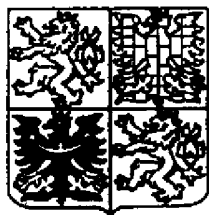


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 24.11.93
(32) 25.11.92, 03.03.93
(31) 92/981584, 93/25503
(33) US, US
(40) 15.06.94

(21) 2532-93

(13) A3

5(51)

C 07 D 233/84

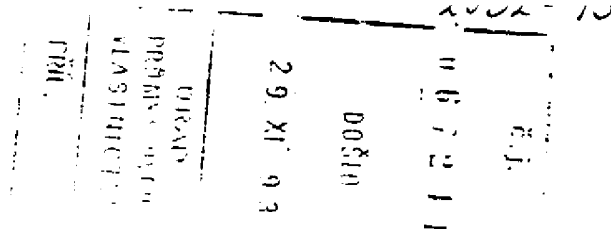
C 07 C 233/12

(71) RHONE-POULENC AGROCHIMIE, Lyon, FR;

(72) Aubert Thierry, Pau, FR;
Chene Alain, Lyon, FR;

(54) Nové 1-arylimidazol-4-ylthiolové deriváty a
způsob jejich přípravy

(57) Řešení se týká nových 1-arylimidazol-4-ylthiolových deri-
vátů, zejména 1-aryl-4-merkaptoimidazolů a N-karbonyla-
nilinů, které jsou meziprodukty pro přípravu pesticidně
účinných 1-aryl-imidazolů, a způsob jejich přípravy.



Nové 1-arylimidazol-4-ylthiolové deriváty a způsob jejich přípravy

Oblast techniky

Vynález se týká nových 1-arylimidazol-4-ylthiolových derivátů, jakož i meziproductů a způsobů použitelných pro přípravu těchto sloučenin. 1-Arylimidazol-4-ylthiolové deriváty podle vynálezu jsou použitelnými cennými meziproducty pro přípravu 1-arylimidazolů, které jsou použitelné pro kontrolu členovcovitých, nematodních, hlístových a protozoálních škůdců, zejména pro kontrolu členovců, obzvláště roztočů nebo foliárního nebo půdního hmyzu, při které nedochází k poškození užitkových rostlin.

Dosavadní stav techniky

O celé řadě substituovaných imidazolových sloučenin je známo, že mají široké spektrum pesticidní účinnosti, zahrnující herbicidní účinnost, růstově regulační účinnost, fungicidní účinnost, nematocidní účinnost, insekticidní účinnost a biocidní účinnost. Sem spadají následující sloučeniny.

V patentu WO 9100-277-A jsou popsány blokátory angiotensinu II, tvořené 1-arylimidazoly, které mohou být substituovány v poloze 4 nebo v poloze 5 imidazolového kruhu thiolovou sloučeninou. Dvě zbývající polohy na imidazolovém kruhu jsou substituovány a fenylový kruh nemůže být substituován třemi halogeny.

V evropské patentové přihlášce EP 349-763-A jsou jako součást topických farmaceutických kompozic popsány určité imidazoly, které mohou být substituovány v poloze 1 imidazolového kruhu arylovou skupinou a dále substituovány thiolovou funkcí v nespecifikované poloze.

V japonské patentové přihlášce J6 3239-273-A jsou jako

účinné látky zlepšující funkci mozku a působící na amnezii popsány 1-arylimidazoly, které mohou být substituovány v poloze 4 imidazolového kruhu thiolovou skupinou, přičemž jedna ze dvou poloh 4 nebo 5 imidazolového kruhu nese "X-arylovou" funkci, kde X znamená methylenovou nebo karbonylovou skupinu.

Dále jsou známe různé substituované N-karbonylaniliny, které jsou použitelné jako meziprodukty pro přípravu biologicky aktivních látek.

V patentech US 3200151 a 3131218 je popsán N-kyanomethyl-N-formyl-2,6-dimethylanilin, který je použitelný jako meziprodukt pro přípravu farmaceuticky účinných látek.

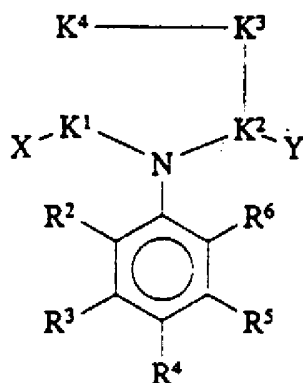
Podstata vynálezu

Cílem vynálezu je poskytnout nové 1-arylimidazol-4-ylthiolové deriváty.

Dalším cílem vynálezu je nový způsob umožňující přípravu N-karbonylanilinů, které jsou dále N-substituovány prostřednictvím kyanomethylenové skupiny nebo karbothioamidmethylenové skupiny.

Dalším cílem vynálezu je poskytnout nový způsob umožňující přípravu pesticidních 1-arylimidazolů.

Předmětem vynálezu jsou nové 1-arylimidazol-4-ylthiolové deriváty (včetně jejich stereoisomerů resultujících buď z optické nebo geometrické isomerie) obecného vzorce I



(I)

- K^1 znamená skupinu $-CO-$ nebo skupinu $\diagup C=$, přičemž K^1 je připojen ke K^4 volnou dvojnou vazbou v případě, že K^1 znamená $\diagup C=$,
- K^2 znamená $\diagup C=$, přičemž volná dvojná vazba je připojena ke K^3 , nebo K^2 znamená skupinu $\begin{array}{c} | \\ -CH \\ | \end{array}$,
- K^3 znamená skupinu $\begin{array}{c} SH \\ | \\ -C= \end{array}$ nebo skupinu $\equiv C-$ nebo skupinu $-CS-$,

- K^4 znamená
- skupinu $-N=$ v případě, že K^1 znamená skupinu $\diagup C=$, přičemž K^4 je spojen s K^3 a K^1 kovalentní vazbou, nebo
 - skupinu $N\equiv$ nebo NH_2- , přičemž K^4 je potom připojen pouze ke K^3 jednou kovalentní vazbou, přičemž vazba mezi K^4 a K^3 je buď jednovalenční vazbou nebo třívalenční vazbou podle specifického významu K^4 resp. K^3 a vazba mezi K^3 a K^2 je buď monovalenční vazbou nebo dvouvalenční vazbou podle specifického významu K^3 resp. K^2 ,

^a
 X, Y, R^2, R^3, R^4, R^5 a R^6 každý nezávisle znamená substituent zvolený z množiny zahrnující atom vodíku, atom halogenu, kyano-skupinu a přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, která může být případně substituována jedním nebo několika atomy halogenu, které jsou stejné nebo odlišné, a to až k dosažení úplné substituce,

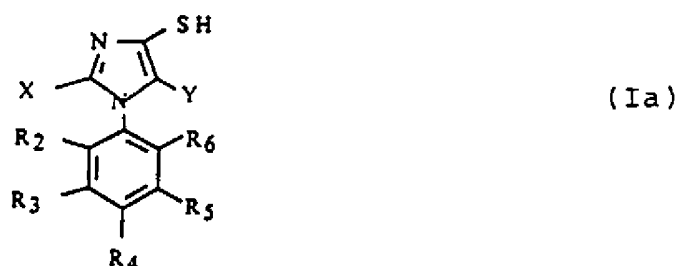
s výhradou spočívající v tom, že R^2 a R^6 současně neznamenají methylovou skupinu v případě, že:

- X a Y znamenají atom vodíku a
- K^2 znamená $\begin{array}{c} | \\ -CH \\ | \end{array}$ a K^3 znamená skupinu $\equiv C-$ a K^4 znamená $N\equiv$.

Je samozřejmé, že významy substituentů v obecném vzorci

I jsou vzájemně voleny tak, že počet a poloha mono- nebo dvou- nebo třívalečných vazeb vzájemně souhlasí. Skupina HS-C=C může být rovněž v enolické formě -C(S)-CH- a naopak.

Výhodnou skupinu sloučenin obecného vzorce I tvoří sloučeniny obecného vzorce Ia

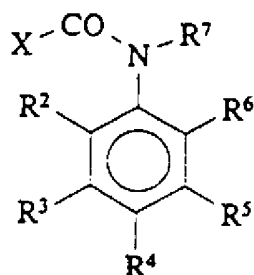


ve kterém

X, Y, R², R³, R⁵ a R⁶ každý nezávisle znamená substituent zvolený z množiny zahrnující atom vodíku, atom halogenu a přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 a 4 uhlíkové atomy, která je případně substituována jedním nebo několika atomy halogenu, které jsou stejné nebo odlišné, a to až k dosažení úplné substituce,

a
R⁴ znamená substituent zvolený z množiny zahrnující atom vodíku, atom halogenu, kyano-skupinu a nesubstituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy a substituovanou jedním nebo několika atomy halogenu, které jsou stejné nebo odlišné, a to až k dosažení plné substituce.

Další výhodnou skupinu sloučenin obecného vzorce I tvoří sloučeniny obecného vzorce Ib



(Ib)

ve kterém

X znamená atom vodíku nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, která je případně substituována jedním nebo několika atomy halogenu, které jsou stejné nebo odlišné, a to až do úplné substituce alkylového zbytku,

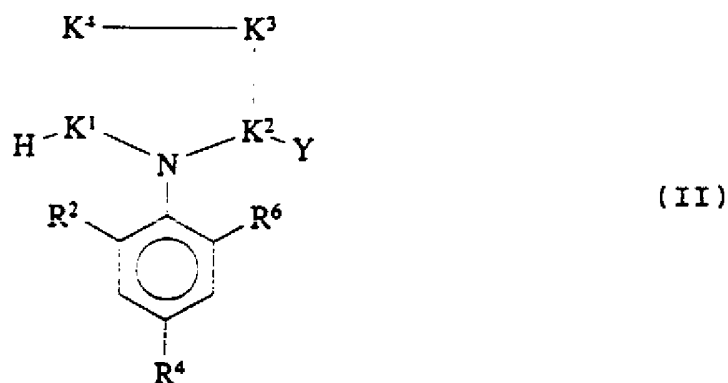
R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 znamenají atom vodíku nebo atom halogenu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, která je případně substituována jedním nebo několika atomy halogenu, které jsou stejné nebo odlišné, a to až k dosažení úplné substituce alkylového zbytku a

R^7 znamená skupinu $-\text{CHY}-\text{CN}$ nebo skupinu $-\text{CHY}-\text{CS}-\text{NH}_2$, ve které Y znamená atom vodíku nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,

s výhradou spočívající v tom, že R^2 a R^6 současně neznamenají methylovou skupinu v případě, že X a R^7 znamenají atom vodíku resp. skupinu CH_2-CN .

Podle výhodného znaku vynálezu jsou 1-arylimidazol-4-yl-thiolové deriváty obecného vzorce I zvoleny ze sloučenin obecné-

ho vzorce II



ve kterém

- K^1 znamená skupinu $-\text{CO}-$ nebo skupinu >C= , přičemž K^1 je připojen ke K^4 volnou dvojnou vazbou v případě, že K^1 znamená skupinu >C= ,
- K^2 znamená skupinu >C= , přičemž volná dvojná vazba je připojena ke K^3 , nebo K^2 znamená skupinu $-\text{CH}_2-$,
- K^3 znamená skupinu $-\text{C}(=\text{SH})-$ nebo skupinu $\equiv\text{C}-$ nebo skupinu $-\text{CS}-$,
- K^4 znamená
- skupinu $-\text{N=}$ v případě, že K^1 znamená >C= , přičemž K^4 je spojen s K^3 a K^1 kovalentní vazbou, nebo
 - skupinu $\text{N}\equiv$ nebo skupinu NH_2- , přičemž K^4 je připojen pouze ke K^3 jednou kovalentní vazbou, přičemž

vazba mezi K^4 a K^3 je buď monovalenční vazbou nebo třívalenční vazbou podle specifického významu K^4 resp. K^3 a vazba mezi K^3 a K^2 je buď monovalenční vazbou nebo dvouvalenční vazbou podle specifického významu K^3 , resp. K^2 ,

Y znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu a

R^2 , R^4 a R^6 znamenají atom vodíku nebo atom halogenu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až

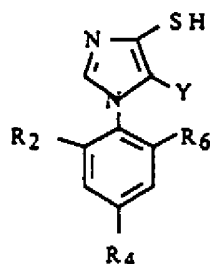
4 uhlíkové atomy, která je případně substituována jedním nebo několika atomy halogenu, které jsou stejné nebo odlišné, a to až k dosažení úplné substituce alkylového zbytku,

s výhradou spočívající v tom, že R^2 a R^6 neznamenají současně methylovou skupinu v případě, že:

- Y znamená atom vodíku a

- K^2 znamená $\begin{array}{c} | \\ -CH \\ | \end{array}$ a K^3 znamená $\equiv C-$ a K^4 znamená $N\equiv$.

