



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **88377** (13) **C2**  
(51) **МПК**  
**C07D 239/54 (2007.01)**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

### (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 1-АЛКІЛ-3-ФЕНІЛУРАЦИЛІВ

1

(21) а200713919

(22) 18.05.2006

(24) 12.10.2009

(86) РСТ/ЕР2006/062414, 18.05.2006

(31) 10 2005 024 448.3

(32) 24.05.2005

(33) DE

(46) 12.10.2009, Бюл.№ 19, 2009 р.

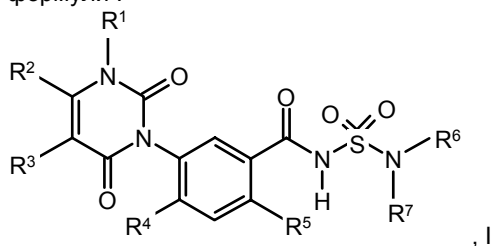
(72) ГЕБХАРДТ ЙОАХІМ, DE, ЛЬОР САНДРА, DE,  
КАЙЛЬ МІХАЕЛЬ, DE, ШМІДТ ТОМАС, DE, ВЕ-  
ВЕРС ЯН ХЕНДРІК, NL/DE, ЗЕХ ГЕЛЬМУТ, DE,  
ГЕБЕРЛЕ РУДОЛЬФ, DE

(73) БАСФ АКЦІЄНГЕЗЕЛЛЬШАФТ, DE

(56) WO 0183459 A2, 08.11.2001

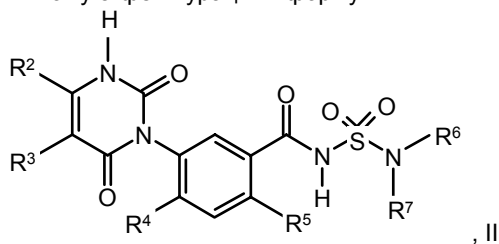
US 4943309 A, 24.07.1990

(57) 1. Спосіб одержання 1-алкіл-3-фенілурацилів  
формули I



де R<sup>1</sup> означає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл;  
R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> незалежно один від іншого означають во-  
день, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкіл;  
R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> незалежно один від іншого означають во-  
день, галоген, ціано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
галогеналкіл;  
R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup> незалежно один від іншого означають во-  
день, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>3</sub>-  
C<sub>6</sub>-алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкеніл,  
феніл або бензил;

в якому 3-фенілурацили формули II



де змінні від R<sup>2</sup> до R<sup>7</sup> мають значення, наведені  
вище,

2

і алкілувальний агент формули III

R<sup>1</sup>-L<sup>1</sup>, III

де R<sup>1</sup> має зазначене вище значення, і

L<sup>1</sup> означає галоген, гідросульфат, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
алкілсульфат, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілкарбонат, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
алкілсульфонілокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
галогеналкілсульфонілокси або фенілсульфоніло-  
кси,

причому фенільне кільце може мати один або де-  
кілька замісників із групи галоген, нітро, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
алкіл і C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкіл;

піддають взаємодії один з одним,

який **відрізняється** тим, що протягом загальної  
взаємодії рН-значення завдяки порціонному дода-  
ванню основи зберігають в межах від 1 до 6.

2. Спосіб одержання 1-алкіл-3-фенілурацилів фо-  
рмули I за п. 1, який **відрізняється** тим, що алкі-  
лувальний агент вибраний із групи C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
алкілгалогенідів, ді-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфатів, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-  
алкілового ефіру C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфофосфатів і C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>-алкілового ефіру фенілсульфофосфатів.

3. Спосіб одержання 1-алкіл-3-фенілурацилів фо-  
рмули I за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що  
алкілувальний агент є ді-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфатом.

4. Спосіб одержання 1-алкіл-3-фенілурацилів фо-  
рмули I за одним з пунктів 1-3, який **відрізняється**  
тим, що протягом загальної взаємодії рН-значення  
завдяки порціонному додаванню основи зберіга-  
ють в межах від 3 до 6.

5. Спосіб одержання 1-алкіл-3-фенілурацилів фо-  
рмули I за одним з пунктів 1-4, який **відрізняється**  
тим, що на початку взаємодії рН-значення встано-  
влюють від 1 до 6, що потім під час взаємодії збе-  
рігають постійним, установленим спочатку значен-  
ням.

6. Спосіб одержання 1-алкіл-3-фенілурацилів фо-  
рмули I за одним з пунктів 1-5, який **відрізняється**  
тим, що встановлене на початку взаємодії рН-  
значення від 1 до 6 протягом взаємодії безупинно  
змінюють до іншого рН-значення в межах від 1 до  
6.

7. Спосіб одержання 1-алкіл-3-фенілурацилів фо-  
рмули I за одним з пунктів 1-6, який **відрізняється**  
тим, що встановлене на початку взаємодії постій-  
ним рН-значення від 1 до 6 змінюють одноразово  
або багаторазово кожного разу після часткової  
взаємодії до іншого рН-значення в межах від 1 до

**C2**  
(13)

**88377**  
(11)

**UA**  
(19)

6, причому кожного разу змінюване рН-значення зберігають постійним до наступної зміни.

8. Спосіб одержання 1-алкіл-3-фенілурацилів формули I за одним з пунктів 1-7, який **відрізняється** тим, що взаємодію здійснюють у водно-органічній багатофазній системі в присутності міжфазних каталізаторів.

9. Спосіб одержання 1-алкіл-3-фенілурацилів формули I за п. 8, який **відрізняється** тим, що міжфазний каталізатор вибраний із групи четвертинних амонієвих солей, солей фосфонію, краун-ефірів і полігліколей.

10. Спосіб одержання 1-алкіл-3-фенілурацилів формули I за п. 8 або 9, який **відрізняється** тим, що водна фаза являє собою розчин гідроксидів, карбонатів лужних і лужноземельних металів або гідрокарбонатів лужних металів у воді.

11. Спосіб одержання 1-алкіл-3-фенілурацилів формули I за одним з пунктів 1-10, який **відрізняється** тим, що

$R^2$  означає  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкіл;

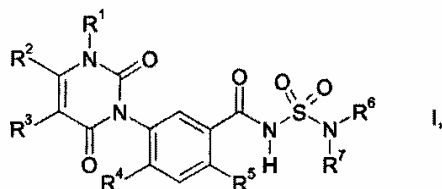
$R^3$  означає водень;

$R^4$  означає водень або фтор;

$R^5$  означає хлор; і

$R^6$  і  $R^7$  означають  $C_1$ - $C_6$ -алкіл.

Даний винахід відноситься до способу одержання 1-алкіл-3-фенілурацилів формули I



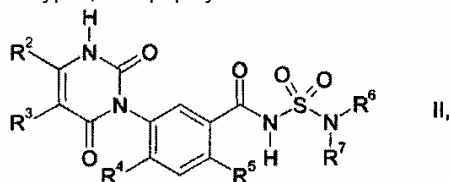
у якій змінні мають наступне значення:

$R^1$  означає  $C_1$ - $C_6$ -алкіл;

$R^2$  і  $R^3$  незалежно один від іншого означають водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл або  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкіл;

$R^4$  і  $R^5$  незалежно один від іншого означають водень, галоген, ціано,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл або  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкіл;

$R^6$  і  $R^7$  незалежно один від іншого означають водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $C_3$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_3$ - $C_6$ -алкініл,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкеніл, феніл або бензил; при якому 3-фенілурацили формули II



у якій змінні від  $R^2$  до  $R^7$  мають значення наведені вище, і алкілувальний агент формули III

$R^1$ - $L^1$  III,

у якій  $R^1$  має зазначене вище значення, і

$L^1$  означає галоген, гідросульфат,  $C_1$ - $C_6$ -алкілсульфат,  $C_1$ - $C_6$ -алкілкарбонат,  $C_1$ - $C_6$ -алкілсульфонілокси,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкілсульфонілокси або фенілсульфонілокси, причому фенільне кільце може мати один або декілька замісників із групи галоген, нітро,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл і  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкіл; піддаються взаємодії один з одним, який відрізняється тим, що протягом загальної взаємодії рН-значення завдяки порціонному додаванню основи зберігається в межах від 1 до 6.

1-алкіл-3-фенілурацили загальної формули I є в принципі відомими із заявки WO 01/83459. їх одержання можна здійснити відповідно до наведеного в WO 01/83459 рішення.

N-алкілювання по вільному атому азоту урацилу за допомогою взаємодії сполуки урацилу з алкілувальним агентом описані, наприклад, в US 4,943,309.

Крім того, одержання 1-алкіл-3-фенілурацилів із сульфамідним бічним ланцюгом описане в PCT/EP/04/013615.

