



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 16.VII.1966 (P 115 659)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 10.VII.1970

Kl. 12 p, 4/01

MKP C 07 d, 91/00

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr Endre Jeney, dr Tibor Zsolnai, inż. György
Lugosi, inż. György Csermely, Maria Bakonyi

Właściciel patentu: Chinoin Gyógyszer és Vegyeszeti Termékek Gyára
RT., Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych rodaniny o działaniu glisto- i mięczakobójczym

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych rodaniny o wzorze ogólnym 1, w którym X^1 i X^2 oznaczają atom chlorowca, korzystnie chloru albo bromu, a R oznacza atom wodoru albo rodnik alkilowy o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu korzystnie o 1—5 atomach węgla. Związki te wykazują działanie glisto- i mięczakobójcze.

Według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się drogą reakcji pochodnej aniliny o wzorze ogólnym 2, w którym X^1 i X^2 mają wyżej podane znaczenie, z dwusiarczkiem węgla w obecności organicznej albo nieorganicznej zasady i tak otrzymane związki o ogólnym wzorze 3, w którym X^1 i X^2 mają wyżej podane znaczenie, natomiast A oznacza nieorganiczny kation albo zasadowy organiczny rodnik, poddaje się bez wyosobniania albo po wyosobnieniu, reakcji z solą metalu alkalicznego kwasu o ogólnym wzorze 7, w którym R ma wyżej podane znaczenie i tak otrzymany związek o ogólnym wzorze 4, w którym X^1 i X^2 i R mają znaczenie wyżej podane poddaje się bez wyosobniania albo po wyosobnieniu reakcji termicznego zamknięcia pierścienia.

Związki o wzorze 1 otrzymuje się również przez alkilowanie związku o ogólnym wzorze 3, po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 5, w którym X^1 i X^2 mają znaczenie wyżej podane, a B oznacza rodnik alkilowy o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu korzystnie o 1—5 atomach

2

węgla poddaje się bez wyosobniania albo po wyosobnieniu reakcji z kwasem o ogólnym wzorze 8, w którym R ma wyżej podane znaczenie, albo też reakcji z kwasem o wzorze 8 poddaje się związek o wzorze 6, w którym X^1 i X^2 mają wyżej podane znaczenie, otrzymany drogą reakcji związku o wzorze ogólnym 2 z tiofosgenem albo drogą reakcji związku o ogólnym wzorze 3 lub związku o ogólnym wzorze 4 z solami metali.

Reakcję dwusiarczku węgla z pochodną aniliny o wzorze 2 prowadzi się w obecności organicznej lub nieorganicznej zasady. Jako substancje wyjściowe o wzorze 2 korzystnie stosuje się 3, 4-dwuchloroanilinę, 3-chloro-4-bromoanilinę albo 3, 4-dwubromoanilinę. Dwusiarczek węgla korzystnie stosuje się w nadmiarze do kilku procent.

Reakcję prowadzi się w temperaturze 25—40°C, korzystnie 30—35°C. W celu doprowadzenia reakcji do końca korzystnie pozostawia się mieszaninę reakcyjną na kilkanaście godzin. Reakcję prowadzi się w obecności zasady, takiej jak wodorotlenek amonowy, wodorotlenek sodowy, β -dwumetyloaminoetanol, albo N-etylopiperidyna.

Tak otrzymane związki o wzorze 3 poddaje się bez wyosobniania albo po wyosobnieniu reakcji z solą metalu alkalicznego kwasu o ogólnym wzorze 7. Jako sole metali alkalicznych stosuje się korzystnie sole potasowe albo sole sodowe. Jako kwasy o wzorze 7 korzystnie stosuje się kwas octowy, kwas propionowy, kwas masłowy albo kwas

walerianowy. Reakcję prowadzi się albo w środowisku wodnym albo w środowisku rozpuszczalnika organicznego takiego jak etanol, metanol, dwumetyloformamid w ciągu 1 godziny. Po zakwaszeniu mieszaniny reakcyjnej otrzymuje się związek o wzorze ogólnym 4 na przykład pochodne kwasu N- (3,4-dwuchlorowocofenylo) -S-karboksymetylotiokarbaminowego. Produkt wyodrębnia się z mieszaniny reakcyjnej przez ekstrakcję eterem.

