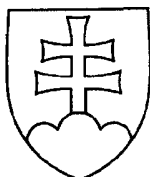


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **46-2003**
(22) Dátum podania prihlášky: **17. 7. 2001**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **6. 8. 2009**
Vestník ÚPV SR č.: **8/2009**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **100 35 075.5**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **17. 7. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **1. 7. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **7/2003**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **31. 7. 2009**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP01/08238**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/06211**
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

(11) Číslo dokumentu:

286986

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2009):

C07C 251/00

C07C 319/00

C07D 261/00

C07D 413/00

(73) Majiteľ: **BASF AKTIENGESELLSCHAFT, Ludwigshafen, DE;**

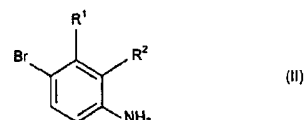
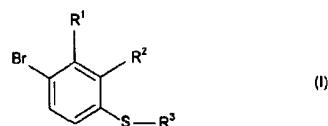
(72) Pôvodca: **Lochtman Rene, Mannheim, DE;**
Keil Michael, Freinsheim, DE;
Gebhardt Joachim, Wachenheim, DE;
Rack Michael, Heidelberg, DE;
von Deyn Wolfgang, Neustadt, DE;

(74) Zástupca: **Žovicová Viera, Mgr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Spôsob prípravy 4-tioalkylbrómbenzénových derivátov**

(57) Anotácia:

Opisuje sa spôsob prípravy 4-tioalkylbrómbenzénových derivátov všeobecného vzorca (I), v ktorom R^1 znamená C_1 - C_6 -alkylovú skupinu, C_1 - C_6 -halogénalkylovú skupinu, C_1 - C_6 -alkoxyskupinu, C_1 - C_6 -halogénalkoxyskupinu, C_3 - C_8 -cykloalkylovú skupinu, halogén; R^2 predstavuje kyano-skupinu alebo heterocyklický zvyšok; R^3 znamená C_1 - C_6 -alkylovú skupinu, ktorý zahŕňa reakciu zlúčeniny vzorca (II), v ktorom R^1 a R^2 majú definované významy, s dialkyl-disulfidom vzorca (III) v prítomnosti nitrítu a katalyzátora vo vhodnom rozpúšťadle, kde molárny pomer katalyzátora a zlúčeniny vzorca (II) je od 0,005 : 1 do 0,05 : 1.



SK 286986 B6

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka spôsobu prípravy 4-tioalkylbrómbenzénových derivátov.

5

Doterajší stav techniky

4-Tioalkylbrómbenzénové deriváty sú užitočnými zlúčeninami, ktoré sa používajú ako medziprodukty v chemickom priemysle. Sú vhodné napríklad na prípravu účinných zlúčenín používaných pri ochrane poľnohospodárskych plodín alebo dokonca pri príprave farmaceuticky účinných zlúčenín alebo ďalších chemických finálnych produktov. Medzinárodný patentový dokument WO 99/58509 napríklad opisuje – v prípade účinných zlúčenín na ochranu rastlín – spôsob prípravy izoxazolin-3-yl-acylbenzénov, v ktorých sa 4-tioalkylbromobenzénové deriváty použijú ako medziprodukty na prípravu účinných zlúčenín na ochranu rastlín. Tieto účinné zlúčeniny (2-alkyl-3-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)acylbenzény) sú opísané v medzinárodnom patentovom dokumente WO 98/31681 ako herbicídne účinné zlúčeniny.

15

Spôsoby podľa doterajšieho stavu techniky na prípravu 4-tioalkylbrómbenzénových derivátov, ako je spôsob opísaný v medzinárodnom patentovom dokumente WO 99/58509, sú technologicky komplikované, predovšetkým vzhľadom na spôsob reakcie a prečistenie alebo spracovanie reakčného roztoku. Tieto spôsoby sú preto len v obmedzenej miere vhodné na priemyselnú prípravu 4-tioalkylbrómbenzénových derivátov v relatívne veľkom rozsahu.

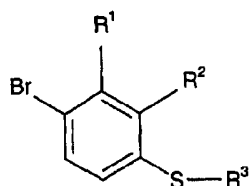
20

Cieľom predloženého vynálezu je poskytnúť alternatívny spôsob prípravy týchto zlúčenín.