Podle dalšího výhodného znaku vynálezu jsou 1-arylimidazol-4-ylthiolové deriváty obecného vzorce I zvoleny ze sloučenin obecného vzorce IIa



(IIa)

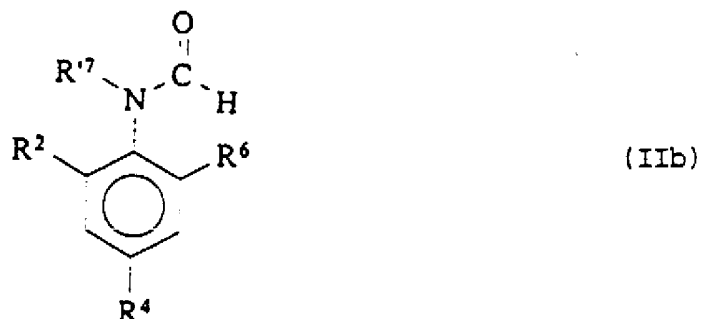
ve kterém

Y znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R^2 a R^6 znamenají atom vodíku nebo atom halogenu nebo methylovou skupinu,

R^4 znamená atom halogenu.

Podle dalšího výhodného znaku vynálezu jsou 1-arylimidazol-4-ylthiolové deriváty obecného vzorce I zvoleny ze sloučenin obecného vzorce II b



ve kterém

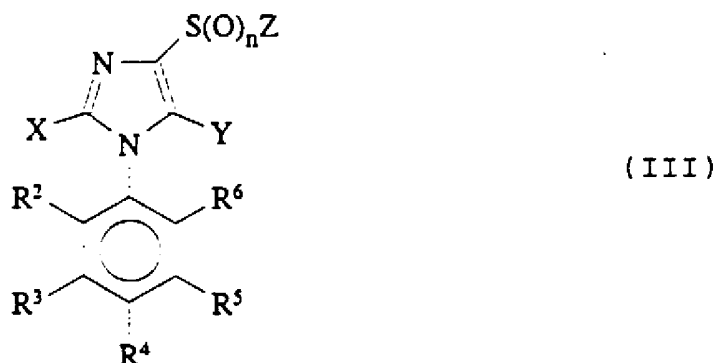
R^2 , R^4 a R^6 znamenají atom vodíku nebo atom halogenu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, která je případně substituována jedním nebo několika atomy halogenu, které jsou stejné nebo odlišné, a to až k dosažení úplné substituce,

R^7 znamená skupinu $-\text{CH}_2-\text{CN}$ nebo skupinu $-\text{CH}_2-\text{CS}-\text{NH}_2$, s výhradou spočívající v tom, že R^2 a R^6 neznamenaají současně methylovou skupinu v případě, že R^7 znamená skupinu CH_2-CN .

Podle dalšího výhodného znaku vynálezu jsou nové sloučeniny podle vynálezu zvoleny ze sloučenin obecného vzorce IIb, ve kterém

R^2 a R^6 znamenají atom halogenu nebo atom vodíku a R^4 znamená atom halogenu.

Nové sloučeniny podle vynálezu jsou použitelné pro přípravu 1-arylimidazolů, o kterých je známo, že mají pesticidní vlastnosti, zejména insekticidní nebo/a miticidní vlastnosti, a jakými jsou sloučeniny obecného vzorce III



ve kterém

X, Y, R², R³, R⁵ a R⁶ každý je nezávisle zvolen z množiny zahrnující atom vodíku, atom halogenu, a přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu, která je případně substituována jedním nebo několika atomy halogenu, které jsou stejné nebo odlišné, a to až k dosažení úplné substituce alkylového zbytku,

Z znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, která je případně substituována jedním nebo několika atomy halogenu, které jsou stejné nebo odlišné, a to až k dosažení úplné substituce,

n znamená 0, 1 nebo 2 a

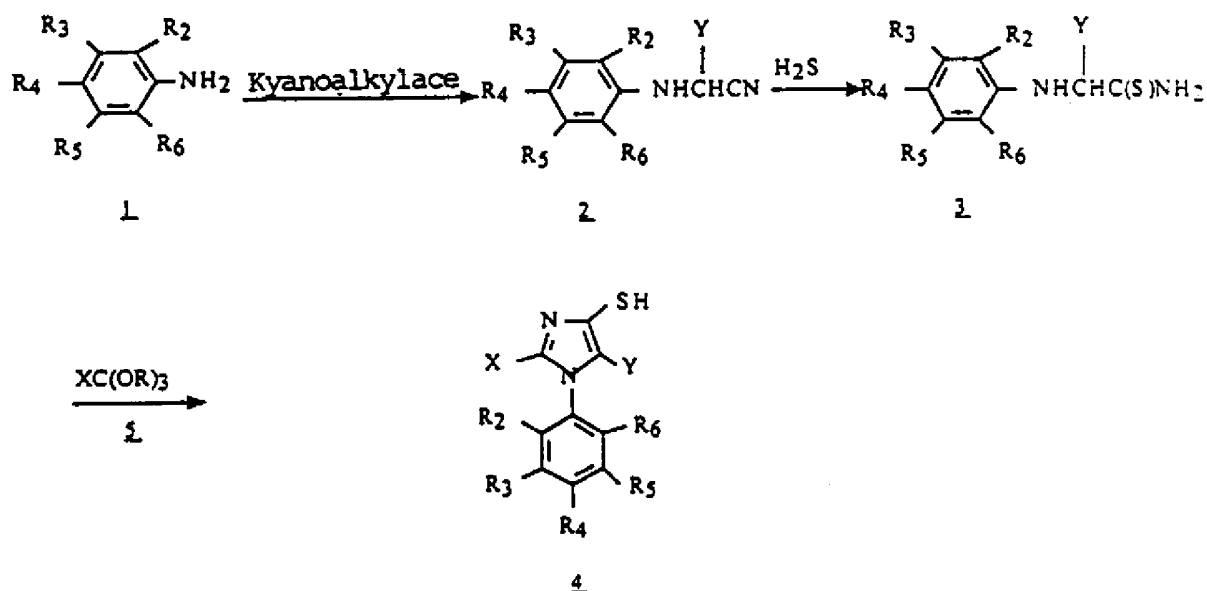
R⁴ je zvolen z množiny zahrnující atom vodíku, atom halogenu, kyano-skupinu a nesubstituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy a alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, která je substituována jedním nebo několika atomy halogenu, které jsou stejné nebo odlišné, a to až k dosažení úplné substituce.

Takové pesticidy jsou například popsány v evropské patentové přihlášce EP 0 396427 nebo v další evropské patentové přihlášce EP 0 484165.

A) Metody nebo způsoby syntézy sloučenin obecného vzorce Ia

Nové 1-aryl-4-merkaptimidazoly podle vynálezu, totiž sloučeniny obecného vzorce 4 uvedené v následujícím reakčním schématu I, mohou být vhodně připraveny následující metodou. X, Y a R² až R⁶ v uvedeném reakčním schématu I mají významy definované výše pro obecný vzorec Ia.

Reakční schema I



Výchozí aniliny obecného vzorce I jsou obvykle komerčně dostupné nebo mohou být připraveny velmi dobře známými postupy popsány v příslušné odborné literatuře.

Některé z N-kyanoalkylanilinových meziproduktů obecného vzorce 2 jsou známými sloučeninami, které však nejsou komerčně dostupné. Další z meziproduktů obecného vzorce 2 dosud nebyly v literatuře popsány. Všechny tyto substituované N-kyanoalkyl-

anilinové sloučeniny mohou být připraveny následujícími postupy popsány v literatuře:

a) N-Kyanoalkylanilinový meziprodukt obecného vzorce 2 může být získán přímou alkylací působením příslušného alkylhalogenidu, jakým je jodacetonitril, bromacetonitril, chloracetonitril, 2-brompropionitril atd., na substituovaný anilin obecného vzorce 1 ve vhodném rozpouštědle, jakým je aceton, acetonitril, alkohol, dimethylformamid atd., v přítomnosti báze, jakou je hydroxid nebo uhličitán sodný nebo draselný, terciární amin atd., při reakční teplotě asi 50 až 200 °C, výhodně při teplotě asi 80 až 150 °C. Specifické postupy jsou popsány P.R.Marsham-em a kol. v J.Med.Chem., 1990, 33, 3072, T.R.Jones-em a kol. v J.Med.Chem., 1985, 28, 1468 a M.G.Nair-em a kol. v J.Med.Chem., 1983, 26, 605.

b) N-cykloalkylanilinový meziprodukt obecného vzorce 2 může být získán reakcí substituovaného anilinu obecného vzorce 1 s bisulfitovým adičním produktem aldehydu, jakým je formaldehyd, acetaldehyd, propionaldehyd, isonutyraldehyd atd., ve vodném reakčním prostředí a následnou adicí vodného příslušného kyanidu, jakým je například kyanid alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, například kyanid sodný nebo kyanid draselný, při reakční teplotě asi 20 až 110 °C, výhodně při teplotě asi 60 až 100 °C. Meziprodukt obecného vzorce 2 může být rovněž připraven reakcí substituovaného anilinu obecného vzorce 1 s výše uvedeným aldehydem v přítomnosti příslušného kyanidu, který byl definován výše. Uvedená reakce se vhodně provádí v přítomnosti vhodného relativně polárního inertního reakčního rozpouštědla, jakým je například kyselina octová, voda a obdobné látky, nebo směsi dvou nebo více relativně polárních rozpouštědel, při výše uvedené teplotě. V případě, že anilin 1 je slabě bázeckým aminem, je výhodné provádět tuto reakci v přítomnosti bezvodého halogenidu zinečnatého, jakým je například chlorid zinečnatý, v relativně polárním bezvodém rozpouštědle, jakým je ledová kyselina octová. Specifické postupy této Streckerovy syntézy jsou popsány J.March-em v Advanced Organic Chemistry,

3.vyd., 1985, Wiley-Interscience, str.855 a ve zde uvedených odkazech, G.N.Walker-er a kol. v J.Org.Chem., 1972, 37, 3755 a A. Takeda-em v J.Org.Chem., 1957, 22, 1096.

c) N-Kyanoalkylanilinový meziprodukt obecného vzorce 2, ve kterém Y má všechny významy uvedené pro obecný vzorec Ia s výjimkou atomu vodíku a ostatní obecné symboly mají výše uvedený význam, mohou být získány mírně pozměněným postupem b), který spočívá v reakci substituovaného anilinu obecného vzorce 1 s aldehydkyanohydrinem (který je obvykle komerčně dostupný nebo může být připraven postupy, které jsou velmi dobře známé z odborné literatury), jakým je například acetaldehydkyanohydrid (rovněž nazývaný laktonitril) a propionaldehydkyanohydrin, ve vhodném rozpouštědle, jakým je methanol nebo ethanol, při reakční teplotě asi 20 až 120 °C, výhodně při teplotě asi 60 až 180 °C. Specifické postupy jsou popsány J.Huang-em a D.S.Haigh-em v J. Heterocyclic Chem., 1990, 27, 331 a W.E.McEwen-em a kol. v J. Org.Chem., 1980, 45, 1301.

d) N-Kyanoalkylanilinový meziprodukt obecného vzorce 2, ve kterém R^2 a/nebo R^6 znamená, popřípadě znamenají atom halogenu a ostatní obecné symboly mají výše uvedený význam, může být připraven halogenací N-kyanoalkylanilinového meziproduktu obecného vzorce 2, ve kterém R^2 a/nebo R^6 znamená, popřípadě znamenají atom vodíku a ostatní obecné symboly mají výše uvedený význam, halogenačním činidlem, jakým je sulfurylchlorid, thionylchlorid, chlor nebo brom, N-chlorsukcinimid, N-bromsukcinimid atd.. Tato reakce se provádí v inertním aprotickém rozpouštědle, jakým je chlorovaný uhlovodík, ether, acetonitril atd.. Reakce může být prováděna při teplotě asi -50 až 150 °C, výhodně při teplotě asi -10 °C až 100 °C, v závislosti na reaktivitě meziproduktu obecného vzorce 2 a reaktivitě použitého halogenačního činidla. Substituenty R^2 a/nebo R^6 v poloze ortho se případně zavedou až po získání nitrilu 2. Specifický postup této metody je popsán v patentu US 4 226 802.

