



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 21.IV.1966 (P 114 161)

Pierwszeństwo: 18.V.1965 Szwajcaria

Opublikowano: 31.III.1969

Kl. 12 o, 17/01

MKP C 07 c 125/06

UKD

Właściciel patentu: Agripat S. A., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych estrów kwasu karbaminowego lub tiokarbaminowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych estrów kwasu karbaminowego i tiokarbaminowego, stanowiących bardzo dobre środki przeciwko robakom pasożytniczym u zwierząt.

Wśród endoparazytów występujących u zwierząt użytkowych i domowych czerwce jelitowe należą do najbardziej szkodliwych. Zwierzęta zarażone tymi pasożytami wykazują bowiem nie tylko opóźniony lub zmniejszony przyrost ciężaru ciała, ale często nawet posożyty te wywołują skutki śmiertelne. Z tego też względu prowadzono badania w celu wynalezienia środka, umożliwiającego zwalczanie czerwci w różnych ich stadiach rozwoju i zapobiegającego zakażeniu tymi pasożytami. Znane środki przeciw robaczycy u zwierząt nie spełniają jednak w pełni tych wymagań, gdyż stosowane w dawkach nieszkodliwych dla organizmu zwierzęcia wykazują zbyt nikłe działanie robakobójcze. Zwiększanie zaś tych dawek często przynosi poważne szkody organizmom zwierząt.

Stwierdzono, że odpowiednio podstawione estry kwasu karbaminowego lub tiokarbaminowego bardzo skutecznie zwalczają czerwce w różnych stadiach ich rozwoju i chronią przed robaczycą zwierzęta domowe i użytkowe. Poza tym związki te mają właściwości fungistatyczne i bakteriostatyczne, toteż nadają się do stosowania jako zewnętrzne środki dezynfekcyjne i do ochrony materiałów organicznych, które w czasie ich przechowywania narażone są na działanie grzybów lub bakterii.

2

Do grupy tych estrów należą estry kwasu karbaminowego i tiokarbaminowego o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 niezależnie od siebie oznaczają atomy wodoru lub chlorowca albo reszty chlorowcoalkilowe, R_3 oznacza atom wodoru lub chlorowca, grupę nitrową, cyjnową, wodorotlenową, aminową, karboksylową, karbamylową, sulfamylową, fenoksylową, sulfonylową, alkilową, alkenylową, chlorowcoalkilową, aralkilową, alkoalksylową, tioalkilową, alkoksyalalkilową, alkilotioalkilową, alkilosulfinylową, alkilosulfonylową, S-alkilosulfonyloaminową, alkilosulfamylową, dwualkisulfamylową, alkilokarbamylową, dwualkilokarbamylową, alkiloaminową, dwualkiloaminową, acyloaminową, acylową lub karboalkoksylową, R_4 oznacza atom wodoru lub chlorowca albo resztę alkilową, a X i Y niezależnie od siebie oznaczają atomy tlenu lub siarki. Podobne właściwości mają sole tych związków o ogólnym wzorze, 1, które zawierają podstawniki mogące wytwarzać sole.

W przypadku, gdy R_1 , R_2 , R_3 i R_4 we wzorze 1 oznaczają atomy chlorowca, są to chlorowce o liczbie atomowej nie większej niż 35, na przykład fluor, chlor lub brom. Jako reszty chlorowcoalkilowe, podstawniki R_1 , R_2 i R_3 oznaczają jedno- lub kilkakrotnie chlorowane reszty metylowe, etylowe lub propylowe. Jako reszty alkilowe, podstawniki R_3 i R_4 stanowią reszty o łańcuchach rozgałęzionych, zawierających 1—12 atomów węgla, a jako reszty alkenylowe stanowią grupy

o 2—5 atomach węgla. W przypadku, gdy R_3 oznacza wspomniane wyżej grupy funkcjonalne przedstawione resztami alkilowymi, reszty te zawierają 1—12, a korzystnie 1—5 atomów węgla. Podstawnik R_3 będący resztą aralkilową oznacza na przykład resztę benzyłową lub fenyloetyłową, a będący resztą acylową oznacza na przykład resztę acetylową, propionylową lub butyryłową albo benzoilową lub cynamoilową.

Według wynalazku estry kwasu karbaminowego lub kwasu tiokarbaminowego o ogólnym wzorze 1 wytwarza się w ten sposób, że pochodną aniliny o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z estrem fenyłowym kwasu chlorowcowęglowego lub kwasu chlorowcotiowęglowego o ogólnym wzorze 3, w którym R_2 , R_3 , R_4 , X i Y mają wyżej podane znaczenie, a Q oznacza atom chloru lub bromu.

