

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 2002 - 2218

(22) Přihlášeno: 19.03.1999

(30) Právo přednosti:

23.03.1998 WO 1998/US9805615

25.09.1998 US 1998/160899

(40) Zveřejněno: 16.01.2002

(Věstník č. 1/2002)

(47) Uděleno: 29.05.2003

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 16.07.2003

(Věstník č. 7/2003)

(86) PCT číslo: PCT/US99/05915

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 99/048893

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 487/04

A 01 N 43/90

//(C 07 D 487/04, C 07 D 239:00, C 07 D 249:00)

(73) Majitel patentu:

AMERICAN CYANAMID COMPANY, Madison, NJ,
US;

(72) Původce vynálezu:

Pfengle Waldemar, Seibersbach, DE;

(74) Zástupce:

Švorčík Otakar JUDr., Hájkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název vynálezu:

Deriváty triazolopyrimidinu

(57) Anotace:

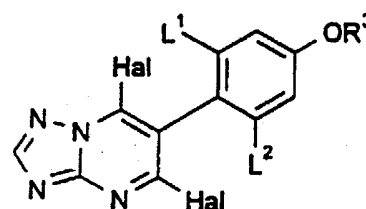
Jsou popsány nové sloučeniny obecného vzorce II a VII, kde R³ představuje alkenylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, alkynylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, fenyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku jak v alkoxylové, tak alkylové části, dialkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku jak v každé alkoxylové, tak alkylové části, fenylovou skupinu nebo halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části,

L¹ představuje atom vodíku, atom fluoru nebo atom chloru,

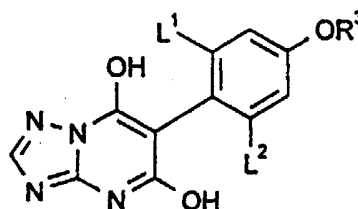
L² představuje atom fluoru nebo atom chloru a

Hal představuje atom halogenu,

které mohou sloužit jako meziprodukty pro přípravu sloučenin s výrazným a selektivním fungicidním účinkem.



(II)



(VII)

Deriváty triazolopyrimidinuOblast techniky

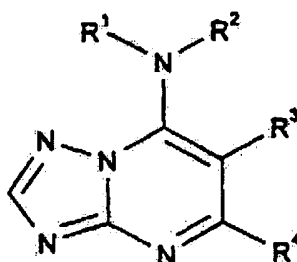
5

Tento vynález se týká určitých derivátů triazolopyrimidinu.

Dosavadní stav techniky

10

Patent US 5 593 996 popisuje sloučeniny obecného vzorce



15 ve kterém

R^1 značí popřípadě substituovanou alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkadienylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, bicykloalkylovou skupinu nebo heterocyklickou skupinu,

20 R^2 je atom vodíku nebo alkylová skupina, nebo

R^1 a R^2 dohromady s vloženým atomem dusíku tvoří popřípadě substituovaný heterocyklický kruh,

25 R^3 je popřípadě substituovaná arylová skupina a

R^4 je atom vodíku nebo atom halogenu nebo skupina $-NR^5R^6$, ve které

30 R^5 je atom vodíku nebo aminoskupina, alkylová skupina, cykloalkylová nebo bicykloalkylová skupina a

R^6 je atom vodíku nebo alkylová skupina.

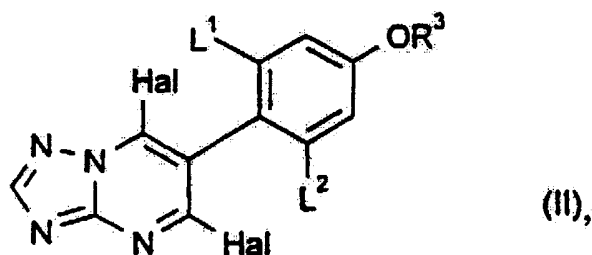
35

Sloučeniny, ve kterých R^3 je trichlorfenylová skupina jsou tedy obecně chráněny uvedeným patentem. Tvrdí se, že tyto sloučeniny jsou aktivní proti houbám které patří do skupiny vřeckatých hub, jako je Venturia inaequalis a skupiny hyfomycet, jako jsou Alternaria solani a Botrytis cinerea. Nicméně zde není uvedena jediná sloučenina, ve které R^3 je 2-halogen-4-alkoxyfenylová skupina. Přitom jsme zjistili, že takové sloučeniny jsou k uvedenému účelu mimořádně vhodné.