Karbothioamidové meziprodukty obecného vzorce 3 jsou

známými sloučeninami, které však nejsou komerčně dostupné. Některé z meziproductů 3 dosud nebyly popsány v literatuře. Karbothioamid obecného vzorce 3 může být připraven reakcí N-kyanoalkylanilinového meziproductu obecného vzorce 2 s plynným sirovo-
vodíkem ve vhodném inertním rozpouštědle, jakým je methanol, ethanol, dimethylsulfoxid, dimethylformamid, pyridin atd. v přítomnosti příslušné báze, jakou je amoniak, trialkylamin, například triethylamin, atd., při reakční teplotě asi -20 až 100 °C, výhodně při teplotě asi -10 až 50 °C. Specifické postupy této metody jsou popsány L.Cassar-em, S.Panossian-em a C.Giordano-em v Synthesis, 1978, 917 a ve zde citovaných odkazech.

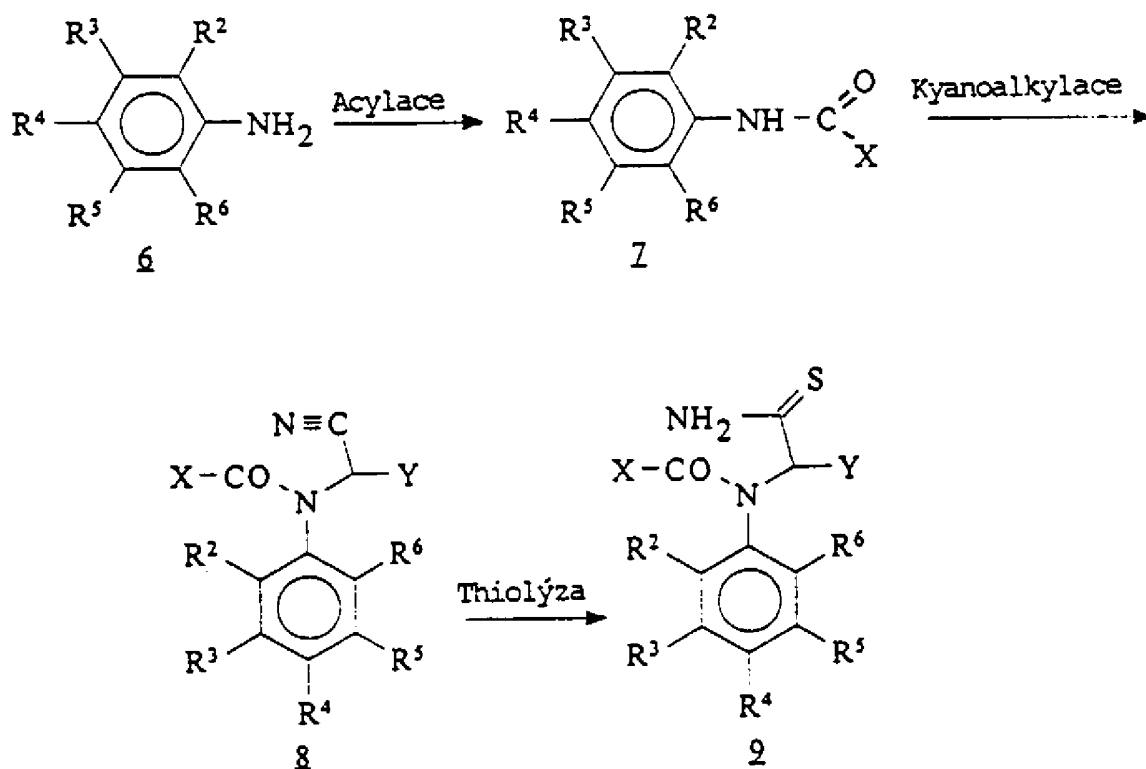
1-Aryl-4-merkaptimidazoly obecného vzorce 4 jsou novými sloučeninami, které mohou být použity pro přípravu známých sloučenin obecného vzorce III. Karbothioamidový meziproduct obecného vzorce 3 může být cyklizován na odpovídající 1-aryl-4-merkaptimidazol obecného vzorce 4 reakcí s alkylorthoformiátem obecného vzorce 5, XC(OR)_3 , ve kterém R znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy a X má výše uvedený význam. Tento alkylorthoformiát je obvykle komerčně dostupný nebo může být připraven postupy, které jsou známe z odborné literatury. Uvedená reakce se vhodně provádí v přítomnosti vhodného reakčního inertního rozpouštědla, jakým je toluen a podobné látky, chlorbenzen a podobné látky, dimethylformamid, dimethylsulfoxid a podobné látky, nebo výhodně bez rozpouštědla, při reakční teplotě asi 20 až 200 °C, výhodně při teplotě asi 50 až 150 °C. Jestliže se vychází z 1 ekvivalentu karbothioamidu obecného vzorce 3, potom se použité množství alkylorthoformiátu 5 pohybuje od 1 ekvivalentu až do velkého přebytku, přičemž se výhodně použije velký přebytek alkylorthoformiátu 5 (je-li tomu tak, potom je alkylorthoformiát použit také jako reakční rozpouštědlo). Alkohol obecného vzorce ROH, který se tvoří v průběhu reakce nemusí být nebo může být oddestilován ihned jak se tvoří, například případným prováděním reakce za sníženého tlaku asi $0,65$ až 26 kPa, výhodně asi $1,3$ až 13 kPa. Sloučeniny obecného vzorce 4 jsou vysoce reaktivní a rychle oxidují v přítomnosti

vzduchu na odpovídající disulfidy. Proto mohou být přímo použity v reakčním schématu III bez jakéhokoliv dalšího zpracování.

B) Metody nebo způsoby syntézy sloučenin obecného vzorce Ib

Obecný způsob přípravy nových N-karbylanilinů obecného vzorce Ib, totiž sloučenin obecných vzorců 8 a 9, je ilustrován následujícím reakčním schématem II, ve kterém obecné substituenty jednotlivých sloučenin jsou substituenty, jejichž významy byly definovány v souvislosti s obecným vzorcem Ib

Reakční schema II



Výchozí látky reakčního schématu II, tvořené nekarbony-

lovanými aniliny obecného vzorce 6, jsou buď komerčně dostupné nebo mohou být připraveny postupy, které jsou dobře známé z příslušné odborné literatury. Odborník v daném oboru může tyto postupy nalézt v základních chemické literatuře nebo v literatuře ře uvedené v Chemical Abstracts.

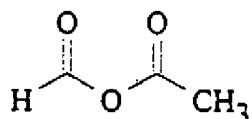
Dále bude popsán první stupeň uvedeného reakčního schématu, tj. příprava N-karbonylovaných anilinů obecného vzorce 7 z výchozích sloučenin obecného vzorce 6.

V případě, že X znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, která je nesubstituována nebo případně substituována jedním nebo několika atomy halogenu, které jsou stejné nebo odlišné, a to až di úplné substituce alkylového zbytku, potom N-karbonylované aniliny obecného vzorce 7 mohou být připraveny reakcí v kapalném prostředí substituovaného anilinu obecného vzorce 6 s anhydridy nižších alkano- vých kyselin obecného vzorce 10



Specifický anhydrid se zvolí podle přesného vzorce požadovaného anilinu.

Jestliže X znamená atom vodíku, potom mohou být N-karbonylované aniliny obecného vzorce 7 připraveny reakcí substituovaného anilinu obecného vzorce 6 s anhydridem vzorce



provedenou podle metod popsaných v Tet.Lett.1982,23,3315 a J.

Org.Chem.1958,23,727 nebo obdobných metod modifikovaných adekvátní volbou substituentů.

Dále bude popsán druhý stupeň výše uvedeného reakčního schematu spočívající v přípravě sloučenin obecného vzorce 8 ze sloučenin obecného vzorce 7.

Kyanoderiváty N-karboxylovaných anilinů, které mají v reakčním schematu obecný vzorec II a ve kterých X, Y a R² mají významy definované pro obecný vzorec Ib, jsou novými sloučeninami s výhradou spočívající v tom, že R² a R⁶ neznamenaají současně methylovou skupinu v případě, kdy X a Y znamenají atom vodíku. Tyto sloučeniny mohou být připraveny z odpovídajících N-karboxylovaných anilinů obecného vzorce 7 kyanoalkylací, tj. reakcí se sloučeninou obecného vzorce 11



(11)

ve kterém

- Σ znamená atom halogenu, hydroxy-skupinu, alkylkarboxyloxy-skupinu, halogenalkylkarboxyloxy-skupinu, arylkarboxyloxy-skupinu, alkylsulfonyloxy-skupinu, halogenalkylsulfonyloxy-skupinu, arylsulfonyloxy-skupinu, výhodně fenylsulfonyloxy-skupinu a
- Y má význam definovaný pro obecný vzorec Ib.

Tato reakce se provádí ve dvoufázovém reakčním prostředí za podmínek známých jako podmínky fázového přechodu kapalina-kapalina. To znamená, že zde jsou organická kapalná fáze a vodná kapalná fáze, přičemž dochází k přechodu reakčních složek nebo/a katalyzátoru z jedné fáze do druhé.

Některé ze sloučenin obecného vzorce 11 jsou komerčně dostupné a jiné mohou být připraveny metodami, které jsou odborníkovi v daném oboru známe.

Jestliže Σ znamená fenylsulfonyloxy-skupinu, potom může

být příprava sloučenin obecného vzorce 11 provedena za použití metody popsané v Acta Pol.Pharm.23 (5),str.417(1966. V tomto případě mohou být sloučeniny obecného vzorce 11 dále použity v kyanoalkylační reakci, aniž by byly izolovány nebo čištěny. Vodná fáze, ve které se tyto sloučeniny získají, může být použita jako vodná kapalná fáze kyanoalkylační reakce.

Organická fáze uvedené kyanoalkylační reakce je hlavně tvořena organickým rozpouštědlem, ve kterém jsou uvedené aniliny rozpustné. Výhodně může být tímto rozpouštědlem alifatický nebo aromatický uhlovodík, který může být halogenován, nebo derivát takových sloučenin mající atom kyslíku tvořící etherovou vazbu. Výhodnými organickými rozpouštědly jsou chlorované uhlovodíky, například dichlormethan, nebo aromatické uhlovodíky, jako například toluen nebo monochlorbenzen.

Vodná kapalná fáze obsahuje ve vodě rozpustnou bázi a katalyzátor fázového přechodu. Ve vodě rozpustnou bázi může být organická nebo anorganická báze. Výhodně je touto bází hydroxid nebo uhličitán alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin. Katalyzátory fázového přechodu kapalina-kapalina jsou velmi dobře známy. Výhodnými katalyzátory fázového přechodu jsou v tomto případě alkylamoniumhalogenidy. Poměr katalyzátor/výchozí materiál obecného vzorce 7 (definovaný jako počet molů/počet molů) je obvykle roven 0,02 až 0,4 a výhodně je roven 0,05 až 0,25. Reakční teplota se obvykle pohybuje mezi -10 a 50 °C. Výhodně tato teplota leží v rozmezí od 5 do 20 °C (okolní teplota).

Nyní bude popsán třetí stupeň výše uvedeného reakčního schematu, spočívající v přípravě sloučenin obecného vzorce 9 ze sloučenin obecného vzorce 8.

Karbothioamidmethylenovou skupinou substituované N-karbonylované aniliny, které mají v reakčním schematu II obecný vzorec 9 a ve kterých X, Y a R² až R⁶ mají významy definované

v souvislosti s obecným vzorcem Ib, jsou novými sloučeninami, které mohou být připraveny thiolýzou kyanoderivátů N-karbonylovaných anilinů, které mají v reakčním schematu II obecný vzorec 8. Tato thiolýza je o sobě známou reakcí, přičemž může být použit libovolný postup, o kterém je známo, že způsobí thiolýzu nitrilové skupiny na aminothiokarbonylovou skupinu. Tato thiolýza může být například provedena:

- působením esterů kyseliny dithiofosforečné, jak je popsáno v J. Heterocyclic Chem. 28, 1607 (1991), nebo
- působením polysulfidu fosforu, výhodně dekasulfidu, v přítomnosti sulfidu alkalického kovu, jak je popsáno v Synth. Commun., 22(10), 1397 (1992).

