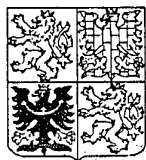


ČESKÁ  
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **6385-88**

(22) Přihlášeno: 27. 09. 88

(30) Právo přednosti:  
28. 09. 87 CH 87/3750  
11. 04. 88 CH 88/1333

(40) Zveřejněno: 16. 11. 94

(47) Uděleno: 12. 09. 94

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 16. 11. 94

(13) Druh dokumentu: **B6**

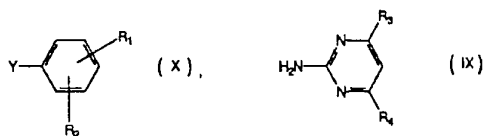
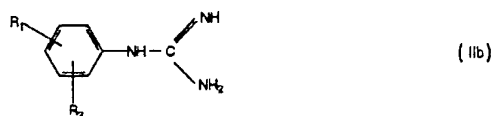
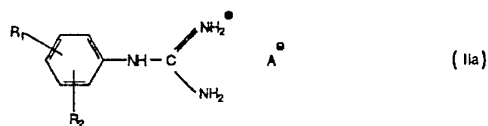
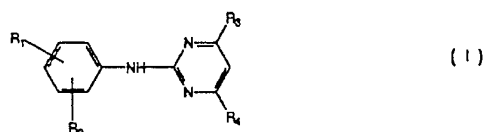
(51) Int. Cl.<sup>5</sup>:  
**A 01 N 43/54**  
**C 07 D 239/38**

(73) Majitel patentu:  
CIBA-GEIGY AG, Basilej, CH;

(72) Původce vynálezu:  
Hubele Adolf dr., Magden, CH;

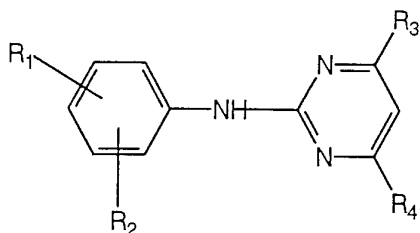
(54) Název vynálezu:  
**Fungicidní a insekticidní prostředek  
a způsob výroby jeho účinné složky**

(57) Anotace:  
Fungicidní a insekticidní prostředek obsahuje jako účinnou složku alespoň jednu sloučeninu vzorce I, ve kterém R<sub>1</sub> a R<sub>2</sub> znamenají vodík nebo halogen, R<sub>3</sub> znamená C<sub>1-4</sub>-alkyl nebo halogenem nebo OH substituovaný C<sub>1-4</sub>-alkyl nebo cyklopropyl; R<sub>4</sub> znamená cykloalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku nebo methylem nebo/a halogenem až třikrát substituovaný C<sub>3-6</sub>-cykloalkyl. Sloučeniny vzorce I se připravují reakcí soli fenyguanidinu vzorce IIa nebo fenyguanidinu vzorce IIb s diketonem R<sub>3</sub>-CO-CH<sub>2</sub>-CO-R<sub>4</sub> (III) při teplotě 60 až 160 °C nebo cyklizací soli guanidinu vzorce VIII s diketonem vzorce III, a to bez rozpouštědla při teplotě 100 až 160 °C nebo v interním rozpouštědle při teplotách od 30 do 140 °C, za vzniku derivátu pyrimidinu vzorce IX. Sloučenina vzorce IX se pak nechá reagovat se sloučeninou vzorce X v přítomnosti akceptoru protonů v aprotických rozpouštědlech při teplotách od 30 °C do 140 °C za odštěpení halogenovodíku.



Vynález se týká fungicidního a insekticidního prostředku, který obsahuje jako účinnou složku nové deriváty 2-anilinopyrimidinu dále uvedeného obecného vzorce I. Dále se vynález týká způsobu výroby těchto účinných látek. Vynález se rovněž týká způsobu výroby uvedených prostředků, jakož i použití účinných látek nebo prostředků k potírání škůdců, především škodlivého hmyzu a mikroorganismů poškozujících rostliny, především hub.

Nové sloučeniny nalezené podle tohoto vynálezu odpovídají obecnému vzorci I



( I ),

ve kterém

R<sub>1</sub> a R<sub>2</sub> znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo atom halogenu,

R<sub>3</sub> znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo atomem halogenu nebo hydroxyskupinou substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cyklopropylovou skupinu,

R<sub>4</sub> znamená cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo metylovou skupinu nebo/a atomem halogenu až třikrát stejně nebo rozdílně substituovanou cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku.

Alkylovou skupinou samotnou nebo jako součástí jiného substituentu, jako halogenalkylové skupiny, se vždy podle počtu uvedených atomů uhlíku rozumí například metylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, butylová skupina, jakož i jejich isomery, jako například isopropylová skupina, isobutylová skupina, terc.butylová skupina nebo sek.butylová skupina.

Atomem halogenu, který je označován také jako Hal, se rozumí atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu.

Halogenalkylová skupina označuje jedenkrát halogenované až perhalogenované skupiny, jako je například CHCl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br, C<sub>2</sub>Cl<sub>5</sub>, CHBr, CHBrCl atd., výhodně CF<sub>3</sub>.

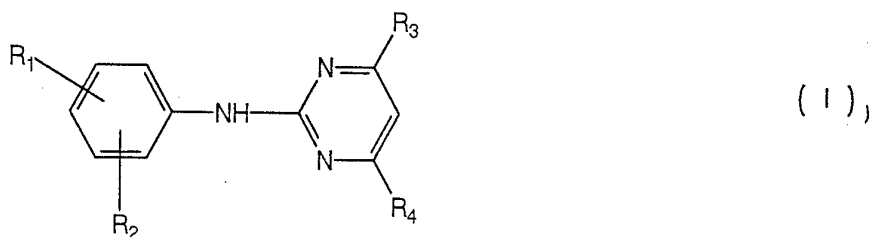
Cykloalkylovou skupinou se podle počtu uvedených atomů uhlíku rozumí například cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina nebo cyklohexylová skupina.

Deriváty N-pyrimidinylanilinu jsou již známé. Tak se ve zveřejněné evropské patentové přihlášce 0 224 339 a NDR-patentovém spisu č. 151 404 popisují sloučeniny, které mají N-2-pyrimidinyllovou strukturu, jako látky účinné proti fytopathogenním houbám. Tyto známé sloučeniny nemohly však dosud v plné míře splnit požadavky, které jsou kladeny pro praktické upotřebení.

Sloučeniny obecného vzorce I nalezené podle vynálezu se charakteristickým způsobem liší od známých sloučenin zavedením alespoň jedné cykloalkylové skupiny a dalšího substituentu do struktury anilinopyrimidinu, čímž u nových sloučenin dosahuje neočekávaně vysoké fungicidní účinnosti a insekticidní účinnosti.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou při teplotě místnosti stálými oleji, pryskyřicemi nebo pevnými látkami, které se vyznačují cenných fungicidními a insekticidními vlastnostmi. Tak se dají používat v zemědělství nebo v příbuzných oborech preventivně nebo kurativně k boji proti houbám a hmyzu poškozujícím rostliny. Účinné látky obecného vzorce I se vyznačují při nízkých aplikovaných koncentracích nejen vynikajícím insekticidním a fungicidním účinkem, nýbrž také zvláště dobrou snášenlivostí rostlinami.

Předmětem předloženého vynálezu je tudíž fungicidní a insekticidní prostředek, který spočívá v tom, že jako účinnou složku obsahuje alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I



ve kterém

$R_1$  a  $R_2$  znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo atom halogenu,

$R_3$  znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atomem halogenu nebo hydroxyskupinou substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cyklopropylovou skupinu,

$R_4$  znamená cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo metylovou skupinou nebo/a atomem halogenu až třikrát stejně nebo rozdílně substituovanou cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku,

společně s nosnou látkou.

Důležitou skupinu fungicidů k ochraně rostlin a insekticidů představují ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých  $R_1$  a  $R_2$  znamenají atomy uhlíku.

Zvláštní skupinu představují následující sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

- $R_1$  a  $R_2$  znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo atom halogenu,  
 $R_3$  znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atomem halogenu nebo hydroxyskupinou substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a  
 $R_4$  znamená cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo methylovou skupinou nebo atomem halogenu až třikrát substituovanou cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku.

Na základě svých výrazných fungicidních účinků při ochraně rostlin jsou výhodné následující skupiny účinných látek:

Skupina 1a:

sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

- $R_1$  a  $R_2$  znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu,  
 $R_3$  znamená methylovou skupinu, atomem fluoru, atomem chloru nebo atomem bromu substituovanou methylovou skupinu, ethylovou skupinu, atomem fluoru, atomem chloru nebo atomem bromu substituovanou ethylovou skupinu; n-propylovou skupinu nebo sek.butylovou skupinu, a  
 $R_4$  znamená cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo methylovou skupinou, atomem fluoru, atomem chloru nebo atomem bromu substituovanou cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku.

Ze shora uvedených sloučenin představují zvláště výhodnou skupinu ty sloučeniny, ve kterých  $R_1 = R_2 =$  vodík (= skupina 1aa).

Skupina 1b:

sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

- $R_1$  a  $R_2$  znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, atom chloru nebo atom bromu,  
 $R_3$  znamená methylovou skupinu, atomem fluoru nebo atomem chloru substituovanou methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo n-propylovou skupinu,  
 $R_4$  znamená cykloalkylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku nebo methylovou skupinou nebo atomem chloru substituovanou cykloalkylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku.

Ze shora uvedených sloučenin představují zvláště výhodnou skupinu ty sloučeniny, ve kterých  $R_1 = R_2 =$  vodík (= skupina 1bb).

Skupina 1c:

sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

- $R_1$  a  $R_2$  znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo atom chlo-  
ru,  
 $R_3$  znamená methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo tri-  
fluormethylovou skupinu a  
 $R_4$  znamená cyklopropylovou skupinu nebo methylovou skupinu  
nebo atomem chloru substituovanou cyklopropylovou skupi-  
nu.

Ze shora uvedených sloučenin představují zvláště výhodnou skupinu ty sloučeniny, ve kterých  $R_1 = R_2 =$  vodík (= skupina 1cc).

Skupina 1d:

sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

- $R_1$  znamená atom vodíku,  
 $R_2$  znamená atom vodíku  
 $R_3$  znamená methylovou skupinu a  
 $R_4$  znamená cyklopropylovou skupinu nebo methylovou skupinu  
substituovanou cyklopropylovou skupinu.

Skupina 2a:

sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

- $R_1$  a  $R_2$  znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo atom halo-  
genů,  
 $R_3$  znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; atomem  
halogenu nebo hydroxyskupinou substituovanou alkylovou  
skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku; cyklopropylovou skupinu,  
 $R_4$  znamená cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku  
nebo methylovou skupinou nebo/a atomem halogenu až tři-  
krát stejně nebo různě substituovanou cykloalkylovou  
skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku.

Ze shora uvedených sloučenin představují zvláště výhodnou skupinu ty sloučeniny, ve kterých  $R_1 = R_2 =$  vodík (= skupina 2aa).

Skupina 2b:

sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

- $R_1$  a  $R_2$  znamená nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru, atom  
chloru nebo atom bromu,  
 $R_3$  znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku; atomem  
halogenu nebo hydroxyskupinou substituovanou alkylovou  
skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku; cyklopropylovou skupinu,  
 $R_4$  znamená cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku  
nebo methylovou skupinou nebo/a atomem halogenu až tři-  
krát stejně nebo různě substituovanou cykloalkylovou  
skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku.

Ze shora uvedených sloučenin představují zvláště výhodnou skupinu ty sloučeniny, ve kterých  $R_1 = R_2 = \text{vodík}$  (= skupina 2bb).

Skupina 2c:

sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

- $R_1$  a  $R_2$  znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru, atom chloru nebo atom bromu,
- $R_3$  znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, atomem halogenu nebo hydroxyskupinou substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku; cyklopropylovou skupinu,
- $R_4$  znamená cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo methylovou skupinou nebo/a atomem halogenu až třikrát nebo různě substituovanou cykloalkylovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku.

Ze shora uvedených sloučenin představují zvláště výhodnou skupinu ty sloučeniny, ve kterých  $R_1 = R_2 = \text{vodík}$  (= skupina 2cc).

Skupina 2d:

sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

- $R_1$  a  $R_2$  znamenají atom vodíku,
- $R_3$  znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku; atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu nebo hydroxyskupinou substituovanou methylovou skupinu; cyklopropylovou skupinu,
- $R_4$  znamená cykloalkylovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku nebo methylovou skupinou nebo/a atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu až třikrát stejně nebo různě substituovanou cykloalkylovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku.

Ze zvláště výhodných jednotlivých sloučenin lze jmenovat například následující sloučeniny:

2-fenylamino-4-methyl-6-cyklopropylpyrimidin  
(sloučenina č. 1.1),

2-fenylamino-4-ethyl-6-cyklopropylpyrimidin  
(sloučenina č. 1.6),

2-fenylamino-4-methyl-6-(2-methylcyklopropyl)pyrimidin  
(sloučenina č. 1.14),

2-fenylamino-4,6-bis(cyklopropyl)pyrimidin  
(sloučenina č. 1.236),

2-fenylamino-4-hydroxymethyl-6-cyklopropylpyrimidin  
(sloučenina č. 1.48),

2-fenylamino-4-fluormethyl-6-cyklopropylpyrimidin  
(sloučenina č. 1.59),

2-fenylamino-4-hydroxymethyl-6-(2-methylcyklopropyl)-pyrimidin  
(sloučenina č. 1.13),

2-fenylamino-4-methyl-6-(2-fluorcyklopropyl)pyrimidin  
(sloučenina č. 1.66),

2-fenylamino-4-methyl-6-(2-chlorcyklopropyl)pyrimidin  
(sloučenina č. 1.69),

2-fenylamino-4-methyl-6-(2-difluorcyklopropyl)pyrimidin  
(sloučenina č. 1.84),

2-fenylamino-4-fluormethyl-6-(2-fluorcyklopropyl)pyrimidin  
(sloučenina č. 1.87),

2-fenylamino-4-fluormethyl-6-(2-chlorcyklopropyl)pyrimidin  
(sloučenina č. 1.94),

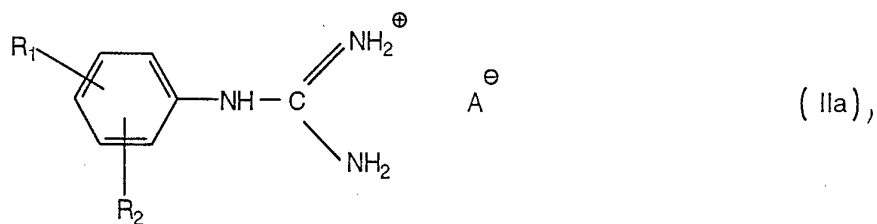
2-fenylamino-4-fluormethyl-6-(2-methylcyklopropyl)pyrimidin  
(sloučenina č. 1.108),

2-fenylamino-4-ethyl-6-(2-methylcyklopropyl)pyrimidin  
(sloučenina č. 1.131),

2-(p-fluorfenylamino)4-methyl-6-cyklopropylpyrimidin  
(sloučenina č. 1.33).