Podstata vynálezu

25

Zistili sme, že tento cieľ sa dá dosiahnuť spôsobom prípravy 4-tioalkylbrómbenzénových derivátov všeobecného vzorca (I)



(I),

v ktorom:

30

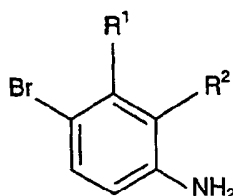
R¹ znamená C₁-C₆-alkylovú skupinu, C₁-C₆-halogénalkylovú skupinu, C₁-C₆-alkoxy skupinu, C₁-C₆-halogénalkoxy skupinu, C₃-C₈-cykloalkylovú skupinu, halogén,

R² predstavuje kyanoskupinu alebo heterocyklickú skupinu,

R³ znamená C₁-C₆-alkylovú skupinu,

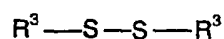
ktorý zahŕňa reakciu zlúčeniny vzorca (II),

35



(II),

v ktorom R¹ a R² majú definované významy, s dialkyldisulfidom vzorca (III)



(III)

40

v prítomnosti nitritu a katalyzátora vo vhodnom rozpúšťadle, kde molárny pomer katalyzátora a zlúčeniny vzorca (II) je od 0,005 : 1 do 0,05 : 1.

Prekvapujúco sa zistilo, že spôsob podľa predloženého vynálezu na prípravu 4-tioalkylbrómbenzénových derivátov má, v porovnaní so spôsobmi podľa doterajšieho stavu techniky, nasledujúce výhody:

5 Je výhodné, že komplikované čistenie reakčného roztoku odfiltrovaním katalyzátora sa môže pri spôsobe podľa predloženého vynálezu obísť. V porovnaní so spôsobmi podľa doterajšieho stavu techniky sa takto pri príprave zlúčenín vzorca (I) dosiahne lepší reakčný čas a tým úspora nákladov. Ďalšiu výhodu pri spracovaní reakčného roztoku predstavuje to, že v priebehu čistenia reakčného roztoku extrakciou sa dosiahne výrazne lepšia separácia fáz pridaním vody k organickej fáze. Separácia fáz sa objavuje rýchlejšie a fázové rozhranie je výrazne lepšie definované, než pri spôsobe podľa doterajšieho stavu techniky. Toto má pravdepodobne za
10 nasledok lepší čas reakcie a úsporu nákladov pri príprave zlúčenín vzorca (I). Výťažok pri spôsobe podľa predloženého vynálezu na prípravu zlúčenín vzorca (I) predstavuje najmenej 50 % alebo 60 %, výhodne najmenej 70 % alebo 80 %, predovšetkým výhodne najmenej 85 %.

Zlúčeniny vzorca (I) sa navyše pripravujú s vyššou čistotou. Toto platí predovšetkým v takom prípade, keď sa pri spôsobe podľa predloženého vynálezu zlúčenina vzorca (II) najskôr nadáva spolu s katalyzátorom
15 vo vhodnom rozpúšťadle a nitrit sa potom pridáva kontinuálne alebo po vsádzkach. Tento variant spôsobu má ďalšie technické výhody. Ďalšie zlepšenie čistoty produktu sa môže ďalej dosiahnuť uskutočnením extrakcie pri ďalšom spracovávaní produktu najskôr s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou, ktorá sa riedi s vodou len na separáciu fáz. Vďaka výslednej vysokej čistote získaného surového produktu je možné znížiť celkový počet ďalších krokov čistenia pri izolácii a spracovaní zlúčenín vzorca (I), pripravených spôsobom podľa predloženého vynálezu. Toto je predovšetkým výhodné pri priemyselnej príprave zlúčenín vzorca (I) vo veľkom rozsahu, pričom tento spôsob je celkovo efektívny a náklady šetriaci.

Zvyšky uvedené v definícii R¹ až R³ majú predovšetkým nasledujúce významy:

25 C₁-C₆-Alkylová skupina znamená alkylovú skupinu s lineárnym alebo rozvetveným reťazcom obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, ako je napríklad metyl, etyl, *n*-propyl, *izopropyl*, *n*-butyl, *izobutyl*, *terc*-butyl, *n*-pentyl alebo *n*-hexyl; pričom výhodnou je C₁-C₄-alkylová skupina, ako je napríklad metyl, etyl, *n*-propyl, *izopropyl*, *n*-butyl, *izobutyl* alebo *terc*-butyl.