Związki o wzorze ogólnym 3, stanowiące produkty wyjściowe, poddawane reakcji z pochodnymi aniliny o wzorze ogólnym 2, mogą być wytwarzane w mieszaninie reakcyjnej podczas prowadzenia omawianej reakcji, a mianowicie ze składników takich jak fosgen lub tiofosgen i fenol lub tiofenol o ogólnym wzorze 4, w którym R_2 , R_3 , R_4 i Y mają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza atom wodoru lub atom metalu alkalicznego.

Proces wytwarzania związków o wzorze 1 prowadzi się w obecności rozpuszczalników obojętnych wobec składników reakcji, takich jak węglowodory aromatyczne, na przykład benzen, toluen lub ksylen, albo w obecności alifatycznego lub aromatycznego chlorowcowęglowodoru, estru, ketonu albo amidu i korzystnie w obecności środka wiążącego kwas, takiego jak organiczna zasada, na przykład trzeciorzędowa amina, zwłaszcza pirydyna lub trójalkiloamina, albo w obecności nieorganicznej zasady, na przykład wodorotlenku lub węglanu metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych. Reakcja przebiega w temperaturze 0—60°C.

Odmiana sposobu według wynalazku polega na tym, że związek o ogólnym wzorze 1 wytwarza się na drodze reakcji izocyjania lub izotiocyjania o ogólnym wzorze 5, w którym R_1 i X mają wyżej podane znaczenie, ze związkiem o ogólnym wzorze 6, w którym R_2 , R_3 , R_4 i Y mają wyżej podane znaczenie. Reakcję tę prowadzi się w obecności organicznych rozpuszczalników obojętnych wobec reagentów.

Sole związków o ogólnym wzorze 1 zawierających podstawniki zdolne do tworzenia soli, na przykład grupy karboksylowe lub aminowe, wytwarza się przez reakcję tych związków z nie-

organicznymi lub organicznymi zasadami lub kwasami.

Środki biologicznie czynne wytwarzane sposobem według wynalazku są związkami trwałymi w środowisku wodnym i dobrze rozpuszczalnymi w zwykłych rozpuszczalnikach organicznych.

Estry kwasu karbaminowego i kwasu tiokarbaminowego o ogólnym wzorze 1 są wysoce skuteczne przeciwko robakom rzędu nicieni, trematod i cestod u zwierząt domowych i użytkowych, na przykład u bydła, świni, koni, owiec, kóz, psów, kotów, zwierząt futerkowych, a także i u ptactwa.

Niżej podane przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku. W przykładach tych, o ile nie zaznaczono inaczej, „części” oznaczają części wagowe, a temperatura jest podana w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Do roztworu 39,2 części 3-trójfluorometylo-4-chloroaniliny w 100 częściach objętościowych acetonu wkrapla się przy ciągłym mieszaniu, w temperaturze 20—25° 17,3 części estru 0-fenyłowego kwasu chlorotiwęglowego. Następnie miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej i wlewa mieszając do 1000 części wody, wskutek czego wytrąca się krystaliczny osad, który odsącza się i przemywa wodą. Po wysuszeniu produkt reakcji przekształca się w cykloheksanu. Otrzymuje się 295 części estru 0-fenyłowego kwasu N-(3-trójfluorometylo-4-chlorofenylo)-tiokarbaminowego, co stanowi 89% wydajności teoretycznej. Produkt ten topnieje w temperaturze 118—120°C.

Przykład II. Do roztworu 19,6 części 3-trójfluorometylo-4-chloroaniliny i 7,9 części pirydyny w 150 częściach objętościowych acetonu, w temperaturze 20—25° podczas mieszania wkrapla się 17,3 części estru 0-fenyłowego kwasu chlorotiwęglowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu godziny w temperaturze pokojowej i mieszając wlewa do 1000 części wody. Powstały krystaliczny osad po odsączeniu i przemyciu wodą suszy się. Po przekształceniu z cykloheksanu otrzymany ester 0-fenyłowy kwasu N-(3-trójfluorometylo-4-chlorofenylo)-tiokarbaminowego topnieje w temperaturze 120—122°. Wydajność wynosi 27,5 części, co stanowi 83% wydajności teoretycznej.

Według sposobów opisanych w przykładach I i II wytworzono związki o ogólnym wzorze 1 podane w tablicy 1. W tablicy tej w rubryce 2 podano położenie grupy CF_3 , a w dalszych rubrykach obok znaczenia podstawników R_1 — R_4 zaznaczono ich położenie w pierścieniu, zaś w ostatniej rubryce podano temperaturę topnienia poszczególnych związków.