Podle tohoto vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I připravují tím, že se

1) nechá reagovat sůl fenylguanidinu obecného vzorce IIa

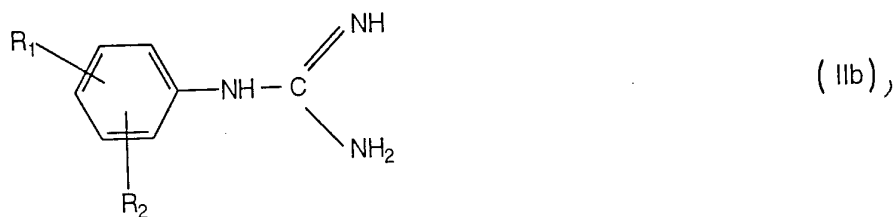


ve kterém

$R_1$  a  $R_2$  mají význam uvedený pod vzorcem I a

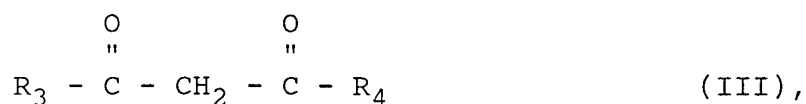
$A^-$  znamená aniont kyseliny,

nebo jí odpovídající guanidin obecného vzorce IIb



ve kterém

$R_1$  a  $R_2$  mají význam uvedený pod vzorcem I,  
s diketonem obecného vzorce III



ve kterém

$R_3$  a  $R_4$  mají význam uvedený pod vzorcem I,

bez rozpouštědla nebo a aprotickém, výhodně v protickém rozpouštědle, při teplotách od 60 °C do 160 °C, výhodně při teplotách od 60 °C do 110 °C,

nebo se

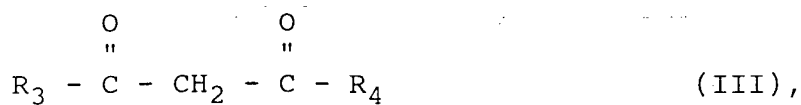
2) cyklizuje sůl guanidinu obecného vzorce VIII



ve kterém

$A^-$  znamená aniont kyseliny

s diketonem obecného vzorce III





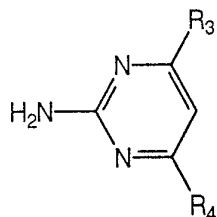
ve kterém

$R_3$  a  $R_4$  mají význam uvedený pod vzorcem I,

a) bez rozpouštědla při teplotách od 100 °C do 160 °C, výhodně při teplotách od 120 °C do 150 °C, nebo

b) v inertním rozpouštědle při teplotách od 30 °C do 140, výhodně při teplotách od 60 °C do 120 °C,

za vzniku derivátu pyrimidinu obecného vzorce IX

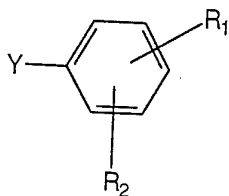


( IX ),

ve kterém

$R_3$  a  $R_4$  mají význam uvedený pod vzorcem I

a získaná sloučenina obecného vzorce IX se nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce X



( X ),

ve kterém

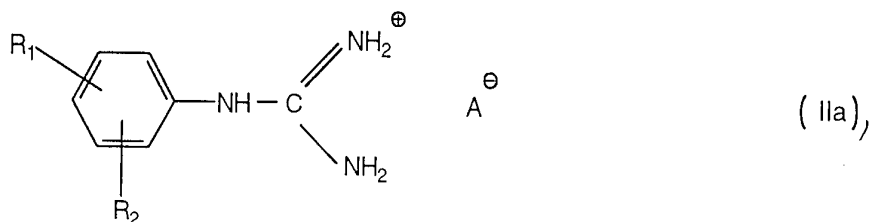
$R_1$  a  $R_2$  mají význam uvedený pod vzorcem I a

Y znamená atom halogenu,

za odštěpení sloučeniny HY v přítomnosti akceptoru protonů v aprotických rozpouštědlech při teplotách od 30 °C do 140 °C, výhodně při teplotách od 60 C do 120 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém  $R_3$  znamená skupinu  $-CH_2OH$ , lze vyrobit zvláštním způsobem tím, že se

A1.1 sůl guanidinu obecného vzorce IIa

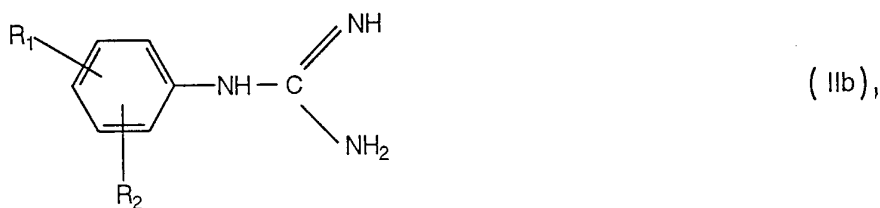


ve kterém

$R_1$  a  $R_2$  mají význam uvedený pod vzorcem I a

$A^-$  znamená aniont kyseliny

nebo guanidin obecného vzorce IIb



ve kterém

$R_1$  a  $R_2$  mají význam uvedený pod vzorcem I,

nechá reagovat s ketonem obecného vzorce XIX

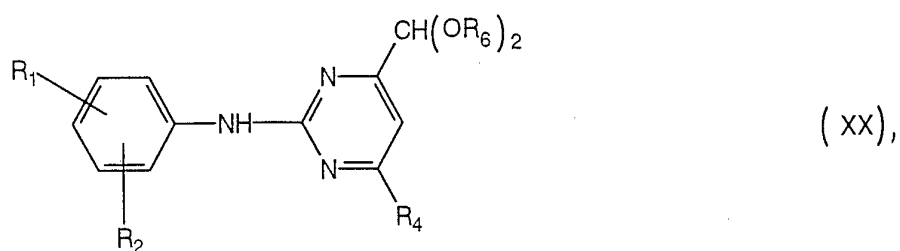


ve kterém

$R_4$  mají význam uvedený pod vzorcem I a

$R_6$  znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

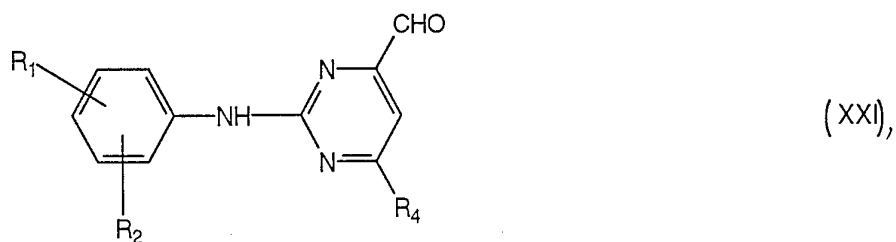
v protickém rozpouštědle nebo bez rozpouštědla při teplotách od 40 °C do 160 °C, výhodně při teplotách od 60 °C do 110 °C, za vzniku derivátu pyrimidinu obecného vzorce XX



ve kterém

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  a  $R_6$  mají shora uvedený význam, a

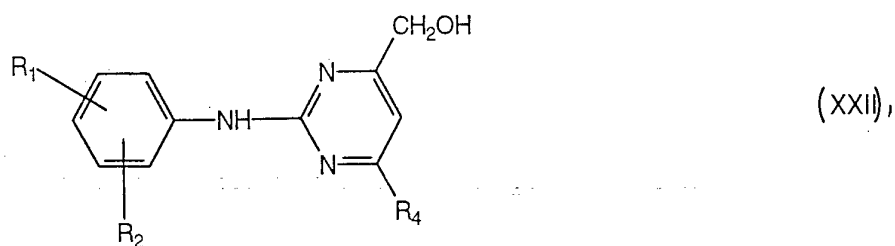
A1.2 získaný acetal obecného vzorce XX se hydrolyzuje v přítomnosti kyseliny, například halogenovodíkové kyseliny nebo sírové kyseliny, ve vodě nebo ve směsích rozpouštědel s vodou, například v rozpouštědlech, jako jsou alkoholy nebo dimethylformamid, při teplotách od 20 °C do 100 °C, výhodně při teplotách od 20 °C do 60 °C, za vzniku pyridinaldehydu obecného vzorce XXI



ve kterém

$R_1$ ,  $R_2$  a  $R_4$  mají shora uvedený význam, a

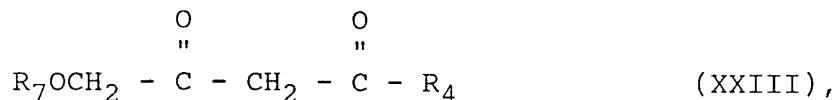
A1.3 získaná sloučenina obecného vzorce XXI se hydrogenuje působením elementárního vodíku za použití katalyzátoru nebo se redukuje působením redukčního činidla, jako natriumborhydridu, na odpovídající alkohol obecného vzorce XXII



ve kterém

$R_1$ ,  $R_2$  a  $R_4$  mají shora uvedený význam,  
nebo se

A2.1 sůl guanidinu obecného vzorce IIa nebo guanidin obecného vzorce IIb nechá reagovat s diketonem obecného vzorce XXIII

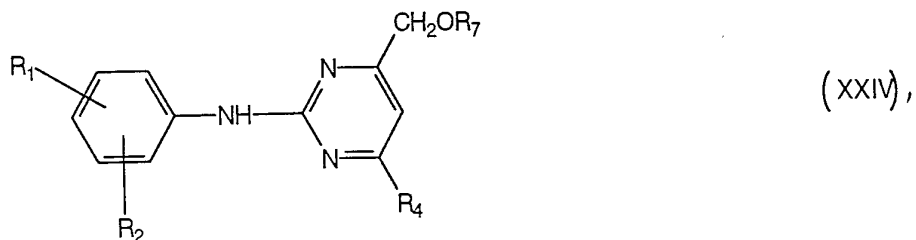


ve kterém

$R_7$  znamená popřípadě atomem halogenu nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou benzylovou skupinu, a

$R_4$  má význam uvedený pod vzorcem I,

v protickém rozpouštědle nebo bez rozpouštědla při teplotách od 40 °C do 160 °C, výhodně při teplotách od 60 °C do 110 °C, za vzniku derivátu pyrimidinu obecného vzorce XXIV



ve kterém

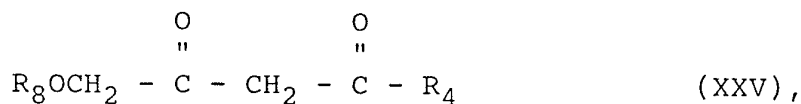
$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  a  $R_7$  mají shora uvedený význam,

a v tomto derivátu se

A2.2 převede hydrogenací v rozpouštědle, výhodně v aprotickém rozpouštědle, například dioxanu nebo tetrahydrofuranu, za přítomnosti katalyzátoru, jako paladia na uhlí, výhodně Raney-niklu, při teplotách od 20 °C do 90 °C, výhodně od 50 °C do 90 °C, zbytek  $-CH_2OR_7$  na zbytek  $-CH_2OH$ ;

nebo se

A3.1 sůl guanidinu obecného vzorce IIa nebo guanidin obecného vzorce IIb nechá reagovat s diketonem obecného vzorce XXV

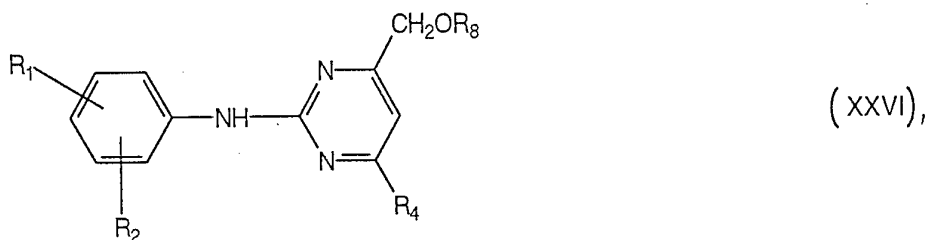


ve kterém

$\text{R}_4$  má význam uvedený pod vzorcem I a

$\text{R}_8$  znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo monosubstituovanou nebo atomem halogenu nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou benzylovou skupinu,

v protickém rozpouštědle nebo bez rozpouštědla při teplotách od 40 °C do 160 °C, výhodně při teplotách od 60 °C do 110 °C, za vzniku derivátu pyrimidinu obecného vzorce XXVI



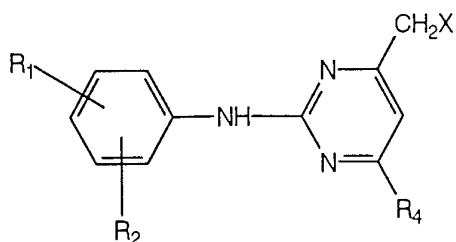
ve kterém

$\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_4$  a  $\text{R}_8$  mají shora uvedený význam, a

A3.2 se získanou sloučeninou obecného vzorce XXVI se provede štěpení etheru působením halogenovodíkové kyseliny, výhodně bromovodíkové kyseliny, nebo Lewisovy kyseliny, jako halogenidu hlinitého, například chloridu hlinitého nebo halogenidu boritého, jako například bromidu boritého nebo chloridu boritého, v aprotických rozpouštědlech, například uhlovodících, nebo halogenových uhlovodících, při teplotách od - 80 °C do 30 °C, výhodně při teplotách od - 70 °C do 20 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém  $\text{R}_3$  znamená skupinu  $-\text{CH}_2\text{Hal}$ , lze vyrobit tím, že se na sloučeninu obecného vzorce XXII působí halogenidem fosforu nebo trionylhalogenidem, v přítomnosti terciárních bází, například pyridinu nebo triethylaminu, v inertních rozpouštědlech, při teplotách od 0 °C do 110 °C, výhodně při teplotách od 0 °C do 80 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém  $\text{R}_3$  znamená skupinu  $\text{CH}_2\text{F}$ , se dají připravit tím, že se sloučenina obecného vzorce XXVII



( XXVII),

ve kterém

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> a R<sub>4</sub> mají shora uvedený význam a  
X znamená atom chloru nebo atom bromu,

nechá reagovat s fluoridem draselným, výhodně s lyofilizovaným fluoridem draselným, v přítomnosti katalytického množství fluoridu vápenatého nebo crow-etheru, například 18-crow-etheru, v aprotických rozpouštědlech, jako acetonitrilu, při teplotách od 50 °C do 160 °C, v tlakovém autoklávu.

