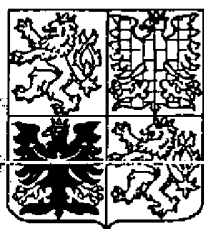


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 5753-89.T

(13) A3

5(51)

C 07 D 239/42

A 01 N 43/54

(22) 27.09.88

(32) 28.09.87, 11.04.88

(31) 87/3750, 88/1333

(33) CH, CH

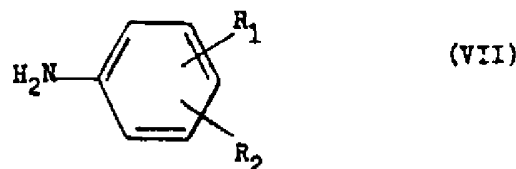
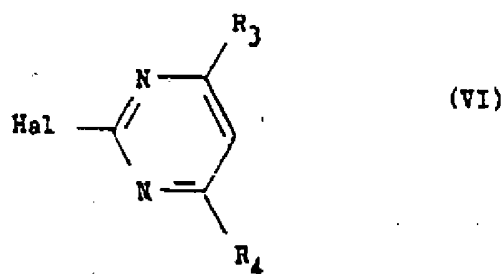
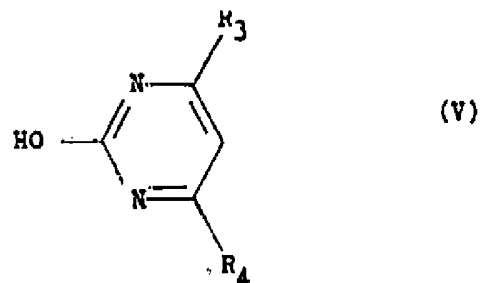
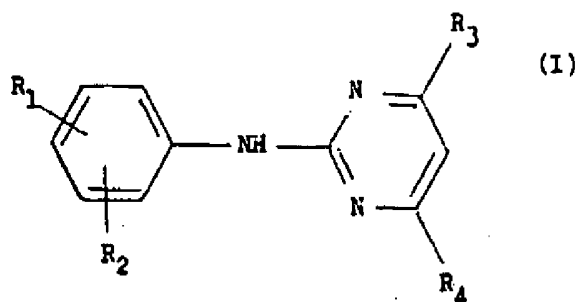
(40) 16.11.94

(71) CIBA-GEIGY AG, Basilej, CH;

(72) Hubele Adolf dr., Magden, CH;

(54) Způsob výroby nových derivátů
2-anilinpymidinu

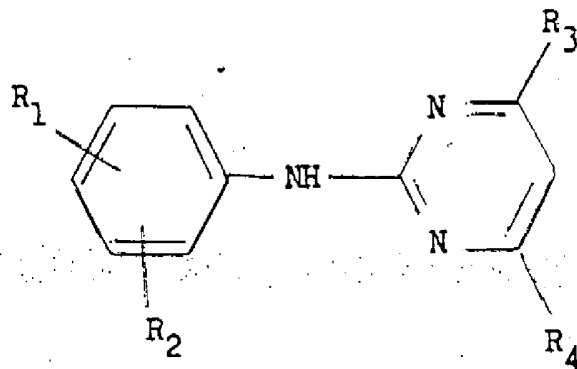
(57) Sloučeniny vzorce I, ve kterém R_1 a R_2 znamenají vodík, halogen, C_{1-3} -alkyl, halogen- C_{1-2} -alkyl, C_{1-3} -alkoxy nebo halogen- C_{1-3} -alkoxy, R_3 znamená vodík, C_{1-4} -alkyl nebo halogenem nebo hydro skupinou substituovaný C_{1-4} -alkyl, cyklopropyl, který je popřípadě až třikrát substituován methylem, R_4 znamená C_{3-6} -cykloalkyl, který je popřípadě až třikrát substituován methylenem nebo/a halogenem, jakož i jejich adiční soli s kyselinami a jejich komplexy se solemi kovů se připravují tím, že se nechá reagovat močovina s diketonem obecného vzorce $R_3-C(O)-CH_2-C(O)-R_4$, v přítomnosti kyseliny v interním rozpouštědle při teplotách od 20 do 140 °C, za cyklizace na derivátu pyrimidinu vzorce V, hydroxylová skupina v získané sloučenině vzorce V se vymění působením $POHal_3$, popřípadě za přítomnosti rozpouštědla při teplotách od 50 do 110 °C atomem halogenu za vzniku sloučeniny vzorce VI, která se nechá dále reagovat s derivátem anilinu vzorce VII buď v přítomnosti akceptoru protonů a popřípadě za přítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti kyseliny v interním rozpouštědle, vždy při teplotách od 60 do 120 °C, načež se získané sloučeniny vzorce I popřípadě převedou na adiční soli s kyselinami nebo komplexy se solemi kovů. Vyráběné sloučeniny se používají jako účinné složky prostředků k potírání škůdců, především hmyzu a hub.



Předložený vynález se týká způsobu výroby nových

derivátů 2-anilinopyrimidinu dále uvedeného obecného vzorce I. Tyto nové sloučeniny mají fungicidní a insekticidní účinky a mohou se používat jako účinné složky 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

R₁ a R₂ znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku;

R₃ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atomem halogenu nebo hydroxysku-

pinou substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4

atomy uhlíku, cyklopropylovou skupinu nebo methylovou skupinou až třikrát substituovanou cyklopropylovou skupinu;

R_4 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;

a zahrnují rovněž své adiční soli s kyselinami, jakož i komplexy se solemi kovů.

Alkylovou skupinou samotnou nebo jako součástí jiného substituentu, jako halogenalkylové skupiny, alkoxy skupiny nebo halogenalkoxy skupiny, se vždy podle počtu uvedených atomů uhlíku rozumí například methylová 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 a halogenalkoxy skupina označuje jedenkrát halogenované až perhalogenované skupiny, jako ^{je} například CHCl_2 , CH_2F , CCl_3 , CH_2Cl , CHF_2 , CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, C_2Cl_5 , CHBr , CHBrCl atd., výhodně CF_3 .

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 O 224 339 a NDR-patentovém spisu č. 151 404 popisují sloučeniny, které mají N-2-pyrimidinylovou 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 vyráběné postupem podle vynálezu se charakteristickým způsobem liší od známých sloučenin zavedením alespoň jedné cykloalkylové skupiny a dalšího substituentu do struktury anilinopyrimidinu, čímž se 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 cennými mikrobicidními vlastnostmi. Tak se dají používat v zemědělství nebo v příbuzných oborech preventivně nebo kurativně k boji proti mikroorganismům 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.

Vynález se týká způsobu výroby jak volných sloučenin vzorce I, tak i jejich adičních solí s anorganickými a organickými kyselinami, jakož i jejich komplexů se solemi kovů.

Solemi vyráběnými postupem podle vynálezu jsou zejména adiční soli s nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami, například s halogenovodíkovými kyselinami, například s chlorovodíkovou kyselinou, bromovodíkovou kyselinou nebo jodovodíkovou kyselinou, sírovou kyselinou, fosforečnou kyselinou, fosforitou kyselinou, dusičnou kyselinou, nebo s organickými kyselinami, jako s octovou kyselinou, trifluoroctovou kyselinou, trichloroctovou kyselinou, propionovou kyselinou, glykolovou kyselinou, thiokyanatou kyselinou, mléčnou kyselinou, jantarovou kyselinou, citronovou kyselinou, benzoovou kyselinou, skořicovou kyselinou, šťavelovou kyselinou, mravenčí kyselinou, benzensulfonovou kyselinou, p-toluensulfonovou kyselinou, methansulfonovou kyselinou, salicylovou kyselinou, p-aminosalicylovou kyselinou, 2-fenoxybenzoovou kyselinou, 2-acetoxybenzoovou kyselinou nebo 1,2-naftalendisulfonovou kyselinou.

Komplexy sloučenin obecného vzorce I se solemi kovů sestávají ze základní organické molekuly a anorganické nebo organické soli kovu, jako například halogenidů, nitrátů,

sulfátů, fosfátů, acetatů, trifluoracetátů, trichloracetátů, propionátů, tartrátů, sulfonátů, salicylátů, benzoátů atd. prvků druhé hlavní skupiny periodického systému prvků, jako vápníku a hořčíku a třetí a čtvrté hlavní skupiny periodického systému prvků, jako je hliník, cín nebo olovo, jakož i první až osmé vedlejší skupiny periodického systému prvků, jako je chrom, mangan, železo, kobalt, nikl, měď, zinek atd. Výhodné jsou prvky vedlejších skupin čtvrté periody. Kovy se přitom mohou vyskytovat v různých mocenstvích, která jim přísluší. Komplexy s kovy mohou obsahovat jedno nebo několik jader, to znamená, že mohou jako ligandy obsahovat jednu nebo několik organických částí molekul.

Postupem podle vynálezu se připravují především ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_1 a R_2 znamenají atomy vodíku.

Zvláštní skupinu představují následující sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R_1 a R_2 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku;

R_3 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atomem halogenu nebo hydroxy-

pinou substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 4

atomy uhlíku, a

R₄

znamená cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo methylovou skupinou nebo atomem halogenu substituovanou cykloalkylovou skupinou se 3 až 6 atomy uhlíku.

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

skupina Ia:

sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R₁ a R₂

znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, halogenmethylovou skupinu, methoxyskupinu, ethoxyskupinu nebo halogenmethoxy-
skupinu,

R₃

znamená atom vodíku, 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

R₄

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 laa).

Skupina lb:

sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R_1 a R_2 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, atom chloru, atom bromu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, methoxyskupinu, ethoxyskupinu nebo difluormethoxyskupinu;

R_3 znamená atom vodíku, 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 lbb).

Skupina 1c:

sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R_1 a R_2 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, atom chlo-
ru, methylovou skupinu, methoxyskupinu, ethoxysku-
pinu nebo trifluormethylovou skupinu;

R_3 znamená atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou
skupinu nebo trifluormethylovou skupinu a

R_4 znamená cyklopropylovou skupinu nebo methylovou
skupinou nebo atomem chloru substituovanou cyklo-
propylovou skupinu.

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 a R_3 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo methy-
lovou skupinu a~~

R_4 znamená cyklopropylovou skupinu nebo methylovou
skupinou substituovanou cyklopropylovou skupinu.

Skupina 2a:

sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R_1 a R_2 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, halogenmethylovou skupinu, alkoxykupinu s 1 až 2 atomy uhlíku nebo halogenalkoxykupinu s 1 až 2 atomy uhlíku;

R_3 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; atomem halogenu nebo hydroxykupinou substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku; cyklopropylovou skupinu nebo methylovou skupinou \longleftrightarrow až třikrát \leftarrow
 \rightarrow substituovanou cyklopropylovou skupinu;

R_4 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 4 atomy uhlíku.

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

Skupina 2b:

sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R_1 a R_2 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, methylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, methoxykupinu nebo difluormethoxykupinu;-

R_3 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, atomem halogenu nebo hydroxyskupinou substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 2 atomy uhlíku; cyklopropylovou skupinu nebo methylovou skupinou až třikrát substituovanou cyklopropylovou skupinu;

R_4 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 4 atomy uhlíku.