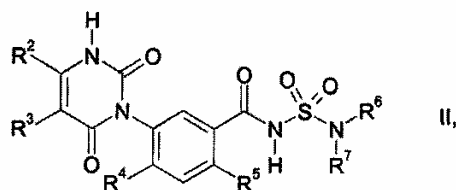
Однак недоліком цих методів є те, що на основі легкої здатності до алкілювання сульфамідного бічного ланцюга виникають побічні реакції, такі як, наприклад, алкілювання по атому азоту сульфаміду або утворення продуктів діалкілювання. Відповідно також є відомим, що діаміди сірчаної кислоти простим способом алкілюються складним діефіром сірчаної кислоти або складним ефіром аренсульфокислоти в присутності основи (наприклад, R. Sowada, J. Prakt. Chem. 25, 88, 1964).

Далі, у випадку тризаміщених діамідів сірчаної кислоти відоме утворення чотирьохзаміщених діамідів сірчаної кислоти (наприклад, B. Unterhalt, E Seebach, Arch. Pharm. 314, 51, 1981).

Точно також діаміди сірчаної кислоти, у яких амідна функція вже має ацильний залишок, можуть алкілюватися (наприклад, K. C. C. Bancroft et al., J. Heterocycl. Chem. 15, 1521, 1978; A. Martinez et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 9, 21, 3133, 1999).

Таким чином, в основі даного винаходу лежить завдання, розробити простий і рентабельний спосіб одержання 1-алкіл-3-фенілурацилів формули I, завдяки якому пригнічуються небажані побічні реакції, такі як, наприклад, утворення побічних продуктів діалкілювання, і завдяки якому можуть бути одночасно досягнуті високий вихід і висока чистота продукту.

Несподівано було виявлено, що це завдання вирішується за допомогою способу, при якому 3-фенілурацили формули II



у якій змінні від  $R^2$  до  $R^6$  мають наведені вище значення, і алкілувальний агент формули III

$R^1$ - $L^1$  III,

у якій  $R^1$  має зазначене вище значення, і

L<sup>1</sup> означає відхідну групу, яка нуклеофільно викидається;

піддаються взаємодії один з одним, який відрізняється тим, що протягом загальної взаємодії рН-значення завдяки порціонному додаванню основи зберігається в межах від 1 до 6.

Відповідно до цього даний винахід відноситься до способу одержання 1-алкіл-3-фенілурацилів формули I, що охоплює взаємодію 3-фенілурацилів формули II і алкілувальних агентів формули III, який відрізняється тим, що протягом загальної взаємодії рН-значення завдяки порціонному додаванню основи зберігається в межах від 1 до 6.

У відповідності зі способом відповідно до винаходу одержують 1-алкіл-3-фенілурацили формули I з високим виходом і високою чистотою.

Через цей факт є несподіваним те, що використовуваний 3-фенілурацил формули II як по урацильному кільцю, так і в бічному ланцюзі має реактивну NH-групу, що може бути алкілованою.

Таким чином, фахівцям в даній галузі варто було б очікувати цілий ряд побічних реакцій, наприклад, утворення відповідних N-алкілсульфонамідів або сумішей з N-алкілсульфонамідів або N-алкіл заміщених урацилів включаючи олігомерне й полімерне утворення.

1-алкіл-3-фенілурацили формули I залежно від зразка замісника можуть містити один або кілька центрів хіральності й у такий спосіб знаходитися у вигляді енантіомерів або сумішей діастереомерів. Об'єктом винаходу також є спосіб одержання як чистих енантіомерів або діастереомерів, так і їх сумішей.

1-алкіл-3-фенілурацили формули I можуть також знаходитися у вигляді їх використовуваних у сільському господарстві солей, причому як правило, це не залежить від виду солі. Загалом, придатними є солі тих катіонів або кислотно-адитивні солі тих кислот, катіони, відповідно аніони, яких не мають негативного впливу на гербіцидну дію сполук I.

Переважаючими катіонами є іони лужних металів, переважно, літію, натрію й калію, лужноземельних металів, переважно, кальцію й магнію, і перехідних металів, переважно, марганцю, міді, цинку й заліза, а також амонію, причому у цьому випадку бажано від одного до чотирьох атомів водню заміщені C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілом, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілом, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілом, фенілом або бензилом, переважно, амоній, диметиламоній, діізопропіламоній, тетраметиламоній, тетрабутиламоній, 2-(2-гідроксиет-1-окси)ет-1-іламоній, ді(2-гідроксиет-1-ил)амоній, триметилбензиламоній, і крім того, іони фосфонію, іони сульфонію, переважно, три(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)сульфоній і іони сульфоксонію, переважно, три(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)сульфоксоній.

Аніонами застосованих кислотно-адитивних солей є в першу чергу хлорид, бромід, фторид, гідросульфат, сульфат, дигідрофосфат, гідрофосфат, нітрат, гідрокарбонат, карбонат, гексафторосілікат, гексафторофосфат, бензоат, а також аніони C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алканових кислоти, переважно формиат, ацетат, пропіонат і бутират.

Названі для замісників R<sup>1</sup> - R<sup>7</sup> або як залишки фенільного кільця органічні молекулярні частини являють собою збірні поняття для індивідуальних переліків окремих членів групи. Усі без винятку вуглеводневі ланцюги, отже всі алкільні, галогеналкільні, алкокси-, алкенільні й алкінільні частини можуть бути нерозгалуженими або розгалуженими. Оскільки не зазначене інше, галогеновані замісники переважно мають від одного до п'яти однакових або різних атомів галогену. Значення галоген відноситься відповідно до фтору, хлору, броду або йоду.

Далі є, наприклад, що впливають значення:

- C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл: наприклад, метил, етил, н-пропіл, 1-метилетил, н-бутил, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл і 1,1-диметилетил;

- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл як зазначений вище, а також, наприклад, н-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропіл, 1-етилпропіл, н-гексил, 1,1-диметилпропіл, 1,2-диметилпропіл, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 1-етилбутил, 2-етилбутил, 1,1,2-триметилпропіл, 1-етил-1-метилпропіл і 1-етил-3-метилпропіл;

- C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкіл: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкільний залишок наведений вище, що частково або повністю заміщений фтором, хлором, бромом і/або йодом, отже, наприклад, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорфторметил, дихлорфторметил, хлордифторметил, 2-фторетил, 2-хлоретил, 2-брометил, 2-йодетил, 2,2-дифторетил, 2,2,2-трифторетил, 2-хлор-2-фторетил, 2-хлор-2,2-дифторетил, 2,2-дихлор-2-фторетил, 2,2,2-трихлоретил, пентафторетил, 2-фторпропіл, 3-фторпропіл, 2,2-дифторпропіл, 2,3-дифторпропіл, 2-хлорпропіл, 3-хлорпропіл, 2,3-дихлорпропіл, 2-бромпропіл, 3-бромпропіл, 3,3,3-трифторпропіл, 3,3,3-трихлорпропіл, 2,2,3,3,3-пентафторпропіл, гептафторпропіл, 1-(фторметил)-2-фторетил, 1-(хлорметил)-2-хлоретил, 1-(бромметил)-2-брометил, 4-фторбутил, 4-хлорбутил, 4-бромбутил і наонафторбутил;

- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкіл: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкіл як наведений вище, а також наприклад, 5-фторпентил, 5-хлорпентил, 5-бромпентил, 5-йодпентил, ундекафторпентил, 6-фторгексил, 6-хлоргексил, 6-бромгексил, 6-йодгексил і тридекафторгексил;

- C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл: моноциклічний насичений вуглеводень із від 3 до 7 кільцевими членами, такими як, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил або циклогептил;

- C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкеніл: моноциклічний частково ненасичений вуглеводень із від 3 до 7 кільцевими членами, такими як, наприклад, циклопроп-1-еніл, циклопроп-2-еніл, циклобут-1-еніл, циклобут-2-еніл, циклобут-1,3-дієніл, циклопент-1-еніл, циклопент-2-еніл, циклопент-3-еніл, циклопент-2,4-дієніл, циклогекс-1-еніл, циклогекс-2-еніл, циклогекс-3-еніл; циклогекс-1,3-дієніл, циклогекс-1,5-дієніл, циклогекс-2,4-дієніл, або циклогекс-2,5-дієніл.