Další způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R<sub>3</sub> představuje skupinu -CH<sub>2</sub>F, spočívá ve fluoraci sloučeniny obecného vzorce XXII N,N-diethylaminosulfurtrifluoridem v aprotických rozpouštědlech, jako dichlormethanu, chloroformu, tetrahydrofuranu nebo dioxanu, při teplotách od 0 °C do 100 °C, výhodně při teplotách od 10 °C do 50 °C.

Ve shora popsanych postupech přicházejí u sloučenin obecných vzorců IIa a VIII ve významu aniontu kyseliny A<sup>⊖</sup> v úvahu například zbytky následujících solí: karbonát, hydrogenkarbonát, nitrát, halogenid, sulfát nebo hydrogensulfát.

Ve shora popsanych postupech přicházejí u sloučeniny obecného vzorce XV ve významu aniontu kyseliny A<sup>⊖</sup> v úvahu například následující soli: halogenid, sulfát nebo hydrogensulfát.

Halogenidem se rozumí vždy fluorid, chlorid, bromid nebo jodid, výhodně bromid nebo chlorid.

Jako kyseliny se používají zejména anorganické kyseliny, jako například halogenovodíkové kyseliny, například fluorovodíková kyselina, chlorovodíková kyselina nebo bromovodíková kyselina, jakož i sírová kyselina, fosforečná kyselina nebo dusičná kyselina; používat se však mohou také vhodné organické kyseliny, jako octová kyselina, toluensulfonová kyselina a další.

Jako akceptory protonů slouží například anorganické nebo organické báze, jako například sloučeniny alkalických kovů nebo sloučeniny kovů alkalických zemin, například hydroxidy, oxidy nebo karbonáty lithia, sodíku, draslíku, hořčíku, vápníku, stroncia a barya nebo také hydridy, jako například hydrid sodný. Jako organické báze lze jmenovat například terciární aminy, jako triethylamin, triethylendiamin, pyridin.

Ve shora popsaných postupech se mohou s přihlédnutím na příslušné reakční podmínky používat vedle částečně již uvedených rozpouštědel například následující rozpouštědla:

halogenové uhlovodíky, zejména chlorované uhlovodíky, jako tetrachlorethylen, tetrachlorethan, dichlorpropan, methylenchlorid, dichlorbutan, chloroform, chlornaftalen, tetrachlormethan, trichlorethan, trichlorethylen, pentachlorethan, difluorbenzen, 1,2-dichlorethan, 1,1-dichlorethan, 1,2-cis-dichlorethylen, chlorbenzen, fluorbenzen, brombenzen, dichlorbenzen, dibrombenzen, chlortoluen, trichlortoluen; ethery jako ethylpropylether, methylterc.butylether, n-butylethylether, di-n-butylether, diisobutylether, diisoamylether, diisopropylether, anisol, cyklohexylmethylester, diethylether, ethylenglykoldimethylether, tetrahydrofuran, dioxan, thioanisol, dichlordiethylether; nitrované uhlovodíky, jako nitromethan, nitroethan, nitrobenzen, chlornitrobenzen, o-nitrotoluen; nitrily, jako acetonitril, butyronitril, isobutyronitril, benzonitril, m-chlorbenzonitril; alifatické nebo cykloalifatické uhlovodíky, jako heptan, hexan, oktan, nonan, cymen, benzinové frakce v rozmezí teplot varu od 70 °C do 190 °C, cyklohexan, methylcyklohexan, dekalin, petrolether, ligroin, trimethylpentan, jako 2,3,3-trimethylpentan; estery, jako ethylacetát, ethylester acetoctové kyseliny, isobutylacetát; amidy, jako například formamid, methylformamid, dimethylformamid; ketony, jako aceton, methylethylketon; alkoholy, zejména nižší alifatické alkoholy, jako například methanol, ethanol, n-propanol, isopropylalkohol, jakož i isomery butanolů; popřípadě také voda. V úvahu přicházejí rovněž směsi uvedených rozpouštědel a ředidel.

Analogické metody syntéz jako jsou shora popsané způsoby výroby byly již publikovány v literatuře.

Uvést lze odkazy na následující literaturu:

Postup 1:

A. Kreutzberger a J. Gillessen, J. Heterocyclic. Chem. 22, 101 (1985).

Postup 2:

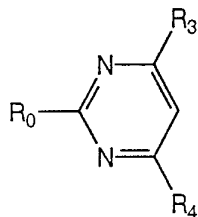
A. Combes a C. Combes, Bull. Soc. Chem. (3), 7, 791 (1982); W. J. Hale a F. C. Vibrans, J. Am. Chem. Soc. 40, 1046 (1918).

Popsané způsoby výroby včetně všech dílčích stupňů jsou součástí vynálezu.

Následující sloučeniny, které se používají při výrobě sloučenin vzorce I jako meziprodukty, jsou nové.

Jedná se o následující sloučeniny:

## 1) Sloučeniny obecného vzorce

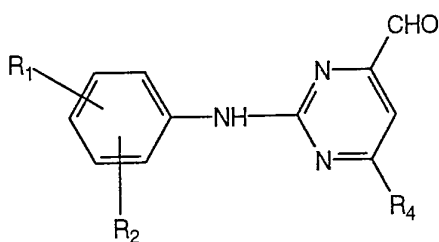


ve kterém

- R<sub>0</sub> znamená atom halogenu nebo skupinu R<sub>5</sub>SO<sub>2</sub><sup>-</sup>,
- R<sub>3</sub> znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; nebo atomem halogenu nebo hydroxyskupinou substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cyklopropylovou skupinu,
- R<sub>4</sub> znamená cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo methylovou skupinou nebo/a atomem halogenu až třikrát stejně nebo různě substituovanou cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku a
- R<sub>5</sub> znamená alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo nesubstituovanou nebo atomem halogenu nebo/a alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou benzylovou skupinu.

Jako atom halogenu ve významu symbolu R<sub>0</sub> je výhodný atom chloru a atom bromu.

## 2) Sloučeniny obecného vzorce XXI



(XXI)<sub>1</sub>

ve kterém

- R<sub>1</sub> a R<sub>2</sub> znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo atom halogenu,
- R<sub>4</sub> znamená cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo methylovou skupinou nebo/a atomem halogenu až třikrát stejně nebo různě substituovanou cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku.



S překvapením bylo zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce I mají pro praktické požadavky velmi příznivé biocidní spektrum při potírání hmyzu a fytopathogenních mikroorganismů, zejména hub. Uvedené sloučeniny mají velmi výhodné kurativní, preventivní a zejména systemické vlastnosti a používají se k ochraně četných kulturních rostlin. Pomocí účinných látek vzorce I se mohou potlačovat nebo ničit škůdci vyskytující se na rostlinách nebo na částech rostlin (plodech, květech, listech, stoncích, hlízách, kořenech) různých užitkových rostlin, přičemž zůstávají chráněny i později vyrostlé části rostlin, například před napadením fytopathogenními mikroorganismy.

Sloučeniny vzorce I jsou účinné například proti fytopathogenním houbám náležejícím do následujících tříd:

Fungi imperfecti (zejména Botrytis, dále Pyricularia, Helminthosporium, Fusarium, Septoria, Cercospora a Alternaria); Basidiomycetes (například rodů Rhizoctonia, Hemileia, Puccinia). Kromě toho jsou uvedené látky účinné proti houbám ze třídy Ascomycetes (například Venturia, Erysiphe, Podosphaera, Monilinia, Uncinula) a houbám třídy Oomycetes (například Phytophthora, Pythium a Plasmopara). Dále se mohou sloučeniny vzorce I používat jako mořidla k ošetřování osiva (plodů, hlíz, zrní) a semenáčků rostlin k ochraně před houbovými infekcemi, jakož i proti fytopathogenním houbám, které se vyskytují v půdě. Sloučeniny vzorce I jsou kromě toho účinné proti škodlivému hmyzu, například proti škůdcům na obilovinách, jako na rýži.

Vynález se týká rovněž prostředků, které obsahují jako účinnou složku sloučeniny vzorce I, zejména prostředků k ochraně rostlin, jakož i jejich použití v zemědělství nebo v příbuzných oborech.

Kromě toho zahrnuje vynález také výrobu těchto prostředků, která spočívá v tom, že se důkladně smísí účinné látky s jednou nebo s několika zde popsanými látkami popřípadě skupinami látek. Vynález zahrnuje také způsob ošetřování rostlin, který spočívá v aplikaci nových sloučenin vzorce I popřípadě nových prostředků.

Jako kulturní rostliny, pro které platí shora uvedené oblasti aplikace, přicházejí v rámci tohoto vynálezu v úvahu například následující druhy rostlin : obiloviny (pšenice, ječmen, žito, oves, rýže, čirok, a příbuzné rostliny); řepy (cukrová řepa a krmné řepy); jádroviny, peckoviny a bobuloviny (jabloň, hrušeň, švestka, broskvoň, mandlovník, třešeň, jahodník, maliník, ostružiník); luskoviny (fazol, čočka, hrách, sója); olejninny (řepka, hořčice, mák, olivovník, slunečnice, kokosovník, skořec, kakaovník, podzemnice olejná); tykvovité rostliny (dýně, okurky, melouny); vlákniny (bavlník, len, konopí, juta); citrusovníky (oranžovník, citroník, citroník největší, mandarinka); různé druhy zeleniny (špenát, hlávkový salát, chřest, hlávkové zelí, mrkev, cibule, rajská jablíčka, brambory, paprika); vavřínovité rostliny (avokádo, skořicovník, kafrovník) nebo další rostliny jako kukuřice, tabák, ořešák, kávovník, cukrová třtina, čajovník, vinná réva, chmel, banánovník a kaučukovník, jakož i okrasné rostliny (Compositae).

Účinné látky vzorce I se používají obvykle ve formě prostředků a mohou se aplikovat na ošetřované plochy nebo na rostliny současně nebo postupně s dalšími účinnými látkami. Těmito dalšími účinnými látkami mohou být jak hnojiva, prostředky obsahující stopové prvky nebo další přípravky, které ovlivňují růst rostlin. Mohou jimi být také selektivní herbicidy, jakož i insekticidy, fungicidy, baktericidy, nematocidy, moluskicidy, nebo směsi těchto přípravků společně s případně dalšími nosnými látkami, tensidy nebo dalšími přísadami podporujícími aplikaci, které se používají při přípravě takovýchto prostředků.

Vhodné nosné látky a přísady mohou být pevné nebo kapalné a odpovídají látkám, které se používají při přípravě takovýchto prostředků, jako jsou například přírodní nebo regenerované minerální látky, rozpouštědla, dispergátory, smáčedla, adheziva, zahušťovadla, pojidla nebo hnojiva.

Výhodný způsob aplikace účinné látky vzorce I, popřípadě agrochemického prostředku, který obsahuje alespoň jednu z těchto účinných látek, je aplikace na listy rostlin. Počet aplikací a aplikované množství se přitom řídí stupněm napadení pro odpovídajícího původce choroby (druh houby). Účinné látky vzorce I se mohou aplikovat však také prostřednictvím půdy, kdy přicházejí do rostliny přes kořenový systém (systemický účinek) tím, že se místo, kde rostliny rostou zalije kapalným přípravkem nebo se účinné látky aplikují v pevné formě do půdy, například ve formě granulátu (půdní aplikace). U kultur rýže, pěstovaných za závlahových podmínek, lze takový granulát aplikovat na zaplavené pozemky rýže. Sloučeniny vzorce I se však mohou aplikovat také na semena rostlin tím, že se zrní buď impregnuje kapalným přípravkem účinné látky nebo se na zrní vytváří vrstva pevného přípravku.

Sloučeniny vzorce I se používají při této aplikaci v nezměněné formě nebo výhodně společně s pomocnými látkami, které jsou obvyklé při přípravě takovýchto prostředků, a zpracovávají se tudíž známým způsobem, například na emulzní koncentráty, pasty, které lze aplikovat natíráním, přímo rozstřikovatelné nebo ředitelné roztoky, zředěné emulze, smáčitelné prášky, rozpustné prášky, popraše, granuláty a na prostředky enkapsulované například do polymerních látek a to o sobě známým způsobem. Aplikační postupy, jako postřik, zamlžování, poprašování, posyp, natírání nebo zalévání, se stejně jako druh prostředků volí v soulase s požadovanými cíly a danými podmínkami. Příznivá aplikovaná množství se pohybují obecně mezi 50 g a 5 kg účinné látky na 1 ha. Výhodně se používá 100 g až 2 kg účinné látky na 1 ha, zejména 200 g až 600 g účinné látky na 1 ha.

Uvedené přípravky, tj. prostředky obsahující účinnou látku vzorce I a popřípadě pevnou nebo kapalnou přísadu, koncentráty nebo aplikační formy se připravují známým způsobem, například důkladným smísením nebo/a rozemletím účinných látek s nosnými látkami, jako například s rozpouštědly, pevnými nosnými látkami a popřípadě povrchově aktivními sloučeninami (tensidy).

Jako rozpouštědla mohou přicházet v úvahu: aromatické uhlovodíky, výhodně frakce s 8 až 12 atomy uhlíku, jako například směsi xylenů nebo substituované naftaleny, estery kyseliny ftalové, jako dibutylftalát nebo dioktylftalát, alifatické uhlovodíky,

jako cyklohexan nebo parafiny, alkoholy a glykoly, jakož i jejich estery, jako ethanol, ethylenglykol, ethylenglykolmonomethylether nebo ethylenglykolmonoethylether, ketony, jako cyklohexanon, silně polární rozpouštědla, jako N-methyl-2-pyrrolidon, dimethylsulfoxid nebo dimethylformamid, jakož i popřípadě epoxidované rostlinné oleje, jako epoxidovaný kokosový olej nebo sojový olej nebo voda.