Tablica 1

Nr	Po- zycja CF_3	R_1	Po- zycja	X	Y	R_2	Po- zycja	R_3	Po- zycja	R_4	Po- zycja	Temperatura topnienia °C
1	3	H		S	O	H		H		H		109—110
2	3	H		S	O	CF_3	3'	H		H		96—97
3	3	Cl	4	S	O	H		H		H		120—121
4	3	Cl	4	S	O	H		Cl	4'	H		122—123

Nr	Po- zycja CF ₃	R ₁	Po- zycja	X	Y	R ₂	Po- zycja	R ₃	Po- zycja	R ₄	Po- zycja	Temperatura topnienia °C
5	3	Cl	4	S	O	H		Br	4'	H		128—130
6	3	Cl	4	S	O	H		CH ₃	4'	H		143—144
7	3	Cl	4	S	O	H		III-rzęd. C ₄ H ₉	4'	H		131—134
8	3	Cl	4	S	O	H		III-rzęd. C ₆ H ₁₇	4'	H		122—125
9	3	Cl	4	S	O	H		CH ₃ O	4'	H		131—132
10	3	Cl	4	S	O	H		C ₄ H ₉ O	4'	H		127—129
11	3	Cl	4	S	O	H		CH ₃ CO	4'	H		72—75
12	3	Cl	4	S	O	H		NO ₂	4'	H		76—82
13	3	Cl	4	S	O	H		COOH	4'	H		154—156
14	3	Cl	4	S	O	H		CONH ₂	4'	H		118—86
15	3	Cl	4	S	O	H		COOC ₂ H ₅	4'	H		83—86
16	3	Cl	4	S	O	H		OH	4'	H		
17	3	Cl	4	S	O	H		NH ₂	4'	H		
18	3	Cl	4	S	O	H		SCH ₃	4'	H		118—119
19	3	Cl	4	S	O	Cl	2'	SO ₃ H	4'	Cl	6	
20	3	Cl	4	S	O	CF ₃	3'	H	4'	H		97—99
21	3	Cl	4	S	O	CF ₃	3'	Cl	4'	H		92—93
22	3	Cl	4	S	O	CF ₃	3'	H		CF ₃	5'	92—94
23	3	Cl	4	S	O	Br	2'	Br	4'	H		110—111
24	3	Cl	6	S	O	H		H		H		105—106
25	3	Cl	6	S	O	H		Cl	4'	H		102—104
26	8	Cl	6	S	O	Cl	2'	Cl		H		93—94
27	3	Cl	6	S	O	CF ₃	3'	H		H		99—100
28	3	Cl	6	S	O	CF ₃	3'	Cl	4'	H		75—77
29	3	F	6	S	O	H		H		H		92—93
30	3	F	6	S	O	H		Cl	4'	H		79—80
31	3	CF ₃	5	S	O	H		H		H		107—108
32	3	CF ₃	5	S	O	H		Cl	4'	H		132—132,5
33	3	CF ₃	5	S	O	Cl	2'	Cl	4'	H		109—110
34	3	CF ₃	5	S	O	CF ₃	3'	H		H		113—115
35	3	CF ₃	5	S	O	CF ₃	3'	Cl	4'	H		82—83
36	3	CF ₃	5	S	O	CF ₃	3'	H		CF ₃	5'	87—88
37	3	H		O	S	H		H		H		110—111
38	3	H		O	S	Cl	2'	H		Cl	5'	122—123
39	3	Cl	4	O	S	H		Cl	4'	H		159—160
40	3	Cl	6	O	S	H		Cl	4'	H		
41	3	CF ₃	5	O	S	H		H				153—155
42	3	CF ₃	5	O	S	H		Cl	4'	H		165—167
43	3	Cl	4	S	O	H		COONa	4'	H		300
44	3	Cl	4	S	O	H		COONH ₄	4'	H		210—215

Przykład III. Roztwór 14,4 części 4-chloro-
tiofenolu w 100 częściach objętościowych chloro-
benzenu miesza się w temperaturze pokojowej
i traktuje roztworem 23,7 części izotiocyjanianu
3-trójtfluorometylo-4-chlorofenylo w 200 częściach
objętościowych chlorobenzenu i otrzymaną mie-
szaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną mie-
szając w ciągu 24 godzin. Po odparowaniu chlo-
robenzenu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymu-
je się krystaliczną pozostałość, którą miesza się
z cykloheksanem i oddziela od nierozpuszczonych
części przez odsączenie. Po odparowaniu cyklo-
heksanu otrzymuje się ester S-(4'-chlorofenylo-
wy) kwasu N-(3-trójtfluorometylo-4-chlorofenylo)-
tiokarbaminowego w postaci bezbarwnych kry-
ształów o temperaturze topnienia 101—103°.