Związek o wzorze 4 poddaje się reakcji termicznego zamknięcia pierścienia otrzymując pochodne rodaniny o wzorze 1. Cyklizację prowadzi się korzystnie w obecności rozcieńczonego kwasu mineralnego albo organicznego, takiego jak kwas solny, kwas fosforowy albo kwas octowy. Reakcję zamknięcia pierścienia prowadzi się korzystnie w temperaturze 80–120°C. Korzystnie ogrzewa się związek o wzorze 4 w niepolarnym organicznym rozpuszczalniku np. benzenie albo toluenie i usuwa utworzoną w czasie reakcji wodę za pomocą destylacji azeotropowej.

Pochodne rodaniny o wzorze 1 wytwarza się także bezpośrednio ze związków o wzorze 3 w ten sposób, że mieszaninę reakcyjną otrzymaną przez reakcję związku o wzorze 3 z solą metalu alkalicznego kwasu o wzorze 7, ogrzewa się po uprzednim jej zakwaszeniu.

Tak otrzymane związki o wzorze 1 mogą być zanieczyszczone związkami o wzorze 4 i jeśli to jest konieczne oczyszcza się je przemywając eterem.

Związki o wzorze 1 otrzymuje się także przeprowadzając związki o wzorze 3 w sole i potem alkilując je. Alkilowanie prowadzi się korzystnie za pomocą siarczany metylu, siarczany etylu, bromku metylu albo bromku etylu, korzystnie w środowisku alkoholowym. Mogą być również stosowane inne znane środki alkilujące.

Alkilowane związki o wzorze 5 poddaje się po wyosobnieniu lub bez wyosobnienia reakcji zamknięcia pierścienia za pomocą kwasu o wzorze 8. Kwas o wzorze 8 dodaje się do mieszaniny reakcyjnej korzystnie w ilości równocząsteczkowej. Zamknięcie pierścienia prowadzi się w stopie w temperaturze 150–250°C, korzystnie 200°C.

Związki o wzorze 1 otrzymuje się także na drodze reakcji związku o wzorze 2 z tiofosgenem, stosując jako pochodne aniliny o wzorze 2 korzystnie 3, 4-dwuchloroanilinę, 3, 4-dwubromoanilinę albo 3-chloro-4-bromoanilinę.

W reakcji tej otrzymuje się podstawione pochodne izotiocyanianu fenylu o wzorze 6, które po wyosobnieniu albo bez wyosobnienia, przez poddanie reakcji z kwasami o wzorze 8 dają pochodne rodaniny o wzorze 1. Zamknięcie pierścienia prowadzi się tak jak poprzednio.

Związki o wzorze 1 otrzymuje się również na drodze reakcji związku o wzorze 3 z solami metali. Reakcję prowadzi się w środowisku wodnym w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej. Jako sole metali stosuje się sole ołowiu albo sole cynku, korzystnie azotan ołowiu albo siarczan cynkowy. Otrzymuje się związki o wzorze 6, które przez zamknięcie pierścienia za pomocą kwasu

o wzorze 8 przeprowadza się w pochodne rodaniny o wzorze 1, albo związki o wzorze 6 wytwarza się ze związków o wzorze 4 przez reakcję z solami metali, takimi jak sole ołowiu lub cynku, na przykład azotan ołowiu albo siarczan cynkowy, a następnie przeprowadza się je w pochodne rodaniny o wzorze 1 metodą wyżej opisaną.

Związki o wzorze 1, 3, 4 i 5 znajdują zastosowanie w farmacji jako środki działające glisto- i mięczakobójcze. Związki o wzorze 3 są nowe i nie opisane w literaturze. Związki te wykazują silne działanie glisto- i mięczakobójcze i mogą być stosowane do wytwarzania dalszych cennych pochodnych, jak na przykład soli amonowych, soli sodowych albo soli potasowych kwasu N-(3,4-dwuchlorofenylo)-dwutiokarbaminowego, kwasu N-(3, 4-dwubromofenylo)-dwutiokarbaminowego i kwasu N-(3-chloro-4-bromofenylo)-dwutiokarbaminowego.