Jako pevné nosné látky, například pro popraše a dispergovatelné prášky, se používají zpravidla přírodní kamenné moučky, jako vápenec, mastek, kaolin, montmorillonit nebo attapulgit. Ke zlepšení fyzikálních vlastností se může přidávat také vysoce disperzní kyselina křemičitá nebo vysocedisperzní savé polymery. Jako zrněné adsorptivní nosiče granulátu přicházejí v úvahu poresní typy, jako například pemza, cihlová drť, sepiolit nebo bentonit; a jako neadsorptivní nosné materiály například vápenec nebo písek. Kromě toho se může používat celá řada předem granulovaných materiálů anorganického původu, jako zejména dolomit nebo rozmělněné zbytky rostlin.

Zvláště výhodnými přísadami podporujícími aplikaci, které mohou vést ke značnému snížení aplikovaného množství jsou dále přírodní (živočišné nebo rostlinné) nebo syntetické fosfolipidy z řady kefalinů a leticidů, které lze získat například ze sojových bobů.

Jako povrchově aktivní sloučeniny přicházejí v úvahu vždy podle druhu zpracovávané účinné látky vzorce I neionogenní, kationaktivní nebo/a anioaktivní tensidy s dobrými emulgačními, dispergačními a smáčecími vlastnostmi. Tensidy se rozumí také směsi tensidů.

Vhodnými enionickými tensidy mohou být jak tzv. ve vodě rozpustná mýdla, tak i ve vodě rozpustné syntetické povrchově aktivní sloučeniny.

Jako mýdla lze uvést soli vyšších mastných kyselin (s 10 až 22 atomy uhlíku) s alkalickými kovy, s kovy alkalických zemin nebo odpovídající, popřípadě substituované amoniové soli, jako jsou například sodné nebo draselné soli kyseliny olejové nebo kyseliny stearové, nebo směsi přírodních mastných kyselin, které se mohou získávat například z oleje z kokosových ořechů nebo z loje. Uvést nutno také soli mastných kyselin s methyltaurinem.

Častěji se však používá tzv. syntetických tensidů, zejména alkansulfonátů, sulfatovaných mastných alkoholů, sulfonovaných derivátů benzimidazolu nebo alkylsulfonátů.

Sulfonované mastné alkoholy nebo sulfatované mastné alkoholy se vyskytují zpravidla ve formě solí s alkalickými kovy, s kovy alkalických zemin nebo ve formě popřípadě substituovaných amoniových solí a obsahují alkylový zbytek s 8 až 22 atomy uhlíku, přičemž alkylový zbytek může zahrnovat také alkylovou část acylových zbytků, jako je například sodná nebo vápenatá sůl ligninsulfonové kyseliny, esteru dodecylsírové kyseliny nebo směsi sulfatovaných mastných alkoholů, které byly vyrobeny z přírodních mastných kyselin. Sem náleží také soli esterů sírové kyseliny a sulfonových kyselin aduktů mastných alkoholů s ethylenoxidem. Sulfonova-

né deriváty benzimidazolu obsahují výhodně dva zbytky sulfonové kyseliny a zbytek mastné kyseliny s 8 až 22 atomy uhlíku. Alkylarylsulfonáty jsou představovány například sodnými, vápenatými nebo triethanolamoniovými solemi dodecylbenzensulfonové kyseliny, dibutylnaftalensulfonové kyseliny nebo kondenzačního produktu naftalensulfonové kyseliny a formaldehydu.

V úvahu přicházejí dále také odpovídající fosfáty, jako například soli esteru fosforečné kyseliny aduktu 4 až 14 mol ethylenoxidu s p-nonylfenolem.

Jako neionogenní tensidy přicházejí v úvahu především deriváty polyglykoetherů alifatických nebo cykloalifatických alkoholů, nasycených nebo nenasycených mastných kyselin a alkylfenolů, které mohou obsahovat 3 až 30 glykoetherových skupin a 8 až 20 atomů uhlíku v (alifatickém) uhlovodíkovém zbytku a 6 až 18 atomů uhlíku v alkylovém zbytku alkylfenolů.

Dalšími vhodnými neionogenními tensidy jsou ve vodě rozpustné adukty polyethylenoxidu s propylenglykolem, ethylendiaminopolypropylenglykolem a alkylpolypropylenglykolem s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylovém řetězci, které obsahují 20 až 250 ethylenglykoetherových skupin a 10 až 100 propylenglykoetherových skupin. Uvedené sloučeniny obsahují obvykle na jednu jednotku propylenglykolu 1 až 5 jednotek ethylenglykolu.

Jako příklady neionogenních tensidů lze uvést nonylfenolpolyethoxyethanoly, polyglykoethery ricinového oleje, adukty polypropylenu s polyethylenoxidem, tributylfenoxypolyethylenethanol, polyethylenglykol a oktylfenoxypolyethoxyethanol.

Dále přicházejí v úvahu také estery polyoxyethylensorbitanu s mastnými kyselinami, jako polyoxyethylensorbitan-trioleát.

U kationických tensidů se jedná především o kvarterní amoniové soli, které jako substituenty na atomu dusíku obsahují alespoň jeden alkylový zbytek s 8 až 22 atomy uhlíku a jako další substituenty obsahuje nižší, popřípadě halogenové alkyl-, benzyl- nebo nižší hydroxyalkylové zbytky. Tyto soli se vyskytují výhodně ve formě halogenidů, methylsulfátů nebo ethylsulfátů, jako například stearyltrimethylamoniumchlorid nebo benzyl-di-(2-chlorethyl)ethylamoniumbromid.

Další tensidy, které lze upotřebit při přípravě takovýchto prostředků, jsou odborníkovi známé nebo se popisují v běžné odborné literatuře.

Agrochemické prostředky obsahují zpravidla 0,1 až 99 % hmotnostních, zejména 0,1 až 95 % hmotnostních účinné látky vzorce I 99,9 až 1 % hmotnostní, zejména 99,8 až 5 % hmotnostních pevné nebo kapalné přísady a 0 až 25 % hmotnostních, zejména 0,1 až 25 % hmotnostních tensidů.

Zatímco na trhu jsou výhodné spíše koncentrované prostředky, používá konečný spotřebitel zpravidla zředěné prostředky.

Tyto prostředky mohou obsahovat také další přísady, jako stabilizátory, prostředky proti pění, regulátory viskozity,

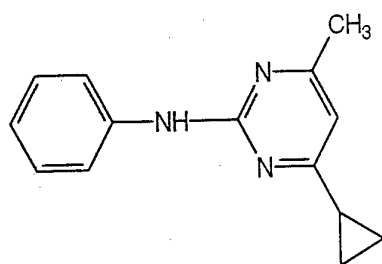
pojidla, adheziva, jakož i hnojiva nebo další účinné látky k dosažení speciálních účinků.

Následující příklady slouží k bližšímu objasnění vynálezu, aniž by jej nějakým způsobem omezovaly.

### 1. Příklady ilustrující způsob výroby účinných látek

#### Příklad 1.1

Výroba 2-fenylamino-4-methyl-6-cyklopropylpyrimidinu

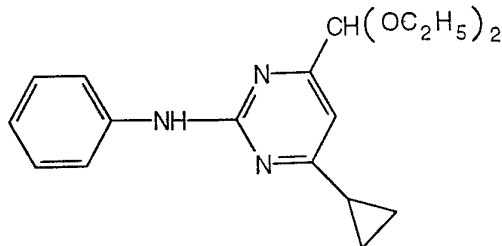


(sloučenina č. 1.1)

10 g (51 mmol) fenyguanidin-hydrogenkarbonátu a 9,7 g (77 mmol) 1-cyklopropyl-1,3-butandionu se zahřívá za míchání 6 hodin na teplotu 110 °C, přičemž počáteční vývoj oxidu uhličitého ustává s pokračující reakcí. Po ochlazení na teplotu místnosti se k tmavohnědé emulzi přidá 50 ml diethyletheru, směs se dvakrát promyje vždy 20 ml vody, vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a rozpouštědlo se odpaří. Zbylý tmavohnědý olej (13,1 g) se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi diethyletheru a toluenu v poměru 5 : 3. Po odpaření směsi rozpouštědel se hnědý olej přivede ke krystalizaci a krystalický produkt se překrystaluje při teplotě 30 až 50 °C ze směsi diethyletheru a petroletheru. Získají se světlehnědé krystaly. Teplota tání 67 až 69 °C, výtěžek 8,55 g (38 mmol) (t.j. 74,5 % teorie).

#### Příklad 1.2

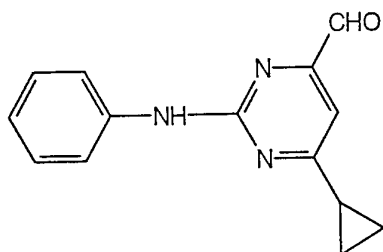
Výroba 2-anilino-4-formyldiethylacetal-6-cyklopropylpyrimidinu



11,7 g (59,2 mmol) fenylguanidin-hydrogenkarbonátu a 13,3 g (62,2 mmol) 1-cyklopropyl-3-formyldiethylacetal-1,3-propandionu ve 40 ml ethanolu se zahřívá po dobu 5 hodin za míchání k varu pod zpětným chladičem, přičemž vývoj oxidu uhličitého s pokračujícím trváním reakce ustává. Po ochlazení na teplotu místnosti se tmavohnědá emulze smísí s přídatkem 80 ml diethyletheru, směs se dvakrát promyje vždy 30 ml vody, vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a rozpouštědlo se odpaří. Zbýlý tmavohnědý olej (17 g) se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi toluenu a ethylacetátu v poměru 5 : 2. Po odpaření směsi rozpouštědel zbyde červenohnědý olej o indexu lomu  $n_D^{25} = 1,5815$ . Výtěžek: 15 g (14 mmol; 81,1 % teorie).

## Příklad 1.3

## Výroba 2-anilino-4-formyl-6-cyklopropylpyrimidinu

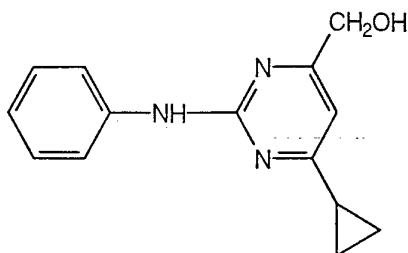


(sloučenina č. 2.1)

12,3 g (39,3 mmol) 2-anilino-4-formyldiethylacetal-6-cyklopropylpyrimidinu, 4 g (39,3 mmol) koncentrované chlorovodíkové kyseliny a 75 ml vody se zahřívá za intenzivního míchání 14 hodin při teplotě 50 °C a po přidání 2 g (19,6 mmol) koncentrované chlorovodíkové kyseliny se reakční směs míchá dalších 24 hodin při této teplotě. Po ochlazení na teplotu místnosti se k béžově zbarvené suspenzi přidá 50 ml ethylacetátu a poté se suspenze zneutralizuje 7 ml 30% roztoku hydroxidu sodného. Ethylacetátový roztok se potom oddělí, vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a rozpouštědlo se odpaří. Za účelem čištění se hnědě zbarvený pevný produkt překrystalizuje v přítomnosti aktivního uhlí z 20 ml isopropylalkoholu. Nažloutlé krystaly tají při teplotě 112 až 114 °C. Výtěžek 7,9 g (33 mmol; 84 % teorie).

## Příklad 1.4

## Výroba 2-anilino-4-hydroxymethyl-6-cyklopropylpyrimidinu



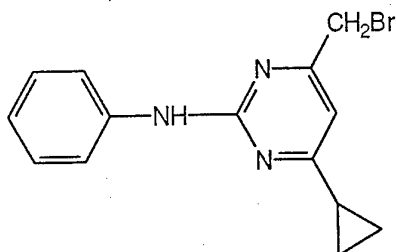
(sloučenina č. 1.48)

a) K 14,1 g (59 mmol) 2-anilino-4-formyl-6-cyklopropylpyrimidinu ve 350 ml absolutního methanolu se během 15 minut za míchání při teplotě místnosti přidá po částech 2,3 g (60 mmol) natriumborhydridu, přičemž se reakční směs za vývinu vodíku zahřeje na teplotu 28 °C. Po čtyřech hodinách se směs okyselí přikapáním 10 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny, poté se přikape 120 ml 10% roztoku hydrogenuhličitanu sodného a poté se směs zředí 250 ml vody. Vyloučená sraženina se odfiltruje, vysuší se, za tepla se rozpustí v 600 ml diethyletheru, přidá se aktivní uhlí a směs se zfiltruje. Čirý filtrát se zahustí až do výskytu zákalu, poté se zředí petroletherem a světležlutý krystalický prášek se odfiltruje. Teplota tání: 123 až 125 °C; výtěžek: 10,8 g (44,8 mmol; 75,9 % teorie).

b) 5,9 g (23 mmol) 2-anilino-4-methoxymethyl-6-cyklopropylpyrimidinu, vyrobeného z fenyguanidinu a 1-cyklopropyl-4-methoxy-1,3-butandionu, se rozpustí ve 200 ml dichlormethanu a získaný roztok se ochladí na teplotu - 68 °C. K lososově zbarvenému roztoku se za intesivního míchání během 30 minut pozvolna přikape 6,8 g (27 mmol) bromidu boritého, poté se chladicí lázeň odstraní a směs se míchá ještě 2 hodiny při teplotě místnosti. Po přidání 150 g ledové vody se vyloučený surový produkt odfiltruje a překrystalizuje se z methanolu za přídavku aktivního uhlí. Světležluté krystaly tají při 124 až 126 °C. Výtěžek 4,7 g (19,5 mmol; 84,7 % teorie).

#### Příklad 1.5

#### Výroba 2-fenylamino-4-brommethyl-6-cyklopropylpyrimidinu



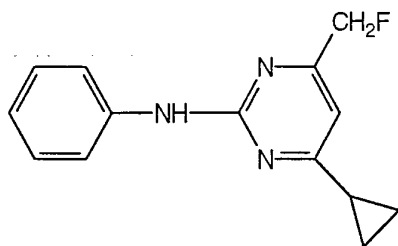
(sloučenina č. 1.4)

Ke 12 g (50 mmol) 2-fenylamino-4-hydroxymethyl-6-cyklopropylpyrimidinu a 0,4 g (50 mmol) pyridinu ve 350 ml diethyletheru se během 30 minut za míchání přikape 15,6 g (75 mmol) thionylbromidu v 50 ml diethyletheru. Po dvouhodinovém míchání při teplotě místnosti se znovu přidá 0,4 g (50 mmol) pyridinu a reakční směs se zahřívá 5 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení na teplotu místnosti se přidá 200 ml vody a přikapáním 140 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného se hodnota upraví na 7. Po rozdělení fází vody se fáze v diethyletheru dvakrát promyje vždy 100 ml vody, vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a rozpouštědlo se odpaří. Zbýlý hnědý olej se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi toluenu, chloroformu, diethyletheru a petroletheru o varu 50 až 70 °C v poměru 5 : 3 : 1 : 1 jako elučního činidla. Po odpaření rozpouštědla se

žlutý olej zředí směsí diethyletheru a petroletheru o teplotě varu 50 až 70 °C a za chladu se přivede ke krystalizaci. Žlutý krystalický prášek taje při teplotě mezi 77,5 až 79,5 °C. Výtěžek: 9,7 g (32 mmol; 64 % teorie).