Ze shora uvedených sloučenin představují zvláště výhodnou skupinu ty sloučeniny, ve kterých $R_1 = R_2 =$ 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, methylovou skupinu, trifluor-methylovou skupinu, methoxyskupinu nebo difluor-methoxyskupinu,

R_3 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku; atomem halogenu nebo hydroxyskupinou substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 2 atomy uhlíku; cyklopropylovou skupinu nebo methylovou skupinou až třikrát substituovanou cyklopropylovou skupinu;

R_4 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 4 atomy uhlíku.

Ze shora uvedených sloučenin představují zvláště výhodnou skupinu ty sloučeniny, ve kterých $R_1 = R_2 =$ 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 nebo methylovou skupinou substituovanou 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),

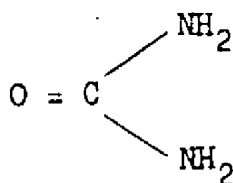
2-fenylamino-4-fluormethyl-6-(2-chlorcyklopropyl)pyrimidin
(sloučenina č. 1.94),

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

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

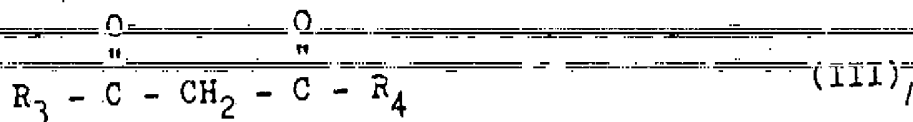
2-(p-fluorfenylamino)-4-methyl-6-cyklopropylpyrimidin
(sloučenina č. 1.33).

Předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, jakož i jejich adičních solí s kyselinami a jejich komplexů se solemi kovů, který spočívá v tom, že se ve vícestupňovém postupu nechá reagovat močovina vzorce IV



(IV)

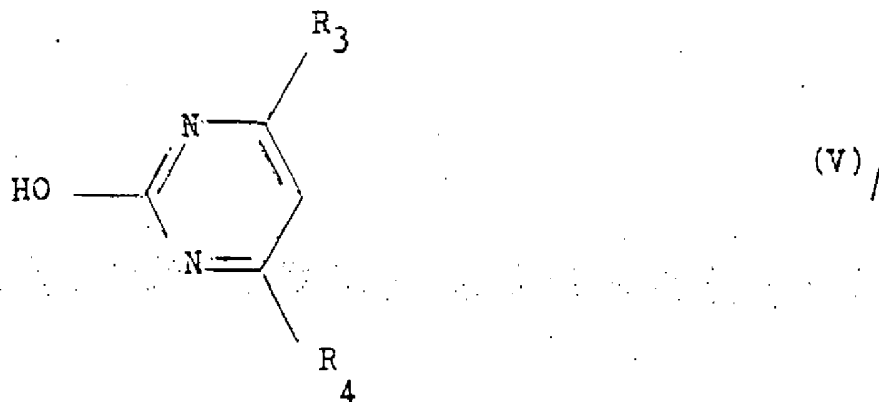
s diketonem obecného vzorce III



ve kterém

R_3 a R_4 mají význam uvedený pod vzorcem I,

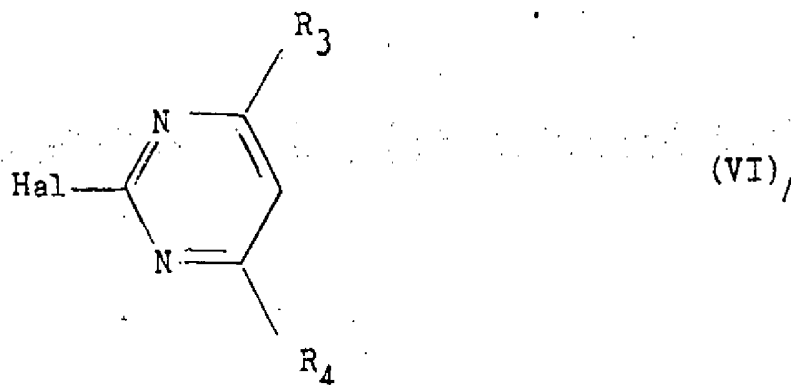
v přítomnosti kyseliny v inertním rozpouštědle při teplotách od 20 °C do 140 °C, výhodně při teplotách od 20 °C do 40 °C, za cyklizace na derivát pyrimidinu obecného vzorce V



ve kterém

R_3 a R_4 mají význam uvedený pod vzorcem I (stupeň 1) a

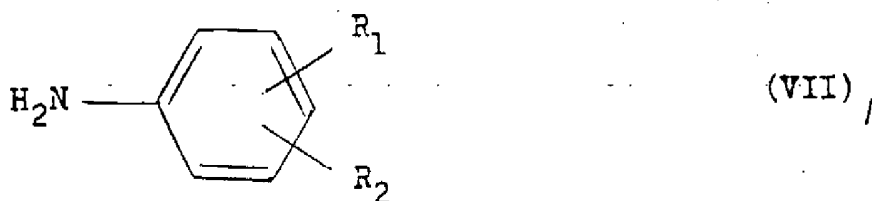
hydroxylová skupina v získané sloučenině obecného vzorce V se dále vymění působením oxyhalogenidu fosforečného POHal_3 za přítomnosti nebo bez přítomnosti rozpouštědla při teplotách od 50 °C do 110 °C, výhodně při teplotě varu oxyhalogenidu fosforečného POHal_3 pod zpětným chladičem, atomem halogenu za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI



ve kterém

Hal znamená atom halogenu, zejména atom chloru nebo atom bromu, a

R_3 a R_4 mají význam uvedený pod vzorcem I (stupeň 2), a získaná sloučenina obecného vzorce VI se nechá dále reagovat s derivátem anilinu obecného vzorce VII



ve kterém

R_1 a R_2 mají význam uvedený pod vzorcem I,

vždy podle reakčních podmínek buď

a) v přítomnosti akceptoru protonů, jako nadbytku derivátu anilinu vzorce VII nebo anorganické báze, popřípadě za přítomnosti rozpouštědla, nebo

~~b) v přítomnosti kyseliny v inertním rozpouštědle,~~
vždy při teplotách od 60 °C do 120 °C, výhodně při teplotách od 80 °C do 100 °C (stupeň 3), načež se získané sloučeniny vzorce I popřípadě převedou na adiční soli s kyselinami nebo na komplexy se solemi kovů.

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, triethylen-diamin, pyridin.

Jako rozpouštědla se mohou při postupu podle vynálezu používat například následující rozpouštědla:

halogenované uhlovodíky, zejména chlorované uhlovodíky, jako tetrachlorethylen, tetrachlorethan, dichlorpropan,

methylenchlorid, dichlorubtan, chloroform, chlornaftalen, tetrachlormethan, trichlormethan, 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, cyklohexylmethylether, 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 acetové 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 je shora popsáný

postup podle vynálezu byly již dříve publikovány v odborné literatuře:

stupeň 1:

O. Stark, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 42, 699 (1909);
J. Hale, J. Am. Chem. Soc. 36, 104 (1914); G. M. Kosolapoff,
J. Org. Chem. 26, 1895 (1961);

stupeň 2:

St. Angerstein, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 34, 3956 (1901);
G. M. Kosolapoff, J. Org. Chem. 26, 1895 (1961);

stupeň 3:

M. P. V. Boarland a J. F. W. McOmie, J. Chem. Soc. 1951,
1218; T. Matsukawa a K. Shirakuwa, J. Pharm. Soc. Japan
71, 933 (1951); Chem. Abstr. 46, 4549 (1952).

Sloučeniny obecného vzorce VI, které se používají jako meziprodukty při postupu podle vynálezu, jsou novými sloučeninami.

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 vlast-

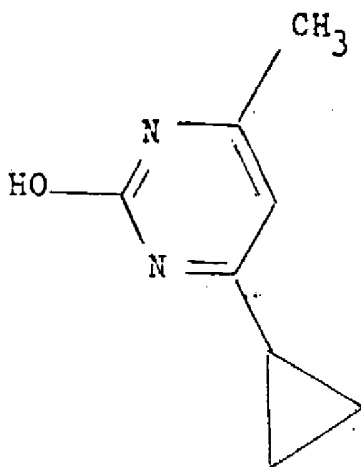
nosti a používají se k ochraně četných kulturních rostlin. Pomocí účinných látek vzorce I se mohou potlačovat nebo ničit škůdci vyskytující se na rostlinách nebo na částech rostlin (plodech, květech, listech, stoncích, hlízách, kořenech) různých užitkových rostlin, přičemž zůstávají chráněny i později 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 z třídy Ascomycetes (například *Venturia*, *Erysiphe*, *Podospaera*, *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.

Následující příklady blíže ilustrují postup podle vynálezu. Jeho rozsah však v žádném směru neomezují.

P ř í k l a d 1

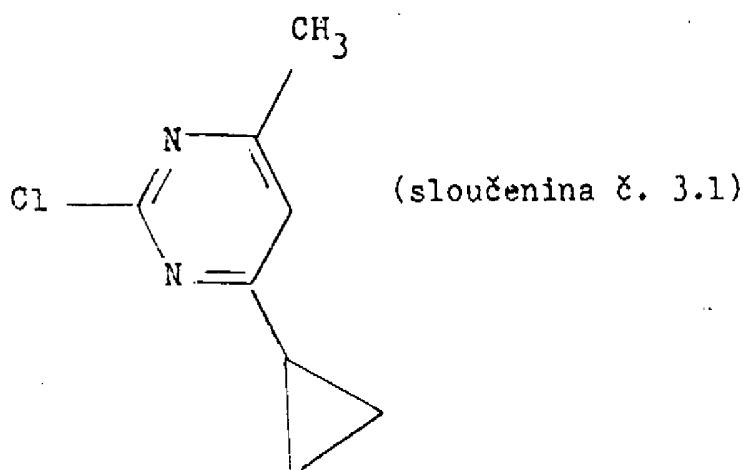
Výroba 2-hydroxy-4-methyl-6-cyklopropylpyrimidinu



K 6 g (100 mmol) močoviny a 12,6 g (100 mmol) 1-cyklopropyl-1,3-butandionu ve 35 ml ethanolu se při teplotě místnosti přidá 15 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny. Po desetidenním stání při teplotě místnosti se reakční směs zahustí na rotační odparce při teplotě lázně nejvýše 45 °C. Zbytek se rozpustí ve 20 ml ethanolu, přičemž po krátké době dojde k vyloučení hydrochloridu reakčního produktu. Za míchání se přidá 20 ml diethyletheru, vyloučené bílé krystaly se odfiltrují, promyjí se směsí ethanolu a diethyletheru a vysuší se. Zahuštěním filtrátu a překrystalováním ze směsi ethanolu a diethyletheru v poměru 1:2 se získá další podíl hydrochloridu. Bílé krystaly tají při teplotě nad 230 °C. Výtěžek: 12,6 g hydrochloridu (67,5 mmol, tj. 67,5 % teorie).

