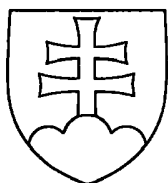


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

## ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **1. 2. 2000**  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **99/01469**  
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **4. 2. 1999**  
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **FR**  
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **3. 12. 2001**  
Vestník ÚPV SR č.: **12/2001**  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP00/01101**  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO00/46210**

(11), (21) Číslo dokumentu:

# 1107-2001

(13) Druh dokumentu: **A3**

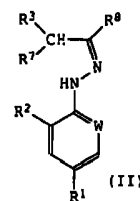
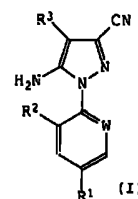
(51) Int. Cl. 7 :

**C07D231/38**

- (71) Prihlasovateľ: **AVENTIS CROPSCIENCE S. A., Lyon, FR;**  
(72) Pôvodca: **Ancel Jean-Erick, Saint-Genis-Laval, FR;**  
(74) Zástupca: **Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;**

(54) **Názov Spôsob prípravy medziproduktov pre pesticídy**

- (57) **Anotácia:**  
Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde W je atóm dusíka alebo skupina CR<sup>4</sup>; R<sup>1</sup> je atóm halogénu, halogénalkylová skupina, halogénalkoxyskupina, skupina R<sup>5</sup>S(O)<sub>n</sub> – alebo skupina –SF<sub>5</sub>; R<sup>2</sup> je atóm vodíka alebo atóm halogénu; R<sup>3</sup> je atóm vodíka alebo skupina R<sup>6</sup>S(O)<sub>m</sub>; R<sup>4</sup> je atóm halogénu; R<sup>5</sup> a R<sup>6</sup> sú alkylová skupina alebo halogénalkylová skupina; a m a n sú 0, 1 alebo 2, reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (II) so soľou kyanidu a medziproduktom na uvedený spôsob.



Spôsob prípravy medziproduktov pre pesticídy

### Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka nových spôsobov prípravy pesticídov alebo pesticídnych medziproduktov (najmä derivátov 5-amino-1-aryl-3-kyanopyrazolov).

### Doterajší stav techniky

Európske patentové prihlášky číslo 0295117 a 0234119 opisujú prípravu pesticídne aktívnych fenylpyrazolových zlúčenín a 5-amino-1-aryl-3-kyanopyrazolových medziproduktov používaných pri tejto syntéze.

Sú známe rôzne spôsoby prípravy týchto zlúčenín. Cieľom predkladaného vynálezu je poskytnúť lepšie a ekonomickejšie spôsoby prípravy pesticídov a medziproduktov vhodných na ich prípravu.

Prvým cieľom podľa predkladaného vynálezu je poskytnúť vhodný spôsob prípravy pesticídne aktívnych fenylpyrazolových zlúčenín alebo 5-amino-1-aryl-3-kyanopyrazolových pesticídnych medziproduktov, ktoré sa získajú vo vysokom výťažku a vysokej čistote.

Druhým cieľom podľa predkladaného vynálezu je poskytnúť vhodný spôsob prípravy pesticídne aktívnych fenylpyrazolových zlúčenín alebo 5-amino-1-aryl-3-kyanopyrazolových pesticídnych medziproduktov, ktorý prebieha bez toho, aby bolo nutné uskutočniť diazotačný krok, a teda zabrániť vzniku bezpečnostných problémov, o ktorých je známe, že tento typ reakcií sprevádzajú.

Tretím cieľom podľa predkladaného vynálezu je poskytnúť spôsob prípravy pesticídne aktívnych fenylpyrazolových zlúčenín alebo 5-amino-1-aryl-3-kyanopyrazolových pesticídnych medziproduktov, ktorý sa ľahko uskutočňuje a využíva lacnejšie východis-

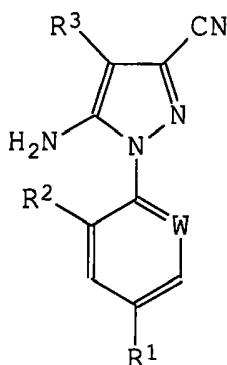
kové látky než známe spôsoby.

