinu, nitroskupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, aryloxylovou skupinu, atom halogenu a atom vodíku; a

$X$  a  $Y$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, haloalkylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu a atom halogenu;

Ac je acetylová skupina.

Zastupuje:

Dr. Pavel Zelený