Příklad 2

Výroba 2-chlor-4-methyl-6-cyklopropylpyrimidinu



52,8 g (0,24 mol) 2-hydroxy-4-methyl-6-cyklopropylpyrimidin-hydrochloridu se za míchání při teplotě místnosti vnese do směsi 100 ml (1,1 mol) oxychloridu fosforečného a 117 g (0,79 mol) diethylanilinu, přičemž teplota reakční směsi vystoupí na 63 °C. Po dvouhodinovém zahřívání na teplotu 110 °C se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a reakční směs se za míchání vylije na směs ledové vody a methylenchloridu. Organická fáze se oddělí a promyje se nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného do neutrální reakce. Po odpaření rozpouštědla se získá 116,4 g oleje, který sestává z reakčního produktu a diethylanilinu. Oddělení diethylanilinu a čištění surového reakčního produktu se provádí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi

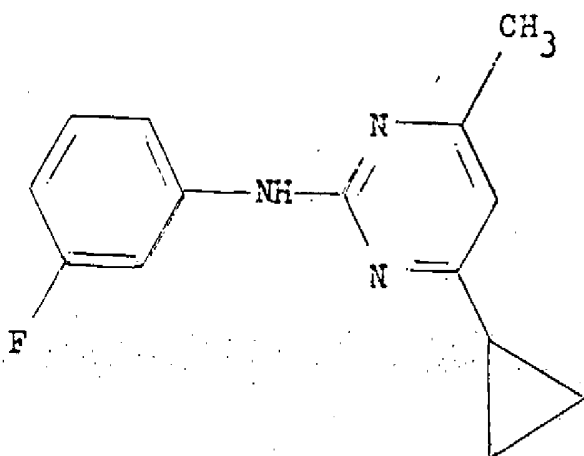
hexanu a diethylacetátu v poměru 3:1 jako elučního činidla.

Bezbarvý olej, který po několika dnech vykristaluje, má index lomu $n_D^{25} = 1,5419$. Výtěžek: 35,7 g (0,21 mol; 87,5 % teorie).

Teplota tání 33 až 34 °C.

Příklad 3

Výroba 2-(m-fluorfenylamino)-4-methyl-6-cyklopropylpyrimidinu



(sloučenina č. 1.63)

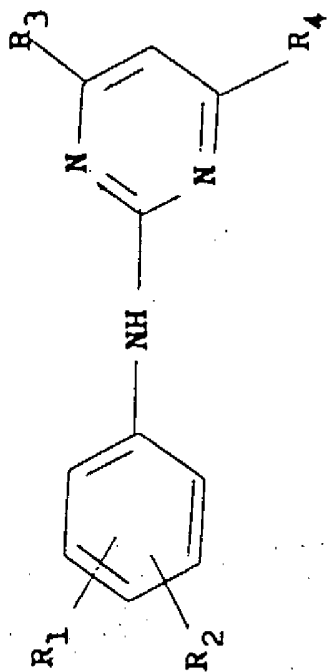
Roztok 5,5 g (50 mmol) 3-fluoranilinu a 9,3 g (55 mmol) 2-chlor-4-methyl-6-cyklopropylpyrimidinu ve 100 ml ethanolu se za míchání upraví přidáním 5 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny na pH 1 a potom se zahřívá 18 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení na teplotu místnosti se hnědá emulze zalkalizuje 10 ml 30% amoniaku, směs se vylisuje na 100 ml ledové vody a dvakrát se extrahuje vždy 150 ml

diethyletheru. Spojené extrakty se promyjí 50 ml vody, vysuší se síranem sodným, zfiltrují se a rozpouštědlo se odpaří. Zbylé nažloutlé krystaly se čistí překrystalováním ze směsi diisopropyletheru a petroletheru o teplotě varu 50 až 70 °C. Bílé krystaly tají při teplotě 87 až 89 °C. Výtěžek: 8,3 g (34 mmol; 68 % teorie).

Tímto způsobem se dají připravit také následující sloučeniny vzorce I.

~~- 25 -~~

Tabulka 1



Sloučeniny vzorce

sloučenina č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	fyzikální konstanty
---------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------------------

t.t. 67 / 69 °C



CH₃

H

1.1



CH₃






H

1.2

2-Cl

~~-26-~~

slouče-
nina č. fyzikální konstanty

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	
1.3	H	H	H		t.t. ^{ak} 53 ^{ak} 56 °C
1.4	H	H	-CH ₂ Br		t.t. ^{ak} 77,5 ^{ak} 79,5 °C
1.5	3-Cl	H	CH ₃		t.t. ^{ak} 104 ^{ak} 105 °C
1.6	H	H	-C ₂ H ₅		t.t. ^{ak} 42 ^{ak} 45 °C
1.7	4-Cl	H	-CH ₃		t.t. ^{ak} 86 ^{ak} 87 °C

155

~~- 27 -~~

fyzikální konstanty

sloučenina č.

R₁

R₂

R₃

R₄

t.t.

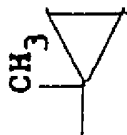
°C

1.8

H

H

-CH₂Br

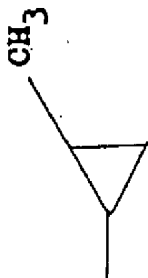


1.9

H

H

-CH₂Cl



1.10

4-CH₃

H

-CH₃

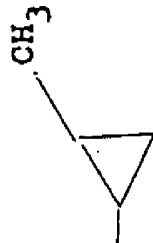


1.11

H

H

-CF₃



1.12

H

H

-C₃H_{7-n}



50

53

44

ok

ok

ok

52 °C

56 °C

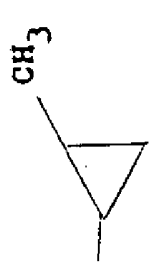
46 °C

~~28~~

fyzikální konstanty

slouče-
nina č. R₁ R₂ R₃ R₄

t.t. 111 ^v 113 °C
_{ax}



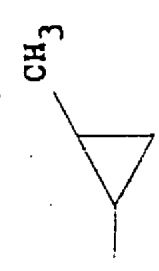
-CH₂OH

H

H

1.13

t.t. 73 ^v 74 °C
_{ax}



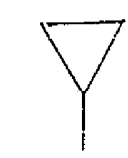
-CH₃

H

H

1.14

t.t. 48 ^v 50 °C
_{ax}

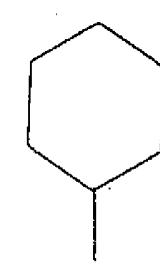


CH₃

H

4-OCH₃

1.15

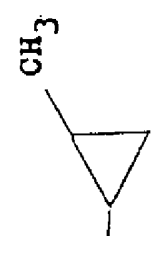


-CH₂CH₂OH

H

H

1.16



-CH₂Br

H

H

1.17

~~- 29 -~~

fyzikální konstanty

R₄

R₃

R₂

R₁

sloučenina č.

tmavohnědý olej
n_D²⁴ = 1,5992

t.t. 33 / 36 °C

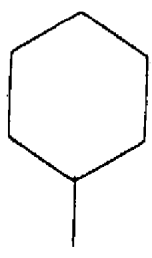


-C₄H₉-n

H

H

1.18

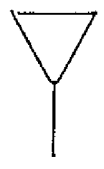


-CH₂OH

H

H

1.19

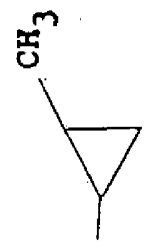


CH₃

H

4-OC₂H₅

1.20

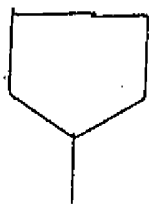


H

H

H

1.21



-CH₂Br

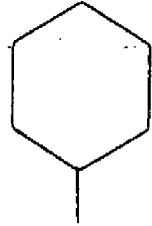
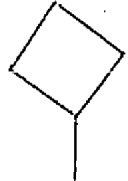

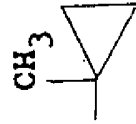

H

H

1.22

~~- 30 -~~

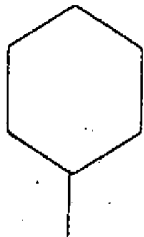
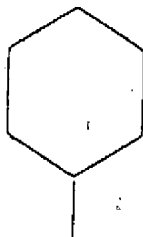


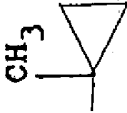
fyzikální konstanty

slouče- nina č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1.23	H	H	-CH ₂ Br	
1.24	H	H	H	
1.25	H	H	-C ₄ H ₉ -sek.	
1.26	H	H	-CH ₂ OH	
1.27	4-Br	H	-CH ₃	

olej, n_D²⁴ = 1,6002

t.t. 94 ^{at} 95 °C


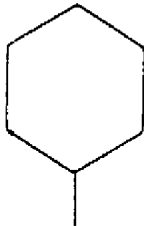
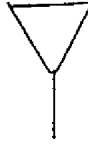


~~- 31 -~~

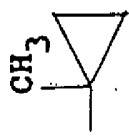


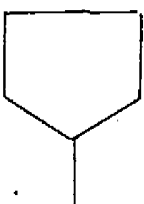
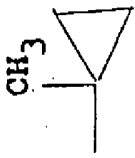
slouče- nina č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	fyzikální konstanty
1.28	H	H	-CH ₃		t. t. 97 °C ^{ak} γ 98 °C
1.29	H	H	-CF ₃		
1.30	H	H	-C ₄ H ₉ -terc.		
1.31	H	H	-CH ₃		t. t. 50 °C ^{ak} γ 52 °C
1.32	H	H	-CF ₃		

~~-32-~~

31

fyzikální konstanty





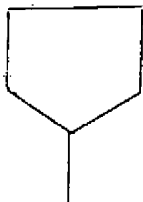
sloučenina č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	t.t. °C
1.33	4-F	H	-CH ₃		89 ^v ± 91 °C
1.34	H	H	H		
1.35	H	H	-CH ₂ Cl		55 ^v ± 57 °C
1.36	H	H	-CF ₃		
1.37	4-OCHF ₂	H	-CH ₃		olej, n _D ²⁵ = 1,5763

slouže- nina č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	fyzikální konstanty
1.38	H	H	-C ₂ H ₅		t.t. 56 °C ok
1.39	H	H	-CHCl ₂		t.t. 56 °C ok
1.40	3-Cl	5-Cl	-CH ₃		
1.41	H	H	-CHCl ₂		
1.42	H	H	-CH ₃		t.t. 63 °C ok

~~33~~

~~-34-~~

sloučenina č. fyzikální konstanty

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	
1.43	H	H	-CH ₂ OH		
1.44	3-OC ₂ H ₅	4-OC ₂ H ₅	-CH ₃		olej, n _D ²⁵ = 1,5498
1.45	H	H	-CF ₃		t.t. 66 ^v 69 °C
1.46	4-OCF ₃	H	-CH ₃		
1.47	H	H	-CH ₂ OH		

~~35~~

fyzikální konstanty

t.t. 123 ^{0A} / 125 °C

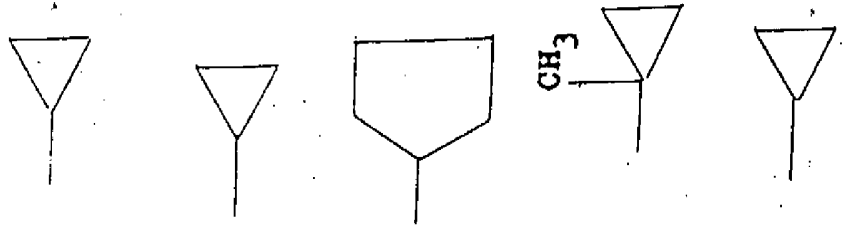
t.t. 128 ^{0A} / 130 °C

R₁

R₂

R₃

R₄



H

4-Cl

H

H

H

-CH₂OH

-CH₃

H

H

-CH₂CH₂OH

slouče-
nina č.