40

Podstata vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu je nový derivát triazolopyrimidinu obecného vzorce II



5

ve kterém

10 R^3 představuje alkenylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, fenyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku jak v alkoxylové, tak alkylové části, dialkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku jak v každé alkoxylové, tak alkylové části, fenylovou skupinu nebo halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části,

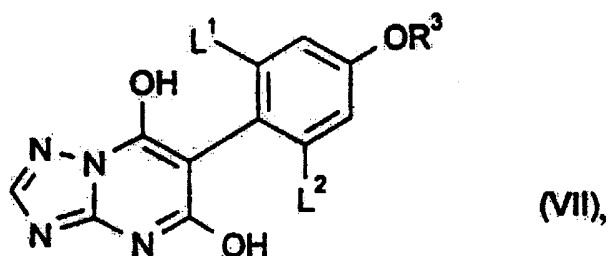
15 L^1 představuje atom vodíku, atom fluoru nebo atom chloru,

L^2 představuje atom fluoru nebo atom chloru a

Hal představuje atom halogenu.

20

Předmětem tohoto vynálezu také je nový derivát triazolopyrimidinu obecného vzorce VII



25 ve kterém

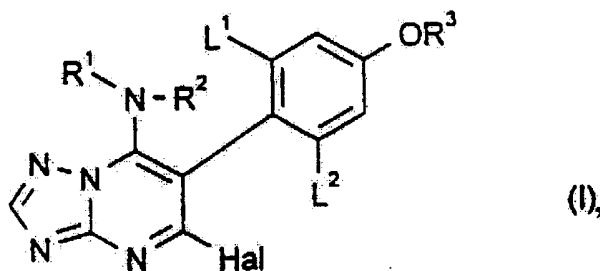
R^3 , L^1 a L^2 mají význam definovaný výše.

Dále se uvádí podrobnější popis tohoto vynálezu v širších souvislostech.

30

Předmětem vynálezu jsou tedy nové sloučeniny obecného vzorce II, zvláště 5,7-dichlor-6-(2,6-difluor-4-methoxyfenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin, a nové sloučeniny obecného vzorce VII, zvláště 5,7-dihydroxy-6-(2,6-difluor-4-methoxyfenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin.

35 S překvapením bylo nalezeno, že sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

5 R¹ a R² představují přímou nebo větvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo halogenalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo

10 R¹ a R² dohromady s vloženým atomem dusíku představují heterocyklický kruh s 5 nebo 6 atomy uhlíku, který je popřípadě substituován jednou nebo dvěma alkylovými skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku, a

R³, L¹, L² a Hal mají význam jak je uveden výše,

15 vykazují znamenitý fungicidní účinek proti širokému spektru hub.

Tyto sloučeniny obecného vzorce I se dají připravit za použití předmětných sloučenin obecného vzorce II nebo VII, jak bude osvětleno dále.

20 Výraz atom halogenu, jak je zde používán, může označovat atom bromu, atom jodu, atom chloru nebo atom fluoru a s výhodou jde o atom bromu, atom chloru nebo atom fluoru, ještě výhodněji jde o atom chloru.

25 Popřípadě substituované části mohou být nesubstituované nebo mohou mít od jednoho do nejvýše možného počtu substituentů. Běžně jsou přítomny 0 až 2 substituenty.

30 Výrazy alkylová skupina, alkenylová skupina nebo alkinylová skupina, jak jsou zde používány s ohledem na radikály nebo části, označují radikál nebo část s přímým nebo větveným řetězcem. Takové radikály mají uvedený počet atomů uhlíku, s výhodou od 6 atomů uhlíku. Účelně alkylová část obsahuje od 1 do 6 atomů uhlíku, s výhodou od 1 do 3 atomů uhlíku. Výhodnou alkylovou částí je ethylová skupina nebo zvláště methylová skupina. Účelně alkenylová část obsahuje od 2 do 6 atomů uhlíku. Výhodnou alkenylovou částí je allylová skupina, 2-methylallylová skupina, 3-methyl-2-butenylová skupina nebo 2-methyl-3-butenylová skupina.