-  $C_3$ - $C_6$ -алкеніл: наприклад, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 1-метилетеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 1-метил-1-пропеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-метил-2-пропеніл, 2-метил-2-пропеніл, 1-пентеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 4-пентеніл, 1-метил-1-бутеніл, 2-метил-1-бутеніл, 3-метил-1-бутеніл, 1-метил-2-бутеніл, 2-метил-2-бутеніл, 3-метил-2-бутеніл, 1-метил-3-бутеніл, 2-метил-3-бутеніл, 3-метил-3-бутеніл, 1,1-диметил-2-пропеніл, 1,2-диметил-1-пропеніл, 1,2-диметил-2-пропеніл, 1-етил-1-пропеніл, 1-етил-2-пропеніл, 1-гексеніл, 2-гексеніл, 3-гексеніл, 4-гексеніл, 5-гексеніл, 1-метил-1-пентеніл, 2-метил-1-пентеніл, 3-метил-1-пентеніл, 4-метил-1-пентеніл, 1-метил-2-пентеніл, 2-метил-2-пентеніл, 3-метил-2-пентеніл, 4-метил-2-пентеніл, 1-метил-3-пентеніл, 2-метил-3-пентеніл, 3-метил-3-пентеніл, 4-метил-3-пентеніл, 1-метил-4-пентеніл, 2-метил-4-пентеніл, 3-метил-4-пентеніл, 4-метил-4-пентеніл, 1,1-диметил-2-бутеніл, 1,1-диметил-3-бутеніл, 1,2-диметил-1-бутеніл, 1,2-диметил-2-бутеніл, 1,2-диметил-3-бутеніл, 1,3-диметил-1-бутеніл, 1,3-диметил-2-бутеніл, 1,3-диметил-3-бутеніл, 2,2-диметил-3-бутеніл, 2,3-диметил-1-бутеніл, 2,3-диметил-2-бутеніл, 2,3-диметил-3-бутеніл, 3,3-диметил-1-бутеніл, 3,3-диметил-2-бутеніл, 1-етил-1-бутеніл, 1-етил-2-бутеніл, 1-етил-3-бутеніл, 2-етил-1-бутеніл, 2-етил-2-бутеніл, 2-етил-3-бутеніл, 1,1,2-триметил-2-пропеніл, 1-етил-1-метил-2-пропеніл, 1-етил-2-метил-1-пропеніл і 1-етил-2-метил-2-пропеніл;

-  $C_2$ - $C_6$ -алкініл: наприклад, етиніл, 1-пропиніл, 2-пропиніл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, 1-метил-2-пропиніл, 1-пентиніл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 4-пентиніл, 1-метил-2-бутиніл, 1-метил-3-бутиніл, 2-метил-3-бутиніл, 3-метил-1-бутиніл, 1,1-диметил-2-пропиніл, 1-етил-2-пропиніл, 1-гексиніл, 2-гексиніл, 3-гексиніл, 4-гексиніл, 5-гексиніл, 1-метил-2-пентиніл, 1-метил-3-пентиніл, 1-метил-4-пентиніл, 2-метил-3-пентиніл, 2-метил-4-пентиніл, 3-метил-1-пентиніл, 3-метил-4-пентиніл, 4-метил-1-пентиніл, 4-метил-2-пентиніл, 1,1-диметил-2-бутиніл, 1,1-диметил-3-бутиніл, 1,2-диметил-3-бутиніл, 2,2-диметил-3-бутиніл, 3,3-диметил-1-бутиніл, 1-етил-2-бутиніл, 1-етил-3-бутиніл, 2-етил-3-бутиніл і 1-етил-1-метил-2-пропиніл;

-  $C_1$ - $C_4$ -алкокси: наприклад, метокси, етокси, пропокси, 1-метил-етокси, бутокси, 1-метилпропокси, 2-метилпропокси й 1,1-диметилетокси;

-  $C_1$ - $C_6$ -алкокси:  $C_1$ - $C_4$ -алкокси як наведений вище, а також наприклад, пентокси, 1-метилбутокси, 2-метилбутокси, 3-метоксилбутокси, 1,1-диметил-пропокси, 1,2-диметилпропокси, 2,2-диметилпропокси, 1-етилпропокси, гексокси, 1-метилпентокси, 2-метилпентокси, 3-метилпентокси, 4-метилпентокси, 1,1-ді-метилбутокси, 1,2-ді-метилбутокси, 1,3-диметилбутокси, 2,2-диметилбутокси, 2,3-диметилбутокси, 3,3-диметилбутокси, 1-етилбутокси, 2-етилбутокси, 1,1,2-три-метилпропокси, 1,2,2-триметилпропокси, 1-етил-1-метилпропокси й 1-етил-2-метилпропокси;

В особливо переважній формі здійснення способу відповідно до винаходу змінні від  $R^1$  до  $R^6$  мають наступні значення, а саме кожний окремо або в комбінації:

$R^1$   $C_1$ - $C_4$ -алкіл, переважно метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, досить переважно метил;

$R^2$  водень,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл або  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкіл, переважно водень, метил або  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкіл, досить переважно  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкіл;

особливо переважно дифторметил або трифторметил, винятково переважно трифторметил;

$R^3$  водень,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл або  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкіл, переважно водень, метил або трифторметил, досить переважно водень;

$R^4$  водень або галоген, переважно водень, фтор або хлор, досить переважно водень або фтор, особливо переважно фтор,

$R^5$  галоген, ціано або  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкіл, переважно фтор, хлор, ціано або трифторметил, так само переважно галоген або ціано, досить переважно фтор, хлор або ціано, особливо переважно хлор або ціано, винятково переважно хлор,

$R^6$  водень або  $C_1$ - $C_4$ -алкіл, так само переважно  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, досить переважно  $C_1$ - $C_4$ -алкіл, особливо переважно метил, етил, н-пропіл або ізо-пропіл, винятково переважно ізо-пропіл;

$R^7$  водень або  $C_1$ - $C_4$ -алкіл, так само переважно  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, досить переважно  $C_1$ - $C_4$ -алкіл, особливо переважно метил, етил, н-пропіл або ізо-пропіл, винятково переважно метил.

У такій же переважній формі здійснення способу відповідно до винаходу  $R^2$  має наступні значення:

$R^2$  водень або  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкіл, переважно  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкіл, досить переважно  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкіл, особливо переважно дифторметил або трифторметил, винятково переважно трифторметил.

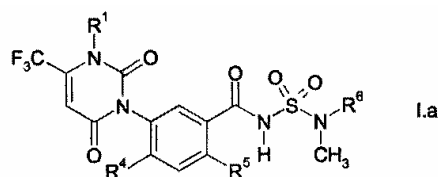
У такій же переважній формі здійснення способу відповідно до винаходу  $R^2$  має наступні значення:

$R^2$   $C_1$ - $C_6$ -алкіл або  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкіл, переважно  $C_1$ - $C_4$ -алкіл або  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкіл, досить переважно  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкіл, особливо переважно дифторметил або трифторметил, винятково переважно трифторметил.

У такій же переважній формі здійснення способу відповідно до винаходу  $R^4$  має наступні значення:

$R^4$  водень або галоген, переважно водень, так само переважно галоген, досить переважно фтор або хлор.

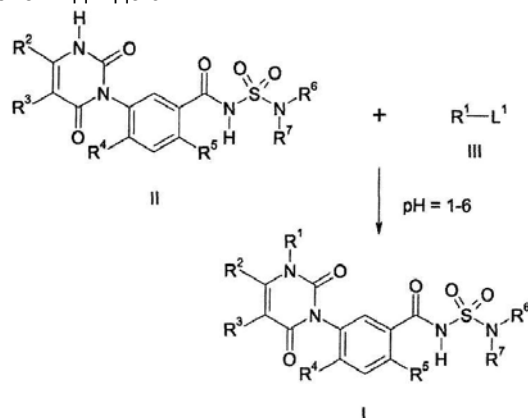
В особливо переважній формі здійснення способу відповідно до винаходу можливо одержати 1-алкіл-3-фенілурацили формули I.a (відповідає формулі I з  $R^2 = CF_3$ ,  $R^3 = H$  і  $R^7 = CH_3$ ), особливо 1-алкіл-3-фенілурацили від I.a.1 до I.a.24 таблиці 1, причому визначення змінних  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  не тільки в комбінації один з одним, але й також кожний окремо мають особливе значення для способу відповідно до винаходу.



Таблиця 1

№		R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
I.a.1	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
I.a.2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
I.a.3	CH <sub>3</sub>	F	H	CH <sub>3</sub>
I.a.4	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	H	CH <sub>3</sub>
I.a.5	CH <sub>3</sub>	H	Cl	CH <sub>3</sub>
I.a.6	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	CH <sub>3</sub>
I.a.7	CH <sub>3</sub>	F	Cl	CH <sub>3</sub>
I.a.8	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	Cl	CH <sub>3</sub>
I.a.9	CH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
I.a.10	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
I.a.11	CH <sub>3</sub>	F	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
I.a.12	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
I.a.13	CH <sub>3</sub>	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
I.a.14	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
I.a.15	CH <sub>3</sub>	F	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
I.a.16	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
I.a.17	CH <sub>3</sub>	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
I.a.18	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
I.a.19	CH <sub>3</sub>	F	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
I.a.20	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
I.a.21	CH <sub>3</sub>	H	Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
I.a.22	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
I.a.23	CH <sub>3</sub>	F	Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
I.a.24	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

Спосіб відповідно до винаходу включає взаємодію 3-фенілурацилів формули II і алкілувального агента формули III, який відрізняється тим, що протягом загальної взаємодії рН-значення завдяки порціонному додаванню основи зберігається в межах від 1 до 6:



Група L<sup>1</sup> в алкілувальному агенті формули III означає відхідну групу, яка нуклеофільно витісняється, переважно галоген, гідросульфат, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфат, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілкарбонат, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфонілокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілсульфонілокси або фенілсульфоніло-

кси, причому фенільне кільце може мати один або декілька замісників із групи галоген, нітро, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл і C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкіл;

досить переважно означає галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфат, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфонілокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілсульфонілокси, фенілсульфонілокси, п-толуолсульфонілокси, п-хлорфенілсульфонілокси, п-бромфенілсульфонілокси або п-нітрофенілсульфонілокси;

особливо переважно означає галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфат, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфонілокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілсульфонілокси або фенілсульфонілокси;

досить переважно означає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфат; винятково переважно означає C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілсульфат;

так само особливо переважно означає хлор, бром або йод, метилсульфат, метилсульфонілокси, трифторметилсульфонілокси або фенілсульфонілокси.