Związki o wzorze 4 posiadają właściwości glisto- i mięczakobójcze. Najlepszymi właściwościami odznaczają się następujące pochodne: kwas N-(3, 4-dwuchlorofenylo) -S-karboksymetylodwutiokarbaminowy, kwas N-(3,4-dwubromofenylo) -S-karboksymetylodwutiokarbaminowy, kwas N-(3-chloro-4-bromofenylo) -S-karboksymetylodwutiokarbaminowy.

Związki o wzorze 5 wykazują silne działanie glisto- i mięczakobójcze. Najlepsze wyniki dają następujące pochodne: S-ester metylowy kwasu N-(3, 4-dwuchlorofenylo) -dwutiokarbaminowego, S-ester metylowy kwasu N-(3,4-dwubromofenylo)-dwutiokarbaminowego i S-ester metylowy kwasu N-(3-chloro-4-bromofenylo)-dwutiokarbaminowego. Związki te przeprowadza się w preparaty farmaceutyczne w postaci tabletek, drażetek, kapsulek, maści i mieszaniny proszków. W preparatach tych można także stosować dodatkowo środki wypełniające, środki zwiększające poślizg, środki zwilżające itd. i/ albo można dodawać do nich inne składniki lecznicze. Tak otrzymane preparaty podaje się zwłaszcza doustnie i do otrzewnej.

Znane z literatury produkty działające mięczakobójczo, które zostały użyte w celach porównawczych, jak pięćchlorofenol, (4'-nitro-2-chloro) -anilid kwasu salicylowego i dwu-(2-hydroksy-3, 5, 6-trójklorofenylo) -metan dały następujące wyniki 2,6 g/ml, 1,3 g/ml i 1,5 g/ml. Działanie mięczakobójcze związków otrzymanych sposobem według wynalazku wynosi około 1–3 g/ml jak podano w przykładach.

Poniższe przykłady wyjaśniają sposób według wynalazku.

Przykład I. 162 g 3, 4-dwuchloroaniliny dodaje się do 200 ml absolutnego etanolu i mieszając ogrzewa się do całkowitego rozpuszczenia się pochodnej aniliny. Otrzymany roztwór ochładza się do temperatury 30°C i dodaje 165 ml stężonego roztworu amoniaku i 100 ml dwusiarczku węgla. Reakcja przebiega egzotermicznie, przy czym korzystnie jest ochłodzić powoli mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej i miesza się w ciągu 2 godzin. Wytrąca się sól amonowa kwasu

N-3, 4-dwuchlorofenyldwutiokarbaminowego. Mieszaninę rozcieńcza się 100 ml wody, miesza w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej i pozostawia na kilkanaście godzin w temperaturze 0 — -5°C. Następnie produkt odsącza się, przemywa czterochlorkiem węgla i suszy. Otrzymuje się 180 g soli amonowej kwasu N-(3,4-dwuchlorofenylo)-dwutiokarbaminowego. Temperatura topnienia 93—94°C. Analiza: N % = 10,5 (obliczono 10,9).

Przykład II. 32,4 g 3, 4-dwuchloroaniliny i 22,7 g N-etylopiperydyny rozpuszcza się w 70 ml eteru i mieszając dodaje 20 ml dwusiarczku węgla. Sól N-etylopiperydyny kwasu N-(3,4-dwuchlorofenylo)-dwutiokarbaminowego zaczyna wydzielać się po 2 godzinach. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się kilkanaście godzin a następnie wytrącony produkt odsącza się, przemywa eterem i suszy. Otrzymuje się 41,35 g soli N-etylopiperydyny kwasu N-(3,4-dwuchlorofenylo)-dwutiokarbaminowego. Temperatura topnienia —126°C. Stężenie graniczne przeciw robakom: 70 g/ml.