## Příklad 1.6

## Výroba 2-fenylamino-4-fluormethyl-6-cyklopropylpyrimidinu



(sloučenina č. 1.59)

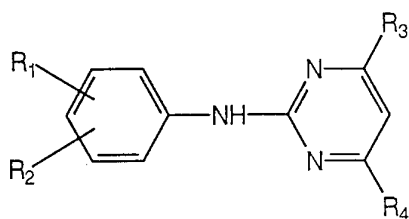
a) 3,9 g (12,8 mmol) 2-fenylamino-4-brommethyl-6-cyklopropylpyrimidinu, 1,5 g (26 mmol) fluoridu draselného vysušeného za rozprašování a 0,3 g (1,13 mmol) 18-crown-6-etheru se zahřívá v 50 ml acetonitrilu po dobu 40 hodin k varu pod zpětným chladičem. Potom se přidá dalších 0,75 g (13 mmol) fluoridu draselného a směs se zahřívá 22 hodin. K dokončení reakce se znovu přidá 0,75 g (13 mmol) fluoridu draselného vysušeného za rozprašování a 0,1 g (0,38 mmol) 18-crown-6-etheru a reakční směs se zahřívá dalších 24 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení reakční směsi na teplotu místnosti se k suspenzi přidá 150 ml diethyletheru, poté se směs třikrát promyje vždy 20 ml vody, vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a rozpouštědlo se odpaří. Zbýlý hnědý olej se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi toluenu, chloroformu, diethyletheru a petroletheru o teplotě varu 50 až 70 °C v poměru 5 : 3 : 1 : 1 jako elučního činidla. Po odpaření rozpouštědlové směsi se žlutý olej zředí 10 ml petroletheru o teplotě varu 50 až 70 °C a za chladu se přivede ke krystalizaci. Žluté krystaly tají při teplotě 48 až 52 °C. Výtěžek: 2,1 g (8,6 mmol); t.j. 67,5 % teorie.

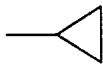
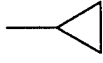
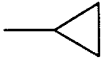
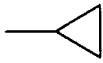
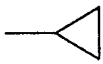
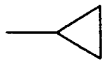
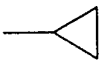
b) K suspenzi 9,1 g (37,8 mmol) 2-fenylamino-4-hydroxymethyl-6-cyklopropylpyrimidinu v 80 ml dichlormethanu se za míchání v průběhu 1 hodiny pomalu přikape 6,1 g (37,8 mmol) diethylaminosulfurtrifluoridu v 15 ml dichlormethanu. Po přidání 50 ml ledové vody se přikape 50 ml 10% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Po ukončení vývinu oxidu uhličitého se organická fáze oddělí a vodná fáze se dvakrát extrahuje vždy 20 ml dichlormethanu. Spojené dichlormethanové roztoky se promyjí 15 ml vody, vysuší se síranem sodným, zfiltrují se a rozpouštědlo se odpaří. Zbýlý černý olej se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi toluenu, chloroformu, diethyletheru a petroletheru o teplotě varu 50 až 70 °C v poměru 5 : 3 : 1 : 1 jako elučního činidla. Po odpaření rozpouštědla se žlutý olej zředí 20 ml petroletheru o teplotě varu 50 až 70 °C a za chladu se přivede ke krystalizaci. Nažloutlé krystaly tají při teplotě mezi 50 až 52 °C. Výtěžek: 4,9 g (20,1 mmol; 53 % teorie).

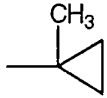
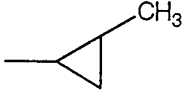
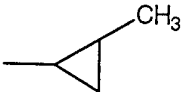
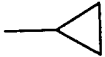
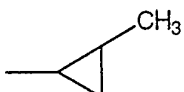
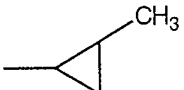
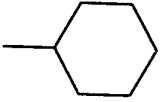
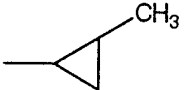
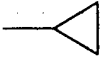


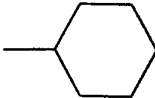

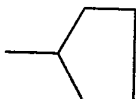
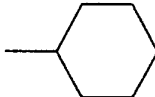
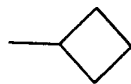
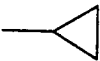
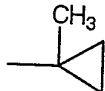
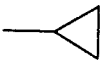
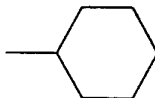
Tabulka 1

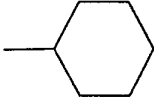
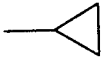
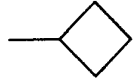
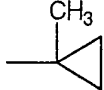
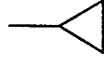
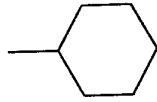
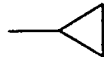
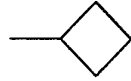
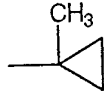
## Sloučeniny vzorce




slouče- nina č.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	fyzikální konstanty
1.1	H	H	CH <sub>3</sub>		t.t. 67 až 69 °C
1.2	2-Cl	H	CH <sub>3</sub>		
1.3	H	H	H		t.t. 53 až 56 °C
1.4	H	H	-CH <sub>2</sub> Br		t.t. 77,5 až 79,5 °C
1.5	3-Cl	H	CH <sub>3</sub>		t.t. 104 až 105 °C
1.6	H	H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		t.t. 42 až 45 °C
1.7	4-Cl	H	-CH <sub>3</sub>		t.t. 86 až 87 °C

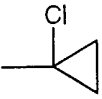
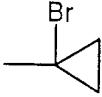
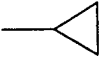
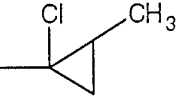
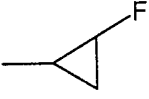
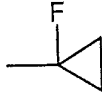
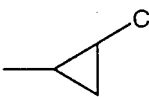
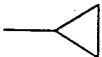
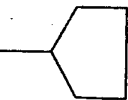
slouče- nina č.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	fyzikální konstanty
1.8	H	H	-CH <sub>2</sub> Br		
1.9	H	H	-CH <sub>2</sub> Cl		t.t. 50 až 52 °C
1.11	H	H	-CF <sub>3</sub>		
1.12	H	H	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -n		t.t. 44 až 46 °C
1.13	H	H	-CH <sub>2</sub> OH		t.t. 111 až 113 °C
1.14	H	H	-CH <sub>3</sub>		t.t. 73 až 74 °C
1.16	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH		
1.17	H	H	-CH <sub>2</sub> Br		
1.18	H	H	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -n		tmavohnědý olej n <sub>D</sub> <sup>24</sup> = 1,5992

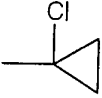
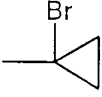
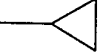
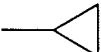
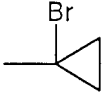
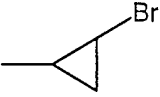
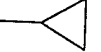
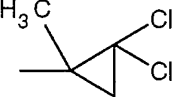
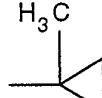
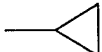
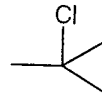
slouče- nina č.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	fyzikální konstanty
1.19	H	H	-CH <sub>2</sub> OH		
1.21	H	H	H		
1.22	H	H	-CH <sub>2</sub> Br		
1.23	H	H	-CH <sub>2</sub> Br		
1.24	H	H	H		
1.25	H	H	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -sek.		olej, $n_D^{24} = 1,6002$
1.26	H	H	-CH <sub>2</sub> OH		
1.27	4-Br	H	-CH <sub>3</sub>		t.t. 94 až 95 °C
1.28	H	H	-CH <sub>3</sub>		

slouče- nina č.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	fyzikální konstanty
1.29	H	H	-CF <sub>3</sub>		
1.30	H	H	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -terc.		
1.31	H	H	-CH <sub>3</sub>		t.t. 50 až 52 °C
1.32	H	H	-CF <sub>3</sub>		
1.33	4-F	H	-CH <sub>3</sub>		t.t. 89 až 91 °C
1.34	H	H	H		
1.35	H	H	-CH <sub>2</sub> Cl		t.t. 55 až 57 °C
1.36	H	H	-CF <sub>3</sub>		
1.38	H	H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		

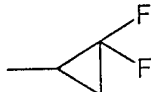
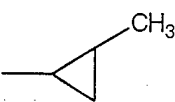

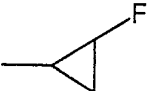
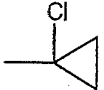

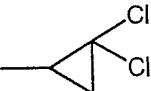
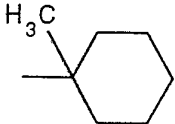
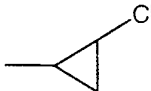
slouče- nina č.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	fyzikální konstanty
1.39	H	H	-CHCl <sub>2</sub>		t.t. 56 až 58 °C
1.40	3-Cl	5-Cl	-CH <sub>3</sub>		
1.41	H	H	-CHCl <sub>2</sub>		
1.42	H	H	-CH <sub>3</sub>		t.t. 63 až 65 °C
1.43	H	H	-CH <sub>2</sub> OH		
1.45	H	H	-CF <sub>3</sub>		t.t. 66 až 69 °C
1.47	H	H	-CH <sub>2</sub> OH		
1.48	H	H	-CH <sub>2</sub> OH		t.t. 123 až 125 °C
1.50	H	H	H		

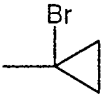
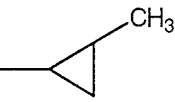
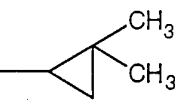
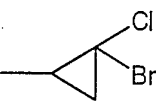

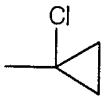
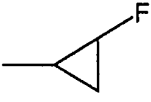
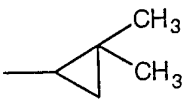
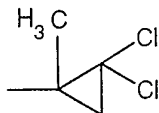
slouče- nina č.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	fyzikální konstanty
1.51	H	H	H		
1.52	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH		
1.53	3-Cl	4-Cl	-CH <sub>3</sub>		t.t. 85 až 87 °C
1.54	H	H	-CH <sub>3</sub>		t.t. 73 až 74 °C
1.55	2-F	H	-CH <sub>3</sub>		t.t. 51 až 54 °C
1.56	H	H	-CH <sub>3</sub>		
1.57	H	H	H		
1.58	H	H	-CH <sub>3</sub>		t.t. 58 až 61 °C
1.59	H	H	-CH <sub>2</sub> F		t.t. 48 až 52 °C


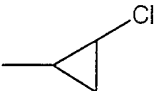
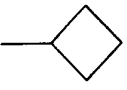
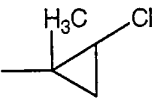
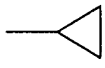
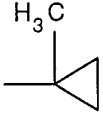

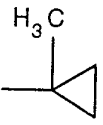
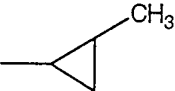
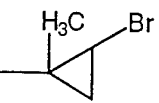
slouče- nina č.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	fyzikální konstanty
1.61	H	H	H		
1.62	H	H	CH <sub>3</sub>		
1.63	3-F	H	-CH <sub>3</sub>		t.t. 87 až 89 °C
1.64	H	H	-CH <sub>3</sub>		
1.66	H	H	-CH <sub>3</sub>		t.t. 81 až 84 °C
1.67	H	H	-CH <sub>2</sub> F		t.t. 63 až 65 °C
1.69	H	H	-CH <sub>3</sub>		t.t. 67 až 69 °C
1.70	2-Br	H	-CH <sub>3</sub>		
1.72	H	H	-CH <sub>3</sub>		t.t. 64 až 66 °C



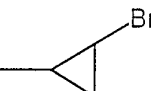
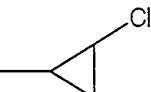
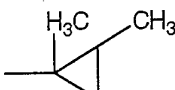
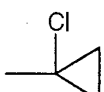
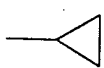

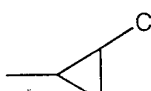
slouče- nina č.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	fyzikální konstanty
1.74	H	H	-CH <sub>2</sub> F		t.t. 43 až 45 °C
1.75	H	H	-CH <sub>2</sub> F		
1.76	3-Br	H	-CH <sub>3</sub>		
1.77	H	H			
1.78	H	H	-CH <sub>3</sub>		t.t. 51 až 53 °C
1.80	H	H			olej, n <sub>D</sub> <sup>25</sup> = 1,6101
1.81	H	H	-CH <sub>2</sub> F		
1.82	3-Cl	4-F	-CH <sub>3</sub>		
1.83	H	H	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -i		

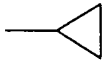
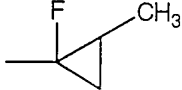
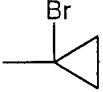
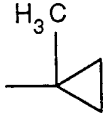
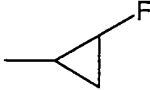
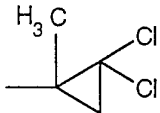
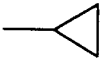

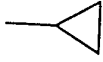



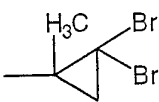
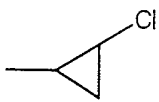
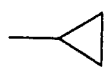
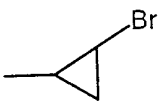
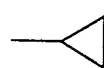
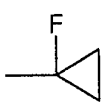
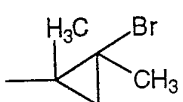
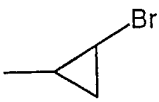
slouče- nina č.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	fyzikální konstanty
1.84	H	H	-CH <sub>3</sub>		
1.85	H	H	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -i		
1.86	4-J	H	-CH <sub>3</sub>		
1.87	H	H	-CH <sub>2</sub> F		t.t. 63 až 65 °C
1.88	H	H	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		
1.90	H	H	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -i		olej, n <sub>D</sub> <sup>25</sup> = 1,6074
1.91	H	H	-CH <sub>3</sub>		t.t. 65 až 68 °C
1.93	H	H	-CH <sub>3</sub>		
1.94	H	H	-CH <sub>2</sub> F		t.t. 48 až 50 °C