Ešte ďalším cieľom podľa predkladaného vynálezu je poskytnúť nové medziprodukty pri výrobe pesticídne aktívnych zlúčenín.

Tieto a ďalšie ciele podľa vynálezu budú zrejmé z nasledovného opisu a podľa vynálezu sa dosiahli úplne alebo čiastočne.

### Podstata vynálezu

Predkladaný vynález teda poskytuje spôsob (A) prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I



(I)

kde

W je atóm dusíka alebo skupina  $-CR^4$ ;

$R^1$  je atóm halogénu, halogénalkylová skupina (výhodne trifluórmetyllová skupina), halogénalkoxyskupina (výhodne trifluórmetoxyskupina), skupina  $R^5S(O)_n-$  alebo skupina  $-SF_5$ ;

$R^2$  je atóm vodíka alebo atóm halogénu (napríklad atóm chlóru alebo atóm brómu);

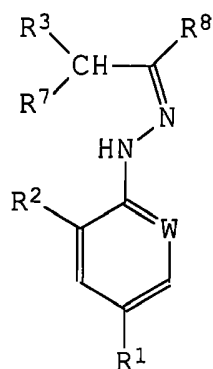
$R^3$  je atóm vodíka alebo skupina  $R^6S(O)_m-$ ;

$R^4$  je atóm halogénu (napríklad atóm chlóru alebo atóm brómu);

$R^5$  a  $R^6$  sú alkylová skupina alebo halogénalkylová skupina; a

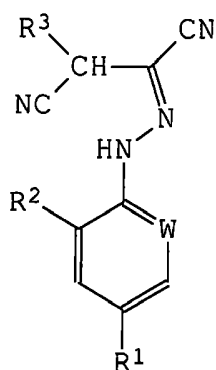
m a n sú 0, 1 alebo 2;

kedy tento spôsob zahŕňa reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca II



(II)

kde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a W sa už definovali, R<sup>7</sup> je odstupujúca skupina (výhodne atóm chlóru alebo atóm brómu) a R<sup>8</sup> je atóm chlóru alebo atóm brómu (výhodne obe skupiny R<sup>7</sup> a R<sup>8</sup> sú atóm chlóru), so soľou kyanidu. Reakcia prebieha cez dikyano medziprodukty všeobecného vzorca III



(III)

kde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a W sa už definovali, ktoré vo všeobecnosti cyklizujú v podmienkach reakcie, a dosiahne sa tak jednoduchý a vhodný spôsob. Prípadne sa medziprodukty všeobecného vzorca III môžu cyklizovať v prítomnosti bázy podľa známych postupov.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II a III môžu existovať ako zmesi *syn* a *anti* izomérov.

Ak sa neuvádza v opise inak, znamená termín „alkylová skupina“ priamy alebo rozvetvený alkylový reťazec obsahujúci 1 až 6 atómov uhlíka (výhodne 1 až 3 atómy uhlíka). Ak sa v opise neuvádza inak, znamená termín „halogénalkylová skupina“ a „halogénalkoxy skupina“ priame alebo rozvetvené alkylové alebo alkoxylové reťazce obsahujúce 1 až 6 atómov uhlíka (výhodne 1 až 3 atómy

uhlíka) substituované jedným alebo viacerými atómami halogénu vybranými z atómu fluóru, atómu chlóru alebo atómu brómu.

Medzi vhodné soli kyanidu na uvedenú reakciu poskytujúcu zlúčeniny všeobecného vzorca I patria kyanidy alkalických kovov, ako je kyanid draselný, kyanid sodný alebo kyanid lítny, kyanidy kovov alkalických zemín alebo kyanid amónny. Výhodný je kyanid draselný alebo kyanid sodný. Reakcia sa zvyčajne uskutočňuje v rozpúšťadle. Medzi vhodné rozpúšťadlá patria nitrily, ako je acetónitril, amidy, ako je N-metylpyrolidón, sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid, étery, ako je tetrahydrofurán, alebo alkoholy, ako je etanol. Ako kosolvent sa môže použiť voda. Reakčné teploty sa vo všeobecnosti pohybujú od  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  do teploty varu rozpúšťadla, a výhodne pri teplote medzi  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Vo všeobecnosti sa použijú 2 až 5 molárnych ekvivalentov kyanidu, a výhodne 2 až 3 ekvivalenty.