Výhodný thiolyzační postup zahrnuje bázi katalyzované působení sirovodíku (plyn) buď za podmínek fázového přechodu plyn-kapalina nebo za podmínek fázového přechodu plyn-kapalina-kapalina. Tato reakce může být provedena za tlaku sirovodíku 0,1 až 0,4 MPa, výhodně 0,1 až 0,2 MPa. Molární poměr počet molů sirovodíku/počet molů kyanoderivát obecného vzorce 8 je obvykle roven 1 až 10, výhodně 1 až 2. Reakční teplota se pohybuje v teplotním rozmezí od 25 do 80 °C, výhodně v teplotním rozmezí od 30 do 40 °C.

V případě systému plyn-kapalina může být kapalnou fází polární organické rozpouštědlo, ve kterém jsou rozpustné kyanoderiváty obecného vzorce 8. Výhodné tímto rozpouštědlem může být protické rozpouštědlo, jakým je alkohol, nebo aprotické rozpouštědlo, jakým je dimethylformamid, dimethylsulfoxid, sulfolan, aceton nebo pyridin. Katalytickou bázi může být amin (popsaný v J.Chem.Eng.Data,13,130(1968)), hydroxid nebo alkoxid alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, báze iontoměničová pryskyřice, alkylamoniumhydroxid, hydrogensulfid alkalického kovu nebo sulfid sodný. Výhodnými bázemi jsou aromstické aminy, jako pyridin nebo dimethylaminopyridin, primární, sekundární nebo terciární alifatické aminy, včetně

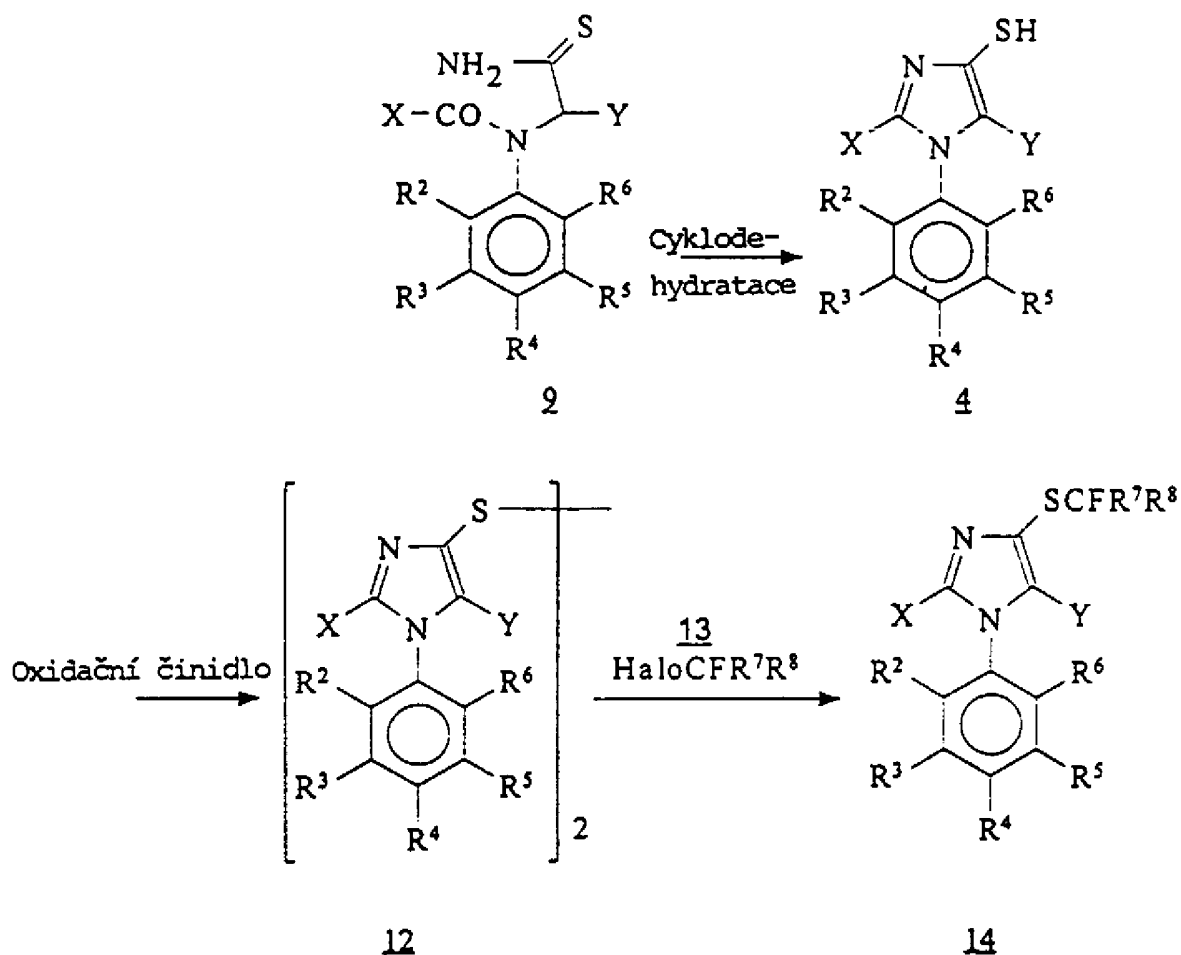
alkanolaminů, jakými jsou ethanolamin a diethanolamin, tetra-(nižší alkyl)guanidiny, amoniak a směsi aminů, výhodně triethylaminu a pyridinu. Poměr koncentrace katalytické báze/ koncentrace kyanoderivátu obecného vzorce 8 (definovaná jako počet molů/počet molů) je obvykle roven 0 až 3, výhodně 0,8 až 1,5.

V případě systému plyn-kapalina-kapalina, jaký je popsán v Synthesis, 917 (1978), je jednou kapalnou fází organická fáze, která je hlavně tvořena alifatickým nebo aromatickým uhlovodíkem, který může být halogenován, nebo etherem. Výhodnými organickými rozpouštědly jsou chlorovaný aromatický uhlovodík, jakým je dichlorbenzen, nebo ether, jakým je difenylether. Další kapalnou fází je vodná kapalná fáze, která obsahuje katalyzátor fázového přechodu a sulfid sodný. Výhodnými katalyzátory fázového přechodu jsou tetraalkylamoniumhalogenidy a poměr počet molů katalyzátoru/počet molů výchozí látky obecného vzorce 8 je obvykle roven 0,01 až 0,1. Poměr poměr molů sulfidu sodného/počet molů výchozí látky obecného vzorce 8 je obvykle roven 0,02 až 0,2.

C) Metody nebo způsoby syntézy sloučenin obecného vzorce III

V následujícím reakčním schematu III je popsán obecný způsob přípravy některých 1-arylimidazolů obecného vzorce III, totiž 1-arylimidazolu obecného vzorce 14, z nových sloučenin podle vynálezu obecného vzorce Ib, totiž obecného vzorce 9 nebo obecného vzorce Ia, totiž obecného vzorce 4, přičemž obecné symboly X, Y, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 mají významy uvedené pro obecný vzorec Ib a R^7 a R^8 znamenají atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo perfluoralkylovou skupinu.

Reakční schema III



Nejdříve bude popsán první stupeň uvedeného reakčního schematu, týkající se způsobu přípravy nových sloučenin podle vynálezu obecného vzorce Ia, totiž obecného vzorce 4, z nových sloučenin podle vynálezu obecného vzorce 9.

Cyklodehydratace karbothioamidmethylenovou skupinou substituovaných N-karbonylovaných aminů obecného vzorce 9 je

obecně známa (J.Org.Chem.1987,52,2977 a J.Org.Chem.1989,54,4570) a může být použita libovolná metoda, která je analogická s uvedenými popsányi metodami, výhodně zahřívání v kyselině mravenčí.

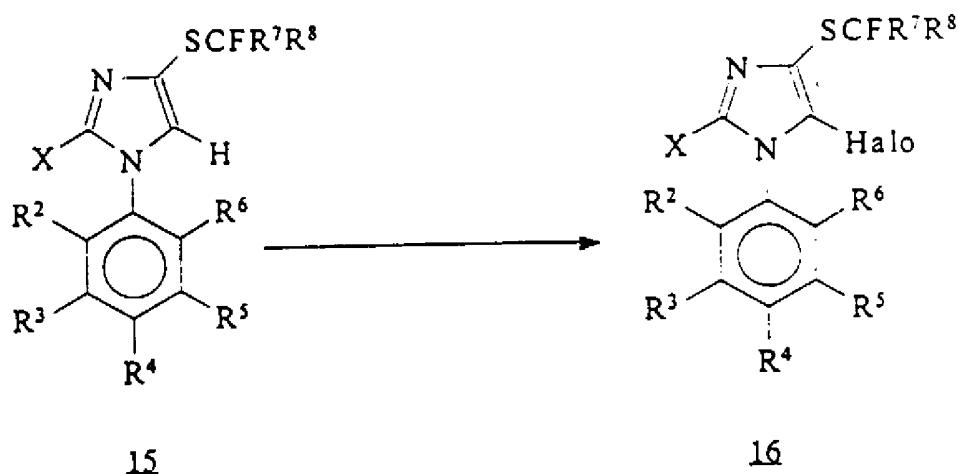
Druhý stupeň zahrnuje způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce 12 z thiolového meziproduktu obecného vzorce 4.

Thiolový meziprodukt obecného vzorce 4 může být oxidován buď in situ bez jeho izolace z reakční směsi na odpovídající disulfid obecného vzorce 12 a to kyslíkem přítomným v rozpouštědle použitým pro jeho přípravu, například kyslíkem přítomným v kyselině mravenčí v případě, kdy je samotná kyselina mravenčí použita jako rozpouštědlo, nebo až po izolaci ve formě surového produktu, který se potom oxiduje dalším působením oxidačního činidla. Oxidačním činidlem může být kyslík nebo peroxid vodíku a potom se reakce provádí ve vhodném inertním rozpouštědle, jakým je acetonitril, voda nebo jejich vzájemná směs. Jestliže je oxidačním činidlem sulfoxid, jakým je dimethylsulfoxid nebo tetramethylsulfoxid, potom je samotný sulfoxid použit také jako rozpouštědlo pro uvedenou reakci. Oxidačním činidlem může být také brom. Taková reakce se vhodně provádí při reakční teplotě asi 0 až 200 °C, výhodně při teplotě asi 20 až 150 °C. Specifické postupy této metody jsou popsány J.March-em v Advanced Organic Chemistry, 3.vyd.,1985, Wiley-Interscience, str.1092 a ve zde citovaných odkazech, O.G.Lowe-m v J.Org.Chem., 1975,40,2096 a T.J.Wallace-m v J.Am.Chem.Soc.,1964,86, 2018.

Sulfid obecného vzorce 14 může být připraven reakcí disulfidového meziproduktu 12 a perhalogenalkanové sloučeniny obecného vzorce 13, $\text{HaloCFR}^7\text{R}^8$, ve kterém Halo znamená atom halogenu, výhodně atom chloru, atom bromu nebo atom jodu, R^7 znamená atom fluoru, atom chloru nebo atom bromu a R^8 znamená atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo perfluoralkylovou skupinu, v přítomnosti redukčního činidla, které může

podporovat tvorbu volných radikálů CFR^7R^8 (z $\text{HaloCFR}^7\text{R}^8$). Redukční činidlo je výhodně zvoleno z množiny zahrnující zinek, hliník, kařminum, mangan a sloučeninu s oxidem síry, například dithioničitan nebo hydroxymethylsulfinát. Dithioničitan alkalického kovu, kovu alkalických zemin nebo kovu odpovídá obecnému vzorci $\text{M}_n(\text{S}_2\text{O}_4)$, ve kterém n může být 1 nebo 2 v závislosti na valenci kovu M . V případě, že se použije dithioničitan nebo hydroxymethylsulfinát, potom je nezbytná přítomnost báze. Tato báze může být zvolena z množina zahrnující hydroxid alkalického kovu, hydroxid kovu alkalických zemin, amoniak, alkylamin, triethylbenzylamonium nebo sůl slabých kyselin, jako hydrogenfosforečnan sodný, pyrosiřičitan sodný, hydrogensiřičitan sodný a boritan sodný. Rozpouštědly použitými pro reakci jsou rozpouštědla, která převádí do roztoku dithioničitan nebo hydroxymethylsulfinát a sloučeniny obecného vzorce 12 a 13. Použitelnými rozpouštědly jsou acetonitril, dimethylformamid, formamid, dimethylacetamid, hexamethylfosforamid, N -methylpyrrolidon, dimethylsulfoxid nebo sulfolan. Reakční teplota se pohybuje od asi 10 do asi 200 °C, výhodně od asi 50 do asi 150 °C. Typické postupy této metody jsou postupy, které jsou analogické s postupy popsány C.Wakselman-em a kol. v J.Chem.Soc., Chem. Commun., 1991, 993 a ve zde citovaných odkazech.