Przykład III. Roztwór 20 g wodorotlenku sodowego w 80 ml wody dodaje się do roztworu 47,5 g kwasu jednochlorooctowego w 100 ml wody. Otrzymany wodny roztwór jednochlorooctanu sodowego dodaje się do zawiesiny składającej się z 125,90 g soli amonowej kwasu N-(3,4-dwuchlorofenylo)-dwutiokarbaminowego i 200 ml wody. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 5 godzin, po czym pozostawia na kilkanaście godzin i dodaje się mieszając energicznie 250 ml stężonego kwasu solnego, przy czym wydzielony produkt odsącza się i przemywa wodą. Odsączony produkt rozpuszcza się w 800 ml eteru, po czym wodę oddziela się. Fazę eterową suszy się nad siarczanem sodowym i eter oddestylowuje się. Otrzymuje się 125,60 g kwasu N-(3, 4-dwuchlorofenylo) -S-karboksymetyldwutiokarbaminowego wysuszonego na powietrzu. Produkt topi się w temperaturze 127—130°C i ogrzewany dalej została się topiąc się powtórnie w temperaturze 156—158°C.

Przykład IV. 89,0 g kwasu N-(3,4-dwuchlorofenylo)-S-karboksymetyldwutiokarbaminowego i 800 ml wodnego roztworu kwasu solnego 1:1 gotuje się do wrzenia mieszając w ciągu 30 minut. Mieszaninę ochładza się, wydzielony produkt odsącza i przemywa 500 ml wody, po czym gotuje do wrzenia z 200 ml etanolu. Otrzymaną zawiesinę ochładza się, wydzielony produkt odsącza i przemywa alkoholem. Otrzymaną substancję przeprowadza się w zawiesinę w 250 ml ciepłego eteru, po czym zawiesinę ochładza, wydzielony produkt odsącza, przemywa za pomocą 100 ml eteru i suszy. Otrzymuje się 58,0 g N-(3,4-dwuchlorofenylo)-rodaniny. Temperatura topnienia 180—182°C. Analiza: % N = 4,97 (obliczono 4,85), % S = 23,20 (Obliczono 23,1). Stężenie graniczne przeciw robakom 28 g/ml. Stężenie graniczne przeciw mięczakom 1,1 g/ml. Po zateżeniu alkoholowego i eterowego ługu macierzystego otrzymuje się dodatkowo 4 g produktu.

Przykład V. Roztwór 4 g wodorotlenku sodowego i 16 ml wody ochładzając dodaje się do roztworu 9,5 g (0,1 mola) kwasu jednochlorooctowego w 20 ml wody. 25,51 g soli amonowej kwasu N-(3,4-dwuchlorofenylo)-dwutiokarbaminowego rozpuszcza się w 25 ml dwumetyloformamidu i otrzymany roztwór miesza się z roztworem jednochlorooctanu sodowego. Mieszanina reakcyjna jest początkowo roztworem jednorodnym, a po około pół godzinie zaczyna wydzielać się produkt krystaliczny. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 2 godzin i pozostawia na kilkanaście godzin, a następnie dodaje 50 ml stężonego kwasu solnego, po czym mieszaninę gotuje do wrzenia w ciągu 20 minut, ochładza, a wydzielony produkt odsącza i przemywa wodą. Odsączoną substancję ogrzewa się do wrzenia z 20 ml etanolu, ochładza, wydzielony produkt odsącza i następnie przygotowuje zawiesinę w 20 ml eteru. Wydzielony produkt odsącza się i przemywa. Otrzymuje się 14,30 g N-(3,4-dwuchlorofenylo)-rodaniny. Temperatura topnienia — 181—183°C. Przez zateżenie ługu macierzystego alkoholowego i eterowego, odsączenie, przemycie eterem i wysuszenie wydzielonego produktu otrzymuje się dodatkowo 2,2 g produktu.

Przykład VI. Mieszaninę 7,4 g kwasu N-(3, 4-dwuchlorofenylo) -S-karboksymetyldwutiokarbaminowego i 30 ml kwasu octowego ogrzewa się do wrzenia w ciągu 20 minut. Otrzymuje się klarowny, roztwór, przy czym wydzielone kryształy odsącza się, przemywa za pomocą 5 ml kwasu octowego, szlamuje w 25 ml eteru i suszy. Otrzymuje się 4,30 g N-(3,4-dwuchlorofenylo)-rodaniny. Temperatura topnienia — 180—181°C. Przez zateżenie ługu macierzystego otrzymuje się dalsze 0,5 g produktu.