Vo všeobecných vzorcoch I, II a III a vo všeobecných vzorcoch uvedených v ďalšej časti opisu majú symboly nasledovné výhodné významy:

$R^1$  je halogénalkylová skupina (výhodne trifluórmetylová skupina), halogénalkoxyskupina (výhodne trifluórmetoxyskupina) alebo skupina  $-\text{SF}_5$ ;

W je skupina  $-\text{CR}^4$ ;

$R^2$  a  $R^4$  sú atóm halogénu (výhodne atóm chlóru);

$R^3$  je atóm vodíka alebo skupina  $\text{R}^6\text{S}(\text{O})_m-$ ; kde  $\text{R}^6$  je prípadne halogenovaná metylová skupina alebo etylová skupina (výhodne trifluórmetylová skupina); a

$R^7$  a  $R^8$  sú atóm chlóru.

Medzi obzvlášť výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I patria:

5-amino-1-(2,6-dichlór-4-trifluórmetylfenyl)-3-kyanopyrazol;

5-amino-1-(2,6-dichlór-4-trifluórmetylfenyl)-3-kyano-4-trifluór-

metyltiopyrazol;

5-amino-1-(2,6-dichlór-4-trifluórmetylfenyl)-3-kyano-4-trifluór-  
metylsulfinylpyrazol;

5-amino-1-(2,6-dichlór-4-trifluórmetylfenyl)-4-etylsulfinyl-3-  
-kyanopyrazol.

Spôsob je obzvlášť vhodný na prípravu zlúčenín, kde  $R^3$  je  
atóm vodíka, a najvýhodnejší na prípravu 5-amino-1-(2,6-dichlór-  
-4-trifluórmetylfenyl)-3-kyanopyrazolu.

Vo všeobecných vzorcoch II a III a vo všeobecných vzorcoch  
uvedených v ďalšej časti opisu, majú symboly najvýhodnejšie na-  
sledovné významy:

$R^1$  je trifluórmetylová skupina;

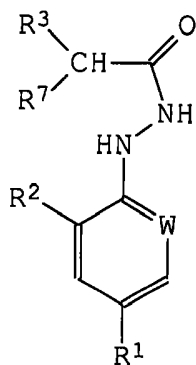
W je skupina  $-CR^4$ ;

$R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^7$  a  $R^8$  sú atóm chlóru; a

$R^3$  je atóm vodíka.

Z hľadiska ďalšieho aspektu podľa vynálezu sa môže opísaný  
spôsob (A) kombinovať s ďalšími krokmi spôsobov (B) a (C) tak,  
ako sa definuje v ďalšej časti opisu.

Spôsob (B) zahŕňa reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca IV



(IV)

kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^7$  a W sú rovnaké, ako sa už opísalo, s chloračným  
alebo bromačným činidlom, čím sa získa zlúčenina všeobecného  
vzorca II, kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a W sú rovnaké, ako sa už opísa-

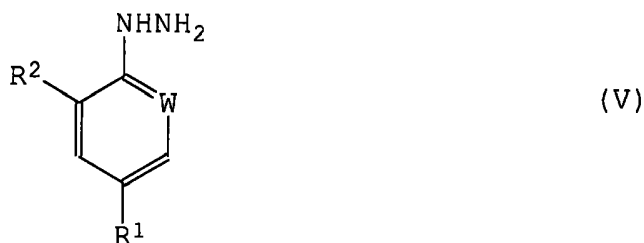
10.

Medzi vhodné chloračné činidlá patrí tionylchlorid, fosforylchlorid, chlorid fosforitý, chlorid fosforečný alebo zmes trifenylfosfínu a tetrachlórmetánu. Medzi vhodné bromačné činidlá patrí tionylbromid, fosforylbromid alebo zmes trifenylfosfínu a tetrabrommetánu. Výhodne sa tento spôsob uskutočňuje pomocou chloračného činidla. Výhodným chloračným činidlom je fosforylchlorid.