C₁-C₆-Halogénalkylová skupina znamená C₁-C₆-alkylovú skupinu s lineárnym alebo rozvetveným reťazcom, ako je uvedené, ktorá je čiastočne alebo úplne substituovaná fluórom, chlórrom, brómom a/alebo jódom, ako je napríklad chlórmetyl, dichlórmetyl, trichlórmetyl, fluórmetyl, difluórmetyl, trifluórmetyl, chlórfluórmetyl, dichlórfluórmetyl, chlór-difluórmetyl, 2-fluóretyl, 2-chlóretyl, 2-brómetyl, 2-jódetyl, 2,2-difluóretyl, 2,2,2-trifluóretyl, 2-chlór-2-fluóretyl, 2-chlór-2,2-difluóretyl, 2,2-dichlór-2-fluóretyl, 2,2,2-trichlóretyl, pentafluóretyl, 2-fluórpropyl, 3-fluórpropyl, 2,2-difluórpropyl, 2,3-difluórpropyl, 2-chlórpropyl, 3-chlórpropyl, 2,3-dichlórpropyl, 2-brómpropyl, 3-brómpropyl, 3,3,3-trifluórpropyl, 3,3,3-trichlórpropyl, 2,2,3,3,3-pentafluórpropyl, heptafluórpropyl, 1-(fluórmetyl)-2-fluóretyl, 1-(chlórmetyl)-2-chlóretyl, 1-(brómmetyl)-2-brómetyl, 4-fluórbutyl, 4-chlórbutyl, 4-brómbutyl, nonafluórbutyl, 5-fluórpentyl, 5-chlór-pentyl, 5-brómpentyl, 5-jódpentyl, undekafluórpentyl, 6-fluórhexyl, 6-chlórhexyl, 6-brómhexyl, 6-jódhexyl a dodekafluórhexyl; výhodná je C₁-C₄-halogénalkylová skupina, ako je chlórmetyl, dichlórmetyl, trichlórmetyl, fluórmetyl, difluórmetyl, trifluórmetyl, chlórfluórmetyl, dichlórfluórmetyl, chlór-difluórmetyl, 2-fluóretyl, 2-chlóretyl, 2-brómetyl, 2-jódetyl, 2,2-difluóretyl, 2,2,2-trifluóretyl, 2-chlór-2-fluóretyl, 2-chlór-2,2-difluóretyl, 2,2-dichlór-2-fluóretyl, 2,2,2-trichlóretyl, pentafluóretyl, 2-fluórpropyl, 3-fluórpropyl, 2,2-difluórpropyl, 2,3-difluórpropyl, 2-chlórpropyl, 3-chlórpropyl, 2,3-dichlórpropyl, 2-brómpropyl, 3-brómpropyl, 3,3,3-trifluórpropyl, 3,3,3-trichlórpropyl, 2,2,3,3,3-pentafluórpropyl, heptafluórpropyl, 1-(fluórmetyl)-2-fluóretyl, 1-(chlórmetyl)-2-chlóretyl, 1-(brómmetyl)-2-brómetyl, 4-fluórbutyl, 4-chlórbutyl, 4-brómbutyl alebo nonafluórbutyl;

C₁-C₆-Alkoxy skupina znamená alkylovú skupinu s lineárnym alebo rozvetveným reťazcom obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, ako je napríklad metoxy, etoxy, *n*-propyloxy, *izopropyloxy*, *n*-butyloxy, *izobutyloxy*, *terc*-butyloxy, *n*-pentyloxy alebo *n*-hexyloxy; pričom výhodná je C₁-C₄-alkoxy skupina, ako je napríklad metoxy, etoxy, *n*-propyloxy, *izopropyloxy*, *n*-butyloxy, *izobutyloxy* alebo *terc*-butyloxy;

C₁-C₆-Halogénalkoxy skupina znamená C₁-C₆-alkoxy skupinu s lineárnym alebo rozvetveným reťazcom obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, ako je uvedené, ktorá je čiastočne alebo úplne substituovaná fluórom, chlórrom, brómom a/alebo jódom, ako je napríklad fluórmetoxy, difluórmetoxy, trifluórmetoxy, chlór-difluórmetoxy, bróm-difluórmetoxy, 2-fluóretoxy, 2-chlóretoxy, 2-brómmetoxy, 2-jódetoxy, 2,2-difluóretoxy, 2,2,2-trifluóretoxy, 2-chlór-2-fluóretoxy, 2-chlór-2,2-difluóretoxy, 2,2-dichlór-2-fluóretoxy, 2,2,2-trichlóretoxy, pentafluóretoxy, 2-fluórpropoxy, 3-fluórpropoxy, 2-chlórpropoxy, 3-chlórpropoxy, 2-brómpropoxy, 3-brómpropoxy, 2,2-difluórpropoxy, 2,3-difluórpropoxy, 2,3-dichlórpropoxy, 3,3,3-trifluórpropoxy, 3,3,3-trichlórpropoxy, 2,2,3,3,3-pentafluórpropoxy, heptafluórpropoxy, 1-(fluórmetyl)-2-fluóretoxy, 1-(chlórmetyl)-2-chlóretoxy, 1-(brómmetyl)-2-brómetoxy, 4-fluórbutoxy, 4-chlórbutoxy, 4-brómbutoxy, nonafluórbutoxy, 5-fluórpentoxy, 5-chlór-pentoxy, 5-brómpentoxy, 5-jódpentoxy, undekafluórpentoxy, 6-fluórhexoxy, 6-chlórhexoxy,