Przykład VII. 7,4 kwasu N-(3,4-dwuchlorofenylo) -S-karboksymetyldwutiokarbaminowego i 50 ml toluenu ogrzewa się do wrzenia w ciągu 2 godzin, po czym większą część rozpuszczalnika odparowuje się. Wytworzoną wodę w czasie reakcji usuwa się za pomocą toluenu. Pozostałość ochładza się, wydzielone kryształy odsącza, szlamuje w małej ilości eteru, jeszcze raz odsącza, przemywa eterem i suszy. Otrzymuje się 5,2 g N-(3,4-dwuchlorofenylo)-rodaniny. Temperatura topnienia — 172—175°C. Po przekrystalizowaniu z etanolu temperatura topnienia produktu wynosi 179—181°C. Z pozostawionego na kilkanaście godzin toluenoeterowego ługu macierzystego otrzymuje się dalsze 1,5 g produktu.

Przykład VIII. 20,6 g 3-chloro-4-bromoaniliny rozpuszcza się w 25 ml alkoholu i dodaje roztwór 11,7 g B-dwumetyloaminoetanolu utworzony z 15 ml alkoholu. Następnie dodaje się do mieszaniny reakcyjnej 7 ml dwusiarczku węgla. Reakcja przy powolnym ogrzewaniu przebiega w ciągu 3 godzin. Następnie dodaje się roztwór 9,5 g kwasu jednochlorooctowego w 30 ml wody zobojętniony wodorotlenkiem sodowym w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną miesza się

w temperaturze pokojowej w ciągu 8 godzin, przy czym obserwuje się lekkie ogrzewanie mieszaniny po czym mieszając dodaje się 50 ml stężonego kwasu octowego lodowatego i mieszaninę ogrzewa się w ciągu 20 minut pod chłodnicą zwrotną. Obserwuje się wydzielanie brunatnożółtego oleju. Energicznie mieszając dodaje się do mieszaniny reakcyjnej 200 ml wody i pozostawia na kilka godzin w lodówce. Potem produkt odsącza się, przemywa destylowaną wodą, suszy i proszkuje. Otrzymuje się 19,5 g N-(3-chloro-4-bromofenilo)-rodaniny. Temperatura topnienia czystego produktu wygotowanego z alkoholem, odsączonego, przemytego alkoholem i wysuszonego wynosi 172°C. Analiza: % N = 4,42 (Obliczono 4,34%), % S = 20,10 (Obliczono 19,88%). Stężenie graniczne przeciw robakom wynosi 64,5 γ/ml. Stężenie graniczne przeciw mięczakom wynosi 3,2 γ/ml.

Przykład IX. Z 25,5 g soli amonowej kwasu N-(3,4-dwuchlorofenilo) dwutiokarbaminowego przygotowuje się zawiesinę w 60 ml metanolu i mieszając energicznie wkrapla się 5 ml siarczanu metylu w ciągu 15 minut, po czym lejek przemywa się 15 ml metanolu. W czasie reakcji obserwuje się powolne ogrzewanie. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 3 godzin, następnie ogrzewa do temperatury 40°C w ciągu dalszych 2 godzin, klaruje za pomocą węgla aktywnego i przesącza. Następnie silnie mieszając dodaje się 400 ml destylowanej wody, otrzymany osad odsącza, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 19,75 g surowego S-estru metylowego kwasu N-(3,4-dwuchlorofenilo)-dwutiokarbaminowego. Temperatura topnienia — 122—125°C. Stężenie graniczne przeciw robakom wynosi 25 γ/ml.

Przykład X. Mieszaninę 25,2 g estru metylowego kwasu 3, 4-dwuchlorofenyldwutiokarbaminowego i 11,5 80% kwasu 2-merkaptooctowego ogrzewa się w ciągu 15 minut do temperatury 200°C i utrzymuje w tej temperaturze dalsze 5—10 minut. Mieszanina reakcyjna topnieje. Ochładza się ją, dodaje 30 ml metanolu, ogrzewa do wrzenia, wydzielony produkt odsącza i krystalizuje z etanolu. Otrzymuje się 3-(3', 4'-dwuchlorofenilo)-rodaninę. Temperatura topnienia 177—179°C. Analiza: % Cl = 24,3 (Obliczono 25,5%) % S = 22,4 (Obliczono 23,1%).