35 Pokud zde není uvedeno jinak, výraz alkoxyalkylová skupina, jak je zde použit s ohledem na radikály nebo části, označuje radikál nebo část s přímým nebo větveným řetězcem, obsahující do 8 atomů uhlíku, obzvláště do 4 atomů uhlíku jak v alkylové, tak alkoxylové části. Alkylová část takové alkoxyalkylové skupiny obsahuje vhodně od 1 do 4 atomů uhlíku, s výhodou od 1 do 3 atomů uhlíku. Výhodnou alkoxyalkylovou částí je methoxyalkylová skupina, zvláště 2-methoxyethylová skupina nebo 2-methoxypropylová skupina.

40 Alkenylová část vhodně obsahuje od 2 do 6 atomů uhlíku. Výhodnou alkenylovou částí je allylová skupina, 2-methylallylová skupina, 3-methyl-2-butenylová skupina nebo 2-methyl-3-butenylová skupina.

45 Pokud zde není uvedeno jinak, výraz heterocyklický kruh jak je zde použit, označuje s ohledem na radikál nebo část, nasycenou heterocyklickou skupinu obsahující 5 nebo 6 atomů v kruhu vybraných ze skupiny zahrnující uhlík, dusík, kyslík a síru, kdy nejméně jedním z nich je dusík,

kyslík nebo síra, popřípadě s nasubstituovanými jedním nebo více atomy halogenu, s výhodou fluoru, nitroskupinami, kyanoskupinami, alkylovými skupinami, s výhodou alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykupinami, s výhodou alkoxykupinami obsahujícími 1 až 6 atomů uhlíku a/nebo halogenalkylovými skupinami, s výhodou halogenalkylovými skupinami obsahujícími 1 až 6 atomů uhlíku. Výhodné heterocyklické skupiny zahrnují pyrrolidinyl, pyrazolidin, piperidinyl, piperazinyl nebo 4-morfolinyl.

Výraz halogenalkylová skupina, jak je zde používán s ohledem na radikál nebo část, označuje radikál nebo část s přímým nebo větveným řetězcem obsahující do 4 atomů uhlíku a do perhalogenace atomů halogenu. Halogenalkylová část podle tohoto vynálezu obsahuje vhodně od 1 do 4 atomů uhlíku, s výhodou od 1 do 3 atomů uhlíku. Výhodnou halogenalkylovou částí je difluormethylová skupina, trifluormethylová skupina, 2-fluorethylová skupina, 2,2-difluorethylová skupina, 2,2,2-trifluorethylová skupina, 1,1,1-trifluor-2-propylová skupina nebo pentafluorethylová skupina.

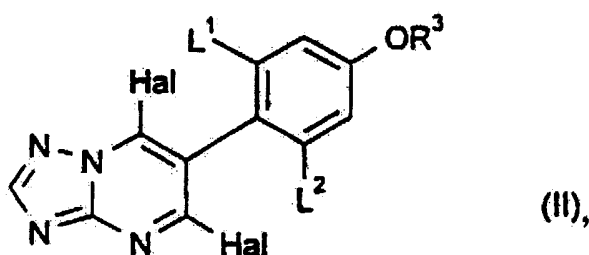
Výraz „popřípadě substituovaný“, jak je zde používán, obecně označuje radikál nebo část, na který je nezávisle nasubstituováno jeden nebo dvě alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

R^3 s výhodou představuje přímý řetězec nebo primární uhlovodíkový zbytek, který je rozvětven v poloze 2, 3 nebo 4, s ohledem na místo připojení atomu kyslíku, zvláště alkenylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, alkinylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, halogenalkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku jak v alkylové, tak alkoxylové části, dialkoxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkoxylové části i v části alkylové nebo benzylovou skupinu. Nejvýhodnější jsou methylová skupina, ethylová skupina, 3-methyl-2-butenylová skupina, 2-methyl-3-butenylová skupina, 2-fluorethylová skupina nebo 2,2,2-trifluorethylová skupina.

L^1 s výhodou představuje atom vodíku nebo atom fluoru, zvláště atom fluoru.

L^2 s výhodou představuje atom fluoru nebo atom chloru, zvláště atom fluoru.