6-brómhexoxy, 6-jódhexoxy alebo dodekafluórhexoxy; pričom výhodná je C₁-C₄-halogénalkoxyskupina, ako je fluórmetoxy, difluórmetoxy, trifluórmetoxy, chlórdifluórmetoxy, brómdifluórmetoxy, 2-fluóretoxy, 2-chlóretoxy, 2-brómnetoxy, 2-jódetoxy, 2,2-difluóretoxy, 2,2,2-trifluóretoxy, 2-chlór-2-fluóretoxy, 2-chlór-2,2-difluóretoxy, 2,2-dichlór-2-fluóretoxy, 2,2,2-trichlóretoxy, pentafluóretoxy, 2-fluórpropoxy, 3-fluórpropoxy, 2-chlórpropoxy, 3-chlórpropoxy, 2-brómpropoxy, 3-brómpropoxy, 2,2-difluórpropoxy, 2,3-difluórpropoxy, 2,3-dichlórpropoxy, 3,3,3-trifluórpropoxy, 3,3,3-trichlórpropoxy, 2,2,3,3-pentafluórpropoxy, heptafluórpropoxy, 1-(fluórmetyl)-2-fluóretoxy, 1-(chlórmetyl)-2-chlóretoxy, 1-(brómmetyl)-2-brómetoxy, 4-fluórbutoxy, 4-chlórbutoxy, 4-brómbutoxy alebo nonafluórbutoxy;

C₃-C₈-Cykloalkylová skupina znamená nesubstituovaný alebo substituovaný cykloalkylový kruh, ktorý obsahuje 3 až 8 atómy uhlíka, ako je napríklad cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl alebo cyklooktyl. Vhodnými substituentmi sú napríklad: C₁-C₆-alkylová skupina, C₁-C₆-alkoxyskupina alebo halogén; pričom výhodná je C₃-C₆-cykloalkylová skupina, ktorá je nesubstituovaná, ako je napríklad cyklopropyl, cyklopentyl alebo cyklohexyl;

Halogénom je fluór, chlór, bróm, predovšetkým chlór alebo bróm.

„Heterocyklický kruh“ je nasýtený, nenasýtený alebo čiastočne nenasýtený heterocyklus obsahujúci 3 až 8 atómov v kruhu a jeden, dva alebo tri atómy kyslíka, síry alebo dusíka. Výhodné sú heterocykly, ktoré obsahujú najmenej jeden atóm kyslíka a/alebo jeden atóm dusíka. Výhodné sú ďalej heterocykly, ktoré majú 5 alebo 6 atómov v kruhu. Heterocyklický kruh môže byť pripojený k fenylovému kruhu v ktoromkoľvek mieste na heterocyklickom kruhu, napríklad prostredníctvom atómu dusíka heterocyklického kruhu alebo prostredníctvom atómu uhlíka kruhu. Heterocykly sú nesubstituované alebo mono-, di- alebo trisubstituované. Vhodnými substituentmi sú zvyšky, ktoré sú chemicky inertné pri zvolených reakčných podmienkach, ako je napríklad C₁-C₆-alkylová skupina, C₁-C₆-alkoxyskupina alebo halogén. Heterocyklickými kruhmi, ktoré sú vhodné na účely podľa predloženého vynálezu, sú napríklad nasledujúce heterocykly: pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, izoxazolyl, tiazolyl, tiadiazolyl, piperidinylyl, morfolinylyl, oxazinylyl, izoxazolinyl, izoxazolidinylyl a podobne. Výhodné sú nasledujúce heterocykly: izoxazolyl, izoxazolinyl alebo izoxazolidinylyl, predovšetkým 4,5-dihydroizoxazol-3-yl alebo 4,5-dihydroizoxazol-5-yl.

Spôsob podľa predloženého vynálezu je predovšetkým vhodný na prípravu zlúčenín vzorca (I), kde významy substituentov sú nasledujúce:

R¹ C₁-C₆-alkylová skupina, C₁-C₆-alkoxyskupina, C₃-C₈-cykloalkylová skupina, halogén;

R² kyanoskupina alebo heterocyklický zvyšok;

R³ C₁-C₆-alkylová skupina.