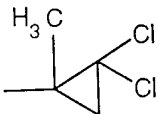

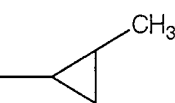
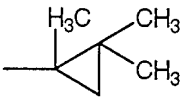
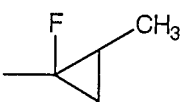
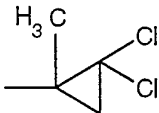
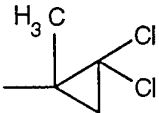

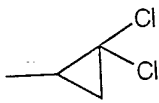
slouče- nina č.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	fyzikální konstanty
1.109	H	H	H		
1.110	H	H	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -n		
1.112	H	H	-CH <sub>2</sub> F		
1.113	H	H	-CH <sub>3</sub>		t.t. 83 až 85 °C
1.114	2-Br	5-Br	-CH <sub>3</sub>		
1.116	H	H	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -sek.		
1.119	H	H	H		
1.120	H	H	-CH <sub>3</sub>		t.t. 51 až 54 °C
1.122	H	H	-CH <sub>2</sub> F		

slouče- nina č.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	fyzikální konstanty
1.123	H	H	-CF <sub>3</sub>		
1.124	H	H	-CF <sub>3</sub>		
1.126	H	H	-CH <sub>2</sub> F		t.t. 44 až 47 °C
1.127	H	H	-CH <sub>3</sub>		
1.128	H	H			t.t. 54 až 56 C
1.129	2-Cl	4-Br	-CH <sub>3</sub>		
1.130	H	H	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -sek.		
1.131	H	H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		t.t. 57 až 59 °C
1.134	H	H	-CH <sub>3</sub>		

slouče- nina č.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	fyzikální konstanty
1.135	H	H	-CH <sub>2</sub> Cl		
1.137	H	H	-CF <sub>3</sub>		
1.138	H	H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		
1.140	H	H	H		
1.141	H	H	-CH <sub>3</sub>		
1.142	H	H	-CH <sub>2</sub> Cl		
1.143	2-Cl	3-Cl	-CH <sub>3</sub>		
1.144	H	H	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -terc.		
1.145	H	H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		t.t. 55 až 60 °C

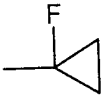
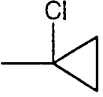
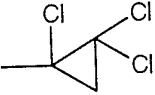
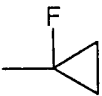

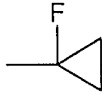
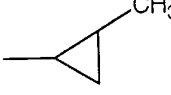
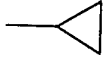
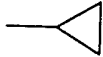
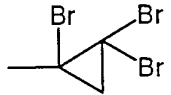
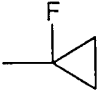
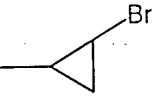
slouče- nina č.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	fyzikální konstanty
1.147	2-Cl	4-Cl	-CH <sub>3</sub>		
1.148	H	H	-CH <sub>3</sub>		
1.149	H	H	-CH <sub>2</sub> Cl		
1.151	H	H	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -terc.		
1.154	H	H	-CH <sub>2</sub> Cl		t.t. 63 až 66 °C
1.155	H	H	-CH <sub>3</sub>		t.t. 99 až 109 °C
1.156	2-Cl	5-Cl	-CH <sub>3</sub>		
1.158	H	H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		t.t. 58 až 61 °C
1.159	2-Cl	6-Cl	-CH <sub>3</sub>		

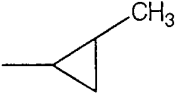

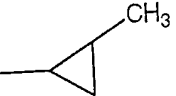
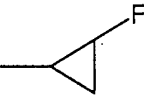

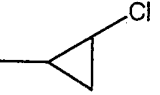

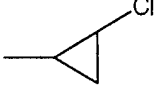
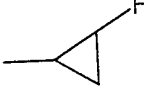
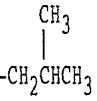
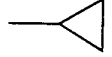
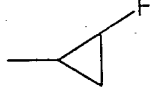
slouče- nina č.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	fyzikální konstanty
1.160	H	H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		
1.161	H	H	-CH <sub>3</sub>		
1.162	H	H	-CH <sub>2</sub> Cl		t.t. 55 až 57 °C
1.164	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl		
1.165	H	H	H		
1.166	2-F	3-F	-CH <sub>3</sub>		t.t. 65 až 67 °C
1.167	H	H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		
1.168	H	H	-CH <sub>3</sub>		
1.169	H	H	-CH <sub>2</sub> Cl		

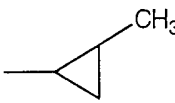
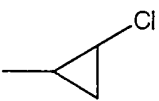
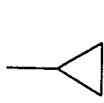
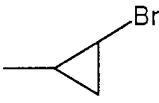
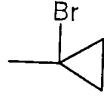
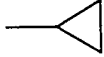
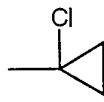
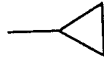
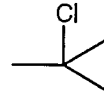
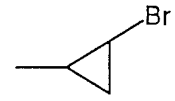
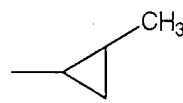
slouče- nina č.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	fyzikální konstanty
1.171	H	H	-CH <sub>2</sub> Cl		
1.173	2-F	4-F	-CH <sub>3</sub>		t.t. 73 až 73,5 °C
1.174	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl		
1.175	H	H	-CH <sub>3</sub>		
1.176	H	H	-CH <sub>2</sub> Cl		
1.178	H	H	-CH <sub>2</sub> OH		
1.179	H	H	H		
1.180	2-F	5-F	-CH <sub>3</sub>		t.t. 77 až 79 °C
1.181	H	H	-CH <sub>2</sub> OH		

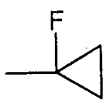
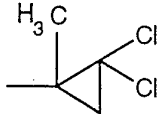
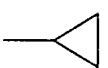
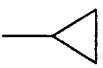
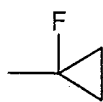
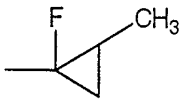
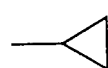

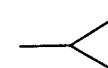
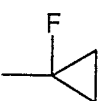
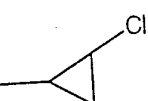
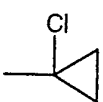
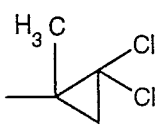
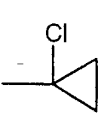
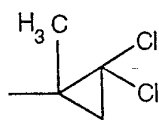
slouče- nina č.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	fyzikální konstanty
1.182	H	H	-CH <sub>3</sub>		
1.183	H	H	-CHCl <sub>2</sub>		
1.185	H	H	-CH <sub>2</sub> Cl		
1.186	H	H	H		
1.187	H	H			olej
1.188	H	H			
1.189	H	H	-CH <sub>3</sub>		
1.191	H	H	-CH <sub>2</sub> Cl		
1.192	2-F	6-F	-CH <sub>3</sub>		t.t. 135 až 137 °C

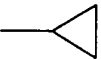
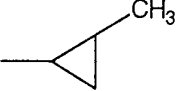
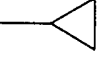

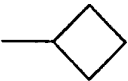
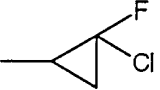



slouče- nina č.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	fyzikální konstanty
1.195	H	H			
1.196	H	H	-CH <sub>3</sub>		
1.197	H	H			
1.199	H	H			
1.200	3-F	4-F	-CH <sub>3</sub>		t.t. 91 až 93 °C
1.201	H	H	-CClF <sub>2</sub>		t.t. 68 až 70 °C
1.203	H	H	-CH <sub>3</sub>		
1.204	H	H	-CH <sub>2</sub> Br		
1.207	H	H	-CH <sub>2</sub> OH		

slouče- nina č.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	fyzikální konstanty
1.208	H	H	-CClF <sub>2</sub>		
1.209	H	H	-CH <sub>2</sub> Br		
1.211	H	H			olej
1.212	H	H	-CH <sub>2</sub> Br		
1.213	H	H			
1.214	H	H	-CH <sub>2</sub> OH		
1.217	H	H	-CH <sub>2</sub> Br		
1.218	H	H			t.t. 44 až 46 °C
1.220	H	H	-CH <sub>2</sub> OH		

slouče- nina č.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	fyzikální konstanty
1.222	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$		
1.224	H	H	$-\text{CH}_2\text{Br}$		
1.225	H	H			
1.227	H	H	$-\text{CH}_2\text{OH}$		
1.228	H	H	$-\text{CF}_2\text{CF}_3$		t.t. 50 až 52 °C
1.229	H	H	$-\text{CH}_2\text{OH}$		
1.230	H	H			
1.232	H	H	$-\text{CH}_2\text{Br}$		
1.233	H	H	$-\text{CF}_2\text{CF}_3$		

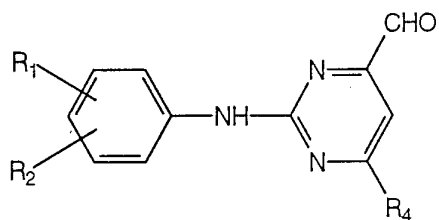
slouče- nina č.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	fyzikální konstanty
1.234	H	H			
1.236	H	H			t.t. 75 až 77 °C
1.238	H	H	-CH <sub>2</sub> OH		olej
1.239	H	H	-CH <sub>2</sub> Br		
1.240	H	H			
1.241	H	H			
1.242	H	H			
1.243	H	H	-CH <sub>2</sub> Br		
1.244	H	H			

slouče- nina č.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	fyzikální konstanty
1.246	H	H			olej, $n_D^{25} = 1,6232$
1.248	H	H			
1.249	H	H	-CH <sub>2</sub> Br		
1.253	H	H	-CH <sub>3</sub>		t.t. 97 až 99 °C
1.254	3-F	5-F	-CH <sub>3</sub>		t.t. 105 až 107 °C

V následujících tabulkách 2, 3 a 4 jsou uvedeny příklady sloučenin, které slouží jako meziprodukty při přípravě sloučenin obecného vzorce I.

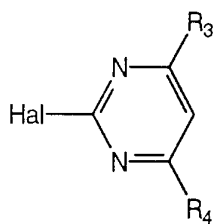
Tabulka 2

Sloučeniny obecného vzorce

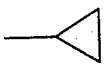
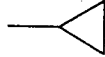
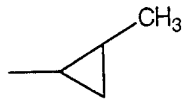
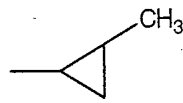
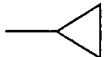
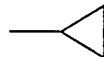
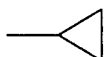
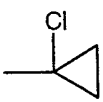
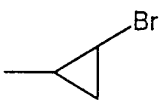
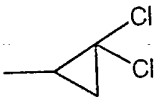


slouče- nina č.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	fyzikální konstanty
2.1	H	H		t.t. 112 až 114 °C
2.2	H	H		t.t. 123 až 127 °C
2.3	H	H		t.t. 87 až 90 °C
2.4	4-Cl	H		
2.5	H	H		t.t. 128 až 132 °C
2.6	3-F	H		
2.7	4-F	H		

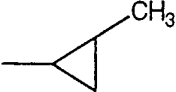

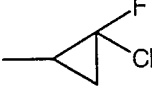
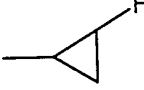

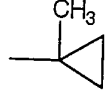

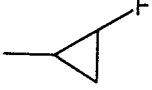

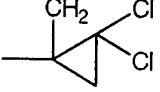
Tabulka 3



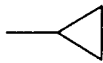
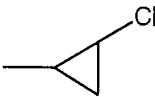
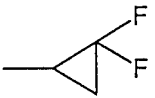
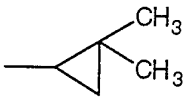
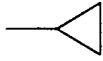
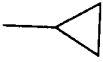
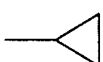
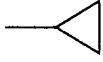
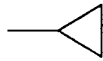
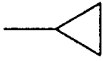
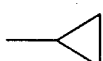
slouče- nina č.	Hal	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	fyzikální konstanty
3.1	Cl	-CH <sub>3</sub>		t.t. 33 až 34 °C
3.2	Cl	-CH <sub>3</sub>		olej, n <sub>D</sub> <sup>25</sup> = 1,5432
3.3	Cl	-CH <sub>3</sub>		
3.4	Cl	-CH <sub>3</sub>		
3.5	Cl	-CH <sub>3</sub>		
3.6	Cl	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -i		
3.7	Cl			

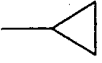
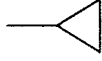
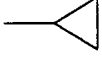
sloučeni- nina č.	Hal	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	fyzikální konstanty
3.8	Cl	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}_2\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$		
3.9	Cl			
3.10	Br	-CH <sub>3</sub>		
3.11	Cl	H		
3.12	Cl	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -n		
3.13	Cl	-CHCl <sub>2</sub>		
3.14	Cl	-CH <sub>3</sub>		
3.15	Cl	-CH <sub>3</sub>		
3.16	Cl	-CH <sub>3</sub>		



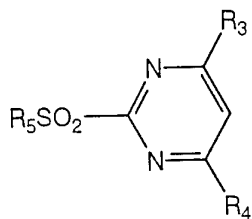
slouče- nina č.	Hal	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	fyzikální konstanty
3.17	Cl	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		t.t. 32 až 35 °C
3.18	Cl	-CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		
3.19	Cl	-CH <sub>3</sub>		
3.20	Br	-CH <sub>3</sub>		
3.21	Cl	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		t.t. 28 až 31 °C
3.22	Cl	-CH <sub>3</sub>		
3.23	Cl	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -sek.		
3.24	Cl	-CH <sub>3</sub>		
3.25	Cl			

slouče- nina č.	Hal	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	fyzikální konstanty
3.26	Cl	-CH <sub>3</sub>		
3.27	Cl	-CH <sub>3</sub>		
3.28	Cl			
3.29	Br	-CH <sub>3</sub>		
3.30	Br	-CH <sub>3</sub>		
3.31	Cl	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -n		
3.32	Cl	-CH <sub>3</sub>		
3.33	Br	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		
3.34	Cl	-CF <sub>3</sub>		