3-фенілурацили формули II відомі із заявок WO 01/83459 і WO 04/39768 і можуть бути отримані відповідно до процитованих літературних джерел.

Переважними алкілувальними агентами є C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгалогеніди, ді-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфати, ді-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілкарбонати, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфофосфати, C<sub>1</sub>-

C<sub>6</sub>-алкіловий ефір C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфоокислоти, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілсульфоокислоти, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіловий ефір C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілсульфоокислоти або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіловий ефір фенілсульфоокислоти, причому фенільне кільце може мати один або декілька замісників із групи галоген, нітро, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл і C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкіл.

Досить переважними алкілувальними агентами є C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгалогеніди, ді-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфати, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіловий ефір C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфоокислоти або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіловий ефір фенілсульфоокислоти.

У такий же спосіб досить переважними алкілувальними агентами є C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгалогеніди, ді-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфати, ді-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілкарбонати, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіловий ефір C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфоокислоти або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіловий ефір фенілсульфоокислоти.

Особливо переважними алкілувальними агентами є C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгалогеніди й ді-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфати; винятково переважно ді-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфати.

Так само особливо переважними алкілувальними агентами є C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгалогеніди, ді-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфати й ді-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілкарбонати; досить переважно C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгалогеніди й ді-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфати; винятково переважно ді-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфати.

Особливо переважними алкілувальними агентами є метилувальні агенти або етилувальні агенти, такі як метилйодид, етильйодид, метилбромід, метилхлорид, етилбромід, етилхлорид, диметилсульфат, діетилсульфат, складний метиловий або етиловий ефір C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфоокислоти або складний метиловий або етиловий ефір наведених вище фенілсульфоокислот.

Так само особливо переважними алкілувальними агентами є метилувальні агенти або етилувальні агенти, такі як метилйодид, етильйодид, метилбромід, метилхлорид, етилбромід, етилхлорид, диметилсульфат, діетилсульфат, діетилкарбонат, діетилсульфат, складний метиловий або етиловий ефір C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфоокислоти або складний метиловий або етиловий ефір наведених вище фенілсульфоокислот.

Зовсім особливо переважним метилувальним агентом є диметилсульфат.

У способі відповідно до винаходу алкілувальний агент може використатися, як в еквімолярній кількості, у перерахуванні на 3-фенілурацили формули II, так і в субстехіометричній кількості або надстехіометричній кількості.

Звичайно використовують щонайменше еквімолярну кількість алкілувального агента III, у перерахуванні на 3-фенілурацили формули II.

Молярні співвідношення для співвідношення 3-фенілурацилів формули II до алкілувального агента III, як правило, знаходяться у межах від 1:1 до 1:3, переважно від 1:1 до 1:1,3.

Як основи для взаємодії відповідно до винаходу придатні всі звичайні органічні й неорганічні основи.

Як основи, загалом, придатні неорганічні сполуки, такі як гідроксиди лужних і лужноземельних металів, такі як гідроксид літію, гідроксид натрію, гідроксид калію й гідроксид кальцію, оксиди луж-

них і лужноземельних металів, такі як оксид літію, оксид натрію, оксид кальцію й оксид магнію, гідриди лужних і лужноземельних металів, такі як гідриди літію, гідрид натрію, гідрид калію й гідрид кальцію, фториди лужних і лужноземельних металів, такі як фторид цезію, амід лужних металів, такі як амід літію, амід натрію й амід калію, карбонати лужних і лужноземельних металів, такі як карбонат літію, карбонат калію й карбонат кальцію, а також гідрокарбонати лужних металів, такі як гідрокарбонат натрію, металоорганічні сполуки, особливо алкіли лужних металів, такі як метиллітій, бутиллітій і феніллітій, алкілмагнійгалогеніди, такі як метилмагнійхлорид, а також алкоголяти лужних і лужноземельних металів, такі як метанолат натрію, етанолат натрію, етанолат калію, трет-бутанолат калію, трет-пентанолат калію й диметоксимагній, крім того, органічні основи, наприклад, аміак, первинні аміни, такі як, наприклад, метиламін, етиламін, гексиламін, анілін, вторинні аміни, такі як, наприклад, диметиламін, третинні аміни, такі як триметиламін, триетиламін, діізопропілетиламін, трибутиламін, і N-метилпіперидин, піридин, заміщені піридини, такі як колідин, лутидин і 4-диметиламінопіридин, а також бициклічні аміни, такі як 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,5-діазабіцикло[4.3.0]-нон-5-ен (DBN) або 1,4-діазабіцикло[2.2.2]-октан (DABCO). Кращі основи, обрані серед гідроксидів лужних і лужноземельних металів, такі як гідроксид натрію, гідроксид калію й гідроксид літію, оксидів лужних і лужноземельних металів, таких як оксид кальцію, карбонатів лужних і лужноземельних металів, таких як карбонат літію, карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію, карбонат магнію, карбонат кальцію, карбонат цинку, гідрокарбонати лужних металів, такі як гідрокарбонат натрію, а також аміак або третинні аміни, такі як триетиламін;

особливо переважні обрані серед гідроксидів лужних і лужноземельних металів, аміак, а також третинні аміни.

Особливо переважні основи, обрані серед гідроксидів лужних і лужноземельних металів, такі як гідроксид натрію, гідроксид калію й гідроксид літію, оксидів лужних і лужноземельних металів, таких як оксид кальцію, карбонатів лужних і лужноземельних металів, таких як карбонат літію, карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію, карбонат магнію, карбонат кальцію, карбонат цинку, а також гідрокарбонатів лужних металів, таких як гідрокарбонат натрію.

В особливо переважній формі здійснення способу відповідно до винаходу як основу використовують гідроксид натрію або калію, карбонат натрію або калію, або гідрокарбонат натрію або калію.

У дуже особливо переважній формі здійснення способу відповідно до винаходу як основу використовують гідроксиди лужних і лужноземельних металів, переважно гідроксиди лужних металів.

Основи, загалом, використовуються в еквімолярних кількостях у перерахуванні на 3-фенілурацили формули II, вони можуть також застосовуватися каталітично, у надлишку або при необхідності як розчинник.

Переважаю використовують, щонайменше, одну еквімолярну кількість основи, у перерахуванні на сполуку II. Кількість основи становить, як правило, не більш ніж 1,3 моль у перерахуванні на 1 моль сполуки II.

При взаємодії відповідно до винаходу рН-значення протягом загальної взаємодії завдяки порціонному додаванню основи зберігається в межах від 1 до 6.

рН-значення протягом загальної взаємодії завдяки порціонному додаванню основи переважно в межах від 2 до 6;

досить переважно від 3 до 6;

особливо переважно від 4 до 6.

«Порціонне додавання основи» означає, що додавання основи протягом взаємодії здійснюють окремими частинами, тобто щонайменше двома частинами, або від декількох до багатьох частин, або безупинно.

В особливо переважних формах здійснення способу відповідно до винаходу рН-значення протягом взаємодії може зберігатися різними способами завдяки порціонному додаванню основи в межах від 1 до 6, причому ці форми здійснення представляють як окреме, так і в комбінації один з одним особливе виконання способу відповідно до винаходу:

У переважній формі здійснення способу відповідно до винаходу з початку взаємодії встановлюють рН-значення від 1 до 6, що потім протягом взаємодії зберігається постійним значенням, установленим з початку.

В іншій переважній формі здійснення способу відповідно до винаходу встановлене з початку взаємодії рН-значення від 1 до 6 протягом взаємодії безупинно змінюється до іншого рН-значення в межах 1 до 6.

В іншій переважній формі здійснення способу відповідно до винаходу безперервна зміна рН-значення протягом взаємодії повторюється, причому це повторення може відбуватися як завгодно часто.