Przykład XI. 16,2 g 3, 4-dwuchloroaniliny i 11,2 g N-etylopiperydyny rozpuszcza się w 40 ml etanolu, po czym dodaje 7,0 ml dwusiarczku węgla. Reakcja przebiega w ciągu 3—4 godzin i mieszanina zostala się w postaci krystalicznej.

18 g kwasu 2-bromopropionowego rozpuszcza się w 30 ml wody po czym roztwór zobojętnia 40% roztworem wodorotlenku sodowego. Otrzymany obojętny roztwór dodaje się do gęstwy krystalicznej soli N-etylopiperydyny kwasu 3, 4-dwuchlorofenyldwutiokarbaminowego i mieszaninę reakcyjną mieszając ogrzewa na łaźni wodnej do chwili otrzymania jednorodnego roztworu. Mieszaninę reakcyjną poddaje się w ciągu pół godzi-

ny reakcji uzupełniającej. Po dodaniu 50 ml stężonego kwasu solnego mieszaninę gotuje się w ciągu 20 minut, przy czym wydziela się żółta oleista faza. Dodaje się 350 ml destylowanej wody, po czym większą część fazy wodnej dekantuje się. Po dodaniu 350 ml wody i po ochłodzeniu mieszaniny olej została w postaci krystalicznej. Jeżeli krystalizacja nie zaczyna się łatwo, fazę wodną dekantuje się, dodaje 100 ml metanolu i mieszaninę intensywnie wstrząsając, ochładza lodem. W tych warunkach krystalizacja następuje w krótkim czasie.

Krystaliczną mieszaninę reakcyjną pozostawia się na kilkanaście godzin w lodówce, po czym wydzielony produkt odsącza się, przemywa trzykrotnie metanolem po 10 ml i suszy w temperaturze pokojowej. Otrzymuje się 20,5 g 3-(3',4'-dwuchlorofenilo)-5-metylorodaniny. Produkt oczyszcza się przez gotowanie z metanolem. Temperatura topnienia — 161°C. Analiza: % N = 4,55 (Obliczono 4,79). Stężenie graniczne przeciw robakom wynosi 29,2 γ/ml. Stężenie graniczne przeciw mięczakom 1,1 γ/ml.

Przykład XII. Postępuje się jak w przykładzie XI z tą różnicą, że zamiast 18 g kwasu 2-bromopropionowego stosuje się 20 g kwasu 2-bromo-n-masłowego. Otrzymuje się 22,6 g 3-(3', 4'-dwuchlorofenilo)-5-etylorodaniny. Produkt oczyszcza się przez gotowanie z metanolem. Temperatura topnienia wynosi 130°C. Analiza: % N = 4,42 (Obliczono 4,57). Stężenie graniczne przeciw robakom: 30,6 γ/ml. Stężenie graniczne przeciw mięczakom: 1,2 γ/ml.

Przykład XIII. Postępuje się jak w przykładzie XI z tą różnicą, że zamiast 18 g kwasu 2-bromopropionowego stosuje się 21,6 g kwasu 2-bromo-n-walerianowego. Otrzymuje się 13,2 g 3-(3',4'-dwuchlorofenilo)-5-propylorodaniny. Produkt oczyszcza się za pomocą metanolu. Temperatura topnienia wynosi 92°C. Analiza: % N = 4,18 (Obliczono 4,37). Stężenie graniczne przeciw robakom 32,0 γ/ml. Stężenie graniczne przeciw mięczakom: 1,3 γ/ml.

Przykład XIV. Postępuje się jak w przykładzie XI z tą różnicą, że zamiast 16,2 g 3, 4-dwuchloroaniliny stosuje się 20,7 g 3-chloro-4-bromoaniliny. Otrzymuje się 28,9 g 3-(3'-chloro-4'-bromofenilo)-5-metylorodaniny. Produkt wygotowany z metanolem posiada temperaturę topnienia 181°C. Analiza: % N = 4,27 (Obliczono 4,16). Stężenie graniczne przeciw robakom: 33,6 γ/ml. Stężenie graniczne przeciw mięczakom: 3,3 γ/ml.