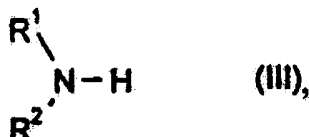
Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I vymezené výše, spočívá v reakci sloučeniny obecného vzorce II



ve kterém

R^3 , L^1 , L^2 a Hal mají význam definovaný výše,

s aminem obecného vzorce III



ve kterém

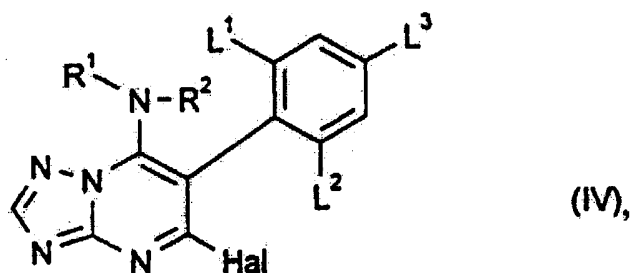
R^1 a R^2 mají význam definovaný výše,

5

za vzniku sloučeniny obecného vzorce I.

Případně mohou být sloučeniny obecného vzorce I připraveny způsobem, který zahrnuje reakci
sloučeniny obecného vzorce IV

10



ve kterém

15 R^1 , R^2 , L^1 , L^2 a Hal mají význam definovaný výše a

L^3 představuje odstupující skupinu, zvláště atom fluoru,

s alkoholem obecného vzorce V:

20

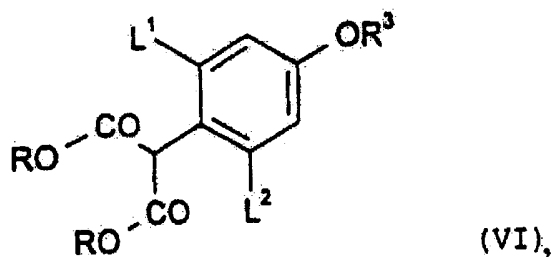


ve kterém

25 R^3 má význam definovaný výše,

za přítomnosti silné zásady.

30 Sloučeniny obecného vzorce II jsou nové a mohou být připraveny tak, že se nechá reagovat 3-amino-1,2,4-triazol s esterem 2-(2-(halogen-4-alkoxyfenyl)substituované kyseliny malonové obecného vzorce VI



35 ve kterém

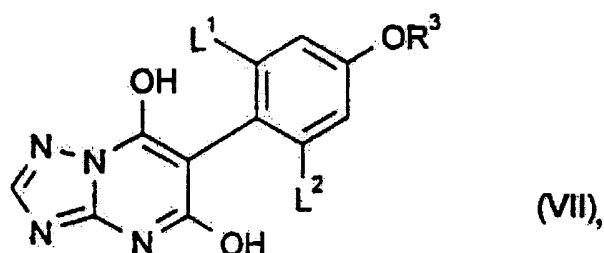
R představuje alkylovou skupinu, s výhodou alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, zvláště methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, a

R^3 , L^1 a L^2 mají význam definovaný výše,

5 za zásaditých podmínek, s výhodou za použití terciálních aminů s vysokou teplotou varu, například tri-*n*-butylaminu.

Sloučeniny obecného vzorce IV se s výhodou připraví reakcí 2-halogen-4-alkoxybrombenzenu, zvláště 1-brom-2,6-difluor-4-methoxybenzenu, se sodnou solí dialkylmalonátů za přítomnosti
10 měďné soli, tedy reakcí analogickou reakci, kterou popsal J. Setsume a kol. v Chemistry Letters, str. 367 až 370 (1981).

Výsledný 5,7-dihydroxy-6-(2-halogen-4-alkoxyfenyl)triazolopyrimidin obecného vzorce VII



15 ve kterém

R^3 , L^1 a L^2 mají význam definovaný výše,

20 se následně zpracuje s halogenačním činidlem, s výhodou s bromačným nebo chloračným činidlem, jako je oxybromid fosforečný nebo oxychlorid fosforečný, buď neředěným, nebo za přítomnosti rozpouštědla a/nebo báze. Reakce se vhodně provádí při teplotě v rozsahu od asi 0 °C do zhruba 150 °C, výhodná reakční teplota je v rozsahu od zhruba 80 °C do asi 125 °C, jak je
25 popsáno například v evropském patentu EP 0 770 615.

Příklady provedení vynálezu

30 Následující příklady dále ilustrují přítomný vynález. Má se rozumět, že vynález není omezen pouze na jednotlivé dále uvedené příklady.