В іншій переважній формі здійснення способу відповідно до винаходу з початку взаємодії насамперед рН-значення встановлюють від 1 до 6, що насамперед зберігається постійним до встановленого значення. Потім воно змінюється після часткової взаємодії до іншого рН-значення в межах 1 до 6, що потім знову зберігається постійним до заново встановленого значення. Це нове встановлене рН-значення може знову змінюватися після часткової взаємодії до іншого рН-значення в межах від 1 до 6, тобто зміна встановленого рН-значення в межах 1 до 6 після часткової взаємодії може повторюватися як завгодно часто. Це означає, що встановлене з початку взаємодії рН-значення від 1 до 6 після часткової взаємодії кожного разу змінюється один або кілька разів до іншого рН-значення в межах від 1 до 6, причому кожного разу змінюване рН-значення зберігається постійним до наступної зміни.

В особливо переважній формі здійснення способу відповідно до винаходу встановлене з початку взаємодії рН-значення від 1 до 6 після часткової

взаємодії змінюється один раз до іншого рН-значення в межах 1 до 6.

Як інша переважна форма здійснення можливі всі варіанти, які знаходяться серед зазначених вище переважних форм здійснення, внаслідок чого можуть також відбуватися різкі зміни рН-значення в межах від 1 до 6.

Всі ці переважні форми здійснення можуть як завгодно часто комбінуватися одна з одною і/або як завгодно часто повторюватися.

Установлене з початку взаємодії рН-значення від 1 до 6 може знаходитися вище, ніж рН-значення встановлене за допомогою зміни рН-значення або чим установлені рН-значення за допомогою змін рН-значення.

Крім того, установлене з початку взаємодії рН-значення від 1 до 6 може знаходитися нижче, ніж рН-значення встановлене за допомогою зміни рН-значення або чим установлені рН-значення за допомогою змін рН-значення.

На додаток до цього встановлене з початку взаємодії рН-значення від 1 до 6 може знаходитися між рН-значеннями встановленими за допомогою змін рН-значення.

Особливо переважно встановлене з початку взаємодії рН-значення від 1 до 6 знаходиться вище, ніж рН-значення встановлене за допомогою зміни рН-значення або чим установлені рН-значення за допомогою змін рН-значення.

рН-значення може бути встановлено фахівцем у даній галузі техніки за допомогою відомих звичайних методів, наприклад, за допомогою періодичного або безперервного виміру рН-значення.

Для взаємодії 3-фенілурацили формули II, алкілувальні агенти формули III і основа можуть вступати в контакт один з одним будь-яким способом, причому додавання основи відбувається порціонно.

Це означає, що реагенти й основа можуть вводитися в реакційну посудину й приводитися в реакцію роздільно, одночасно або один за одним і, причому додавання основи відбувається порціонно.

Переважаю 3-фенілурацили формули II і алкілувальні агенти формули III поміщають у реакційній посудині, при необхідності з бажаним розчинником, і потім завдяки порціонному додаванню основи встановлюють умови реакції.

Однак можливо також внесення головної кількості або загальної кількості 3-фенілурацилів формули II і алкілувальних агентів формули III, при необхідності в розчиннику, при встановленні бажаних умов реакції завдяки порціонному додаванню основи в реакційну посудину.

Взаємодія 3-фенілурацилів II з алкілувальним агентом III вигідно відбувається в присутності розчинника.

Як розчинники для цих взаємодій застосовують, залежно від температурного інтервалу, аліфатичні, циклоаліфатичні або ароматичні вуглеводні, такі як пентан, гексан, циклопентан, циклогексан, толуол, ксилол, хлоровані аліфатичні й ароматичні вуглеводні, такі як дихлорметан, трихлорметан, 1,2-дихлоретан, 1,1,2,2-тетрахлоретан, хлорбензол, 1,2-, 1,3- або 1,4-дихлорбензол, хлор-

толуоли, дихлортолуоли, нециклічні прості діалкілові ефіри, такі як діетиловий ефір, ді-н-пропіловий ефір, ді-ізопропіловий ефір, метил-трет-бутиловий ефір, циклічні прості ефіри, такі як тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, анізол, гліколеві ефіри, такі як диметилгліколевий ефір, діетилгліколевий ефір, діетилглікольдиметиловий ефір, діетилглікольдіетиловий ефір, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-спирти, такі як метанол, етанол, н-пропанол, ізо-пропанол, н-бутанол, аліфатичні C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілові ефіри карбонових кислот, такі як метилацетат, етилацетат або н-бутилацетат; кетони, такі як ацетон, метил етил кетон, метилізопропілкетон, метилізобутилкетон, бутанон, карбонати, такі як діетилкарбонат і етиленкарбонат, N,N-діалкіламіди, такі як N,N-диметилформамід або N,N-диметилацетамід, N-алкіллактами, такі як N-метилпіролідон, сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид, тетраалкілсечовини, такі як тетраметилсечовина, тетраетилсечовина, тетрабутилсечовини, диметилетилсечовина, диметилпропілсечовина або суміші цих розчинників.

Як розчинники переважні N,N-диметилформамід, N-метилпіролідон, ацетон, ди-хлорметан, тетрагідрофуран, толуол, хлорбензол, метилацетат, етилацетат, бутилацетат або суміші цих розчинників.

Переважно алкілування 3-фенілурацилів формули II здійснюють при температурах від -5°C до 100°C, переважно при температурах від 0°C до 80°C і особливо при температурах від 20°C до 70°C, досить переважно від 20°C до 60°C. Час реакції може бути встановлено фахівцем у даній галузі звичайним способом за допомогою відомих методів, таких як тонкошарова хроматографія або ВЕРХ.

Взаємодія може відбуватися безупинно або дискретно при нормальному тиску, зниженому тиску або при підвищеному тиску, при необхідності під інертним газом.

Переробка реакційної суміші для одержання 1-алкіл-3-фенілурацилів формули I може здійснюватися відповідно до звичайних методів. Як правило, застосовуваний розчинник видаляють звичайним способом, наприклад, дистиляцією. Потім 1-алкіл-3-фенілурацили формули I можна ресуспендувати в органічному розчиннику, що не змішується з водою, видалити можливо наявні домішки за допомогою при необхідності підкисленої води, висушити й видалити розчинник при зниженому тиску. Для наступного очищення можна застосовувати звичайні способи, такі як кристалізація, осадження або хроматографія.

В іншому варіанті способу відповідно до винаходу взаємодія можна здійснювати також у багатофазній системі.

Цей варіант способу відповідно до винаходу є переважним.

Попередньо сказане відноситься й до алкілувальних агентів, рН-значенню, основі, температурі, тиску й переробці. Як правило при застосуванні двофазної системи для переробки фази розділяють і розділені один від іншого фази переробляють відомими методами.

Переважна взаємодія проводять у водно-органічній багатофазній системі в присутності міжфазних каталізаторів.

Прикладами міжфазних каталізаторів є четвєртинні амонієві солі, солі фосфонію, краун-ефіри або полігліколи.

Придатні четвєртинні амонієві солі включають, наприклад, фториди, хлориди, броміди, йодиди, тетрафторборати, диборати, гідросульфати, гідроксиди, перхлорати й борати тетра-(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-алкіламонію, такі як, наприклад, тетраметиламоній-фторид-тетрагідрат, тетраметиламонійфторид, тетра-бутиламонійфторид, тетрабутиламонійфторид-тригідрат, тетраметиламонійхлорид, тетра-етиламонійхлорид, тетрапропіламонійхлорид, тетрабутиламонійхлорид,

додецилтриметиламонійхлорид, метилтрибутиламонійхлорид, метилтриоктиламонійхлорид, метилтрикаприламоній-хлорид; тетраметиламонійбромід, тетраетиламоній-хлорид-гідрат, тетраетиламонійбромід, тетрапропіламонійбромід (TPAB), тетрабутиламонійбромід (TEAB), тетрагексиламонійбромід, тетраоктиламонійбромід, гексадецилтриметиламонійбромід (CTAB), додецилтриметиламонійбромід, тетраметиламоніййодид, тетрабутиламоніййодид, тетрагексиламоніййодид, тетрабутиламонійтетрафторборат, C<sub>12</sub>-C<sub>14</sub>-триметиламонійдиборат, тетрабутиламонійгідросульфат (TBAHS), тетраметиламонійгідроксид (TMAOH), тетраетиламонійгідроксид, тетрапропіламонійгідроксид, тетрабутиламонійгідроксид, тетрабутиламонійперхлорат, C<sub>12</sub>-C<sub>14</sub>-алкілтриметиламоній-борат, C<sub>12</sub>-C<sub>14</sub>-алкілтриметиламоній-диборат;

хлориди, броміди або фториди N-бензилтри-(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-алкіламонію, такі як наприклад, бензилтриметиламонійхлорид (BTMAC), бензилтриетиламонійхлорид (BTEAC), бензилтриетиламонійбромід, бензилтрибутиламонійхлорид, бензилтрибутиламонійбромід;

хлориди, броміди або фториди фенілтри-(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-алкіламонію, такі як наприклад, фенілтриметиламонійхлорид (PTMAC);

ароматичні амонієві солі, такі як наприклад, гексадецилпіридинійхлорид, N,N-диметил-піперидинійгідроксид, фториди, хлориди або броміди піридинію, такі як наприклад, 1-цетил-піридиній-хлорид-моногідрат, цетил-піридиній-бромід;

переважно тетрабутиламонійхлорид, метилтрибутиламонійхлорид, метилтриоктиламонійхлорид, тетрабутиламонійбромід, тетрагексиламонійбромід, тетраоктиламонійбромід, тетрабутиламоніййодид, тетрагексиламоніййодид, тетрабутиламонійгідросульфат і тетрабутиламонійгідроксид.