Spôsob podľa predloženého vynálezu je predovšetkým vhodný na prípravu zlúčenín vzorca (I), kde substituent R³ predstavuje C₁-C₄-alkylovú skupinu, výhodne C₁-C₂-alkylovú skupinu, predovšetkým výhodne metyl.

Spôsob podľa predloženého vynálezu je predovšetkým vhodný na prípravu nasledujúcich zlúčenín vzorca (I):

4-metyltio-3-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)-2-metylbrómbenzén

4-metyltio-3-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)-2-etylbrómbenzén

4-metyltio-3-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)-2-metoxylbrómbenzén

4-metyltio-3-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)-2-etoxylbrómbenzén

4-metyltio-3-(3-metyl-4,5-dihydroizoxazol-5-yl)-2-metylbrómbenzén

4-metyltio-3-(3-metyl-4,5-dihydroizoxazol-5-yl)-2-etylbrómbenzén

4-metyltio-3-(3-metyl-4,5-dihydroizoxazol-5-yl)-2-metoxylbrómbenzén

4-metyltio-3-(3-metyl-4,5-dihydroizoxazol-5-yl)-2-etoxylbrómbenzén

4-metyltio-3-(izoxazol-3-yl)-2-metylbrómbenzén

4-metyltio-3-(izoxazol-3-yl)-2-etylbrómbenzén

4-metyltio-3-(izoxazol-3-yl)-2-metoxylbrómbenzén

4-metyltio-3-(izoxazol-3-yl)-2-etoxylbrómbenzén

4-metyltio-3-(5-metylizoxazol-3-yl)-2-metylbrómbenzén

4-metyltio-3-(5-metylizoxazol-3-yl)-2-etylbrómbenzén

4-metyltio-3-(5-metylizoxazol-3-yl)-2-metoxylbrómbenzén

4-metyltio-3-(5-metylizoxazol-3-yl)-2-etoxylbrómbenzén

4-metyltio-3-kyanbrómbenzén

4-metyltio-3-kyan-2-metylbrómbenzén

Reakcia zlúčenín vzorca (II) so zlúčeninami vzorca (III) sa uskutočňuje napríklad s použitím nasledujúcich krokov:

Zlúčenina vzorca (II), prípadne spolu s disulfidom vzorca (III), a katalyzátor, sa na začiatku nadávkujú ako roztok alebo suspenzia vo vhodnom rozpúšťadle alebo v zmesi rozpúšťadiel, a potom sa po vsádzkach alebo kontinuálne pridáva nitrit. Vo výhodnom uskutočnení sa na začiatku nadávkuje zlúčenina vzorca (II) a disulfid, ktorý sa súčasne použije ako rozpúšťadlo. Po ukončení reakcie sa reakčný roztok spracuje, za od-

stránenia katalyzátora. Odstránenie katalyzátora sa výhodne uskutočňuje extrakciou s anorganickými kyselinami, napríklad s kyselinou chlorovodíkovou alebo kyselinou sírovou.

Predovšetkým vhodnými katalyzátormi sú prášková meď a anorganické alebo organické jednomocné alebo dvojmocné soli medi, ako sú napríklad chloridy medi, bromidy medi alebo sírany medi. Výhodné je použitie práškovej medi.

Vhodnými nitritmi sú organické C₁-C₆-alkylnitrity, ako je napríklad *n*-butylnitrit, (izo)amylnitrit alebo *tert*-butylnitrit, alebo C₁-C₆-alkyldinitrity, ako je napríklad etylénglykoldinitrit, alebo dusitan soli zo skupiny alkalických kovov alebo kovov alkalických zemín, ako je napríklad dusitan sodný alebo dusitan draselný.

Výhodné sú organické C₁-C₆-alkylnitrity alebo dusitan soli zo skupiny alkalických kovov alebo kovov alkalických zemín. V špecifickom uskutočnení sa ako nitrit použije C₁-C₆-alkylnitrit, napríklad *n*-butylnitrit, (izo)amylnitrit alebo *tert*-butylnitrit. V ďalšom výhodnom uskutočnení sa ako nitrit použije dusitan alkalického kovu, napríklad dusitan sodný.

Reakcia zlúčenín vzorca (II) s disulfidmi vzorca (III) v prítomnosti nitritov sa uskutočňuje vo vhodných inertných rozpúšťadiel alebo v zmesi rozpúšťadiel, ako je dimetyldisulfid, estery kyseliny octovej, ako je napríklad etylacetát; aromatické zlúčeniny, ako je napríklad benzén, toluén, chlórbenzén alebo nitrobenzén; halogénované alkány, ako je napríklad metylénchlorid alebo 1,2-dichlóretán. Predovšetkým výhodným je dimetyldisulfid.