R₁

1.48

1.49

1.50

1.51

1.52

H

3-CF₃

H

H

H

~~-36-~~

slouče-
nina č. fyzikální konstanty

1.53 ^{ax} t.t. 85 \neq 87 °C



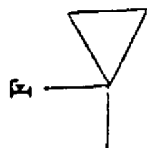
R₃ -CH₃

R₂ 4-Cl

R₁ 3-Cl

R₄

1.54 ^{ax} t.t. 73 \neq 74 °C



R₃ -CH₃

R₂ H

R₁ H

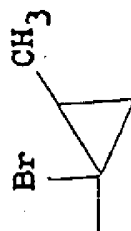
1.55 ^{ax} t.t. 51 \neq 54 °C



R₃ -CH₃

R₂ H

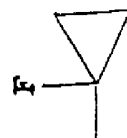
R₁ 2-Y



R₃ -CH₃

R₂ H

R₁ H



R₃ H

R₂ H

R₁ H

1.53

1.54

1.55

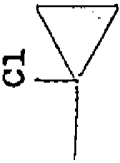


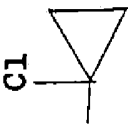
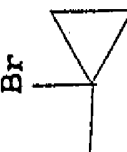
1.56

1.57

25


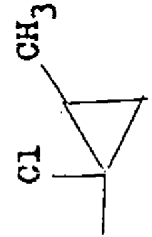

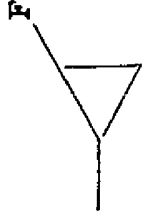
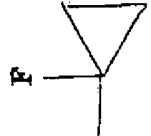
slouče-
nina č. fyzikální konstanty

~~- 37 -~~

slouče- nina č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	fyzikální konstanty
1.58	H	H	-CH ₃		t.t. 58 ^v ax 61 °C
1.59	H	H	-CH ₂ F		t.t. 48 ^v ax 52 °C
1.60	3-Cl	4-CH ₃	-CH ₃		
1.61	H	H	H		
1.62	H	H	-CH ₃		


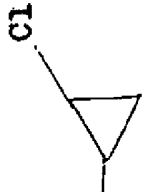


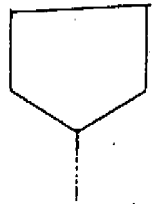
~~38~~

fyzikální konstanty

sloučenina č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	fyzikální konstanty
1.63	3-F	H	-CH ₃		t.t. 87 ^{ax} / 89 °C
1.64	H	H	-CH ₃		
1.65	2-CH ₃	3-Cl	-CH ₃		
1.66	H	H	-CH ₃		t.t. 81 ^{ax} / 84 °C
1.67	H	H	-CH ₂ F		t.t. 63 ^{ax} / 65 °C


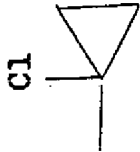
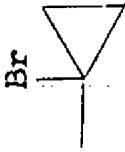


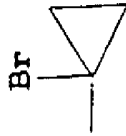
~~- 39 -~~

fyzikální konstanty

sloučenina č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	fyzikální konstanty
1.68	2-Cl	5-CH ₃	-CH ₃		
1.69	H	H	-CH ₃		t.t. 67 ^α / 69 °C
1.70	2-Br	H	-CH ₃		
1.71	2-CH ₃	4-Cl	-CH ₃		
1.72	H	H	-CH ₃		t.t. 64 ^α / 66 °C

~~-40-~~

fyzikální konstanty

slouče- nina č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1.73	2-Cl	6-CH ₃	-CH ₃	
1.74	H	H	-CH ₂ F	 Cl
1.75	H	H	-CH ₂ F	 Br
1.76	3-Br	H	-CH ₃	
1.77	H	H		 Br




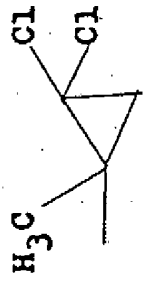
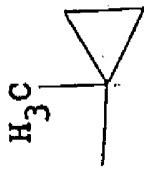
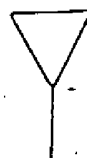
t.t. 43 / 45 °C

~~41~~

fyzikální konstanty

t.t. 51 ⁰² 53 °C

olej, n_D²⁴ = 1,6101

sloučenina č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1.78	H	H	-CH ₃	
1.79	2-Cl	4-CH ₃	-CH ₃	
1.80	H	H		
1.81	H	H	-CH ₂ F	
1.82	3-Cl	4-F	-CH ₃	

fyzikální konstanty

~~42~~

slouče-
nina č.

R₄

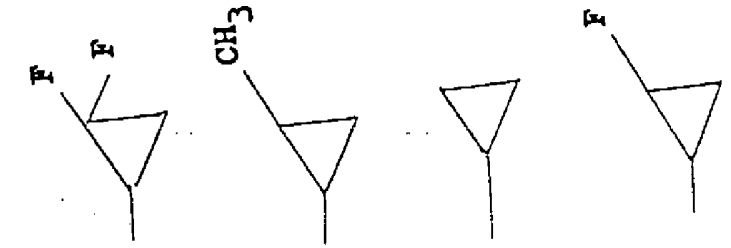
R₃

R₂

R₁

t.t. 81 + 84 °C
V
M

t.t. 63 + 65 °C
V
M



-C₃H₇-1

-CH₃

-C₃H₇-1

-CH₃

-CH₂F

H

H

H

H

H

H

H

H

4-J

H

1.83

1.84

1.85

1.86

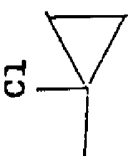


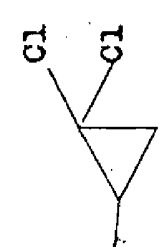

1.87

~~43~~

fyzikální konstanty

sloučenina č.

R₁ R₂ R₃ R₄

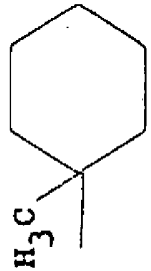
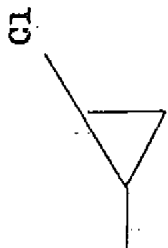


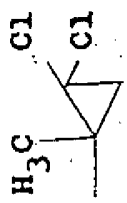
1.88	H	H	-C ₄ H ₉ -n	
1.89	2-CH ₃	H	-CH ₃	
1.90	H	H	-C ₃ H ₇ -1	
1.91	H	H	-CH ₃	
1.92	2-CH ₃	5-Cl	-CH ₃	

olej, n_D²⁴ = 1,6074

t.t. 65 ^{α_D} / 68 °C

~~14~~

fyzikální konstanty

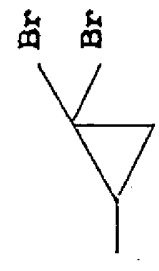

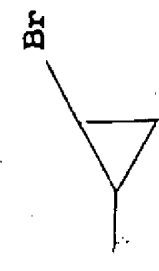

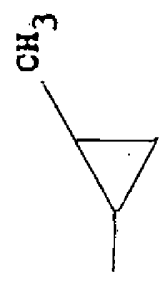
sloučenina č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1.93	H	H	-CH ₃	
1.94	H	H	-CH ₂ F	
1.95	2-OCH ₃	5-Cl	-CH ₃	
1.96	3-Cl	4-OCH ₃	-CH ₃	
1.97	H	H	-CH ₂ CH ₂ OH	

t.t. 48 / 50 °C

~~- 45 -~~

- 44 -

fyzikální konstanty


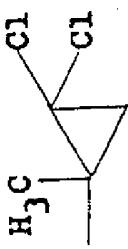
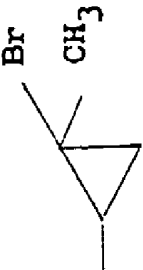
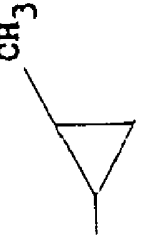
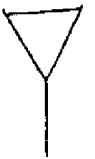
sloučenina č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1.98	H	H	-CH ₃	
1.99	2-Br	4-Br	-CH ₃	
1.100	H	H	-CH ₂ F	
1.101	3-CH ₃	H	-CH ₃	
1.102	H	H	-C ₄ H ₉ -n	

t.t. 38 + 41 °C

~~- 46 -~~

75

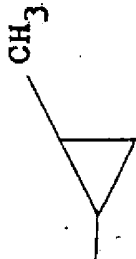
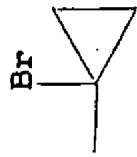
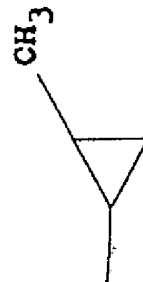


fyzikální konstanty

slouče- nina č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1.103	3-CH ₃	4-Br	-CH ₃	
1.104	H	H	-C ₃ H ₇ -n	
1.105	H	H	-CH ₃	
1.106	H	H	-CH ₂ CH ₂ OH	
1.107	2-C ₂ H ₅	H	-CH ₃	

~~- 47 -~~

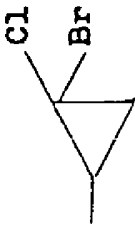


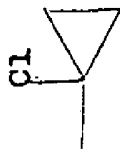

fyzikální konstanty

t.t. 55 ^{or} 57 °C



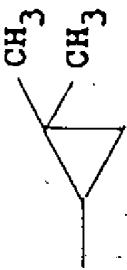

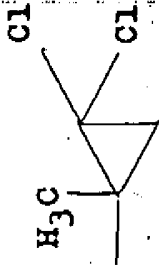
sloučenina č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1.108	H	H	-CH ₂ F	
1.109	H	H	H	
1.110	H	H	-C ₃ H ₇ -n	
1.111	3-C ₂ H ₅	H	-CH ₃	
1.112	H	H	-CH ₂ F	

fyzikální konstanty

t. t. 83 ^v 85 °C

slouče- nina č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1.113	H	H	-CH ₃	
1.114	2-Br	5-Br	-CH ₃	
1.115	2-CH ₃	4-Br	-CH ₃	
1.116	H	H	-C ₄ H ₉ -sek.	
1.117	2-CH ₃	5-F	-CH ₃	

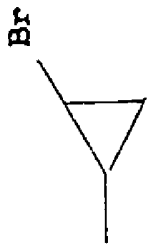


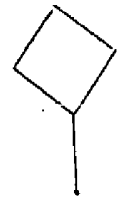
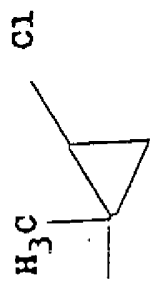
slouče-
nina č. fyzikální konstanty

slouče- nina č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1.118	4-C ₂ H ₅	H	-CH ₃	
1.119	H	H	H	
1.120	H	H	-CH ₃	
1.121	2-Br	4-CH ₃	-CH ₃	
1.122	H	H	-CH ₂ F	

t.t. 51 ^{at} 54 °C

~~50~~

fyzikální konstanty

sloučenina č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1.123	H	H	-CF ₃	
1.124	H	H	-CF ₃	
1.125	2-C ₃ H ₇ -1	H	-CH ₃	
1.126	H	H	-CH ₂ F	
1.127	H	H	-CH ₃	

t.t. 44 ^{de} 47 °C

~~51~~

fyzikální konstanty

R₁ R₂ R₃ R₄

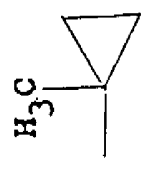
t.t. 54 ^{al} / 56 °C

t.t. 57 ^{al} / 59 °C

slouče-
nina č.