Sulfidy obecného vzorce 14, ve kterých Y znamená atom vodíku a ostatní obecné symboly mají výše uvedený význam, jsou rovněž použitelné jako meziprodukty při přípravě sloučenin obecného vzorce III, ve kterém Y znamená atom halogenu, Z znamená skupinu CFR^7R^8 , n znamená 0 a ostatní obecné symboly mají výše uvedený význam. Tuto reakci lze ilustrovat následující rovnicí:



Takto může být sulfid obecného vzorce 16, ve kterém Halo znamená atom halogenu, výhodně atom chloru, atom bromu nebo atom jodu, a ostatní obecné symboly mají výše uvedený význam, připraven halogenací sulfidového meziprojektu obecného vzorce 15 s halogenačním činidlem, jakým je chlor nebo brom, N-chlorsukcinimid nebo N-bromsukcinimid. Reakce se provádí v inertoním aprotickém rozpouštědle, jakým je chlorovaný uhlovodík, ether, acetonitril, nebo ve dvoufázovém reakčním prostředí, kterým může být buď systém kapalina-pevná látka nebo systém kapalina-kapalina. V případě, že je dvoufázovým reakčním prostředím systém kapalina-pevná látka, potom může být kapalnou fází alifatický nebo aromatický uhlovodík, který může být halogenován. Výhodnými organickými rozpouštědly jsou chlorované aromatické uhlovodíky, jakým je například chlorbenzen. Pevnou fází je anorganická báze, jakou je hydroxid, uhličitán nebo hydrogenuhlíčan alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin. Výhodnými bázemi jsou uhličitany a hydrogenuhlíčitany alkalických kovů, jako uhličitán sodný a hydrogenuhlíčan sodný. V případě, že dvoufázovým reakčním prostředím je systém kapalina-kapalina, potom je jednou kapalnou fází organická fáze, kterou je hlavně alifatický nebo aromatický uhlovodík, který může být halogenován. Výhodnými organickými

rozpouštědly jsou aromatické uhlovodíky, jakým je například chlorbenzen. Další kapalnou fází je vodná fáze, která obsahuje katalyzátor fázového přechodu, jakým je alkylamoniumhalogenid. Tato reakce může být prováděna při teplotě asi -50 až 150 °C, výhodně při teplotě asi -10 až 100 °C v závislosti na reaktivitě meziprojektu 15 a reaktivitě použitého halogenačního činidla. Typické postupy této metody jsou postupy popsání A.R.Katritzky a kol v Comprehensive Heterocyclic Chemistry, 1984, sv.5, část 4A, nakl.Pergamon Press, str. 398 a ve zde citovaných odkazech.

Sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém n znamená 0 a ostatní obecné symboly mají výše uvedené významy, jsou také použitelnými meziprojektu pro přípravu sloučenin obecného vzorce III, ve kterém n znamená 1 nebo 2 a ostatní obecné symboly mají výše uvedené významy. Obecné způsoby jejich přípravy a odpovídající postupy jsou popsány v evropské patentové přihlášce EP 0396427, která byla citována výše.

Příklady provedení vynálezu

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí konkrétních příkladů jeho provedení, které mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen formulací patentových nároků.

Příklady vztahující se ke sloučeninám obecného vzorce Ia

Následující příklady popisují některé způsoby přípravy výhodných, reprezentativních a nelimitujících sloučenin obecného vzorce III a obecného vzorce Ia podle vynálezu, jakož i meziprojektu použité při těchto způsobech. Detaily typických syntéz použitých pro přípravu meziprojektů a sloučenin podle vynálezu jsou níže uvedeny pro sloučeniny z příkladů 1, 4, 5, 11, 12, 13, 24, 31, 34, 42, 43 a 44.

Ostatní sloučeniny byly připraveny za použití postupů, které představují analogii nebo modifikace výše uvedených detailně popsanych postupů. Tyto sloučeniny jsou uvedeny v tabulce I (příklady 2 a 3), tabulce II (příklady 6 až 10), tabulce III (příklady 14 až 23), tabulce IV (příklady 25 až 30), tabulce V (příklady 32 a 33), tabulce VI (příklady 35 až 41) a tabulce VII (příklady 45 až 47).

Uvedené teploty tání uvedených sloučenin představují střední hodnotu pozorovaného rozmezí teploty tání dané sloučeniny nebo dále představují průměrnou hodnotu vypočtenou z několika separátních stanovení teploty tání. Za účelem stanovení nebo potvrzení chemické struktury připravených sloučenin byla každá z těchto sloučenin podrobena alespoň jedné spektroskopické analýze (infračervená spektroskopie, nukleární magnetickorezonanční spektroskopie, plynová chromatografie/hmotová spektroskopie atd.).

Uvedené syntézní metody syntézy nepředstavují jediné metody, pomocí kterých by bylo možné připravit sloučeniny podle vynálezu a meziprodukty a výchozí látky vedoucí k těmto sloučeninám (zejména aniliny), a tyto sloučeniny mohou být tedy také připraveny modifikacemi syntézních metod, které jsou odborníkovi v daném oboru zřejmé pro přípravu výše uvedených sloučenin a které jsou obecně známé nebo používané anebo popsane v chemické literatuře. V tomto ohledu je třeba tyto skutečnosti chápat například tak, že libovolná sekvence syntézních chemických stupňů může být provedena v požadovaném odlišném pořadí, že mohou být použity vhodné ochranné skupiny a že substituenty mohou být do molekuly připravované sloučeniny zavedeny tehdy, kdy je to vhodné. Jestliže se při popisu syntéz vyskytnou obecné symboly, které nebudou specificky definovány, potom je třeba tuto okolnost chápat tak, že "mají výše uvedený význam", který je v souladu s první definicí daného obecného symbolu v popisné části.

Globálně mohou být výše uvedené metody syntézy reprezentovány následujícími způsoby podle vynálezu.

Příklady 1 až 12
(Reakční schema I)

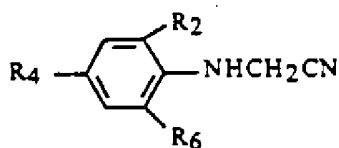
Příprava N-kyanoalkylanilinových meziproductů obecného vzorce 2

a) Příklad 1

Příprava N-(2,4-dichlorfenyl)aminoacetonitrilu

K roztoku 2,4-dichloranilinu (20 g, 0,123 molu) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se přidá bromacetonitril (43 ml, 0,615 molu), 2,6-lutidinu (29 ml, 0,246 molu) a jodidu sodného (18,5 g, 0,123 molu). Získaný temný roztok se potom zahřívá na teplotu asi 100 °C po dobu 2 hodin. Reakční směs se ochladí na okolní teplotu, zahustí a zbytek se rozpustí v ethylacetátu (150 ml). Získaný roztok se promyje vodou (250 ml) a vodná vrstva se re-extrahuje ethylacetátem (125 ml). Sloučené organické vrstvy se promyjí solankou (125 ml), vysuší nad síranem sodným, vysuší, zahustí a chromatografují na silikagelu (32-62 mikrometrů) naplněném ve skleněné koloně s fritou, přičemž se jako eluční soustava použije směs hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru nejdříve 90:10 (1 litr) a potom 80:20 (1 litr). Izolací produktu se získá olej, který se ponechá vykrytalizovat ze směsi ethylacetátu a hexanu v objemovém poměru 1:4 (45 ml). Získaný pevný podíl se promyje hexanem, přičemž se získá 23,2 g (94 %) požadovaného produktu, tajícího při teplotě 76,0-77,0 °C.

Sloučeniny z příkladů 2 a 3 se připraví za použití postupu, popsaného v příkladu 1. Sloučeniny z těchto příkladů jsou uvedeny v tabulce I



Tabulka I (dodatečné sloučeniny syntetizované postupem podle příkladu 1)

Příklad	R ₂	R ₄	R ₆	Výtěžek(%)	T.t.(°C)
2	Cl	F	Cl	69	90-95
3	F	F	H	63	61-65

b) Příklad 4

Příprava N-(4-fluorfenyl)aminoacetonitrilu

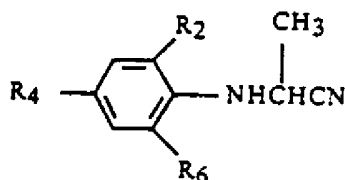
Do jednolitrové baňky, opatřené nálevkou pro zavádění reakčních složek a zpětným chladičem, se přidá voda (325 ml), adiční sloučenina formaldehydu a hydrogensířičitanu sodného (130,3 g, 0,97 molu) a 4-fluoranilin (61,4 ml, 0,648 molu). Po 30 minutovém zahřívání heterogenní směsi na teplotu 85 °C se v průběhu pěti minut přidá roztok kyanidu draselného (46,4 g, 0,71 molu) ve vodě (70 ml). Teplota se potom zvýší na 100 °C a reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny. Reakční směs obsahující suspendovaný olej se ochladí na okolní teplotu, převede do dělicí nálevky a vrstvy se rozdělí. Vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem (2 x 300 ml) a sloučené organické podíly se promyjí vodou (1 x 300 ml). Organická vrstva se vysuší nad síranem sodným, zfiltruje a zahustí, přičemž se získá olej, který se rozpustí v diethyletheru (75 ml) a uloží přes noc do ledničky. Získaný hutný pevný produkt se propláchne hexanem, rozdrtí na prášek a promyje ještě dvakrát hexanem, přičemž se získá 44,3 g (46% výtěžek) N-(4-fluorfenyl)aminoacetonitrilu, tajícího při teplotě 46,5-47,5 °C. Tento produkt se použije bez jakéhokoliv dalšího čištění.

c) Příklad 5

Příprava 2-(4-fluorfenylamino)propionitrilu

K roztoku 4-fluoranilinu (8,6 ml, 90,0 mmolů) v ethylalkoholu (100 ml) se přidá laktonitril (8,4 ml, 116 mmolů). Reakční směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin, načež se ochladí na okolní teplotu a zahustí. Zbytek, který v průběhu stání ztuhne, se promyje vodou (2 x 50 ml), načež se rozpustí v dichlormethanu (100 ml) a vysuší nad síranem sodným, zfiltruje a zahustí. Získaný pevný produkt se rekrytalizuje z dichlormethanu, přičemž se získá 9,9 g (67% výtěžek) světlehnědého pevného 2-(4-fluorfenylamino)propionitrilu, tajícího při teplotě 74-78 °C.

Sloučeniny z příkladů 6 až 10 se připraví za použití postupu popsaného v příkladu 5. Tyto sloučeniny jsou uvedeny v následující tabulce II



Tabulka II (další sloučeniny syntetizované postupem podle příkladu 5)

Příklad	R ₂	R ₄	R ₆	Výtěžek(%)	T.t.(°C)
6	Cl	F	Cl	58	85-87
7	F	F	H	79	56-58
8	Cl	Cl	Cl	33	110-111
9	CH ₃	F	H	99	olej
10	H	Cl	H	99	

d) Příklad 11 (příprava N-(2-chlor-4-fluorfenyl)aminoacetonitrilu)

K roztoku N-(4-fluorfenyl)aminoacetonitrilu (0,8 g, 5,33 mmolu), připraveného postupem popsáním v příkladu 4, v acetonitrilu (20 ml) se přidá N-chlorsukcinimid (0,71 g, 5,33 mmolu). Získaný roztok se potom přes noc zahřívá na teplotu 45 °C. Po 16 hodinách se přidá další podíl N-chlorsukcinimidu (0,11 g, 0,80 mmolů) a v zahřívání se pokračuje. Po třech hodinách se reakční směs zahustí a zbytek se vyjme dichlormethanem (50 ml) a promyje vodou (50 ml) a potom nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (50 ml). Organická vrstva se vysuší nad síranem sodným, zfiltruje a zahustí. Po chromatografickém přečištění na silikagelu (32-62 mikrometrů), naplněném v 60 ml skleněné koloně s fritou, za použití eluční soustavy tvořené směsí hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 90:10 (400 ml) se získá 0,5 g (51% výtěžek) N-(2-chlor-4-fluorfenyl)aminoacetonitrilu, tajícího při teplotě 76,5-78,0 °C.

e) Příklad 12

Příprava 2-(2,6-dichlor-4-fluorfenylamino)propionitrilu

Tento meziprodukt se připraví postupem podle příkladu 11 s výjimkou spočívající v tom, že se použijí dva stechiometrické ekvivalenty N-chlorsukcinimidu. Pevný 2-(2,6-dichlor-4-fluorfenylamino)propionitril se získá v 55% výtěžku a má teplotu tání 85 až 87 °C.