Reakcia sa uskutočňuje pri teplotách od laboratórnej teploty po teplotu varu rozpúšťadla, predovšetkým od 30 do 100 °C, výhodne pri teplote od 50 do 80 °C, predovšetkým výhodne od 55 do 75 °C.

Vo výhodnom uskutočnení sa ako katalyzátor použije elementárna meď. V takomto prípade sa meď výhodne odstráni z roztoku pridaním anorganických alebo organických kyselín, napríklad kyseliny chlorovodíkovej alebo kyseliny sírovej. Po zreagovaní zlúčeniny vzorca (II) s dialkyldisulfidom vzorca (III) sa pridá požadované kyseliny a zmes sa mieša až pokiaľ sa katalyzátor nerozpuští. Takýmto spôsobom sa môže obísť komplikované odstraňovanie katalyzátora z reakčného roztoku filtráciou.

Reakčná doba pre reakciu zlúčenín vzorca (II) s disulfidmi vzorca (III) predstavuje 1 až 12 hodín, výhodne 2 až 8 hodín.

Po odstránení katalyzátora sa produkt môže izolovať odstránením rozpúšťadla a zložiek s nízkou teplotou varu oddestilovaním alebo zahustením pri zníženom tlaku. Výhodné je úplné odstránenie rozpúšťadiel oddestilovaním. Potom je možné použiť surový produkt vo forme taveniny v ďalšom kroku pri ďalšej reakcii na prípravu účinných zlúčenín alebo príslušných medziproduktov alebo prečistiť produkt vhodným spôsobom.

Vo výhodnom uskutočnení sú reakčnými činidlami, použitými pri reakcii zlúčenín vzorca (II) s dialkyldisulfidmi dusitan alkalických kovov alebo dusitan kovov alkalických zemín, v prítomnosti minerálnych kyselín. V takomto prípade sa zlúčenina vzorca (II) najskôr nadávkuje spolu s disulfidom vzorca (III), katalyzátorom a, prípadne, s rozpúšťadlom, a zmes sa mieša počas 15 minút až štyroch hodín, výhodne od 15 minút do dvoch hodín. Predovšetkým výhodným je variant, kde disulfid vzorca (III) súčasne slúži ako rozpúšťadlo a nie je potrebné použiť žiadne ďalšie rozpúšťadlá. Vodný roztok dusitanu sa potom pridá pri teplote 20 °C až 80 °C, výhodne pri teplote 40 °C až 60 °C. Výhodné je, ak sa použijú roztoky dusitanu sodného alebo dusitanu draselného. Potom sa pri teplote 20 °C až 80 °C, výhodne pri teplote 50 °C až 75 °C pridá minerálna kyselina, výhodne koncentrovaná kyselina chlorovodíková alebo kyselina sírová. Reakčná doba predstavuje 1 až 12 hodín, výhodne 2 až 8 hodín. Spracovanie sa uskutočňuje napríklad extrakciou s koncentrovanými alebo zriedenými minerálnymi kyselinami, ako je kyselina chlorovodíková alebo kyselina sírová, výhodne koncentrovaná kyselina chlorovodíková.

V ďalšom výhodnom uskutočnení sa ako reakčné činidlo pri reakcii zlúčenín vzorca (II) s dialkyldisulfidmi použijú organické C₁-C₆-alkylnitrity, napríklad *n*-butylnitrit, (izo)amylnitrit alebo *tert*-butylnitrit. V takomto prípade sa zlúčenina vzorca (II) najskôr nadávkuje spolu s disulfidom vzorca (III), katalyzátorom, a prípadne s rozpúšťadlom, a zmes sa mieša počas až štyroch hodín, výhodne počas až dvoch hodín. Predovšetkým výhodným je variant, kde disulfid vzorca (III) súčasne slúži ako rozpúšťadlo a nie je potrebné použiť žiadne ďalšie rozpúšťadlá. C₁-C₆-Alkylnitrit, a prípadne rozpúšťadlo, napríklad disulfid vzorca (III), sa potom pridá pri teplote 20 °C až 80 °C, výhodne pri teplote 40 °C až 70 °C, predovšetkým výhodne pri teplote 55 °C až 70 °C. Výhodné je, ak sa pridá C₁-C₆-alkylnitrit bez rozpúšťadla. Reakčná doba predstavuje 0,5 až 12 hodín, výhodne 1 až 8 hodín, predovšetkým výhodne 1 až 6 hodín. Reakčná zmes sa potom ochladí na laboratórnu teplotu. Spracovanie sa uskutočňuje napríklad extrakciou s koncentrovanými alebo zriedenými minerálnymi kyselinami, ako je kyselina chlorovodíková alebo kyselina sírová, výhodne koncentrovaná kyselina chlorovodíková.