Příklad 1

35 Příprava diethyl-[2,6-difluor-4-methoxyfenylmalonatu]

Do směsi 0,412 mol hydridu sodného a 230 ml 1,4-dioxanu se během 3 hodin při teplotě 40 °C přidá 0,505 mol diethylmalonatu. Směs se 90 minut míchá při teplotě 60 °C a přidá se 0,402 mol bromidu měďného. Přidá se směs 0,2 mol 2,6-difluor-4-methoxybrombenzenu a 50 ml 1,4-
40 dioxanu. Reakční směs se po dobu 14 hodin zahřívá na teplotu 100 °C a poté ochladí na teplotu 15 °C. Pomalu se při teplotě 15 až 20 °C přidá 350 ml 12N kyseliny chlorovodíkové. Organický podíl se oddělí a vodná fáze se extrahuje 250 ml ethylacetátu a 200 ml toluenu. Spojené organické podíly se odpaří ve vakuu. Odparek se přefiltruje přes silikagel, promyje směsí petrol-etheru a ethylacetátu v poměru 15:1 a rozpouštědla se oddestilují. Odparek se destiluje za zisku
45 44,8 g produktu ve formě oleje, teplota varu 128 až 136 °C ve vakuu 1,8 Pa.

Příklad 2

Příprava 5,7-dichlor-(2,6-difluor-4-methoxyfenyl)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidinu

5 Směs 0,111 mol 3-amino-1,2,4-triazolu, 0,1 mol diethyl-[2,6-difluor-4-methoxyfenyl-malonatu] (získán jako v příkladu 1) a 26 ml tributylaminu se zahřívá na teplotu 180 °C a ethanol tvořící se během reakce se oddestiluje. Reakční směs se následně ochladí na teplotu místnosti a přebytek tributylaminu se dekantuje. Zbytek se rozředí dichlormethanem, promyje zředěnou
10 kyselinou chlorovodíkovou a vodou a krystalizuje z diizopropyletheru za zisku 51 g čistého 5,7-dihydroxy-(2,6-difluor-4-methoxyfenyl)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidinu s teplotou tání 276 až 281 °C.

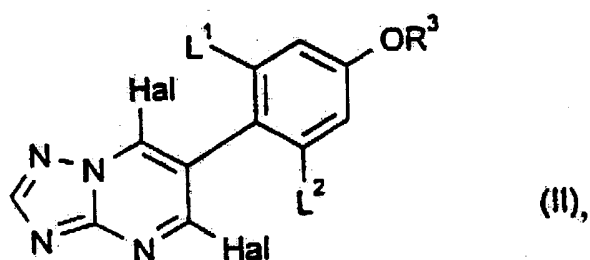
K 0,11 mol 5,7-dihydroxy-(2,6-difluor-4-methoxyfenyl)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidinu se
15 následně během 30 minut přidá oxychlorid fosforečný (60 ml). Reakční směs se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 6 hodin. Přebytek oxychloridu fosforečného se oddestiluje a pomalu se přidá směs vody a dichlormethanu. Organická fáze se oddělí, promyje ředěným hydrogen-uhlíčitanem sodným a vodou, vysuší, odpaří ve vakuu a rekrystalizuje z izopropanolu za zisku 57,4 g světle hnědé pevné látky mající teplotu tání 152 až 155 °C.

20

PATENTOVÉ NÁROKY

25

1. Derivát triazolopyrimidinu obecného vzorce II



30 ve kterém

R³ představuje alkenylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, fenyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxy-alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku jak v alkoxylové, tak alkylové části, dialkoxy-alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku jak v každé alkoxylové, tak alkylové části, fenylovou skupinu nebo halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části,

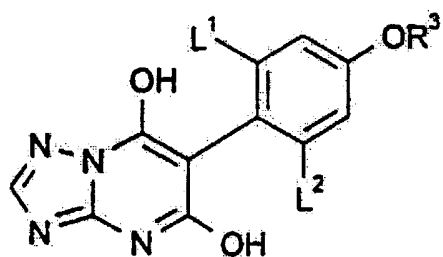
35

L¹ představuje atom vodíku, atom fluoru nebo atom chloru,

40 L² představuje atom fluoru nebo atom chloru a

Hal představuje atom halogenu.

2. Derivát triazolopyrimidinu obecného vzorce VII



(VII),

5 ve kterém

R^3 , L^1 a L^2 mají význam definovaný v nároku 1.

10

Konec dokumentu