Příklady 13 až 23

(Reakční schema I)

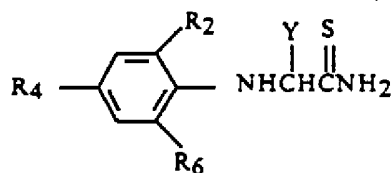
Příprava karbothioamidových meziproduktů obecného vzorce 3

Příklad 13

Příprava N-(2,4-dichlorfenyl)aminothioacetamidu

K roztoku N-(2,4-dichlorfenyl)aminoacetonitrilu (23,2 g, 0,115 molu), připraveného postupem podle příkladu 1, v ethylalkoholu (225 ml) se přidá triethylamin (33,8 ml, 0,24 molu). Při okolní teplotě se potom ve třech podílech přidá skrze trubku dispergující plyn sirovodík (16 g, 0,46 molu). Po přidání posledního podílu sirovodíku (v průběhu 5 hodin) se reakční směs probublává po dobu dvou hodin dusík. Reakční směs se potom zahustí k získání pevné pěny, která se částečně opětovně rozpustí v dichlormethanu (50 ml) a uloží na dobu 30 minut do ledničky. Pevný podíl se potom izoluje a promyje hexanem (3 x 25 ml), přičemž se získá 21,5 g (79% výtěžek) tmavěpurpurového práškového N-(2,4-dichlorfenyl)aminothioacetamidu, tajícího při teplotě 142 až 144 °C (za rozkladu).

Sloučeniny z příkladů 14 až 23 byly připraveny za použití postupu podle příkladu 13. Tyto sloučeniny jsou uvedeny v tabulce III.



Tabulka III (další sloučeniny syntetizované postupem podle příkladu 13)

Příklad	Y	R ₂	R ₄	R ₆	Výtěžek(%)	T.t.(°C)
14	H	Cl	F	Cl	99	104-105
15	CH ₃	Cl	F	Cl	99	123-125

Tabulka III (pokračování)

16	CH ₃	Cl	Cl	Cl	80	77-80
17	H	F	F	H	87	160-162
18	CH ₃	F	F	H	99	125-134
19	H	H	F	H	68	110(za rozkl.)
20	H	Cl	F	H	99	
21	CH ₃	CH ₃	F	H	59	
22	CH ₃	H	Cl	H	89	
23	CH ₃	Cl	F	F	56	

Příklady 24 až 33
(Reakční schema III)

Příprava sulfidových sloučenin podle vynálezu a disulfidových meziproductů obecného vzorce 4 a 12

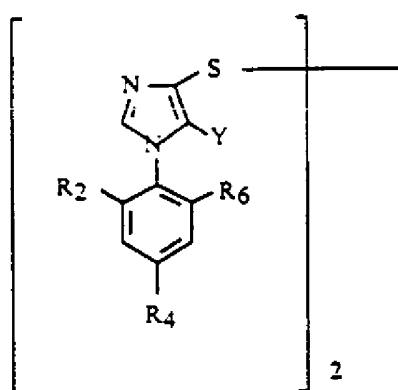
a) Příklad 24

Příprava 4,4'-dithiobis/1-(4-fluorfenyl)imidazol/u

N-(4-Fluorfenyl)aminoacetamidu (4,0 g, 0,022 molu), připraveného podle příkladu 19, se rozpustí v triethylorthoformiátu (70 ml). Získaný roztok se zahřívá na teplotu 100 °C po dobu 3 hodin, načež se ochladí na okolní teplotu a zahustí, přičemž se získá olejovitý zbytek (asi 8 g), tvořený směsí 1-(4-fluorfenyl)-4-merkaptimidazolu a 4,4'-dithiobis/1-(4-fluorfenyl)-imidazol/u.

Zbytek se rozpustí (bez dalšího čištění) v dimethylsuloxidu (60 ml) a míchá při okolní teplotě po dobu 16 hodin. Temný roztok se potom zahustí, zředí ethylacetátem (100 ml) a pevný podíl se odfiltruje, přičemž se získá 2,8 g (66% výtěžek) 4,4'-dithiobis/1-(4-fluorfenyl)imidazol/u, tajícího při teplotě 211,5 až 212,5 °C.

Sloučeniny z příkladů 25 až 30 byly připraveny za použití postupu podle příkladu 24. Tyto sloučeniny jsou uvedené v následující tabulce IV.



Tabulka IV (další sulfidové a disulfidové sloučeniny syntetizované podle příkladu 24)

Příklad	Y	R ₂	R ₄	R ₆	Výtěžek(%)	T.t.(°C)
25	H	Cl	F	Cl	94	236-239
26	H	F	F	H	99	
27	H	Cl	F	H	99	olej
28	CH ₃	CH ₃	F	H	99	olej
29	CH ₃	H	Cl	H	99	
30	CH ₃	Cl	F	F	98	olej

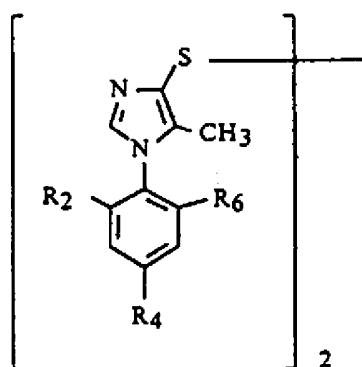
b) Příklad 31

Příprava 4,4'-dithiobis/1-(2,6-dichlor-4-fluorfenyl)-5-methylimidazol/u

2-(2,6-dichlor-4-fluorfenylamino)thiopropionamid (43 g, 161 mmolů), připravený postupem podle příkladu 15, se rozpustí v přebytku triethylorthoformiátu (300 ml) a získaný roztok se

míchá při teplotě 130 až 140 °C celkem po dobu 30 hodin. Reakční směs se zfiltruje za účelem odstranění vysráženého produktu, který se promyje ethylacetátem, přičemž se získá 28,1 g (68% výtěžek) 4,4'-dithiobis/-(2,6-dichlor-4-fluorfenyl)-5-methylimidazol/u, tajícího při teplotě 318 °C za rozkladu.

Sloučeniny z příkladů 32 a 33 se připraví za použití postupu podle příkladu 31. Tyto sloučeniny jsou uvedeny v následující tabulce V.



Tabulka V (další sloučeniny syntetizované podle příkladu 31)

Příklad	R ₂	R ₄	R ₆	Výtěžek(%)	T.t.(°C)
32	Cl	Cl	Cl	58	297(za rozkl.)
33	F	F	H	72	

Příklady 34 až 43
(Reakční schema III)

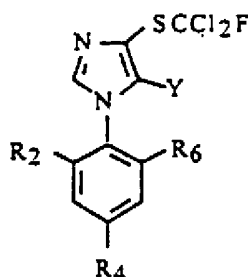
Příprava sulfidů obecného vzorce 14

a) Příklad 34

Příprava 1-(4-fluorfenyl)-4-dichlorfluormethylsulfenylimidazolu

Do 250 ml Fisher-Porterovy nádoby se přidá 4,4'-dithio-bis/1-(4-fluorfenyl)imidazol/u (2,8 g, 7,25 mmol), přípravného postupem podle příkladu 24, v N,N-dimethylformamidu (90 ml). Obsah baňky se chladí na teplotu -20 °C a heterogenní směs se probublává dusík. Po 30 minutách se trubka zavádějící so směsí dusík z kapaliny vyjme a k reakční směsi se přidá mravenčan sodný (2,0 g, 29,0 mmolů) a potom ještě oxid siřičitý (2,1 ml, 47,9 mmolů) a fluortrichlormethan (2,7 ml, 29,0 mmolů). Tlaková nádoba se potom utěsní a reakční směs se ohřívá na okolní teplotu a míchá přes noc při dosaženém tlaku 63 kPa. Po 22 hodinách se zakalená oranžová směs zahustí, zředí ethylacetátem (150 ml) a promyje vodou (100 ml). Organická vrstva se vysuší nad síranem sodným, zfiltruje a zahustí. Po chromatografickém přečištění na silikagelu (32-62 mikrometrů), naplněném ve 150 ml skleněné kolonce s fritou, za použití eluční soustavy tvořené směsí hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 70:30 (1 litr) se získá 2,7 g (63% výtěžek) 1-(4-fluorfenyl)-4-dichlorfluormethylsulfenylimidazolu, tajícího při teplotě 112,0 až 113,0 °C

Sloučeniny z příkladů 35 až 41 se připraví za použití postupu podle příkladu 34. Tyto sloučeniny jsou uvedeny v následující tabulce VI.



Tabulka VI (další sloučeniny syntetizované postupem podle příkladu 34)

Příklad	Y	R ₂	R ₄	R ₆	Výtěžek(%)	T.t.(°C)
35	H	Cl	F	Cl	53	68-70
36	H	F	F	H	83	olej
37	CH ₃	F	F	H	58	olej
38	H	Cl	F	H	56	
39	CH ₃	CH ₃	F	H	66	65-67
40	CH ₃	H	Cl	H	52	85-87
41	CH ₃	Cl	F	F	26	80-81

b) Příklad 42

Příprava 1-(2,4,6-trichlorfenyl)-5-methyl-4-dichlorfluormethyl-sulfenylimidazolu

Tato sloučenina se připraví postupem podle příkladu 34 s výjimkou spočívající v tom, že se reakční směs zahřívá v 1-methyl-2-pyrrolidinonu při teplotě 75 °C po dobu 4 hodin. Pevný 1-(2,4,6-trichlorfenyl)-5-methyl-4-dichlorfluormethylsulfenylimidazol se získá ve 43% výtěžku a má teplotu tání 102,5 až 103 °C.

c) Příklad 43

Příprava 1-(2,6-dichlor-4-fluorfenyl)-5-methyl-4-dichlorfluormethylsulfenylimidazolu

Tato sloučenina se připraví postupem podle příkladu 34 s výjimkou spočívající v tom, že změní stechiometrie. Použije se 8 ekvivalentů mravenčanu sodného, 36 ekvivalentů oxidu siřičitého a 40 ekvivalentů fluortrichlormethanu. Reakční směs se zahřívá v 1-methyl-2-pyrrolidinonu při teplotě 65 °C po dobu 7 hodin. Pevný 1-(2,6-dichlor-4-fluorfenyl)-5-methyl-4-dichlorfluormethylsulfenylimidazol se získá ve 43% výtěžku a má teplotu tání 72,5-73,5 °C.

Příklady 44 až 47

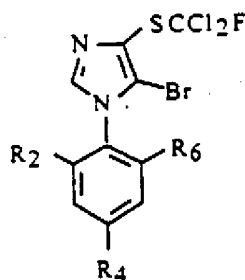
Příprava sulfidů obecného vzorce 16

Příklad 44

Příprava 1-(2,6-dichlor-4-fluorfenyl)-5-brom-4-dichlorfluormethylsulfenylimidazolu

Do 4l tříhrdlé reakční baňky, opatřené mechanickým míchadlem a přívodem dusíku, se přidá 1-(2,6-dichlor-4-fluorfenyl)-4-dichlorfluormethylsulfenylimidazol (117,1 g, 0,32 molu), připraveného postupem podle příkladu 35, v acetonitrilu (2,5 l). K získanému roztoku se potom přidá N-bromsukcinimid (57,2 g, 1,0 ekv.) a reakční směs se míchá při okolní teplotě přes noc (asi 16 hodin). Reakční směs se zahustí, vyjme dichlormethanem (asi 100 ml) a zfiltruje. Matečným louhem se ovrství silikagel, směs se odpaří a získaný podíl se přidá k asi 2 kg loži silikagelu 60 (32-62 mikrometrů) a lože se eluuje 10 litry eluční soustavy tvořené směsí hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 90:10. Z příslušné frakce eluátu se potom získá 118,6 g (83% výtěžek) viskózního oranžového oleje tvořeného 1-(2,6-dichlor-4-fluorfenyl)-5-brom-4-dichlorfluormethylsulfenylimidazolem.