1.128

H



1.129

2-Cl

4-Br

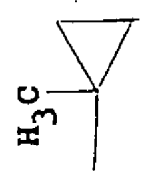
-CH₃



1.130

H

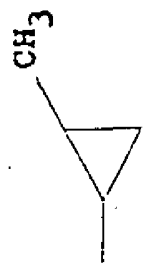
-C₄H₉-sek.



1.131

H

-C₂H₅

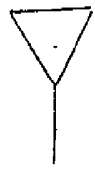


1.132

4-C₃H₇-1


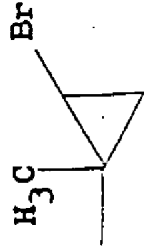
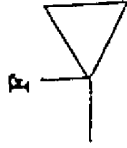

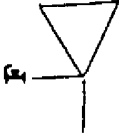
H

-CH₃



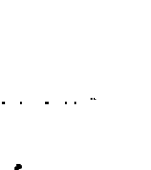
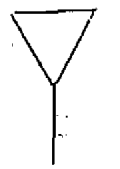



~~52~~

fyzikální konstanty

slouček- nina č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1.133	2-OCH ₃	5-CH ₃	-CH ₃	
1.134	H	H	-CH ₃	
1.135	H	H	-CH ₂ Cl	
1.136	3-CF ₃	5-CF ₃	-CH ₃	
1.137	H	H	-CF ₃	

~~53~~


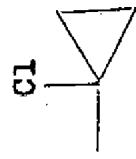



fyzikální konstanty

slouče- nina č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1.138	H	H	-C ₂ H ₅	
1.139	2-CF ₃	H	-CH ₃	
1.140	H	H	H	
1.141	H	H	-CH ₃	
1.142	H	H	-CH ₂ Cl	

t.t. 56 ^{AK} 58 °C

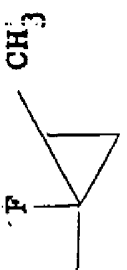
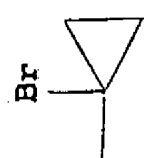

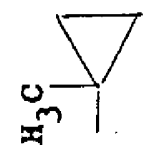

~~-54-~~

fyzikální konstanty

slouče- nina č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1.143	2-Cl	3-Cl	-CH ₃	
1.144	H	H	-C ₄ H ₉ -terc.	
1.145	H	H	-C ₂ H ₅	
1.146	2-CF ₃	4-Cl	-CH ₃	
1.147	2-Cl	4-Cl	-CH ₃	


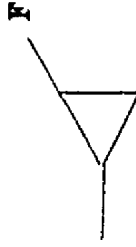
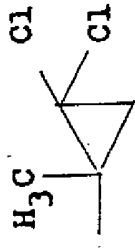


53 -
t. t. 55 / 60 °C

sloučenina č. fyzikální konstanty

sloučenina č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	fyzikální konstanty
1.148	H	H	-CH ₃		
1.149	H	H	-CH ₂ Cl		
1.150	3-CF ₃	H	-CH ₃		t.t. 81 ^α / 83 °C
1.151	H	H	-C ₄ H ₉ -terc.		
1.152	4-CF ₃	H	-CH ₃		t.t. 60 ^α / 62 °C

fyzikální konstanty

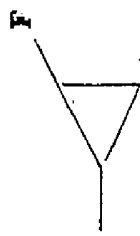
sloučenina č. R₁ R₂ R₃ R₄

1.153	2-Cl	5-CF ₃	-CH ₃		t.t. 63 / 66 °C
1.154	H	H	-CH ₂ Cl		t.t. 99 / 109 °C
1.155	H	H	-CH ₃		
1.156	2-Cl	5-Cl	-CH ₃		
1.157	4-OC ₃ H ₇ -1	H	-CH ₃		

~~-57-~~

sloučenina č. R_1 R_2 R_3 R_4 fyzikální konstanty

t.t. 58 ^{0A} 61 °C



-C₂H₅

H

H

1.158

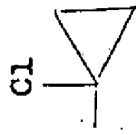


-CH₃

6-Cl

2-Cl

1.159

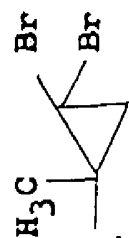


-C₂H₅

H

H

1.160

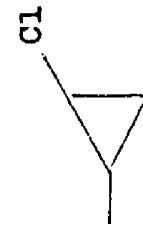


-CH₃

H

H

1.161



-CH₂Cl

H



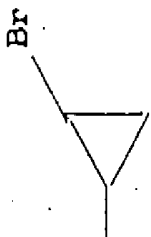

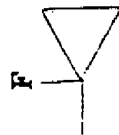
H

1.162

t.t. 55 ^{0A} 57 °C

~~- 58 -~~

fyzikální konstanty

sloučenina č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1.163	2-OCH ₃	H	-CH ₃	
1.164	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	
1.165	H	H	H	
1.166	2-F	3-F	-CH ₃	
1.167	H	H	-C ₂ H ₅	

t. t. 65 / 67 °C

~~59~~

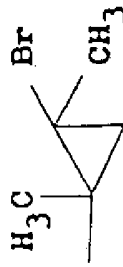
slouže-
níma č. R_1 R_2 R_3 R_4 fyzikální konstanty

1.168

H

H

-CH₃

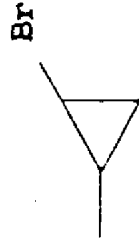


1.169

H

H

-CH₂Cl



1.170

3-OCH₃

H

-CH₃

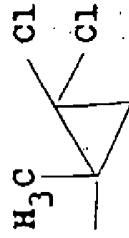


1.171

H

H

-CH₂Cl



1.172

2-CH₃

4-OCH₃

-CH₃



1.58
t.t. 47 ⁰² 50 °C

~~-60-~~

fyzikální konstanty

sloučenina č. R_1 R_2 R_3 R_4

t.t. 73^v / 73,5 °C

1.173

2-F

4-F

-CH₃

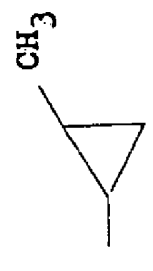


1.174

H

H

-CH₂CH₂CH₂Cl

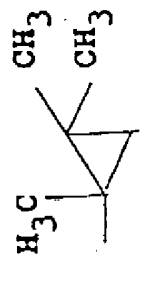


1.175

H

H

-CH₃

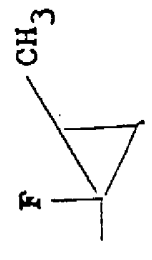


1.176

H

H

-CH₂Cl



1.177

2-OCHF₂

H

-CH₃



slouče-
nina č.

R₁

R₂

R₃

R₄

fyzikální konstanty

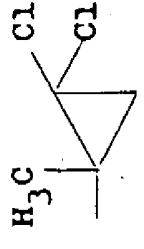
~~-Cl-~~

1.178

H

H

-CH₂OH

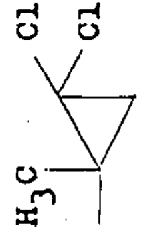


1.179

H

H

H



1.180

2-F

5-F

-CH₃

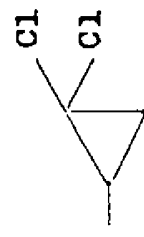


1.181

H

H

-CH₂OH

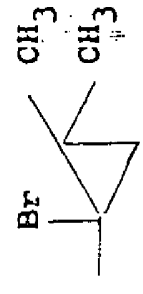


1.182

H

H

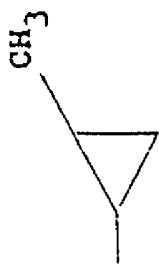

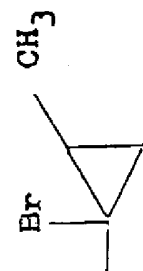

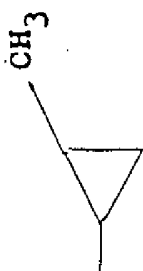
-CH₃



t.t. 77 °C
79 °C
60

~~62~~

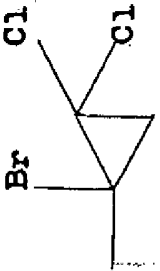

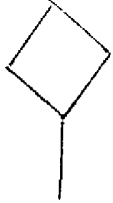

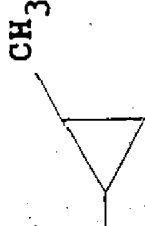
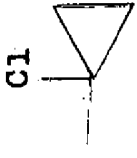
fyzikální konstanty

sloučenina č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	olej
1.183	H	H	-CHCl ₂		
1.184	4-OCF ₂ CHF ₂	H	-CH ₃		
1.185	H	H	-CH ₂ Cl		
1.186	H	H	H		
1.187	H	H			olej


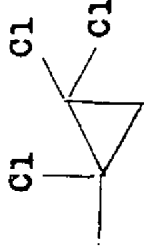




~~63~~

- 62 -

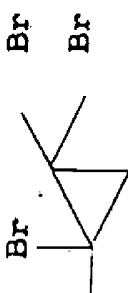
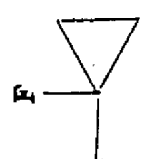
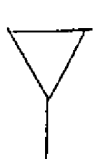

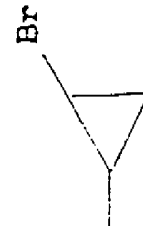
fyzikální konstanty

sloučenina č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1.189	H	H	-CH ₃	
1.190	4-OCF ₂ CHClF	H	-CH ₃	
1.191	H	H	-CH ₂ Cl	
1.192	2-F	6-F	-CH ₃	
1.193	H	H		

t.t. 135 ^{at} 137 °C

sloučenina č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	fyzikální konstanty
1.194	4-OC ₃ H ₇ -n	H	-CH ₃		
1.196	H	H	-CH ₃		
1.198	4-OCF ₂ CHCl ₂	H	-CH ₃		
1.200	3-F	4-F	-CH ₃		t.t. 91 ^α / 93 °C
1.201	H	H	-CClF ₂		t.t. 68 ^α / 70 °C
1.202	3-OC ₂ H ₅	H	-CH ₃		

~~- 65 -~~

slouže- nina č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	fyzikální konstanty
1.203	H	H	-CH ₃		
1.204	H	H	-CH ₂ Br		
1.205	4-OCF ₂ CFCl ₂	H	-CH ₃		
1.206	2-OCH ₃	5-OCH ₃	-CH ₃		
1.207	H	H	-CH ₂ OH		