Ďalšie prečistenie surového produktu sa uskutočňuje buď premytím získaného zvyšku alebo kryštalizáciou. Na premytie sú vhodné napríklad voda alebo s vodou miešateľné rozpúšťadlá alebo roztoky hydroxidov, ako je hydroxid sodný. Na rekryštalizáciu sú vhodné napríklad toluén alebo benzén.

V zásade sa výsledný surový produkt môže tiež použiť bez ďalšieho prečistenia reakčného roztoku v nasledujúcom kroku pri ďalšej konverzii pri príprave účinných zlúčenín. V takomto prípade sa reakčný roztok, ktorý obsahuje zlúčeniny vzorca (I), môže zriediť sa ďalšími rozpúšťadlami a takto sa použiť ako surový roz-

tok v nasledujúcom kroku spôsobu podľa predloženého vynálezu. Alternatívne sa reakčný roztok môže tiež zahustiť a výsledný zvyšok sa môže preniesť priamo alebo ako tavenina do nasledujúceho kroku spôsobu podľa predloženého vynálezu.

5 Vo výhodnom uskutočnení spôsobu podľa predloženého vynálezu sa zlúčenina vzorca (II) a nitrit použijú v molárnom pomere 1 : 0,8 až 1 : 1,5. Nitrit sa výhodne použije v približne ekvimolárnych množstvách alebo v miernom nadbytku (až do približne 5 molárnych percent).

Vo výhodnom uskutočnení spôsobu podľa predloženého vynálezu sa dialkyldisulfid vzorca (III) použije v nadbytku vzhľadom na zlúčeninu vzorca (II). Predovšetkým výhodne sa dialkyldisulfid vzorca (II) použije ako rozpúšťadlo.

10 V spôsobe podľa predloženého vynálezu sa katalyzátor a zlúčenina vzorca (II) použijú v molárnom pomere od 0,005 : 1 do 0,05 : 1, predovšetkým výhodne od 0,01 : 1 do 0,02 : 1.

Zlúčeniny vzorca (II), ktoré sa používajú ako východiskové materiály sú známe z literatúry a/alebo sú komerčne dostupné. Môžu sa tiež pripraviť s použitím bežne známych postupov, ako je podrobnejšie opísané napríklad v medzinárodných patentových dokumentoch WO 98/31681 alebo WO 99/58509.

15 Predložený vynález je detailnejšie znázornený v nižšie opísaných príkladoch uskutočnenia vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

20 Príklad 1

3-(3-Bróm-2-metyl-6-metyltiofenyl)-4,5-dihydroizoxazol

Predložilo sa 114,7 g (0,45 mol) 4-bróm-2-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)-3-metylanilínu, 857 mg práškovej medi a 1000 ml dimetyldisulfidu. V priebehu jednej hodiny sa nadávkovalo 49,2 g *n*-butylnitrit pri teplote 58 až 65 °C a zmes sa miešala až do ukončenia reakcie (približne 1 až 3 hodiny). Pri teplote 20 až 25 °C sa pridalo 130 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a zmes sa miešala počas 20 až 30 minút. Pridalo sa 130 ml vody a fáza sa potom oddelila. Premytie sa opakovalo dvakrát. Organická fáza sa zahustila, pričom sa získalo 114,4 g produktu (výťažok: 89 %).

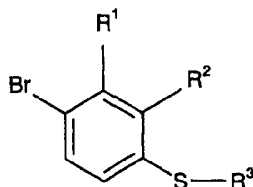
30 Príklad 2

3-(3-Bróm-2-metyl-6-metyltiofenyl)-4,5-dihydroizoxazol

Najskôr sa predložilo 10 g (35,3 mmol) 4-bróm-2-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)-3-metylanilínu, 67,3 mg práškovej medi a 58,5 ml dimetyldisulfidu a zmes sa miešala počas jednej hodiny. Pri teplote 50 °C sa pridalo 9,05 g 40,4 %-ného vodného roztoku dusitanu sodného. Pri teplote 63 až 65 °C sa potom nadávkovalo 6,96 g 25 %-nej kyseliny sírovej a zmes sa miešala pri teplote 65 °C počas troch hodín. Pri teplote 20 až 25 °C sa pridalo 15 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a zmes sa miešala počas jednej hodiny. Pridalo sa 15 ml vody a potom sa fázy oddelili. Premytie sa opakovalo dvakrát. Organická fáza sa zahustila, pričom sa získalo 6,7 g hnedej pevnej látky (výťažok: 58 %).