Придатні солі фосфонію включають, наприклад, хлориди, броміди, ацетати C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-алкілтрифенілфосфонія, такі як наприклад, метилтрифенілфосфонійбромід, етилтрифенілфосфонійбромід, етилтрифенілфосфоніййодид, етилтрифенілфосфонійацетат, бутилтрифенілфосфонійхлорид, бутилтрифенілфосфонійбромід, хлорид або бромід тетра-(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-алкіл-фосфонію, такий як тетрабутилфосфо-



нийбромід, тетрафенілфосфонийхлорид або -бромід, бензилтрифенілфосфонийхлорид або -бромід.

Придатні краун-ефіри включають наприклад, 18-краун-6, дібензо-18-краун-6. Придатні полігліколи включають наприклад, діетиленглікольдибутиловий ефір (= бутилдигліми), тетраетиленгліколь-диметиловий ефір (= тетрагліми), триетиленгліколь-диметиловий ефір (= тригліми), поліглікольдиметиловий ефір.

Як правило міжфазний каталізатор використовують у кількості до 20моль-%, переважно від 1 до 15моль-% і особливо від 2 до 12моль-%, у перерахуванні на 3-фенілурацилі II.

Багатофазна система включає одну водну фазу й щонайменше одну органічну рідку фазу. Поряд із цим можуть також зустрічатися тверді фази. Водна фаза є переважним розчином основ.

Як основи для цього переважного варіанта способу відповідно до винаходу придатні всі звичайні органічні й неорганічні основи, як наведені вище, особливо наведені як переважні або особливо або досить переважні основи.

Переважно як основи придатні гідроксиди лужних і лужноземельних металів, такі як гідроксид літію, гідроксид натрію, гідроксид калію й гідроксид кальцію; карбонати лужних і лужноземельних металів, такі як карбонат літію, карбонат натрію, карбонат калію й карбонат кальцію й гідрокарбонати лужних металів, такі як гідрокарбонат натрію.

Особливо переважно застосовують гідроксиди лужних і лужноземельних металів, досить переважно гідроксиди лужних металів, такі як наприклад, гідроксид натрію.

Основи, загалом, використовують в еквімолярних кількостях у перерахуванні на 3-фенілурацилі формули II, однак вони можуть також застосовуватися каталітично, у надлишку або при необхідності як розчинник.

Переважно використовують щонайменше одну еквімолярну кількість основи, у перерахуванні на сполуку II. Кількість основи як правило становить не більш ніж 1,3моль, у перерахуванні на 1моль сполуки II.

Водна фаза є особливо переважним розчином основи, така як наприклад, гідроксиди, карбонати лужних і лужноземельних металів, гідрокарбонати лужних металів, аміак або водорозчинні первинні, вторинні або третинні аміни у воді.

Водна фаза є особливо переважним розчином гідроксидів, карбонатів лужних і лужноземельних металів або гідрокарбонатів лужних металів у воді. Для органічної фази як розчинник залежно від температурного інтервалу переважно придатні аліфатичні, циклоаліфатичні або ароматичні вуглеводні, такі як пентан, гексан, циклопентан, циклогексан, толуол, ксилол, хлоровані аліфатичні й ароматичні вуглеводні такі як дихлорметан, трихлорметан, 1,2-дихлоретан, 1,1,2,2-тетрахлоретан, хлорбензол, 1,2-, 1,3-або 1,4-дихлорбензол, хлортолуоли, дихлортолуоли, нециклічні прості діалкілові ефіри, такі як діетиловий ефір, ді-н-пропіловий ефір, ді-ізо-пропіловий ефір, метилтрет-бутиловий ефір, циклічні прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ) і анізол, аліфатичні складні

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілові ефіри карбонових кислот, такі як метилацетат, етилацетат або н-бутилацетат або суміші цих розчинників.

Для органічної фази як розчинник переважно придатні етилацетат, н-бутилацетат, хлорбензол, ТГФ, толуол або суміші цих розчинників; досить переважні етилацетат, н-бутилацетат, хлорбензол і ТГФ-суміші цих розчинників, а також толуол і ТГФ-суміші толуолу.

Під час взаємодії можуть зустрічатися тверді фази, коли, наприклад, 1-алкіл-3-фенілурацил формули I, 3-фенілурацил формули II, алкілувальний агент формули III, основа й/або міжфазний каталізатор не розчинені повністю.

У переважній формі здійснення способу відповідно до винаходу багатофазна система як водна фаза складається з водяного розчину гідроксиду лужного металу, наприклад, розчину гідроксиду натрію, і як органічна фаза з толуолу й тетрагідрофурану, або дихлорметана й тетрагідрофурану, хлорбензолу й тетрагідрофурану, або з етилацетату або н-бутилацетату.

Для взаємодії 3-фенілурацилі формули II, алкілувальні агенти формули III, основа й при необхідності міжфазний каталізатор можуть бути введені в контакт один з одним будь-яким способом, причому додавання основи відбувається порціонно.

Реагенти, основа й при необхідності міжфазний каталізатор можуть міститися в реакційну посудину й приводитися в реакцію роздільно, одночасно або один за одним і, причому додавання основи відбувається порціонно.

Наприклад, 3-фенілурацилі формули II можуть бути представлені у вигляді розчинів в одному з вищевказаних органічних розчинників або суміші розчинників. Відповідно до цим водняний розчин основи, алкілувальний агент III і при необхідності міжфазний каталізатор додають порціонно при перемішуванні.

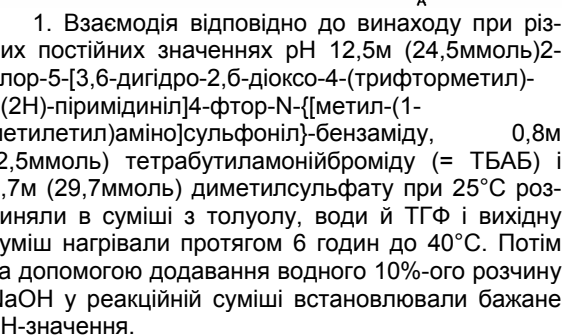
Переважно 3-фенілурацилі формули II і алкілувальні агенти формули III, а також міжфазний каталізатор поміщають у реакційній посудині з бажаним розчинником, і потім завдяки порціонному додаванню основи встановлюють бажані умови реакції.

Однак також можливо вводити в реакційну посудину головна кількість або загальна кількість 3-фенілурацилів формули II і алкілувальні агенти формули III, а також при

необхідності міжфазний каталізатор, при необхідності в розчиннику, при встановленні бажаних умов реакції завдяки порціонному додаванню основи.

Наступні приклади служать для пояснення винаходу.

Зокрема, було визначено співвідношення цілових 3-фенілурацилів I до відповідних діалкілованих побічних продуктів A:



1. Взаємодія відповідно до винаходу при різних постійних значеннях рН 12,5м (24,5ммоль) 2-хлор-5-[3,6-дигідро-2,6-діоксо-4-(трифторметил)-1(2Н)-піримідиніл]4-фтор-N-[[метил-(1-метилетил)аміно]сульфоніл]-бензаміду, 0,8м (2,5ммоль) тетрабутиламонієброміду (= ТБАБ) і 3,7м (29,7ммоль) диметилсульфату при 25°C розчиняли в суміші з толуолу, води й ТГФ і вихідну суміш нагрівали протягом 6 годин до 40°C. Потім за допомогою додавання водного 10%-ого розчину NaOH у реакційній суміші встановлювали бажане рН-значення.

Далі, протягом усього часу реакції додавали водний 10%-ий розчин NaOH, так що рН-значення протягом загального ходу реакції було постійним при встановленому попередньо рН-значенні.

Після закінчення реакції фази розділяли, органічну фазу висушували й видаляли розчинник.

Вихід, а також співвідношення цільового 3-фенілурацилу I до небажаного продукту діалкілювання А було визначено кількісною ВЕРХ (HPLC) (Symmetry C18 5мкм 250 x 4,6мм фірми Waters; довжина хвилі: 205нм; розчинник: градієнт із А (0,1 про- $\%$   $\text{H}_3\text{PO}_4$  в  $\text{H}_2\text{O}$ ) і В (0,1 про- $\%$   $\text{H}_3\text{PO}_4$  в  $\text{CH}_3\text{CN}$ ); В за 25хв.. з 35% до 100% підвищений, потім через 2хв.. назад до 35%; швидкість елюювання: 1мл/хв.) або якісною ВЕРХ (HPLC) (Symmetry C18 5мкм 250 x 4,6мм фірми Waters; довжина хвилі 220нм; розчинник: 40мас- $\%$  ацетонітрил / 60мас- $\%$  вода/ 0,1мас- $\%$  85%-ої  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ; швидкість елюювання: 1,5мл/хв.).