Medzi vhodné rozpúšťadlá patria étery, aromatické uhľovodíky, ako je toluén, aromatické halogenované uhľovodíky, ako je chlórbenzén, alebo halogenované uhľovodíky, ako je dichlóretán.

Reakcia sa zvyčajne uskutočňuje pri teplote 0 °C až 120 °C, výhodne pri teplote 70 °C až 90 °C.

Spôsob (C) zahŕňa reakciu arylhydrazínovej zlúčeniny všeobecného vzorca V



kde  $R^1$ ,  $R^2$  a  $W$  sa už definovali, so zlúčeninou všeobecného vzorca VI



kde  $R^3$  a  $R^7$  sa už definovali a  $R^9$  je odstupujúca skupina, výhodne atóm chlóru alebo atóm brómu (vo všeobecnosti obe skupiny  $R^7$  a  $R^9$  sú atómy chlóru), čím sa získa už definovaná zlúčenina všeobecného vzorca IV. Reakcia na získanie zlúčeniny všeobecného vzorca IV sa zvyčajne uskutočňuje v rozpúšťadlách, ako sú halogenované uhľovodíky, napríklad dichlórmetán, étery, ako je tetrahydrofuran alebo dioxán, alebo N,N-dialkylamidy, napríklad N,N-dimetylformamid, a pri teplote -20 °C až 50 °C, výhodne pri teplote 0 °C až 20 °C.

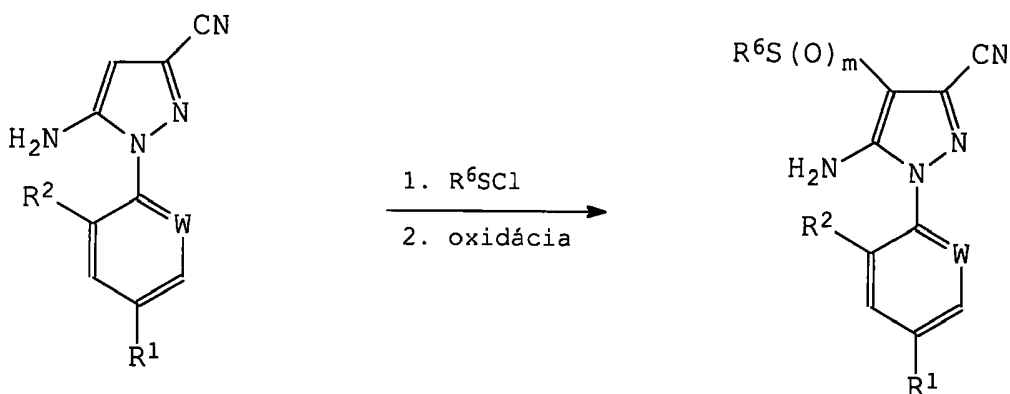
Uvedená kombinácia spôsobov (A), ktorému predchádza krok (B), ktorému predchádza krok (C), predstavuje v určitých rysoch zlepšenie oproti doterajšiemu stavu techniky.

Uvedené zlúčeniny všeobecného vzorca II a IV sú nové a tvoria preto ďalšie uskutočnenie podľa predkladaného vynálezu.

Keď  $R^3$  je iné než atóm vodíka, zlúčeniny všeobecného vzorca III sú nové.

Zlúčeniny všeobecného vzorca VI sú známe.

Intermediárne 5-amino-1-aryl-3-kyanopyrazolové zlúčeniny všeobecného vzorca I získané spôsobom (A) podľa vynálezu, kde  $R^3$  je atóm vodíka, sa môžu použiť na prípravu pesticídne aktívnych derivátov fenylpyrazolu všeobecného vzorca VII podľa nasledovnej reakčnej schémy:



kde použité symboly sa už definovali.

Vynález ďalej ilustrujú nasledovné príklady, ktoré neobmedzujú zo žiadneho hľadiska jeho rozsah. NMR spektrá sú zaznamenané v deuterochloroforme ako rozpúšťadla.