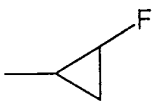
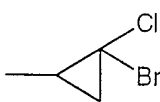
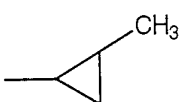
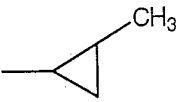
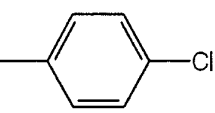
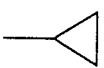
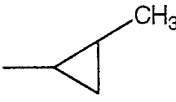
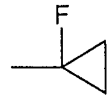
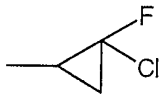
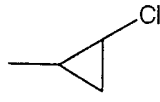
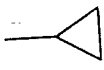
slouče- nina č.	Hal	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	fyzikální konstanty
3.35	Br	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		
3.36	Cl	-CH <sub>3</sub>		
3.37	Cl	-CH <sub>3</sub>		
3.38	Cl	-CH <sub>3</sub>		
3.39	Cl	-CClF <sub>2</sub>		
3.40	Cl			
3.41	Cl	-CH <sub>2</sub> Cl		
3.42	Cl	-CH <sub>2</sub> F		
3.43	Br			

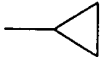
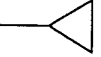
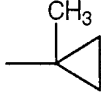
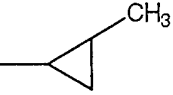
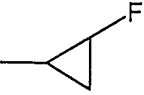
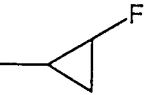

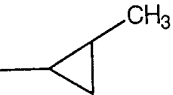
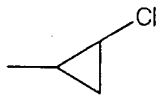
slouče- nina č.	Hal	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	fyzikální konstanty
3.44	Br	-CH <sub>2</sub> F		
3.45	Cl	-CH <sub>2</sub> OH		
3.46	Br	-CH <sub>2</sub> OH		

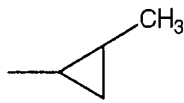
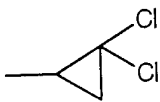
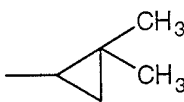
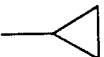
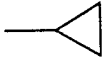
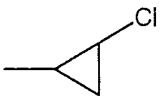
Tabulka 4



sloučenina č.	$R_5$	$R_3$	$R_4$	fyzikální konstanty
4.1	$CH_3$	$-CH_3$		
4.2	$CH_3$	$-CH_3$		
4.3	$C_4H_9-n$	$-CH_3$		
4.4	$CH_3$	$-CH_3$		
4.5		$-CH_3$		
4.6	$CH_3$	$-CH_3$		
4.7		$-CH_3$		

slouče- nina č.	R <sub>5</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	fyzikální konstanty
4.8	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>		
4.9	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		
4.10	CH <sub>3</sub>			t.t. 84 až 89 °C
4.11	-CH <sub>2</sub> - 	-CH <sub>3</sub>		
4.12	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		
4.13	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		
4.14	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		
4.15	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>		
4.16	CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		t.t. 64 až 68 °C

slouče- nina č.	R <sub>5</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	fyzikální konstanty
4.17	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>		
4.18	C <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	-CH <sub>3</sub>		
4.19	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		
4.20	C <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	-CH <sub>3</sub>		
4.21	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		
4.22	C <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	-CH <sub>3</sub>		
4.23	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		
4.24	CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		
4.25	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		

slouče- nina č.	R <sub>5</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	fyzikální konstanty
4.26	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>		
4.27	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		
4.28	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		
4.29	CH <sub>3</sub>			t.t. 54 až 58 °C
4.30	C <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	-CH <sub>3</sub>		

2. Příklady ilustrující složení a přípravu prostředků pro kapalnou účinnou látku vzorce I (% = % hmotnostní)

### 2.1 Emulzní koncentráty

	a)	b)	c)
účinná látka z tabulky 1	25 %	40 %	50 %
vápenatá sůl dodecylbenzen-sulfonové kyseliny	5 %	8 %	6 %
polyethylenglykolether ricinového oleje (36 mmol ethylenoxidu)	5 %	-	-
tributylfenylpolyethylenglykolether (30 mmol ethylenoxidu)	-	12 %	4 %
cyklohexanon	-	15 %	20 %
směs xyleneů	65 %	25 %	20 %



Z takovýchto koncentrátů se mohou ředěním vodou připravovat emulze každé požadované koncentrace.

## 2.2 Roztoky

	a)	b)	c)	d)
účinná látka z tabulky 1	80 %	10 %	5 %	95 %
ethylenglykolmonomethyl- ether	20 %	-	-	-
polyethylenglykol (moleku- lová hmotnost 400)	-	70 %	-	-
N-methyl-2-pyrrolidon	-	20 %	-	-
epoxidovaný kokosový olej	-	-	1 %	5 %
benzin (s rozsahem teplot varu 160 až 190 °C )	-	-	94 %	-

Tyto roztoky jsou vhodné k aplikaci ve formě minimálních kapek.

## 2.3 Granulát

	a)	b)
účinná látka z tabulky 1	5 %	10 %
kaolin	94 %	-
vysocedisperzní kyselina křemičitá	1 %	-
attapulgit	-	90 %

Účinná látka se rozpustí v methylenchloridu, roztok se nastříká na nosnou látku a rozpouštědlo se potom odpaří za sníženého tlaku.

## 2.4 Popraš

	a)	b)
účinná látka z tabulky 1	2 %	5 %
vysocedisperzní kyselina křemičitá	1 %	5 %
mastek	97 %	-
kaolin	-	90 %

Důkladným mísením nosných látek s účinnou látkou se získá popraš k přímému upotřebení.

Příklady ilustrující složení a přípravu prostředků pro pevné účinné látky vzorce I  
(% = % hmotnostní)

#### 2.5 Smáčitelný prášek

	a)	b)	c)
účinná látka z tabulky 1	25 %	50 %	75 %
sodná sůl ligninsulfonové kyseliny	5 %	5 %	-
natriumlaurylsulfát	3 %	-	5 %
sodná sůl diisobetylnaftalen-sulfonové kyseliny	-	6 %	10 %
oktylfenolpolyethylenglykol-ether (7 až 7 mmol ethylenoxidu)	-	2 %	-
vysocedisperzní kyselina křemičitá	5 %	10 %	10 %
kaolin	62 %	27 %	-

Účinná látka se dobře smísí s přísadami a směs se dobře rozemele ve vhodném mlýnu. Získá se smáčitelný prášek, který se dá ředit vodou na suspenze každé požadované koncentrace.

#### 2.6 Emulzní koncentrát

účinná látka z tabulky 1	10 %
oktylfenolpolyethylenglykoether (4 až 5 mmol ethylenoxidu)	3 %
vápenatá sůl dodecylbenzensulfonové kyseliny	3 %
polyglykoether ricinového oleje (35 mmol ethylenoxidu)	4 %
cyklohexanon	30 %
směs xylenů	50 %

Z tohoto koncentrátu se mohou ředěním vodou připravovat emulze každé požadované koncentrace.

## 2.7 Popraš

	a)	b)
účinná látka z tabulky 1	5 %	8 %
mastek	95 %	-
kaolin	-	92 %

Účinná látka se smísí s nosnou látkou a získaná směs se rozemele na vhodném mlýnu. Tak se získá popraš pro přímé upotřebení.

## 2.8 Granuláty připravované vytlačováním

účinná látka z tabulky 1	10 %
sodná sůl ligninsulfonové kyseliny	2 %
karboxymethylcelulosa	1 %
kaolin	87 %

Účinná látka se smísí s přísadami, směs se rozemele a zvlhčí se vodou. Tato směs se pomocí vytlačovacího stroje zpracuje na granulát, který se vysuší v proudu vzduchu.

## 2.9 Obalovaný granulát

účinná látka z tabulky 1	3 %
polyethylenglykol (molekulová hmotnost 200)	3 %
kaolin	94 %

Jemně rozemletá účinná látka se v mísiči rovnoměrně nanese na kaolin zvlhčený polyethylenglykolem. Tímto způsobem se získá neprášivý obalovaný granulát.

## 2.10 Suspenzní koncentrát

účinná látka z tabulky 1	40 %
ethylenglykol	10 %
nonylfenolpolyethylenglykoether (15 mmol ethylenoxidu)	6 %
sodná sůl ligninsulfonové kyseliny	10 %

karboxymethylcelulosa	1 %
37 % vodný roztok formaldehydu	0,2 %
silikonový olej ve formě 75% vodné emulze	0,8 %
voda	32 %

Jemně rozemletá účinná látka se důkladně smísí s přísadami. Tak se získá suspenzní koncentrát, ze kterého se mohou ředěním vodou připravovat suspenze každé požadované koncentrace.

### 3. Příklady ilustrující biologickou účinnost

#### Příklad 3.1

Účinnost proti strupovitosti jabloní (*Venturia inaequalis*) na jabloňových výhoncích

Reziduálně-protektivní účinek

Jabloňové semenáčky s čerstvými výhonky o délce 10 až 20 cm se postříkají postřikovou suspenzí připravenou ze smáčitelného prášku účinné látky (koncentrace účinné látky v postřikové suspenzi činí 0,006 %). Po 24 hodinách se ošetřené rostliny infikují suspenzí konidií houby. Rostliny se potom inkubují po dobu 5 dnů při 90 až 100% relativní vlhkosti vzduchu a umístí se na dalších 10 dnů do skleníku, kde se udržují při teplotě 20 až 24 °C. Napadení strupovitostí jabloní se posoudí 15 dnů po infekci.

Sloučeniny z tabulky 1 vykazují dobrou účinnost proti strupovitosti jabloní (*Venturia inaequalis*) [napadení menší než 20 %]. Tak snižují například sloučeniny č. 1.1, 1.6, 1.13, 1.14, 1.59, 1.66, 1.69, 1.84, 1.87, 1.94, 1.108, 1.126, 1.145, 1.158, 1.180, 1.200 a 1.236 napadení houbou *Venturia* na 0 až 10 %. Neošetřené, avšak infikované kontrolní rostliny vykazují naproti tomu napadení houbou *Venturia* 100 %.

#### Příklad 3.2

Účinek proti plísni šedé (*Botrytis cinerea*) na jablkách

Reziduálně-protektivní účinek

Umělou cestou poškozená jablka se ošetří tak, že se na místa poškození nakape suspenze účinné látky, která byla připravena ze smáčitelného prášku účinné látky (koncentrace účinné látky v suspenzi: 0,002 %). Ošetřené plody se potom inokulují suspenzí sporů houby a po dobu jednoho týdne se inkubují při vysoké vlhkosti vzduchu a při teplotě asi 20 °C. Při vyhodnocování se zjišťuje počet poškozených míst napadených hnilobou a z tohoto údaje se odvodí fungicidní účinek testované látky.

Sloučeniny z tabulky 1 vykazují dobrou účinnost proti plísni šedé (*Botrytis cinerea*) (napadení: menší než 20 %). Tak snižují například sloučeniny č. 1.1, 1.6, 1.13, 1.14, 1.31, 1.33, 1.35, 1.48, 1.59, 1.66, 1.69, 1.84, 1.87, 1.94, 1.108, 1.126, 1.131, 1.145, 1.158, 1.180 a 1.236 napadení houbou *Botrytis* na 0 až 10 %. Neošetřené, avšak infikované kontrolní rostliny, vykazují naproti tomu 100% napadení houbou *Botrytis*.

### Příklad 3.3

Účinek proti padlí travnímu (*Erysiphe graminis*) na ječmeni

Reziduálně - protektivní účinek

Rostliny ječmene o výšce asi 8 cm se postříkají postřikovou suspenzí připravenou ze smáčitelného prášku účinné látky (koncentrace účinné látky v postřikové suspenzi: 0,006 %). Po 3 až 4 hodinách se ošetřené rostliny popráší konidii houby. Infikované rostliny ječmene se umístí do skleníku při teplotě asi 22 °C a posoudí se stupeň napadení po uplynutí 10 dnů.

Sloučeniny z tabulky 1 vykazují dobrou účinnost proti padlí travnímu (*Erysiphe graminis*) (napadení : menší než 20 %). Tak snižují například sloučeniny č. 1.1, 1.6, 1.13, 1.14, 1.35, 1.48, 1.59, 1.66, 1.69, 1.84, 1.87, 1.94, 1.108, 1.131, 1.158 a 1.236 napadení padlím *Erysiphe* na 0 až 10 %. Neošetřené, avšak infikované kontrolní rostliny, vykazují naproti tomu 100% napadení padlím *Erysiphe*.

### Příklad 3.4

Účinek proti pruhovitosti ječmene (*Helminthosporium gramineum*)

Pšeničná zrna se kontaminují suspenzí spór houby a znovu se nechají oschnout. Kontaminovaná zrna se moří suspenzí testované látky, která byla připravena ze smáčitelného prášku (600 ppm účinné látky, vztaženo na hmotnost semen). Po dvou dnech se zrna vloží na vhodné agarové misky a po dalších 4 dnech se posoudí vývoj kolonií houby kolem zrn. Počet a velikost kolonií houby slouží jako základ pro vyhodnocování účinku testované látky. Sloučeniny z tabulky 1 dalekosáhle zamezují napadení houbou (0 až 10% napadení).

### Příklad 3.5

Účinek proti *Colletotrichum lagenarium* na okurkách

Rostliny okurek se po dvoutýdenním pěstování postříkají postřikovou suspenzí připravenou ze smáčitelného prášku účinné látky (koncentrace 0,002 %). Po 2 dnech se rostliny infikují suspenzí spór houby ( $1,5 \times 10^5$  spór na 1 ml) a inkubují se 36 hodin při teplotě 23 °C a při vysoké vlhkosti vzduchu. V inkubaci se potom pokračuje při normální vlhkosti vzduchu a při teplotě asi 22 až 23 °C. Napadení houbou, ke kterému přitom dojde, se

posoudí 8 dnů po infekci. Nešetřené, avšak infikované kontrolní rostliny, vykazují 100% napadení houbou.

Sloučeniny z tabulky 1 vykazují dobrou účinnost a zamezují rozšíření napadení chorobou. Napadení houbou je potlačeno na 20 % nebo méně.

### Příklad 3.6

a) Kontaktní účinek proti *Nephotettix cincticeps* a *Nilaparvata lugens* (nymfy)

Test se provádí na rostoucích rostlinách rýže. Za tímto účelem se do květináče (průměr 5,5 cm) zasadí vždy 4 rostliny rýže (staré asi 14 až 20 dnů) o výšce asi 15 cm.