Przykład XV. Postępuje się jak w przykładzie XI z tą różnicą, że zamiast 16,2 g 3, 4-dwuchloroaniliny i 18 g kwasu 2-bromopropionowego stosuje się 20,7 g 3-chloro-4-bromoaniliny albo też 20 g kwasu 2-bromo-n-masłowego. Otrzymuje się 26,4 g 3-(3'-chloro-4'-bromofenilo)-5-etylorodaniny. Produkt wygotowany z metanolem posiada temperaturę topnienia 157°C. Analiza: % N = 4,11 (Obliczono 3,99). Stężenie graniczne

ne przeciw robakom: 70,0 γ /ml. Stężenie graniczne przeciw mięczakom: 1,4 γ /ml.

Działanie glistobójcze związków opisanych w przykładach wypróbowano następującą metodą. Glisty (*Ascaris suum*) świeżo usunięte z jelit wieprza przemywa się natychmiast wodą i po przechowaniu w roztworze Tyrode w temperaturze 37°C w ciągu kilku godzin poddaje się próbie. Przygotowuje się 2% wodne, alkoholowe albo wodno-alkoholowe roztwory badanych związków.

Z roztworów tych pobiera się 2,0, 1,0, 0,4 ml i dodaje do nich po 200 ml roztworu Tyrode w temperaturze 37°C. W takich roztworach, zawiesinach albo emulsjach umieszcza się organizmy poddawane próbie. Po upływie 16 godzin przebywania organizmów w tych warunkach porównuje się makroskopowo ruchy organizmów badanych z ruchami organizmów kontrolnych. Działanie związków przy danym stężeniu uważa się tylko w takich przypadkach za skuteczne jeśli poddane próbie organizmy przestają reagować zupełnie na silne podrażnienia.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku zatrzuwają glisty przy stężeniu 25–70 γ /ml.

Związki te działają również mięczakobójczo.

W krajach podzwrotnikowych schistosomioza należy do najniebezpieczniejszych chorób społecznych. Praktyczne zastosowanie środków działających mięczakobójczo umożliwia wyniszczenie różnego rodzaju ślimaków wodnych takich jak planorbis, Austria lorbis itd. a więc i wyłepienie nosicieli zarodków.

Podobnie postępuje się ze ślimakiem wodnym *Galba truncatula*, który jest nosicielem motylicy wątrobowej (*Fasciola hepatica*).

Działanie mięczakobójcze związków według wynalazku wypróbowano następującą metodą:

Planorbis corneus, ślimaki o 4–6 mm średnicy umieszcza się w seryjnie rozcieńczonych alkoholowych albo acetonowo-alkoholowych roztworach badanych związków. Po 18 godzinach przechowywania w temperaturze pokojowej ślimaki płucze się wodą i po dalszych 18 godzinach przechowywania w wodzie porównuje się je pod lupą z organizmami kontrolnymi.

Związki bada się przy następujących stężeniach: mol/50 000 l, mol/100 000 l, mol/250 000 l, mol/500 000 l.

Brano pod uwagę jedynie 100%-owe działanie mięczakobójcze, to znaczy, że molowe stężenie graniczne oznacza stężenie przy którym wszystkie ślimaki zostały zatrute.

Stosując preparat dla drobiu, miesza się go z pokarmem w ilości 1–2% substancji czynnej glistobójczej, korzystnie 1,5% wagowych, natomiast dla trzody chlewnej dodaje się do pokarmu 1–4%, korzystnie 1,5–3% wagowych.