Sloučeniny z příkladů 45 až 47 byly připraveny za použití postupu podle příkladu 44. Tyto sloučeniny jsou uvedeny v následující tabulce VII.



Tabulka VII (další sloučeniny syntetizované postupem podle příkladu 44)

Příklad	R ₂	R ₄	R ₆	Výtěžek(%)	T.t.(°C)
45	F	F	H	28	52-56
46	Cl	F	H	24	65-67
47	H	F	H	79	97,0-97,5

Příklady týkající se sloučenin obecného vzorce Ib

Příklad 48

316 g (10,5 molu) polyoxymethyleny se postupně přidá při teplotě 10 °C k 551 g (11,25 molu) kyanidu sodného ve 2 l vody, načež se postupně přidá 1563 g (8,85 molu) benzensulfonylchloridu. Reakční směs se potom dále míchá při teplotě 10 °C. K pře-
dešlé reakční směsi se přidá 8 l methylenchloridu a potom se k ní zavede při teplotě 10 °C 1561 g (7,5 molu) N-formyl-2,6-dichlor-4-fluoranilinu a 485 g (1,64 molu) tetrabutylamoniumchloridu. Roztok se míchá při teplotě 10 °C po dobu 20 minut, načež se smísí s 975 ml (9,75 molu) 30% vodného roztoku hydroxidu sodného. Po jednohodinovém míchání při teplotě 10 °C se přidají 2 litry vody a 2 litry methylenchloridu. Organická vrstva se promyje vodou a zahustí. Krystalizací ze směsi cyklohexanu a isopropanolu v objemovém poměru 75:25 se získá 1702 g (89% výtěžek) N-kyanomethyl,N-formyl-2,6-dichlor-4-fluoranilinu.

Tento produkt byl charakterizován protonovým nukleárním magnetickorezonančním spektrem v dimethylsulfoxidu: bylo stanoveno, že dva aromatické protony poskytují dva dublety při chemickém posunu 7,71 a 7,76 ppm, přičemž každý z nich odpovídá odlišné složce (kopulační konstanta 8,5 Hz).

Příklad 49

Postupem popsaným v Synth. Commun. 2, 215 (1972) se připraví kyanomethylacetát. Směs 2,78 g (10 milimolů) tetrabutylamoniumchloridu a 1 g (10 milimolů) kyanomethylacetátu se rozpustí v 10 ml dichlormethanu. K reakční směsi se přidají 2 g (9,6 milimolu) N-formyl-2,6-dichlor-4-fluoranilinu a 3 ml (12 milimolů) vodného roztoku hydroxidu sodného (4 mol/l). Po jednohodinovém míchání při okolní teplotě se získá N-kyanomethyl-N-formyl-2,6-dichlor-4-fluoranilin.

Příklad 50

K roztoku 6,16 g (29,6 milimolu) N-formyl-2,6-dichlor-4-fluoranilinu ve 30 ml dichlormethanu se při okolní teplotě přidá 30 ml vody, 1,66 g tetrabutylamoniumchloridu (5,9 milimolu), 1,5 g (37,5 milimolu) hydroxidu sodného a nakonec roztok 2,1 ml (33,0 milimolů) chloracetonitrilu ve 3 ml dichlormethanu. Po jednohodinovém míchání při okolní teplotě se organická vrstva promyje vodou, vysuší, zahustí a promyje 100 ml hexanu, přičemž se získá 5,7 g (78% výtěžek) N-kyanomethyl-N-formyl-2,6-dichlor-4-fluoranilinu.

Příklad 51

K 1513 g (6,12 molu) finálního produktu z příkladu 1 v 15 litrech ethanolu se při okolní teplotě přidá 1922 g (18 molů) triethylaminu. K získanému roztoku se v průběhu 2,5 hodiny při teplotě 30 °C přidá 510 g (15 molů) sirovodíku (plyn). Potom se reakční směs vede po dobu 8 hodin a při okolní teplotě proud inertního plynu. Potom se reakční směs zahustí, zchladí na 0 °C a zfiltruje. Pevný podíl se promyje chladným ethylalkoholem (-30 °C) a vysuší, přičemž se získá 1640 g (93% výtěžek) 2-/N-formyl-N-(2,6-dichlor-4-fluor)fenyl/thionoacetamidu.

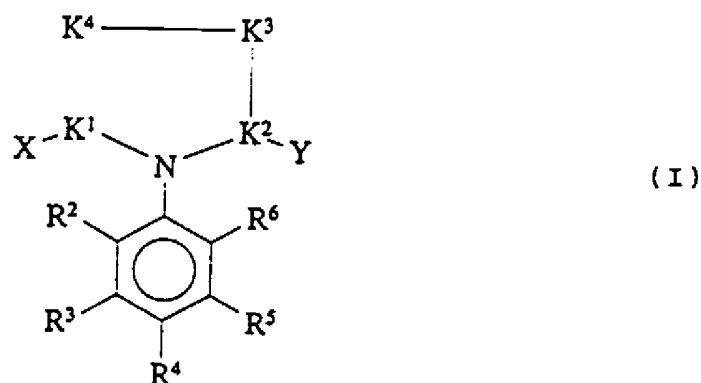
Tento produkt byl charakterizován protonovým nukleárním

magnetickorezonančním spektrem v dimethylsulfoxidu: bylo stanoveno, že dva aromatické protony poskytují dva dublety při chemickém posunu 7,59 a 7,66 ppm, přičemž každý z nich odpovídá odlišné složce (kopulační konstanta 8,5 Hz).

P A T E N T O V É

N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I



ve které

K^1 znamená skupinu $-\text{CO}-$ nebo skupinu >C= , přičemž K^1 je připojen ke K^4 volnou dvojnou vazbou v případě, že K^1 znamená >C= ,

K^2 znamená >C= , přičemž volná dvojná vazba je připojena ke K^3 , nebo K^2 znamená skupinu $-\text{CH}_2-$,

K^3 znamená skupinu $-\text{C}(\text{SH})=$ nebo skupinu $\equiv\text{C}-$ nebo skupinu $-\text{CS}-$,

K^4 znamená
 -skupinu $-\text{N=}$ v případě, že K^1 znamená skupinu >C= , přičemž K^4 je spojen s K^3 a K^1 kovalentní vazbou, nebo
 -skupinu $\text{N}\equiv$ nebo NH_2- , přičemž K^4 je potom připojen pouze ke K^3 jednou kovalentní vazbou, přičemž vazba mezi K^4 a K^3 je buď jednovalenční vazbou nebo třívalenční vazbou podle specifického významu K^4 resp. K^3 a vazba me-

zi K^3 a K^2 je buď monovalenční vazbou nebo dvouvalenční vazbou podle specifického významu K^3 resp. K^2 ,

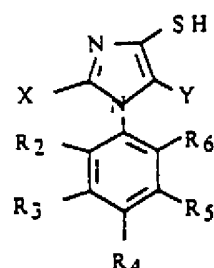
X , Y , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 každý nezávisle znamená substituent zvolený z množiny zahrnující atom vodíku, atom halogenu, kyano-skupinu a přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, která může být případně substituována jedním nebo několika atomy halogenu, které jsou stejné nebo odlišné, a to až k dosažení úplné substituce,

s výhradou spočívající v tom, že R^2 a R^6 současně neznamenají methylovou skupinu v případě, že:

- X a Y znamenají atom vodíku a

- K^2 znamená $\begin{array}{c} | \\ -CH \\ | \end{array}$ a K^3 znamená skupinu $\equiv C-$ a K^4 znamená $N\equiv$.

2. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce Ia



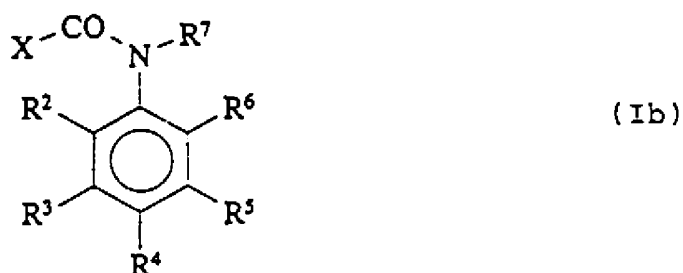
(Ia)

ve kterém

X , Y , R^2 , R^3 , R^5 a R^6 každý nezávisle znamená substituent zvolený z množiny zahrnující atom vodíku, atom halogenu a přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 a 4 uhlíkové atomy, která je případně substituována jedním nebo několika atomy halogenu, které jsou stejné nebo odlišné, a to až k dosažení úplné substituce,

a
 R^4 znamená substituent zvolený z množiny zahrnující atom vodíku, atom halogenu, kyano-skupinu a nesubstituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy a substituovanou jedním nebo několika atomy halogenu, které jsou stejné nebo odlišné, a to až k dosažení plné substituce.

3. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce Ib



ve kterém

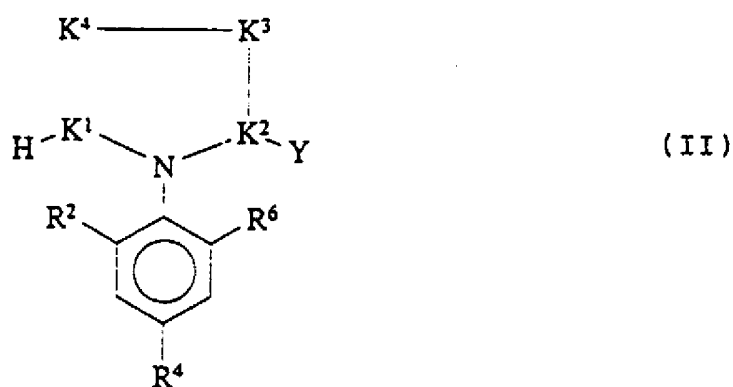
X znamená atom vodíku nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, která je případně substituována jedním nebo několika atomy halogenu, které jsou stejné nebo odlišné, a to až do úplné substituce alkylového zbytku,

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 znamenají atom vodíku nebo atom halogenu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, která je případně substituována jedním nebo několika atomy halogenu, které jsou stejné nebo odlišné, a to až k dosažení úplné substituce alkylového zbytku a

R^7 znamená skupinu $-CHY-CN$ nebo skupinu $-CHY-CS-NH_2$, ve které Y znamená atom vodíku nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,

s výhradou spočívající v tom, že R^2 a R^6 současně neznamenají methylovou skupinu v případě, že X a R^7 znamenají atom vodíku resp. skupinu CH_2-CN .

4. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce II



ve kterém

- K^1 znamená skupinu $-CO-$ nebo skupinu >C= , přičemž K^1 je připojen ke K^4 volnou dvojnou vazbou v případě, že K^1 znamená skupinu >C= ,
- K^2 znamená skupinu >C= , přičemž volná dvojná vazba je připojena ke K^3 , nebo K^2 znamená skupinu ---CH ,
- K^3 znamená skupinu $\text{---}\overset{\text{SH}}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{}$ nebo skupinu $\equiv\text{C-}$ nebo skupinu $-\text{CS-}$,
- K^4 znamená
- skupinu $-\text{N=}$ v případě, že K^1 znamená >C= , přičemž K^4 je spojen s K^3 a K^1 kovalentní vazbou, nebo
 - skupinu $\text{N}\equiv$ nebo skupinu NH_2- , přičemž K^4 je připojen pouze ke K^3 jednou kovalentní vazbou, přičemž

vazba mezi K^4 a K^3 je buď monovalenční vazbou nebo třívalenční vazbou podle specifického významu K^4 resp. K^3 a vazba mezi K^3 a K^2 je buď monovalenční vazbou nebo dvouvalenční vazbou podle specifického významu K^3 , resp. K^2 ,

Y znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu a

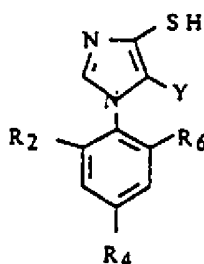
R^2 , R^4 a R^6 znamenají atom vodíku nebo atom halogenu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, která je případně substituována jedním nebo několika atomy halogenu, které jsou stejné nebo odlišné, a to až k dosažení úplné substituce alkylového zbytku,

s výhradou spočívající v tom, že R^2 a R^6 neznamenaají současně methylovou skupinu v případě, že:

- Y znamená atom vodíku a

- K^2 znamená $\begin{array}{c} | \\ -CH \\ | \end{array}$ a K^3 znamená $\equiv C-$ a K^4 znamená $N \equiv$.