40 PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob prípravy 4-tioalkylbrómbenzénových derivátov všeobecného vzorca (I)



(I),

v ktorom:

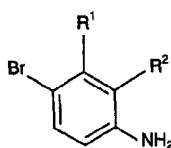
45 R¹ znamená C₁-C₆-alkylovú skupinu, C₁-C₆-halogénalkylovú skupinu, C₁-C₆-alkoxyskupinu, C₁-C₆-halogénalkoxyskupinu, C₃-C₈-cykloalkylovú skupinu, halogén,

R² predstavuje kyanoskupinu alebo heterocyklickú skupinu,

R³ znamená C₁-C₆-alkylovú skupinu,

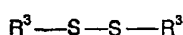
v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahrnuje reakciu zlúčeniny vzorca (II),

50



(II),

v ktorom R¹ a R² majú definované významy, s dialkyldisulfidom vzorca (III)



(III)

v prítomnosti nitritu a katalyzátora vo vhodnom rozpúšťadle, kde molárny pomer katalyzátora a zlúčeniny vzorca (II) je od 0,005 : 1 do 0,05 : 1.

2. Spôsob podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že použitým katalyzátorom je prášková meď.

3. Spôsob podľa nároku 2, vyznačujúci sa tým, že prášková meď sa odstráni z reakčného roztoku pridaním kyseliny.

4. Spôsob podľa niektorého z nárokov 1 až 3, vyznačujúci sa tým, že použitým rozpúšťadlom je dialkyldisulfid vzorca (III).

5. Spôsob podľa niektorého z nárokov 1 až 4, vyznačujúci sa tým, že reakcia sa uskutočňuje pri teplotách od 30 °C do 100 °C.

6. Spôsob podľa niektorého z nárokov 1 až 5, vyznačujúci sa tým, že reakcia sa uskutočňuje v prítomnosti dusitanu sodného a kyseliny sírovej.

7. Spôsob podľa niektorého z nárokov 1 až 5, vyznačujúci sa tým, že reakcia sa uskutočňuje v prítomnosti C₁-C₆-alkylnitritu.

8. Spôsob podľa niektorého z nárokov 1 až 7, vyznačujúci sa tým, že R¹ znamená C₁-C₆-alkylovú skupinu.

9. Spôsob podľa nároku 8, vyznačujúci sa tým, že R¹ znamená metyl alebo etyl.

10. Spôsob podľa niektorého z nárokov 1 až 9, vyznačujúci sa tým, že R² znamená heterocyklický kruh.

11. Spôsob podľa nároku 10, vyznačujúci sa tým, že R² znamená izoxazolový, izoxazolínový alebo izoxazolidínový kruh.

12. Spôsob podľa niektorého z nárokov 1 až 11, na prípravu nasledujúcich zlúčenín:

4-metyltio-3-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)-2-metylbrómbenzén

4-metyltio-3-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)-2-etylbrómbenzén

4-metyltio-3-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)-2-metoxybrómbenzén

4-metyltio-3-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)-2-etoxybrómbenzén

4-metyltio-3-(3-metyl-4,5-dihydroizoxazol-5-yl)-2-metylbrómbenzén

4-metyltio-3-(3-metyl-4,5-dihydroizoxazol-5-yl)-2-etylbrómbenzén

4-metyltio-3-(3-metyl-4,5-dihydroizoxazol-5-yl)-2-metoxybrómbenzén

4-metyltio-3-(3-metyl-4,5-dihydroizoxazol-5-yl)-2-etoxybrómbenzén

4-metyltio-3-(izoxazol-3-yl)-2-metylbrómbenzén

4-metyltio-3-(izoxazol-3-yl)-2-etylbrómbenzén

4-metyltio-3-(izoxazol-3-yl)-2-metoxybrómbenzén

4-metyltio-3-(izoxazol-3-yl)-2-etoxybrómbenzén

4-metyltio-3-(5-metylizoxazol-3-yl)-2-metylbrómbenzén

4-metyltio-3-(5-metylizoxazol-3-yl)-2-etylbrómbenzén

4-metyltio-3-(5-metylizoxazol-3-yl)-2-metoxybrómbenzén

4-metyltio-3-(5-metylizoxazol-3-yl)-2-etoxybrómbenzén

4-metyltio-3-kyanbrómbenzén

4-metyltio-3-kyan-2-metylbrómbenzén.

13. Spôsob podľa nároku 12, na prípravu 4-metyltio-3-(4,5-dihydroizoxazol-3-yl)-2-metylbrómbenzénu.