Вихід 1-алкіл-3-фенілурацилу I.a.23 (RT: 12,0хв.;  $R_{\text{едукт.}}$  10,0хв.), а також співвідношення цільового 3-фенілурацилу I до небажаного продукту діалкілювання А з  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = \text{CF}_3$ ,  $R^3 = \text{H}$ ,  $R^4 = \text{F}$ ,  $R^5 = \text{Cl}$ ,  $R^6 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $R^7 = \text{CH}_3$ ; надалі «продукт діалкілювання А.а.23» (RT: 13,4хв.) при різних константних значеннях рН можуть бути взяті з таблиці 2:

Таблиця 2

№	рН-значення	Вихід [%]	Співвідношення [%]	
			1-алкіл-3-фенілурацил І а.23	Продукт діалкілування А.а.23
2.1	4	95	99,0	0,9
2.2	4,5		99,0	1,1
2.3	5	94	98,3	1,6
2.4	5,5		96,8	3,1
2.5	6	95	97,0	3,2
2.6	6,5	81	90,5	9,4
2.7	8	31	51,9	48,1

## 2. Взаємодія відповідно до винаходу при змінному рН-значенні

40,0м (0,0785моль) 2-хлор-5-[3,6-дигідро-2,6-діоксо-4-(трифторметил)-1(2Н)-піримідиніл]4-фтор-N-[[метил-(1-метилетил)аміно]сульфоніл]-бензаміду, 2,5м (0,0078моль) тетрабутиламонійброміду (= ТБАБ) і 12,1м (0,0957моль) диметилсульфату при 25°С розчиняли в суміші з толуолу, води й ТГФ і вихідну суміш нагрівали до 40°С. Потім за допомогою додавання водного 10%-ого розчину NaOH у реакційній суміші встановлювали рН-значення в 5,3-5,5. Вихідну суміш перемішували протягом 1 години при 40°С, далі при цьому додавали водний 10%-ий розчин NaOH, так що рН-

значення було постійним при встановленому попередньо рН-значенні. Через 1 годину додавання водного 10%-ого розчину NaOH було припинено, після чого рН-значення знизилося до 4,4-4,5. Додавали наступні 0,9м (0,0071моль) диметилсульфату й перемішували протягом 10 годин при рН-значення в 4,4 - 4,5 і 40°C. Після закінчення реакції фази розділяли, органічну фазу висушували й видаляли розчинник.

Вихід, а також співвідношення цільового 1-алкіл-3-фенілурацилу I.a.23 до небажаного продукту діалкілування A.a.23 при змінному рН-значенні були визначені як і в експерименті 1, і можуть бути взяті з таблиці 3:

Таблиця 3

№	Час реакції [година]	Вихід [%]	Співвідношення [%]	
			1-алкіл-3-фенілурацил І.а.23	Продукт діалкілування А.а.23
3.1	1		99,5	0,5
3.2	10	92,3	98,1	1,9

3. Порівняльне дослідження: однократне до-  
давання основи з початку взаємодії 12,5м

(24,5ммоль) 2-хлор-5-[3,6-дигідро-2,6-діоксо-4-(трифторметил)-1(2H)-піримідиніл]4-фтор-N-

{[метил-(1-метилетил)аміно]сульфоніл}-бензаміду, 0,8м (2,5ммоль) тетрабутиламонійброміду (= ТБАБ) і 3,7м (29,7ммоль) диметилсульфату, а також 11,6г (2,9ммоль) NaOH розчиняли при 25°C у суміші з толуолу, води й ТГФ і вихідну суміш нагрівали протягом 6 годин до 40°C. рН-значення на початку взаємодії становило 6,3 і наприкінці 4,2.

Послу закінчення реакції фази розділяли, органічну фазу висушували й видаляли розчинник.

Вихід, а також співвідношення цільового 1-алкіл-3-фенілурацилу І.а.23 до небажаного продукту діалкілювання А.а.23 при однократному додаванні основи з початку взаємодії визначали, як зазначено для дослідження 1, і можуть бути взяті з таблиці 4:

Таблиця 4

№	Вихід [%]	Співвідношення [%]	
		1-алкіл-3-фенілурацил І.а.23	Продукт діалкілювання А.а.23
4.1	4	94,4	5,5

4. Взаємодія відповідно до винаходу з різними розчинниками 12,5м (24,5ммоль) 2-хлор-5-[3,6-дигідро-2,6-діоксо-4-(трифторметил)-1(2Н)-піримідиніл]4-фтор-N-{метил-(1-метилетил)аміно]сульфоніл}-бензаміду, 0,8м (2,5ммоль) тетрабутиламонійброміду (= ТБАБ) і 3,7м (29,7ммоль) диметилсульфату при 25°C розчиняли в розчиннику або суміші розчинників і вихідну суміш нагрівали до 40°C. Потім за допомогою додавання водного 10%-ого розчину NaOH у реакційній суміші встановлювали рН-значення в 5,3-

5,5. Далі, протягом усього часу реакції додавали водний 10%-ий розчин NaOH, так що рН-значення протягом загального ходу реакції було постійним при встановленому попередньо рН-значенні.

Після закінчення реакції фази розділяли, органічну фазу висушували й видаляли розчинник.

Співвідношення цільового 1-алкіл-3-фенілурацилу І.а.23 до небажаного продукту діалкілювання А.а.23 при різних розчинниках визначали як зазначені для дослідження 1, і може бути взяті з таблиці 5:

Таблиця 5

№	Розчинник	Час реакції [год]	Співвідношення [%]	
			1-алкіл-3-фенілурацил І.а.23	Продукт діалкілювання А.а.23
5.1	н-бутилацетат / H <sub>2</sub> O	6	97,3	2,6
5.2	метилацетат / H <sub>2</sub> O	18	98,3	1,6
5.3	етилацетат / H <sub>2</sub> O	23	97,2	2,8
5.4	метиленхлорид / H <sub>2</sub> O	6,5	95,5	4,5
5.5	етилформиат / H <sub>2</sub> O	20	99,4	0,6
5.6	гексилацетат / H <sub>2</sub> O	22	98,4	1,6
5.7	ДМСО / H <sub>2</sub> O	23	99,5	<0,5
5.8	2-метил-ТГФ / H <sub>2</sub> O	20	98,1	1,8
5.9	ДМФ / H <sub>2</sub> O <sup>1</sup>	41	92,6	7,4
5.10	толуол / ДМФ/H <sub>2</sub> O	20	97,3	2,6
5.11	толуол / ДМФ / H <sub>2</sub> O	51	96,7	3,2
5.12	хлорбензол / ТГФ / H <sub>2</sub> O	18	94,0	6,0
5.13	хлорбензол / ТГФ / H <sub>2</sub> O	20	95,0	5,0
5.14	хлорбензол / ТГФ / H <sub>2</sub> O	32	97,2	2,8
5.15	толуол /H <sub>2</sub> O <sup>2,3</sup>	22	91,9	8,1
5.16	ТГФ / H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	48	97,9	2,1

<sup>1</sup> без ТБАБ, темп, реакції 40 - 60°C

<sup>2</sup> рН = 5,0-5,5

<sup>3</sup> темп. реакції = 45°C

5. Взаємодія відповідно до винаходу з різними алкілювальними агентами

12,5м (24,5ммоль) 2-хлор-5-[3,6-дигідро-2,6-діоксо-4-(трифторметил)-1(2Н)-піримідиніл]4-фтор-N-{[метил-(1-метилетил)аміно]сульфоніл}-бензаміду, 0,8м (2,5ммоль) тетрабутиламонійброміду (= ТБАБ) і бажаного алкілювального агента розчиняли при 25°C у суміші з толуолу, води й ТГФ і вихідну суміш до нагрівали до зазначеної температури. Потім за допомогою додавання водного 10

%-ого розчину NaOH у реакційній суміші встановлювали рН-значення в 5,3-5,5.

Далі, протягом усього часу реакції додавали водний 10%-ий розчин NaOH, так що рН-значення протягом загального ходу реакції було постійним при встановленому попередньо рН-значенні.

Після закінчення реакції фази розділяли, органічну фазу висушували й видаляли розчинник.