5. Sloučenina podle jednoho z nároků 1, 2 a 4 obecného vzorce IIa



(IIa)

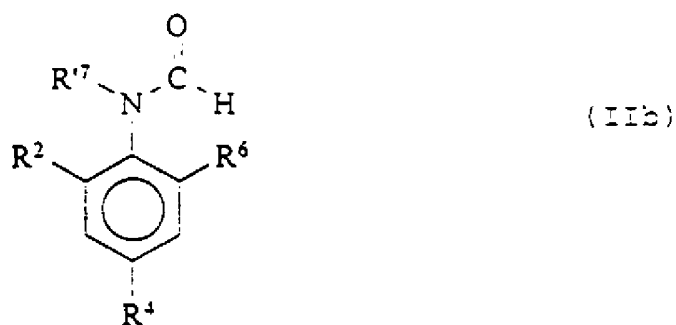
ve kterém

Y znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R^2 a R^6 znamenají atom vodíku nebo atom halogenu nebo methylovou skupinu,

R^4 znamená atom halogenu.

6. Sloučenina podle jednoho z nároků 1, 3 a 4 obecného vzorce IIb



ve kterém

R^2 , R^4 a R^6 znamenají atom vodíku nebo atom halogenu nebo přímcu nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, která je případně substituována jedním nebo několika atomy halogenu, které jsou stejné nebo odlišné, a to až k dosažení úplné substituce,

R'^7 znamená skupinu $-\text{CH}_2-\text{CN}$ nebo skupinu $-\text{CH}_2-\text{CS}-\text{NH}_2$, s výhradou spočívající v tom, že R^2 a R^6 neznamenají současně methylovou skupinu v případě, že R'^7 znamená skupinu CH_2-CN .

7. Sloučenina podle nároku 6 obecného vzorce IIb, ve kterém R^2 a R^6 znamenají atom halogenu nebo atom vodíku a R^4 znamená atom halogenu.

8. Sloučenina podle nároku 5, kterou je 1-(4-fluorfenyl)-4-merkaptimidazol.

9. Sloučenina podle nároku 5, kterou je 1-(2,6-dichlor-4-fluorfenyl)-4-merkaptimidazol.

10. Sloučenina podle nároku 5, kterou je 1-(2,4-difluorfenyl)-4-merkaptimidazol.

11. Sloučenina podle nároku 5, kterou je 1-(2-chlor-4-fluorfenyl)-4-merkaptimidazol.

12. Sloučenina podle nároku 5, kterou je 1-(2-methyl-4-fluorfenyl)-4-merkapt-5-methylimidazol.

13. Sloučenina podle nároku 5, kterou je 1-(4-chlorfenyl)-4-merkapt-5-methylimidazol.

14. Sloučenina podle nároku 5, kterou je 1-(2-chlor-4,6-difluorfenyl)-4-merkapt-5-methylimidazol.

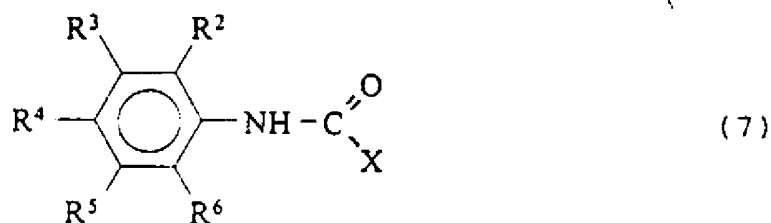
15. Sloučenina podle nároku 5, kterou je 1-(2,6-dichlor-4-fluorfenyl)-4-merkapt-5-methylimidazol.

16. Sloučenina podle nároku 5, kterou je 1-(2,4,6-trichlorfenyl)-4-merkapt-5-methylimidazol.

17. Sloučenina podle nároku 5, kterou je 1-(2,4-difluorfenyl)-4-merkapt-5-methylimidazol.

18. Sloučenina podle nároku 7, kterou je N-kyanomethyl,N-formyl-2,6-dichlor-4-fluoranilin nebo 2-/N-formyl-N-(2,6-dichlor-4-fluor)fenyl/thionoacetamid.

19. Sloučenina obecného vzorce 7



ve kterém X a R² až R⁶ mají významy uvedené v nároku 3 pro obecný vzorec Ib.

20. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce Ia



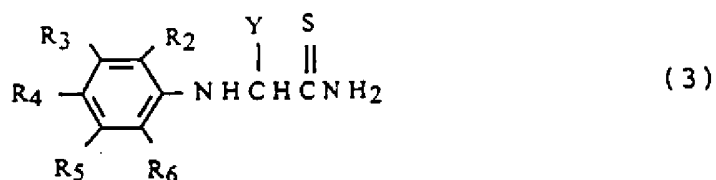
ve kterém

X, Y, R², R³, R⁵ a R⁶ je každý individuálně zvolen z množiny zahrnující atom vodíku, atom halogenu a přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, která může být případně substituována jedním nebo několika atomy halogenu, které jsou stejné nebo odlišné, a to až do úplné substituce a

R⁴ je zvolen z množiny zahrnující atom vodíku, atom halogenu, kyano-skupinu, nesubstituovanou alkylovou skupinu

obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy a alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, která je substituována na jedním nebo několika atomy halogenu, které jsou stejné nebo odlišné, a to až do úplné substituce,

v y z n a č e n ý t í m , že se karbothioamidová sloučenina obecného vzorce 3



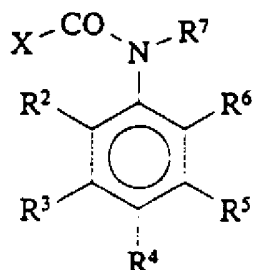
ve kterém Y a R² až R⁶ mají významy uvedené pro obecný vzorec Ia, uveďte v reakci s alkylorthoformiátem obecného vzorce 5



ve kterém R znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy a X má význam uvedený pro obecný vzorec Ia, případně v přítomnosti inertního rozpouštědla, při teplotě asi 20 až 200 °C.

21. Způsob podle nároku 20, v y z n a č e n ý t í m , že případným rozpouštědlem je toluen, chlorbenzen, dimethylformamid, dimethylsulfoxid nebo výhodně přebytek alkylorthoformiátu.

22. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce Ib



(Ib)

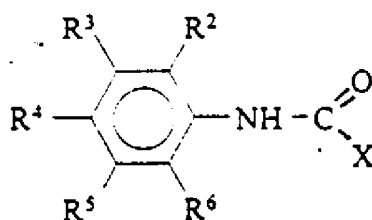
ve kterém

X znamená atom vodíku nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, která je případně substituována jedním nebo několika atomy halogenu, které jsou stejné nebo odlišné, a to až do úplné substituce alkylového zbytku,

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 znamenají atom vodíku nebo atom halogenu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, která je případně substituována jedním nebo několika atomy halogenu, které jsou stejné nebo odlišné, a to až do úplné substituce alkylového zbytku,

a
 R^7 znamená skupinu $-CHY-CN$ nebo skupinu $-CHY-CS-NH_2$, kde Y znamená atom vodíku nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,

v y z n a č e n ý t í m , že se N-karbonylovaný anilin obecného vzorce 7



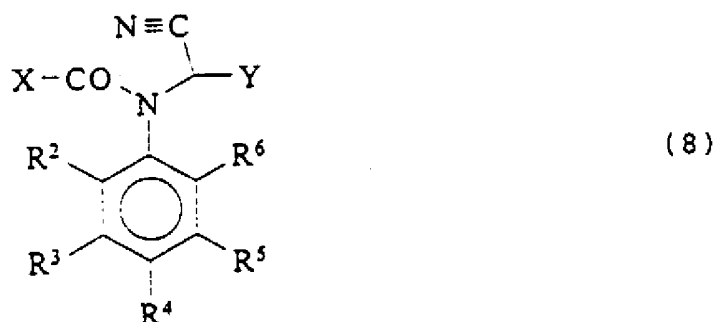
(7)

ve kterém X a R^2 až R^6 mají významy uvedené v nároku 3, uveďte v reakci se sloučeninou obecného vzorce 11



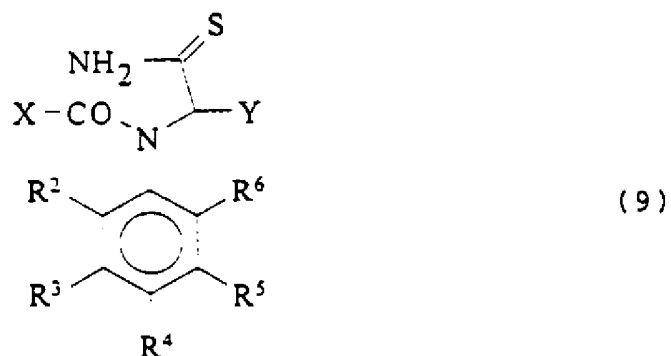
ve kterém Σ znamená atom halogenu, hydroxy-skupinu, alkylkarbonyloxy-skupinu, halogenalkylkarbonyloxy-skupinu, arylkarbonyloxy-skupinu, alkylsulfonyloxy-skupinu, halogenalkylsulfonyloxy-skupinu, arylsulfonyloxy-skupinu, výhodně fenylsulfonyloxy-skupinu, a Y má stejný význam, jaký je uveden v nároku 3 pro obecný vzorec Ib.

23. Způsob podle nároku 22 pro přípravu sloučeniny obecného vzorce 8



ve kterém mají obecné symboly významy uvedené v nároku 3.

24. Způsob podle nároku 22 pro přípravu sloučeniny obecného vzorce 9



ve kterém obecné symboly mají významy uvedené v nároku 3 pro obecný vzorec Ib.

25. Způsob podle některého z nároků 22 až 24, v y z n a č e n ý t í m , že se reakce sloučeniny obecného vzorce 7 se sloučeninou obecného vzorce 11 provádí ve dvoufázovém reakčním prostředí, zahrnujícím organickou kapalnou fází a vodnou kapalnou fází.

26. Způsob podle nároku 25, v y z n a č e n ý t í m , že organickou kapalnou fází je alifatický nebo aromatický uhlovodík, který může být halogenován, nebo derivát takové sloučeniny mající atom kyslíku, který tvoří etherovou vazbu.

27. Způsob podle nároku 25, v y z n a č e n ý t í m , že vodná kapalná fáze obsahuje ve vodě rozpustnou bázi a katalyzátor fázového přechodu.

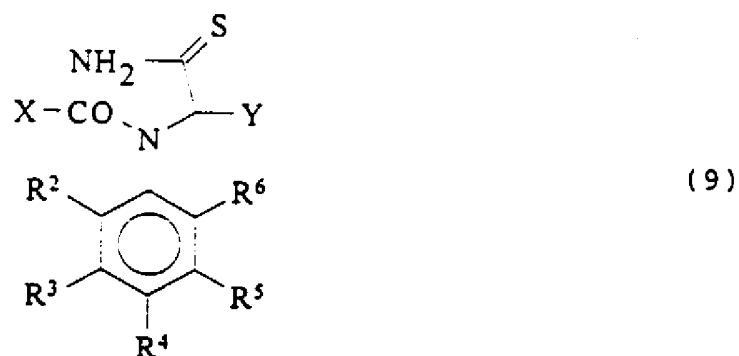
28. Způsob podle nároku 27, v y z n a č e n ý t í m , že ve vodě rozpustnou bázi je hydroxid nebo uhličitán alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin.

29. Způsob podle nároku 27, v y z n a č e n ý t í m , že katalyzátorem fázového přechodu je alkylamoniumhalogenid.

30. Způsob podle některého z nároků 22 až 29, v y z n a č e n ý t í m , že reakce sloučeniny obecného vzorce 7 se sloučeninou obecného vzorce 11 se provádí při teplotě -10 až 50°C , výhodně při teplotě 5 až 20°C .

31. Způsob přípravy sloučeniny podle nároku 2, v y z n a -

č e n ý t í m , že se sloučenina obecného vzorce 9



ve kterém obecné symboly mají významy uvedené v nároku 3, uvede v reakci s cyklodehydratačním činidlem.

Zastupuje :