#### Príklady uskutočnenia vynálezu

Príprava 5-amino-1-(2,6-dichlór-4-trifluórmetylfenyl)-3-kyanopyrazolu

Roztok 1,1 g N'-(2,6-dichlór-4-trifluórmetylfenyl)chlóracetohydrazonoylchloridu v 6 ml etanolu sa v priebehu 25 minút pri-



dá k miešanému roztoku 0,475 g kyanidu sodného v 6 ml etanolu a 6 ml vody. Teplota stúpne na 32 °C. Po 15 minútach sa pridá ďalších 4,5 ml etanolu a 3 ml vody a zmes sa mieša počas 15 minút pri teplote 20 °C. Pridajú sa ďalšie 3 ml vody a zmes sa prefiltruje. Zvyšok sa rozpustí v etanole, odparí sa a prečistí sa pomocou chromatografie na silikagéli, pričom sa eluuje dichlórmetánom, čím sa získa 0,55 g (53 %) zlúčeniny uvedenej v názve.

#### Príklad 2

Príprava N'-(2,6-dichlór-4-trifluórmetylfenyl)chlóracetohydrazonoylchloridu

500 µl (1,7 ekvivalentu) fosforylchloridu sa naraz pridá k miešanému roztoku 1,0 g (3,11 mmol) N'-(2,6-dichlór-4-trifluórmetylfenyl)chlóracetohydrazidu v 20 ml toluénu a zmes sa zohrieva počas 20 hodín v argónovej atmosfére na teplotu 70 °C. Po ochladení sa zmes odparí a zvyšok sa extrahuje cyklohexánom. Extrakty sa spoja a odparia sa, čím sa získa 0,971 g (90 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme oranžového oleja. NMR: 4,4 (s, 2H), 7,55 (s, 2H), 7,7 (s, 1H).

#### Príklad 3

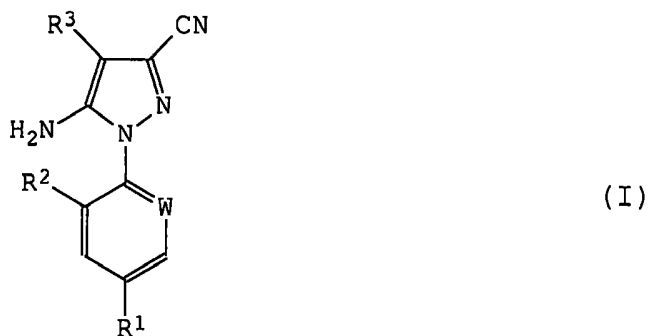
Príprava

N'-(2,6-dichlór-4-trifluórmetylfenyl)chlóracetohydrazidu

Roztok 2,3 ml (1,08 ekvivalentu) chlóracetylchloridu v 30 ml bezvodého dichlórmetánu sa v priebehu 30 minút pridá v argónovej atmosfére k miešanému roztoku 6,1 g (24,89 mmol) 2,6-dichlór-4-trifluórmetylfenylhydrazínu v 60 ml bezvodého dichlórmetánu, pričom sa teplota udržiava medzi 5 °C až 12 °C. Zmes sa potom mieša počas 5 až 12 hodín pri teplote 20 °C. Pridá sa roztok 11,2 ml 10 % hydroxidu sodného a dichlórmetán a organická fáza sa premyje vodou, vysuší sa nad síranom horečnatým a odparí sa, čím sa získa 7,25 g (91 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielej tuhej látky. NMR: 4,05 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 8,6 (s, 1H).

## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

## 1.   Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I



kde

W je atóm dusíka alebo skupina  $-CR^4$ ;

$R^1$  je atóm halogénu, halogénalkylová skupina, halogénalkoxyskupina, skupina  $R^5S(O)_n-$  alebo skupina  $-SF_5$ ;

$R^2$  je atóm vodíka alebo atóm halogénu;

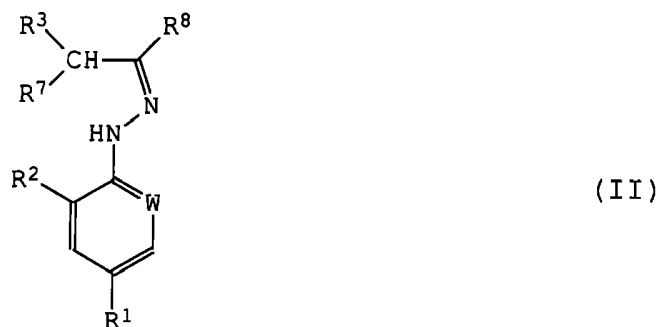
$R^3$  je atóm vodíka alebo skupina  $R^6S(O)_m-$ ;