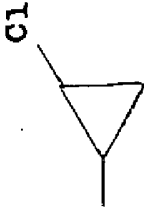
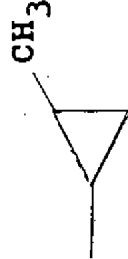
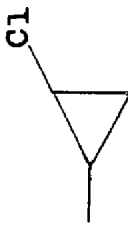


~~- 66 -~~

fyzikální konstanty



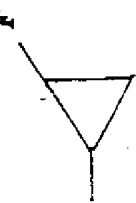
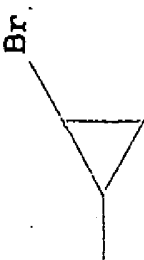

sloučenina č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1.208	H	H	-CClF ₂	
1.209	H	H	-CH ₂ Br	
1.210	2-OCH ₃	4-OCH ₃	-CH ₃	
1.211	H	H		olej
1.212	H	H	-CH ₂ Br	

~~67-~~

fyzikální konstanty

slouče- nina č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1.214	H	H	-CH ₂ OH	
1.215	H	H		
1.216	3-OCH ₃	5-OCH ₃	-CH ₃	
1.217	H	H	-CH ₂ Br	

slouže-
nina ž. fyzikální konstanty

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	
1.218	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$		t.t. 44 ^{0,2} 46 °C
1.219	2-CH ₃	3-CH ₃	-CH ₃		
1.220	H	H	-CH ₂ OH		
1.221	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$		
1.222	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$		


~~- 69 -~~

fyzikální konstanty

slouče- nina č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1.223	2-CH ₃	4-CH ₃	-CH ₃	
1.224	H	H	-CH ₂ Br	
1.225	H	H		
1.226	2-CH ₃	5-CH ₃	-CH ₃	
1.227	H	H	-CH ₂ OH	


-70-

sloučenina č. R₁ R₂ R₃ R₄ fyzikální konstanty

1.228 H H -CF₂CF₃  t.t. 50 ^{ok} / 52 °C

1.229 H H -CH₂OH  

1.230 H H  

1.231 2-CH₃ 6-CH₃ -CH₃  t.t. 122 ^{ok} / 123 °C

1.232 H H -CH₂Br 

~~71~~

fyzikální konstanty

sloučenina č.

R₁

R₂

R₃

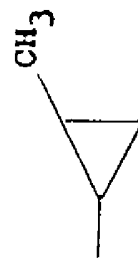
R₄

1.233

H

H

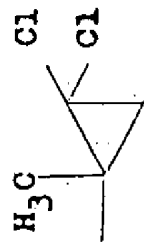
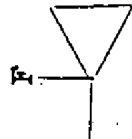
-CF₂CF₃



1.234

H

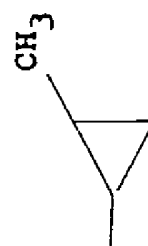
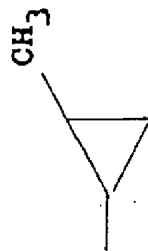
H



1.235

H

H



1.236

H

H



1.237

3-CH₃

4-CH₃

-CH₃



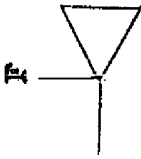
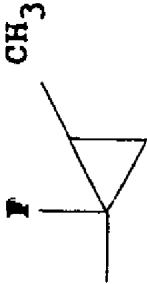



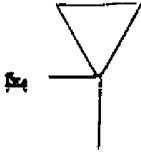
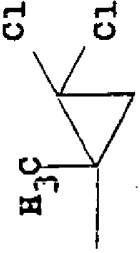
t.t. 58 ^{ax} 60 °C

t.t. 75 ^{ax} 77 °C

~~-72-~~



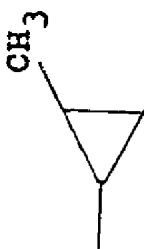



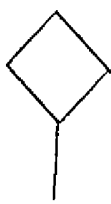
-41-

fyzikální konstanty




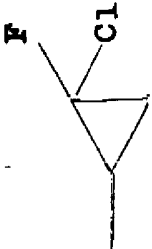

sloučenina č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	olej
1.238	H	H	-CH ₂ OH		
1.239	H	H	-CH ₂ Br		
1.240	H	H			
1.241	H	H			
1.243	H	H	-CH ₂ Br		

~~- 73 -~~

- 71 -

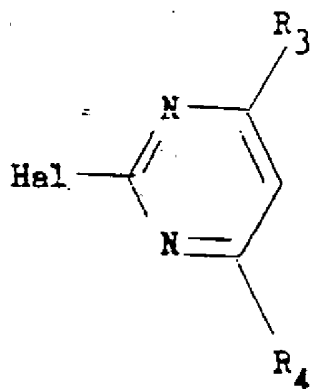
slouče- nina č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	fyzikální konstanty
1.245	3-CH ₃	5-CH ₃	-CH ₃		olej, n _D ²⁵ = 1,6232
1.246	H	H			
1.247	3-F	4-CH ₃	-CH ₃		
1.248	H	H			
1.249	H	H	-CH ₂ Br		

~~-74-~~

slouče- nina č.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	fyzikální konstanty
1.250	2-OCHF ₂	4-CH ₃	-CH ₃		t.t. 85 ^v 87 °C
1.251	3-Cl	4-OCHF ₂	-CH ₃		n _D ²⁵ = 1,5898
1.252	3-OCH ₃	4-OCH ₃	-CH ₃		t.t. 74 ^v 76 °C
1.253	H	H	-CH ₃		t.t. 97 ^v 99 °C
1.254	3-F	5-F	-CH ₃		t.t. 105 ^v 107 °C

V následující tabulce 2 jsou uvedeny příklady sloučenin, které slouží jako meziprodukty pro postup podle vynálezu.

Tabulka 2

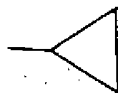


slouče- nina č.	Hal	R ₃	R ₄	fyzikální konstanty
--------------------	-----	----------------	----------------	---------------------

3.1

Cl

-CH₃

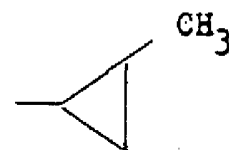


t.t. 33 ^{az} / 34 °C

3.2

Cl

-CH₃

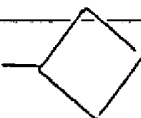


olej, n_D²⁵ = 1,5432

3.3

Cl

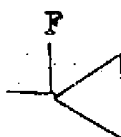
-CH₃



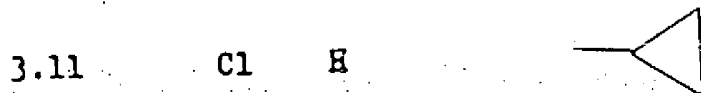
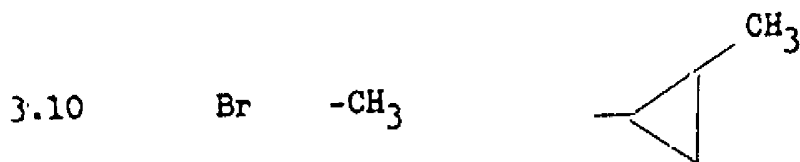
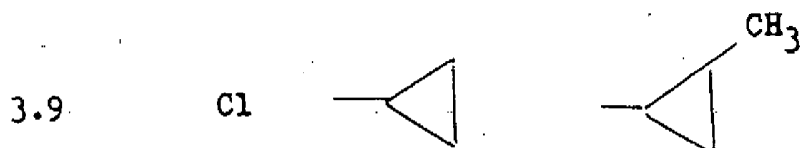
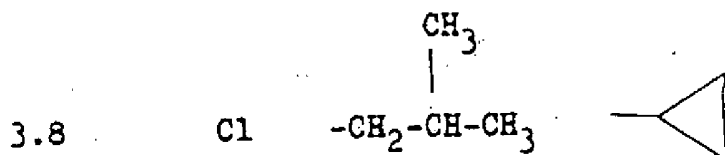
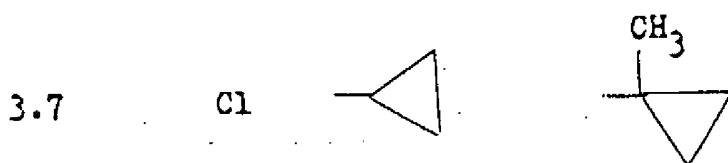
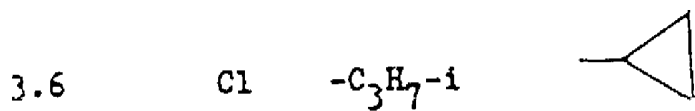
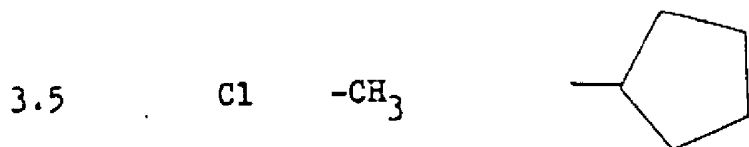
3.4

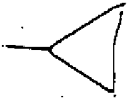
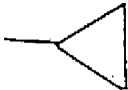
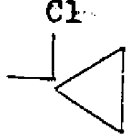
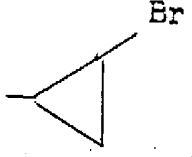
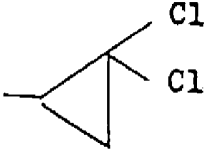
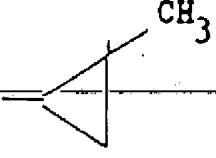
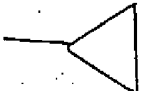
Cl

-CH₃

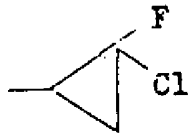
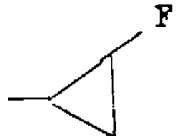
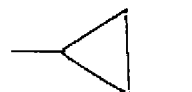
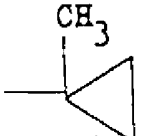
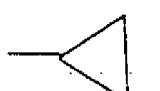
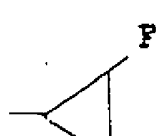

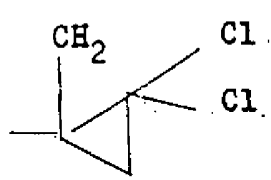


slouče- nina č.	Hal	R ₃	R ₄	fyzikální konstanty
--------------------	-----	----------------	----------------	---------------------