Rostliny se na otáčejícím se talíři postříkají 100 ml přípravku na bázi vodné emulze s obsahem 400 ppm příslušné účinné látky. Po oschnutí postřiku se každá rostlina obsadí vždy 20 nymfami pokusného hmyzu ve třetím stádiu. Aby se zamezilo úniku cikád, poklopí se obsazené rostliny oboustranně otevřeným skleněným válcem a tento válec se přikryje víčkem z gázy. Nymfy se udržují až do stádia adultů po dobu 6 dnů na ošetřené rostlině. Vyhodnocení procenta mortality se provádí 6 dnů po obsazení rostlin pokusným hmyzem. Pokus se provádí při teplotě asi 27 °C, při 60% relativní vlhkosti vzduchu a při denním osvětlení po dobu 16 hodin.

b) Systemický účinek proti *Nilaparvata lugens* (voda)

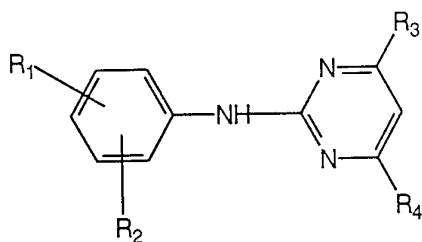
Rostliny rýže o stáří asi 10 dnů (vysoké asi 10 cm) se umístí do kádinek z plastické hmoty, které obsahují 150 ml vodného emulzního přípravku testované účinné látky o koncentraci 100 ppm. Kádinka je uzavřena víčkem z plastické hmoty, které je opatřeno otvorem. Kořeny rostliny rýže se otvorem ve víčku z plastické hmoty vsunou do vodného přípravku testované látky. Potom se rostliny rýže obsadí 20 nymfami *Nilaparvata lugens* ve stádiu N 2 až N 3 a přikryjí se válcem z plastické hmoty. Pokus se provádí při teplotě asi 26 °C a při 60% relativní vlhkosti vzduchu za denního osvětlení 16 hodin. Po 5 dnech se vyhodnotí počet usmrcených exemplářů pokusného hmyzu ve srovnání s neošetřenou kontrolou. Tím se zjistí, zda účinná látka přijímaná kořeny rostliny, usmrcuje pokusný hmyz na horních částech rostliny.

Sloučeniny z tabulky 1 vykazují jak při testu a), tak i při testu b), značnou mortalitu na škůdce rýže. Mortalita v procentech činí při uvedených testech 80 % nebo více.

Pomocí sloučenin č. 1.1, 1.6, 1.14, 1.59, 1.66, 1.87, 1.94, 1.108 a 1.236 bylo dosaženo téměř 100% mortality (mortalita 98 až 100 %).

## P A T E N T O V É    N Á R O K Y

1. Fungicidní a insekticidní prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahuje alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I



( I ),

ve kterém

R<sub>1</sub> a R<sub>2</sub> znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo atom halogenu,

R<sub>3</sub> znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atomem halogenu nebo hydroxyskupinou substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cyklopropylovou skupinu,

R<sub>4</sub> znamená cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo methylovou skupinou nebo/a atomem halogenu až třikrát stejně nebo rozdílně substituovanou cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku,

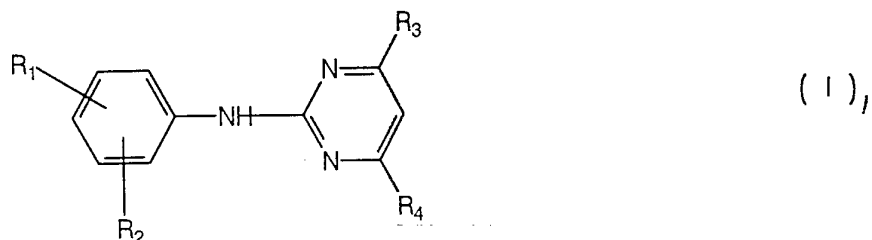
společně s nosnou látkou.

2. Prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahuje alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R<sub>3</sub> a R<sub>4</sub> mají význam uvedený v bodě 1 a R<sub>1</sub> a R<sub>2</sub> znamenají atomy vodíku.
3. Prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahuje alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R<sub>1</sub> a R<sub>2</sub> znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo atom halogenu, R<sub>3</sub> znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je substituována atomem halogenu, R<sub>4</sub> znamená cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo methylovou skupinou nebo atomem halogenu substituovanou cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku.

4. Prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahuje alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém  $R_1$  a  $R_2$  znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru, atom chloru nebo atom bromu,  $R_3$  znamená methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu nebo sek.butylovou skupinu nebo znamená methylovou skupinu, která je substituována atomem fluoru, atomem chloru nebo atomem bromu a  $R_4$  znamená cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, která je substituována methylovou skupinou, atomem fluoru, atomem chloru nebo atomem bromu.
5. Prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahuje alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém  $R_1$  a  $R_2$  znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo atom fluoru,  $R_3$  znamená alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, dále methylovou skupinu, která je substituována atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu nebo hydroxyskupinou, nebo znamená cyklopropylovou skupinu a  $R_4$  znamená cykloalkylovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku, která je substituována methylovou skupinou nebo/a atomem fluoru, atomem chloru nebo atomem bromu.
6. Prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahuje 2-fenylamino-4-methyl-6-cyklopropylpyrimidin.
7. Prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahuje alespoň jednu sloučeninu zvolenou ze souboru, který je tvořen
- 2-fenylamino-4-ethyl-6-cyklopropylpyrimidinem,  
2-fenylamino-4-methyl-6-(2-methylcyklopropyl)pyrimidinem  
a 2-(p-fluorfenylamino)-4-methyl-6-cyklopropylpyrimidinem.
8. Prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahuje alespoň jednu sloučeninu zvolenou ze souboru, který je tvořen
- 2-fenylamino-4,6-bis(cyklopropyl)pyrimidinem,  
2-fenylamino-4-hydroxymethyl-6-cyklopropylpyrimidinem,  
2-fenylamino-4-fluormethyl-6-cyklopropylpyrimidinem,  
2-fenylamino-4-hydroxymethyl-6-(2-methylcyklopropyl)pyrimidinem,  
2-fenylamino-4-methyl-6-(2-fluorcyklopropyl)pyrimidinem,  
2-fenylamino-4-methyl-6-(2-chlorcyklopropyl)pyrimidinem,  
2-fenylamino-4-methyl-6-(2-difluorcyklopropyl)pyrimidinem,  
2-fenylamino-4-fluormethyl-6-(2-fluorcyklopropyl)pyrimidinem,  
2-fenylamino-4-fluormethyl-6-(2-chlorcyklopropyl)pyrimidinem,  
2-fenylamino-4-fluormethyl-6-(2-methylcyklopropyl)pyrimidinem,  
2-fenylamino-4-ethyl-6-(2-methylcyklopropyl)pyrimidinem a  
2-(m-fluorfenylamino)-4-methyl-6-cyklopropylpyrimidinem.



9. Způsob výroby účinné složky prostředku podle nároku 1, obecného vzorce I



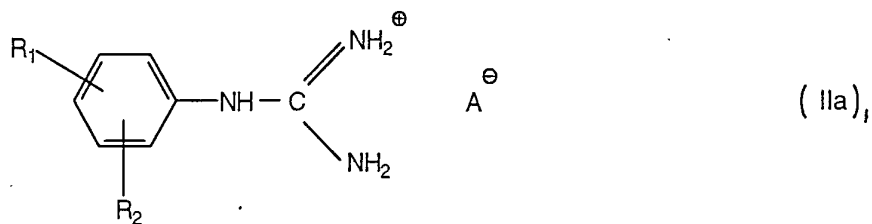
ve kterém

$R_1$  a  $R_2$  znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo atom halogenu,

$R_3$  znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atomem halogenu nebo hydroxyskupinou substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cyklopropylovou skupinu,

$R_4$  znamená cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo methylovou skupinu nebo/a atomem halogenu až třikrát stejně nebo rozdílně substituovanou cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že se nechá reagovat sůl fenylguanidinu obecného vzorce IIa

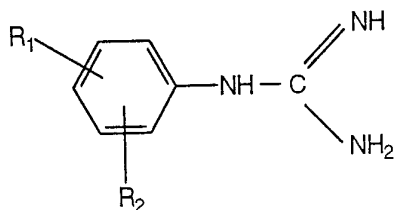


ve kterém

$R_1$  a  $R_2$  mají shora uvedený význam a

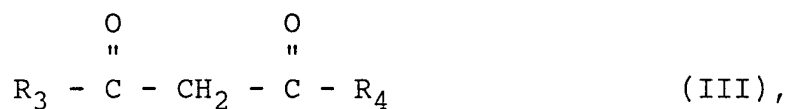
$A^{\ominus}$  znamená aniont kyseliny,

nebo této soli odpovídající fenylguanidin obecného vzorce IIb

(IIb)<sub>1</sub>

ve kterém

R<sub>1</sub> a R<sub>2</sub> mají shora uvedený význam,  
s diketonem obecného vzorce III

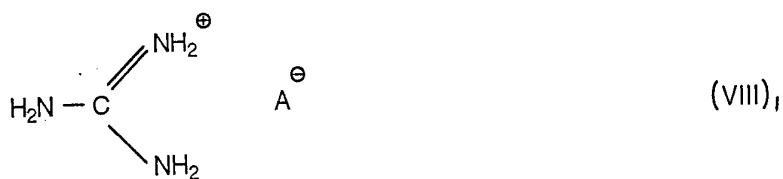


ve kterém

R<sub>3</sub> a R<sub>4</sub> mají shora uvedený význam,

popřípadě za přítomnosti rozpouštědla při teplotách od 60 °C  
do 160 °C,

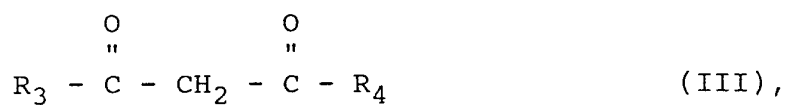
nebo se cyklizuje sůl guanidinu obecného vzorce VIII



ve kterém

A<sup>⊖</sup> znamená aniont kyseliny,

s diketonem obecného vzorce III

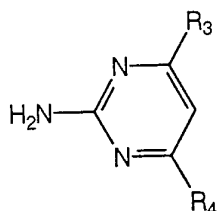


ve kterém

$R_3$  a  $R_4$  mají význam uvedený shora,

a) bez rozpouštědla při teplotách od 100 do 160 °C, nebo

b) v inertním rozpouštědle při teplotách od 30 do 140 °C za vzniku derivátu pyrimidinu obecného vzorce IX

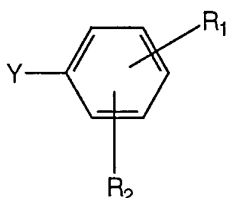


( IX ),

ve kterém

$R_3$  a  $R_4$  mají shora uvedený význam,

a získaná sloučenina obecného vzorce IX se nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce X



( X ),

ve kterém

$R_1$  a  $R_2$  mají shora uvedený význam a

Y znamená atom halogenu,

v přítomnosti akceptoru protonů v aprotických rozpouštědlech při teplotách od 30 °C do 140 °C za odštěpení sloučeniny HY, ve které Y má shora uvedený význam.

10. Způsob podle nároku 9, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce IIa nebo IIb a III nebo VIII, III a X za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém  $R_3$  a  $R_4$  mají význam uvedený v bodě 9 a  $R_1$  a  $R_2$  znamenají atomy vodíku.

11. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce IIa nebo IIb a III nebo obecného vzorce VIII, III a X za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém  $R_1$  a  $R_2$  znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, atom halogenu,  $R_3$  znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je substituována atomem halogenu,  $R_4$  znamená cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo methylovou skupinu nebo atomem halogenu substituovanou cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku.
12. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce IIa nebo IIb a III nebo obecného vzorce VIII, III a X za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém  $R_1$  a  $R_2$  znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru, atom chloru nebo atom bromu,  $R_3$  znamená methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu nebo sek.butylovou skupinu nebo znamená methylovou skupinu, která je substituována atomem fluoru, atomem chloru nebo atomem bromu a  $R_4$  znamená cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, která je substituována methylovou skupinou, atomem fluoru, atomem chloru nebo atomem bromu.
13. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce IIa nebo IIb a III nebo obecného vzorce VIII, III a X za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém  $R_1$  a  $R_2$  znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo atom fluoru,  $R_3$  znamená alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, dále methylovou skupinu, která je substituována atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu nebo hydroxyskupinou, nebo znamená cyklopropylovou skupinu a  $R_4$  znamená cykloalkylovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku, která je substituována methylovou skupinou nebo/a atomem fluoru, atomem chloru nebo atomem bromu.
14. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce IIa nebo IIb a III nebo obecného vzorce VIII, III a X za vzniku 2-fenylamino-4-methyl-6-cyklopropylpyrimidinu.
15. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce IIa nebo IIb a III nebo obecného vzorce VIII, III a X za vzniku 2-fenylamino-4-ethyl-6-cyklopropylpyrimidinu, 2-fenylamino-4-methyl-6-(2-methylcyklopropyl)pyrimidinu a 2-(p-fluórfenylamino)-4-methyl-6-cyklopropylpyrimidinu.

16. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce IIa nebo IIb a III nebo obecného vzorce VIII, III a X za vzniku 2-fenylamino-4,6-bis(cyklopropyl)pyrimidinu, 2-fenylamino-4-hydroxymethyl-6-cyklopropylpyrimidinu, 2-fenylamino-4-fluormethyl-6-cyklopropylpyrimidinu, 2-fenylamino-4-hydroxymethyl-6-(2-methylcyklopropyl)pyrimidinu, 2-fenylamino-4-methyl-6-(2-fluorcyklopropyl)pyrimidinu, 2-fenylamino-4-methyl-6-(2-chlorcyklopropyl)pyrimidinu, 2-fenylamino-4-methyl-6-(2-difluorcyklopropyl)pyrimidinu, 2-fenylamino-4-fluormethyl-6-(2-fluorcyklopropyl)pyrimidinu, 2-fenylamino-4-fluormethyl-6-(2-chlorcyklopropyl)pyrimidinu, 2-fenylamino-4-fluormethyl-6-(2-methylcyklopropyl)pyrimidinu, 2-fenylamino-4-ethyl-6-(2-methylcyklopropyl)pyrimidinu a 2-(m-fluorfenylamino)-4-methyl-6-cyklopropylpyrimidinu.

---

Konec dokumentu

---