Dawka czynna np. N-(3,4-dwuchlorofenilo)-rodaniny wynosi 5–20, korzystnie 10 mg/kg.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych rodaniny o działaniu glisto- i mięczakobójczym o

ogólnym wzorze 1, w którym X^1 i X^2 oznaczają atomy chlorowca, a R oznacza atom wodoru albo rodnik alkilowy, **znamienny tym**, że pochodną aniliny o ogólnym wzorze 2, w którym X^1 i X^2 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z dwusiarczkiem węgla w obecności organicznej albo nieorganicznej zasady, otrzymany związek o ogólnym wzorze 3, w którym X^1 i X^2 mają wyżej podane znaczenie, natomiast A oznacza nieorganiczny kation albo zasadową grupę organiczną, poddaje się bez wyosobnienia albo po wyosobnieniu reakcji z solą metalu alkalicznego kwasu o ogólnym wzorze 7, w którym R ma znaczenie wyżej podane i otrzymany związek o ogólnym wzorze 4, w którym X^1 , X^2 i R mają wyżej podane znaczenie, poddaje się bez wyosobnienia albo po wyosobnieniu reakcji termicznego zamknięcia pierścienia, albo alkuluje się związek o ogólnym wzorze 3 i otrzymany związek o ogólnym wzorze 5, w którym X^1 i X^2 mają wyżej podane znaczenie, a B oznacza rodnik alkilowy, poddaje się bez wyosobnienia albo po wyosobnieniu reakcji z kwasem o ogólnym wzorze 8, w którym R ma znaczenie wyżej podane, albo też reakcji z kwasem o wzorze 8 poddaje się związek o wzorze 6, w którym X^1 i X^2 mają wyżej podane znaczenie, otrzymany drogą reakcji związku o ogólnym wzorze 2 z tiofosgenem, albo drogą reakcji związku o ogólnym wzorze 3 lub związku o ogólnym wzorze 4 z solami metali.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję pochodnej aniliny o wzorze 2, w którym X^1 i X^2 mają wyżej podane znaczenie, z dwusiarczkiem węgla prowadzi się w obecności wodorotlenku amonowego, β -dwumetyloaminoetanolu, albo N-etylo-piperydyny.

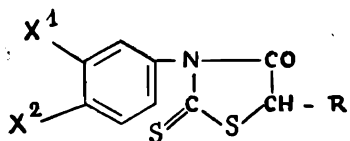
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję zamknięcia pierścienia związku o wzorze 4, w którym X^1 , X^2 i R mają wyżej podane znaczenie, prowadzi się w środowisku kwaśnym, korzystnie w temperaturze 80–120°C i otrzymane związki o wzorze 1 oczyszcza się za pomocą eteru.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związki o wzorze 3, w którym X^1 , X^2 i A mają wyżej podane znaczenie, alkuluje się za pomocą siarczanu metylu albo siarczanu etylu w środowisku alkoholowym.

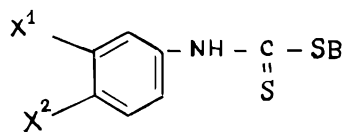
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związki o wzorze 3 albo 4, w których X^1 , X^2 i R mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z solami ołowiu albo z solami cynku, korzystnie z azotanem ołowiwym albo z siarczanem cynkowym.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 6, w którym X^1 i X^2 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z kwasem o wzorze 8, w którym R ma wyżej podane znaczenie, w stopie.

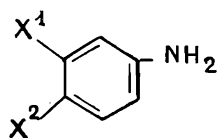
7. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że jako pochodną aniliny o wzorze 2 stosuje się 3, 4-dwuchloroanilinę, 3, 4-dwubromoanilinę albo 3-chloro-4-bromoanilinę.



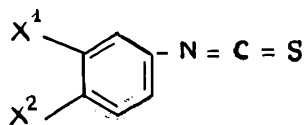
WZÓR 1



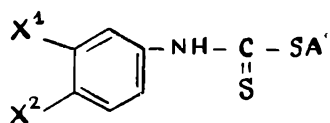
WZÓR 5



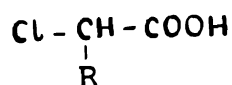
WZÓR 2



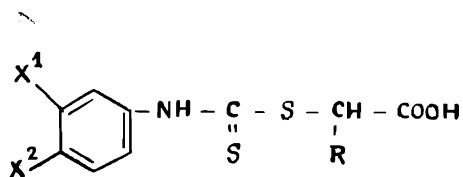
WZÓR 6



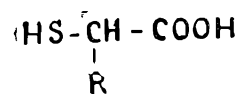
WZÓR 3



WZÓR 7



WZÓR 4



WZÓR 8