Співвідношення цільового 1-алкіл-3-фенілурацилу І.а.23 до небажаного продукту діалкілювання А.а.23 при різних алкілювальних агентах

визначали, як зазначено для дослідження 1, і мо-

же бути взят з таблиці 6:

Таблиця 6

№	Екв. алкілувальний агент	Умови реакції		Співвідношення [%]	
		[год]	[°C]	1-алкіл-3-фенілурацил I.a.23	Продукт діалкілування. A.a.23
6.1	1,2 Екв.	6	40	96,8	3,1
6.2	1,5 Екв. метилйодид <sup>1</sup>	6	40	96,2	3,8
6.3	1,5 Екв. метилйодид	27	40-70	94,9	5,1
6.4	1,2 Екв. (H <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub>	36	125	100	0

<sup>1</sup> Розчинник = ДМФ / H<sub>2</sub>O

6. Взаємодія відповідно до винаходу різними міжфазними каталізаторами 125м (0,24моль) 2-хлор-5-[3,6-дигідро-2,6-діоксо-4-(трифторметил)-1(2Н)-піримідиніл]4-фтор-N-[[метил-(1-метилетил)аміно]сульфоніл]-бензаміду (0,02моль) міжфазного каталізатора й 37м (0,30моль) диметилсульфату при 25°C розчиняли в суміші з толуолу, води й ТГФ і вихідну суміш нагрівали до 40°C. Потім за допомогою додавання водного 10%-ого розчину NaOH у реакційній суміші встановлювали рН-значення в 5,0-5,5.

Далі, протягом усього часу реакції додавали водний 10%-ий розчин NaOH, так що рН-значення протягом загального ходу реакції було постійним при встановленому попередньо рН-значенні.

Після закінчення реакції фази розділяли, органічну фазу висушували й видаляли розчинник.

Співвідношення цільового 1-алкіл-3-фенілурацилу I.a.23 до небажаного продукту діалкілування A.a.23 при різних міжфазних каталізаторах визначали, як зазначено для дослідження 1, і може бути взят з таблиці 7:

Таблиця 7

№	Міжфазний каталізатор	Час реакції [години]	Співвідношення [%]	
			1-алкіл-3-фенілурацил I.a.23	Продукт діалкілув. A.a.23
7.1	тетрабутиламонійхлорид	3	98,7	1,3
7.2	тетрабутиламонійхлорид	6	97,8	2,2
7.3	тетрабутиламонійбромід	3	98,6	1,4
7.4	тетрабутиламонійбромід	6	97,5	2,5
7.5	тетрабутиламонійгідроксид	3	96,8	3,2
7.6	тетрабутиламонійгідроксид	6	95,1	4,9
7.7	тетрабутиламонійгідросульфат	3	97,7	2,2
7.8	тетрабутиламонійгідросульфат	6	94,0	6,0
7.9	тетрагексиламонійбромід	3	96,9	3,1
7.10	тетрагексиламонійбромід	6	96,2	3,8
7.11	метилтриоктиламонійхлорид	3	97,3	2,7
7.12	метилтриоктиламонійхлорид	6	95,8	4,0

7. Взаємодія відповідно до винаходу при різних температурах реакції 12,5м (24,5ммоль) 2-хлор-5-[3,6-дигідро-2,6-діоксо-4-(трифторметил)-1(2Н)-піримідиніл]4-фтор-N-[[метил-(1-метилетил)аміно]сульфоніл]-бензаміду, 0,8м (2,5ммоль) тетрабутиламонійброміду (= ТБАБ) і 3,7м (29,7ммоль) диметилсульфату при 25°C розчиняли в суміші з толуолу, води й ТГФ і вихідну суміш нагрівали до зазначеної температури. Потім за допомогою додавання водного 10%-ого розчину NaOH у реакційній суміші встановлювали рН-значення в 5,3-5,4.

Далі, протягом усього часу реакції додавали водний 10%-ий розчин NaOH, так що рН-значення протягом загального ходу реакції було постійним при встановленому попередньо рН-значенні.

Після закінчення реакції фази розділяли, органічну фазу висушували й видаляли розчинник.

Вихід, а також співвідношення цільового 1-алкіл-3-фенілурацилу I.a.23 до небажаного продукту діалкілування A.a.23 визначали, як зазначено для дослідження 1, і може бути взят з таблиці 8:

Таблиця 8

№	Темп. [°C]	Вихід [%]	Співвідношення [%]	
			1-алкіл-3-фенілурацил І.а.23	Продукт діалкілування А.а.23
8.1	30	89	99,0	1,0
8.2	50	89	98,7	1,3
8.3	60	86	98,4	1,6
8.4	70	54	99,3	0,7

8. Варіантність додавання метилувального агента

8а. Додавання метилувального агента з початку взаємодії

50,0м (0,98моль) 2-хлор-5-[3,6-дигідро-2,6-діоксо-4-(трифторметил)-1(2Н)-піримідиніл]-4-фтор-N-{{метил-(1-метилетил)аміно}сульфоніл}-бензаміду, 3,2м (0,0089моль) тетрабутиламонійброміду (= ТБАБ) і 15,1м (0,12моль) диметилсульфату при 25°C розчиняли в суміші з толуолу, води й ТГФ і вихідну суміш нагрівали до 40°C. Потім за допомогою додавання водного 10%-ого розчину

NaOH у реакційній суміші встановлювали рН-значення в 5,3-5,5.

Далі, протягом усього часу реакції додавали водний 10%-ий розчин NaOH, так що рН-значення протягом загального ходу реакції було постійним при встановленому попередньо рН-значенні.

Після закінчення реакції фази розділяли, органічну фазу висушували й видаляли розчинник.

Співвідношення цільового 1-алкіл-3-фенілурацилу І.а.23 до небажаного продукту діалкілування А.а.23 визначали, як зазначено для дослідження 1, і може бути взяте з таблиці 9:

Таблиця 9

№	Час реакції [год.]	Співвідношення [%]	
		1-алкіл-3-фенілурацил І.а.23	Продукт діалкілування А.а.23
9.1	0	0	0
9.2	0,5	99,4	0,6
9.3	1	99,4	0,6
9.4	1,5	99,0	0,9
9.5	2	98,3	1,7
9.6	2,5	97,5	2,5
9.7	3	97,0	3,0
9.8	3,5	97,0	3,0

8б. Додавання метилувального агента порціонно протягом взаємодії

70,0м (0,1321моль) 2-хлор-5-[3,6-дигідро-2,6-діоксо-4-(трифторметил)-1(2Н)-піримідиніл]-4-фтор-N-{{метил-(1-метилетил)аміно}сульфоніл}-бензаміду, 4,3м (0,0132моль) тетрабутиламонійброміду (= ТБАБ) при 25°C розчиняли в суміші з толуолу, воді й ТГФ і вихідну суміш нагрівали до 40°C. Потім за допомогою додавання водного 10%-ого розчину NaOH у реакційній суміші встановлювали рН-значення в 5,3-5,5.

Далі, протягом усього часу реакції додавали водний 10%-ий розчин NaOH, так що рН-значення протягом загального ходу реакції було постійним при встановленому попередньо рН-значенні.

Протягом 8 годин додавали по краплях 21,0м (0,17моль) диметилсульфату в толуол.

Після закінчення реакції фази розділяли, органічну фазу висушували й видаляли розчинник.

Співвідношення цільового 1-алкіл-3-фенілурацилу І.а.23 до небажаного продукту діалкілування А.а.23 визначали, як зазначено для дослідження 1, і може бути взяте з таблиці 10:

Таблиця 10

№	Час реакції [год.]	Співвідношення [%]	
		1-алкіл-3-фенілурацил І.а.23	Продукт діалкілування А.а.23
10.1	8	99,0	1,0
10.2	12	96,9	3,0

9. Взаємодія відповідно до винаходу з різними основами

35,0м (68,6ммоль) 2-хлор-5-[3,6-дигідро-2,6-діоксо-4-(трифторметил)-1(2Н)-піримідиніл]-4-фтор-N-{{метил-(1-метилетил)аміно}сульфоніл}-бензаміду, 2,2м (6,9ммоль) тетрабутиламонійброміду (= ТБАБ) і 10,6м (85,1ммоль) диметилсульфату при 25°C розчиняли в розчиннику або суміші

розчинників і вихідну суміш нагрівали до 40°C. Потім за допомогою додавання 10%-ого водного розчину основи в реакційній суміші встановлювали рН-значення в 5,3-5,5.

Далі, протягом усього часу реакції додавали водний 10%-ий розчин NaOH, так що рН-значення протягом загального ходу реакції було постійним при встановленому попередньо рН-значенні.

Через 4 години фази розділяли, органічну фазу висушували й видаляли розчинник.

Співвідношення цільового 1-алкіл-3-фенілурацилу I.a.23 до небажаного продукту діал-

кілування A.a.23 при проведенні реакції з різними основами визначали як зазначені для дослідження 1, і може бути взяте з таблиці 11:

Таблиця 11

№	Основа	Вихід [%]	Співвідношення [%]	
			1-алкіл-3-фенілурацил I.a.23	Продукт діалкілування A.a.23
11.1	LiOH	91,8	96,6	3,4
11.2	NaOH	91,9	97,2	2,8
11.3	KOH	92,5	97,4	2,6
11.4	NH <sub>3</sub>	90,5	96,8	3,2
11.5	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> *		98,4	1,6
11.6	DABCO		99,6	0,4

\* значення рН було встановлено за допомогою додавання 5%-ного розчину