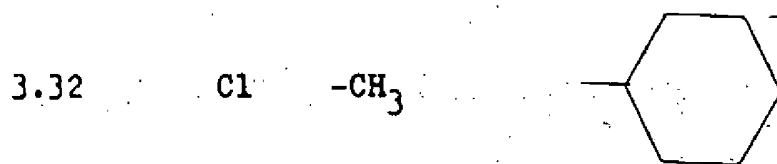
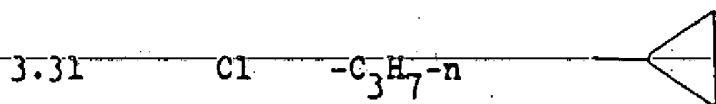
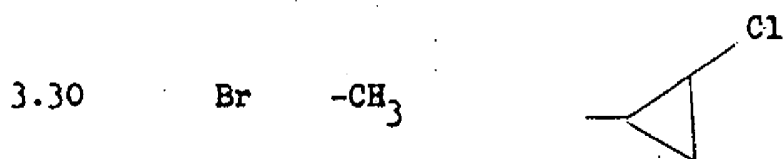
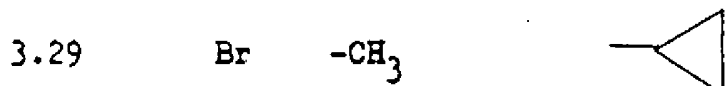
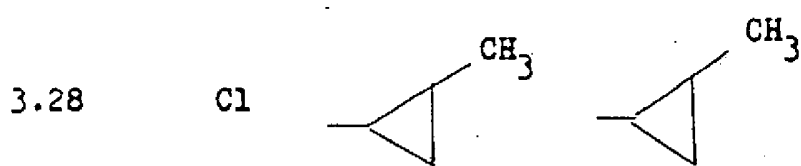
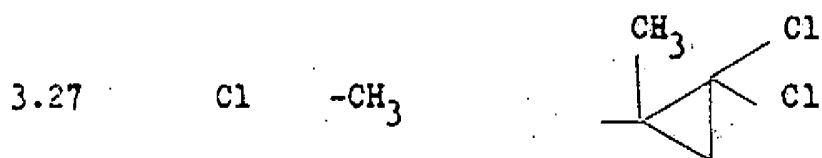
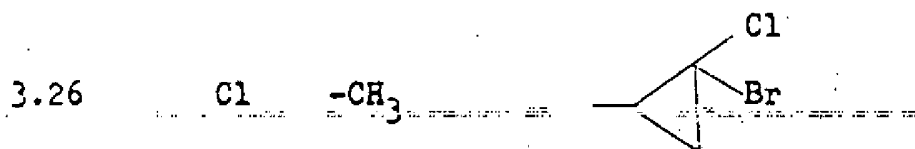


slouče- nina č.	Hal	R ₃	R ₄	fyzikální konstanty
3.12	Cl	-C ₄ H ₈ -n		
3.13	Cl	-CHCl ₂		
3.14	Cl	-CH ₃		
3.15	Cl	-CH ₃		
3.16	Cl	-CH ₃		
3.17	Cl	-C ₂ H ₅		t.t. 32 / 35 °C ak ^v
3.18	Cl	-CF ₂ CF ₃		

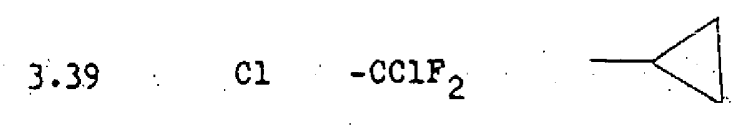
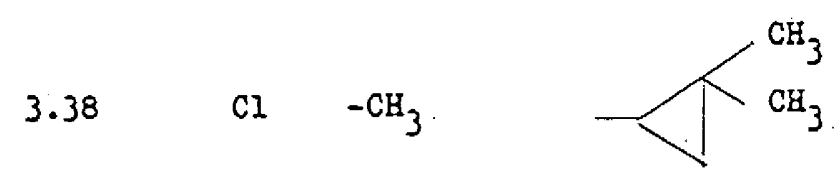
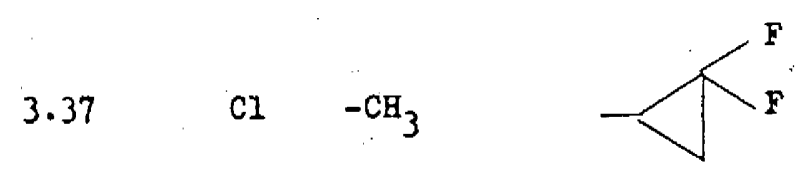
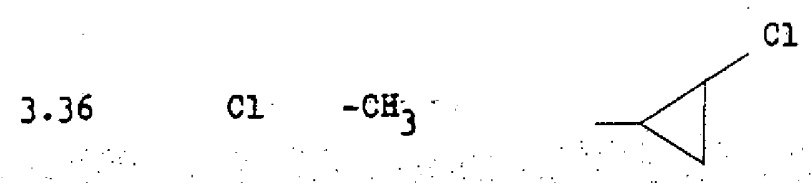
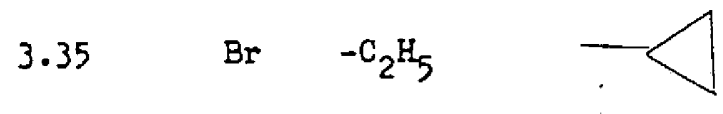
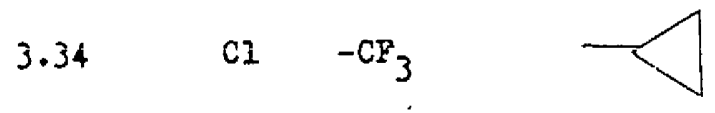
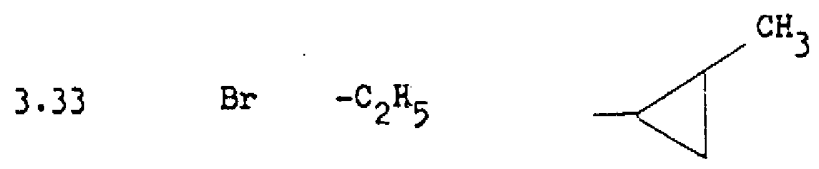
slouče- nina č.	Hal	R ₃	R ₄	fyzikální konstanty
--------------------	-----	----------------	----------------	---------------------

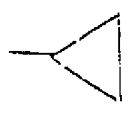
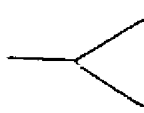
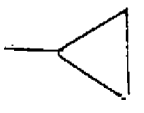
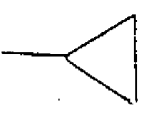
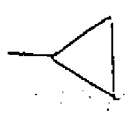
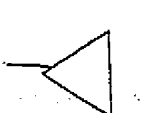
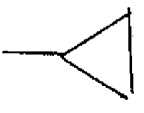
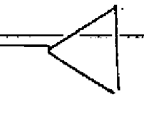
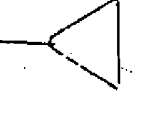
3.19	Cl	-CH ₃		
3.20	Br	-CH ₃		
3.21	Cl	-C ₂ H ₅		t.t. 28 ^{al} / 31 °C
3.22	Cl	-CH ₃		
3.23	Cl	-C ₄ H ₉ -sek.		
3.24	Cl	-CH ₃		t.t. 42 ^{al} / 45 °C
3.25	Cl			

slouče- nina č.	Hal	R ₃	R ₄	fyzikální konstanty
--------------------	-----	----------------	----------------	---------------------



slouče-
nina č. Hal R₃ R₄ fyzikální konstanty



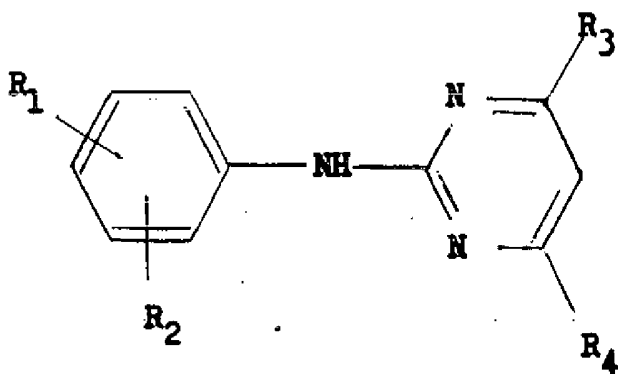
slouče- nina č.	Hal	R ₃	R ₄	fyzikální konstanty
3.40	Cl			
3.41	Cl	-CH ₂ Cl		
3.42	Cl	-CH ₂ F		
3.43	Br			
3.44	Br	-CH ₂ F		
3.45	Cl	-CH ₂ OH		
3.46	Br	-CH ₂ OH		

PATENTOVÉ NÁROKY

č.j.
022431

POSLE
15. V 90
ÚŘAD
PRO VYNALEZ
A OBJEVY
PRAHA

1. Způsob výroby nových derivátů 2-anilinopyrimidinu obecného vzorce I



(I)

ve kterém

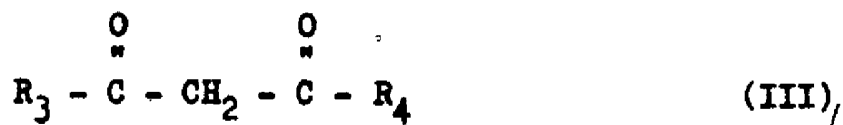
R₁ a R₂ znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku;

R₃ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atomem halogenu nebo hydroxy skupinou substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cyklopropylovou skupinu nebo metylovou skupinou až třikrát substituovanou cyklopropylovou skupinu;

R_4 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; jakož i jejich adičních solí s kyselinami a jejich komplexů se solemi kovů, vyznačující se tím, že se nechá reagovat močovina vzorce IV



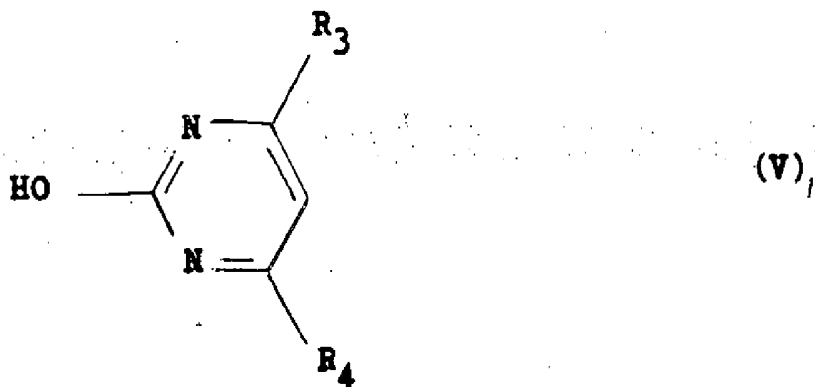
s diketonem obecného vzorce III



ve kterém

R_3 a R_4 mají význam uvedený pod vzorcem I,

v přítomnosti kyseliny v inertním rozpouštědle při teplotách od 20 °C do 140 °C, za cyklizace na derivát pyrimidinu obecného vzorce V



ve kterém

R_3 a R_4 mají význam uvedený pod vzorcem I, a

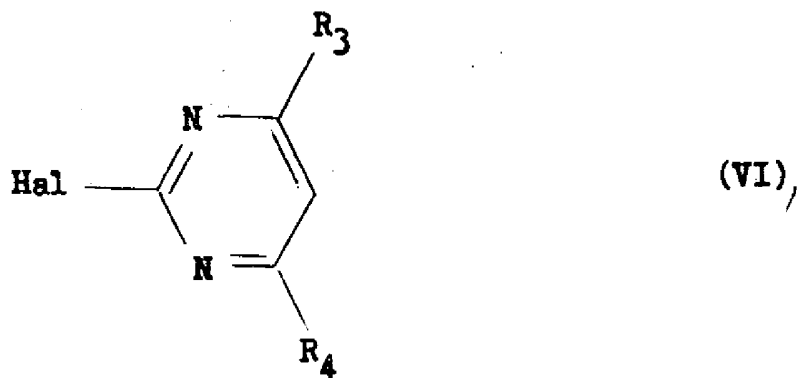
hydroxylová skupina v získané sloučenině obecného vzorce V

se dále vymění působením oxyhalogenidu fosforečného $POHal_3$,

popřípadě za přítomnosti ~~nebo bez přítomnosti~~ rozpouštědla, při teplotách

od $50^\circ C$ do $110^\circ C$ atomem halogenu za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI

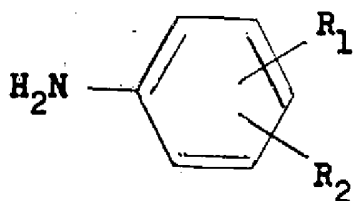
ného vzorce VI



ve kterém

Hal znamená atom halogenu,

R_3 a R_4 mají význam uvedený pod vzorcem I a získaná sloučenina obecného vzorce VI se nechá dále reagovat s derivátem anilinu obecného vzorce VII



(VII),

ve kterém

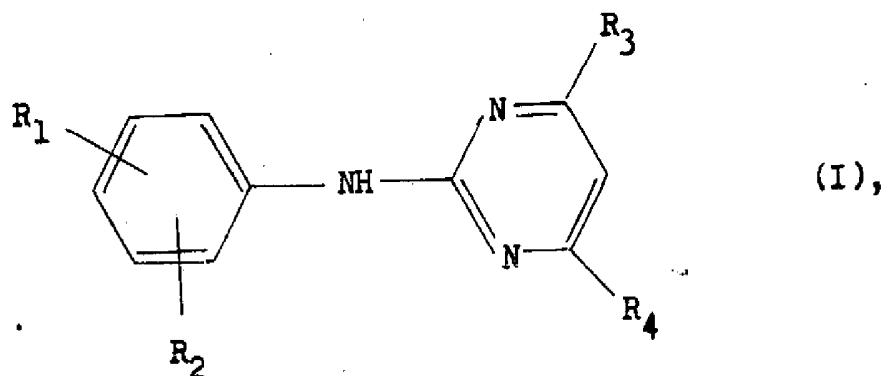
R_1 a R_2 mají význam uvedený pod vzorcem I, vždy podle reakčních podmínek buď

a) v přítomnosti akceptoru protonů, jako nadbytku derivátu anilinu vzorce VII nebo anorganické báze, popřípadě za přítomnosti rozpouštědla, nebo

b) v přítomnosti kyseliny v inertním rozpouštědle, vždy při teplotách od $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $120\text{ }^{\circ}\text{C}$,

načež se získané sloučeniny vzorce I popřípadě převedou na adiční soli s kyselinami nebo na komplexy se solemi kovů.

2. Způsob podle bodu 1 k výrobě nových derivátů
2-anilinopyrimidinu obecného vzorce I



ve kterém

R_1 a R_2 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku;

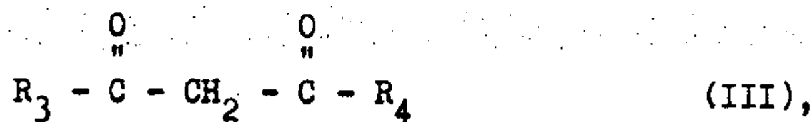
R_3 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atomem halogenu nebo hydroxy skupinou substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cyklopropylovou skupinu nebo methylovou skupinou až třikrát substituovanou cyklopropylovou skupinu;

R_4 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;

vyznačující se tím, že se nechá reagovat močovina vzorce IV



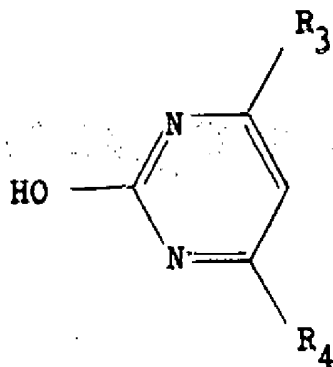
s diketonem obecného vzorce III



ve kterém

R_3 a R_4 mají shora uvedené významy,

v přítomnosti kyseliny v inertním rozpouštědle při teplotách od 20 °C do 140 °C za cyklizace na derivát pyrimidinu obecného vzorce V

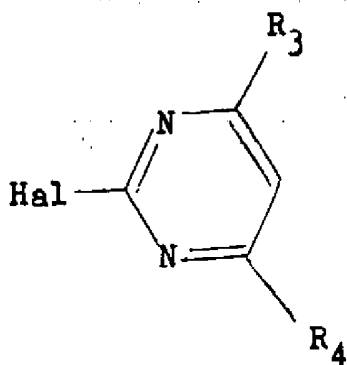


(V),

ve kterém

R₃ a R₄ mají významy uvedené pod vzorcem I,

a hydroxylová skupina v získané sloučenině obecného vzorce V se dále vymění působením oxyhalogenidu fosforečného POHal₃ za případné přítomnosti rozpouštědla při teplotách od 50 °C do 110 °C atomem halogenu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI



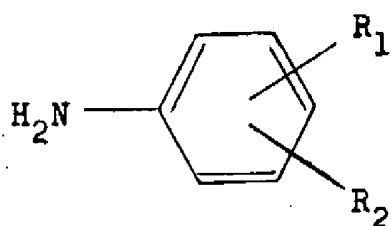
(VI),

ve kterém

R₃ a R₄ mají významy uvedené pod vzorcem I a

Hal znamená atom halogenu,

a získaná sloučenina obecného vzorce VI se nechá dále reagovat s derivátem anilinu obecného vzorce VII



(VII),

ve kterém

R₁ a R₂ mají významy uvedené pod vzorcem I,

vždy podle reakčních podmínek buď

a) v přítomnosti akceptoru protonů, jako nadbytku derivátu anilinu vzorce VII nebo anorganické báze, popřípadě za přítomnosti rozpouštědla, nebo

b) v přítomnosti kyseliny v inertním rozpouštědle, vždy při teplotách od 60 °C do 120 °C.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce III, IV a VII za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R₃ a R₄ mají významy uvedené v bodě 1 a R₁ a R₂ znamenají atomy vodíku.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce III, IV a VII za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R_1 a R_2 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, R_3 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je substituována atomem halogenu 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 nebo atomem halogenu.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce III, IV a VII za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R_1 a R_2 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, halogenmethylovou skupinu, methoxy skupinu, ethoxy skupinu nebo halogenmethoxy skupinu, R_3 znamená atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu nebo sek.butylovou skupinu nebo 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,

91
která je substituována methylovou skupinou, atomem fluoru, atomem chloru nebo atomem bromu.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce III, IV a VII za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R_1 a R_2 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, halogenmethylovou skupinu, methoxyskupinu, ethoxyskupinu nebo halogenmethoxyskupinu, R_3 znamená atom vodíku, methylovou skupinu, dále atomem fluoru, atomem chloru nebo atomem bromu substituovanou methylovou skupinu, dále znamená ethylovou skupinu, dále atomem fluoru, atomem chloru nebo atomem bromu substituovanou ethylovou skupinu, dále znamená n-propylovou skupinu nebo sek.butylovou skupinu 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.

7. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce III, IV a VII za vzniku 2-fenylamino-4-methyl-6-cyklopropylpyrimidinu.

8. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce III, IV a VII za vzniku

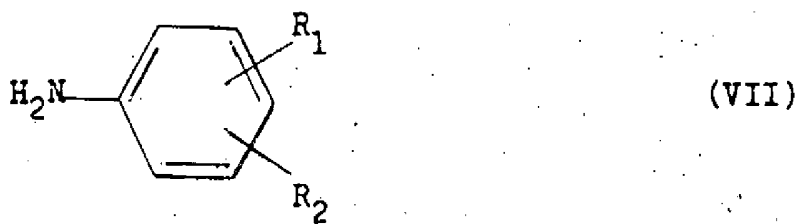
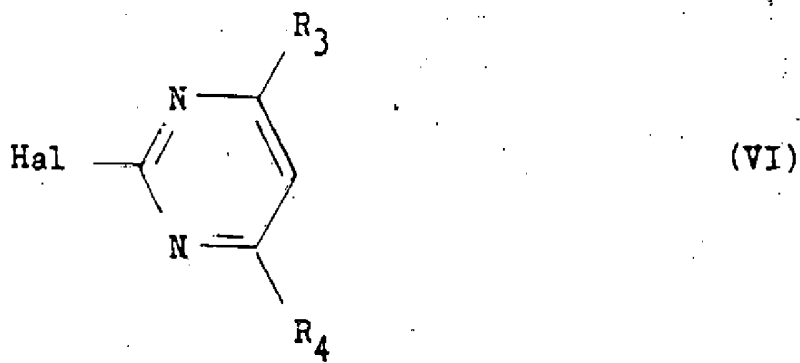
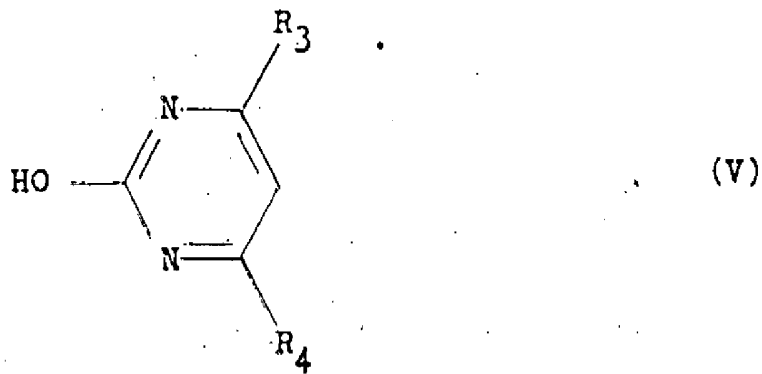
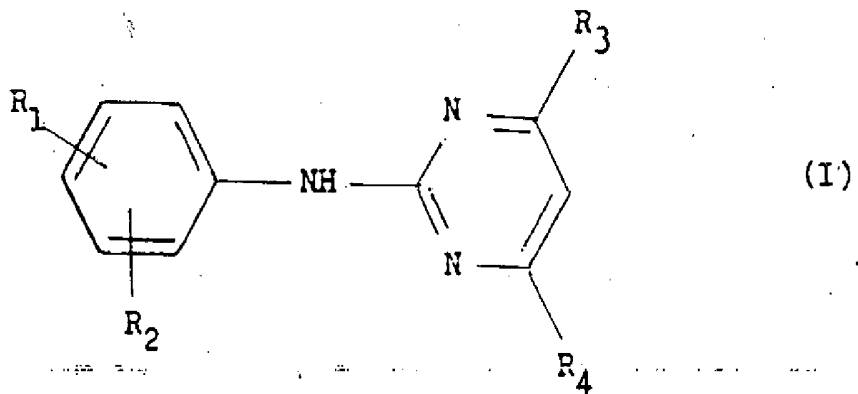
2-fenylamino-4-ethyl-6-cyklopropylpyrimidinu,
2-fenylamino-4-methyl-6-(2-methylcyklopropyl)pyrimidinu a
2-(p-fluorfenylamino)-4-methyl-6-cyklopropylpyrimidinu.

9. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce III, IV a VII 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.

Z a s t u p u j e :

JUDr. Ivan KORECEK



A
 Kluhn