$R^4$  je atóm halogénu;

$R^5$  a  $R^6$  sú alkylová skupina alebo halogénalkylová skupina; a

m a n sú 0, 1 alebo 2;

v y z n a č u j ú c i s a t ý m,   že   reaguje   zlúčenina  
všeobecného vzorca II



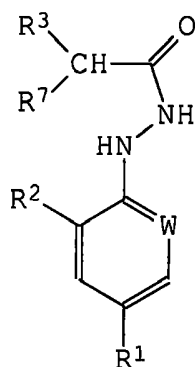
kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $W$  sa už definovali,  $R^7$  je odstupujúca skupina a  $R^8$  je atóm chlóru alebo atóm brómu, so soľou kyanidu.

2. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že soľou kyanidu je kyanid alkalického kovu, kyanid kovu alkalických zemín alebo kyanid amónny.

3. Spôsob podľa nároku 1 alebo 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa uskutočňuje v rozpúšťadle vybranom z nitrilov, amidov, sulfoxidov, éterov alebo alkoholov, prípadne v prítomnosti vody.

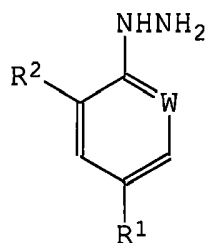
4. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa použije 2 až 5 molárnych ekvivalentov kyanidu.

5. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zlúčenina všeobecného vzorca II pripraví spôsobom, ktorý zahŕňa reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca IV



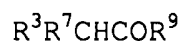
(IV)

kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^7$  a  $W$  sú definované v nároku 1, s chloračným alebo bromičným činidlom; a zlúčenina všeobecného vzorca IV sa pripraví spôsobom, ktorý zahŕňa reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca V



(V)

kde  $R^1$ ,  $R^2$  a  $W$  sú definované v nároku 1, so zlúčeninou všeobecného vzorca VI



(VI)

kde  $R^3$  a  $R^7$  sú definované v nároku 1, a  $R^9$  je odstupujúca skupina.

6. Spôsob podľa nároku 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca II zo zlúčeniny všeobecného vzorca IV použije chloračné činidlo, ktoré je vybrané z tionylchloridu, fosforylchloridu, chloridu fosforitého, chloridu fosforečného a zmesi trifenyľfosfínu a tetrachlórmetánu.

7. Spôsob podľa ktoréhokolvek z predošlých nárokov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že

$R^1$  je trifluórmetylová skupina, trifluórmetyoxyskupina alebo skupina  $-SF_5$ ;

$W$  je skupina  $-CR^4$ ;

$R^2$  a  $R^4$  sú atóm chlóru alebo atóm brómu;

$R^3$  je atóm vodíka alebo skupina  $R^6S(O)_m-$ ; kde  $R^6$  je prípadne halogenovaná metylová skupina alebo etylová skupina; a

$R^7$  a  $R^8$  sú atóm chlóru.

8. Spôsob podľa ktoréhokolvek z predošlých nárokov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že

$R^1$  je trifluórmetylová skupina;

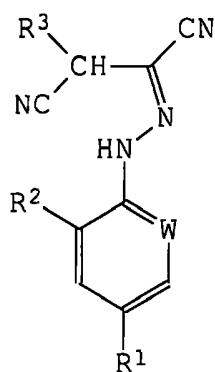
$W$  je skupina  $-CR^4$ ;

$R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^7$  a  $R^8$  sú atómy chlóru; a

$R^3$  je atóm vodíka.

9. Zlúčenina všeobecného vzorca II alebo IV, kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $W$  sa definovali v nároku 1 alebo nároku 5.

10. Zlúčenina všeobecného vzorca III



(III)

kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $W$  sú rovnaké, ako sa definovalo v nároku 1, okrem zlúčenín, kde  $R^3$  je atóm vodíka.