Przykład IV. 12,9 części 3-trójtfluorometylo-
fenylocyjanianu i 9,4 części 4-chlorofenolu dodaje

się do 100 części objętościowych bezwodnego chlo-
robenzenu. Następnie mieszaninę ogrzewa się pod
chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin. Po odparo-
waniu chlorobenzenu pod zmniejszonym ciśnie-
niem otrzymuje się stałą pozostałość, którą roz-
puszcza się w gorącym cykloheksanie i uwalnia
od nierozpuszczonych substancji przez filtrację.
Po odparowaniu cykloheksanu otrzymuje się ester
0-(4'-chlorofenylo) kwasu N-(3-trójtfluoromety-
lofenylo)-karbaminowego o temperaturze topnie-
nia 102—104°.

Według sposobów opisanych w przykładach III
i IV wytworzono związki o ogólnym wzorze 1
połane w tablicy 2, przy czym położenie grupy
CF₃ oraz znaczenie i położenie podstawników R₁—
R₄ w pierścieniach i temperatury topnienia po-
szczególnych związków podano jak w tablicy 1.

Tablica 2

Nr	Po- zycja CF ₃	R ₁	Po- zycja	X	Y	R ₂	Po- zycja	R ₃	Po- zycja	R ₄	Temperatura topnienia °C
1	3	Cl	4	S	S	Cl	2'	Cl	4'	H	73—75
2	3	Cl	4	S	S	Cl	3'	Cl	4'	H	82—84
3	3	H		O	O	CF ₃	3'	H		H	80
4	3	H		O	O	CF ₃	3'	Cl	4'	H	135
5	3	Cl	4	O	O	Cl	3'	Cl	4'	H	135—137

Analogicznie jak w przykładach I—IV wytworzono związki o ogólnym wzorze 1, które podano w tablicy 3. W tablicy tej zaznaczono położenie

grupy CF₃ oraz podano znaczenie i położenie podstawników R₄—R₄ w pierścieniach.

Tablica 3

Nr	Po- zycja CF ₃	R ₁	Po- zycja	X	Y	R ₂	Po- zycja	R ₃	Po- zycja	R ₄	Po- zycja
1	3	F	4	O	S	H		H		H	
2	3	H		S	O	Cl	2	H		H	
3	3	F	4	S	O	F	2	H		CF ₃	5
4	3	CF ₃	5	O	S	Br	3	H		Br	5
5	3	CF ₃	5	S	S	F	2	H		H	
6	3	Br	4	O	S	Br	3	Br	4	H	
7	3	Cl	4	S	O	H		—CH=CH—CH ₃	4	H	
8	3	Cl	4	S	O	H		—CH=C(CH ₃) ₂	4	H	
9	3	Cl	4	O	O	H		wzór 7	4	H	
10	3	H		S	O	H		—C ₁₂ H ₂₅	4	H	
11	3	Cl	4	O	O	H		—CH ₂ Cl	4	H	
12	3	Cl	4	S	O	H		wzór 8	4	H	
13	3	Cl	4	S	O	H		wzór 9	4	H	
14	3	H		O	O	H		—OCH ₂ CH=CH ₂	4	H	
15	3	Cl	4	S	O	H		—CH ₂ OCH ₃	4	H	
16	3	Cl	4	S	S	H		—CH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅	4	H	
17	3	Cl	4	O	S	H		—CH ₂ SCH ₃	4	H	
18	3	Cl	4	S	O	H		wzór 10	4	H	
19	3	Cl	4	S	O	H		wzór 11	4	H	
20	3	H		O	S	H		—SC ₂ H ₅	4	H	
21	3	Cl	4	S	O	H		—SO—CH ₃	4	H	
22	3	Cl	4	S	O	H		—SO ₂ —CH ₃	4	H	
23	3	Cl	4	S	O	H		—CN	4	H	
24	3	Cl	4	S	O	H		—N(CH ₃) ₂	4	H	
25	3	Cl	4	S	O	H		—N(C ₂ H ₅) ₂	3	H	
26	3	H		S	O	H		—NHSO ₂ CH ₃	4	H	
27	3	Cl	4	S	O	H		—CONHCH ₃	4	H	
28	3	Cl	4	O	O	H		—CONHC ₂ H ₅	4	H	
29	3	H		S	O	H		—CON(CH ₃) ₂	4	H	
30	3	H		O	O	H		—SO ₂ NH ₂	4	H	
31	3	Cl	4	S	O	H		—SO ₂ NHCH ₃	4	H	
32	3	H		S	O	H		—SO ₂ NHC ₅ H ₁₁	4	H	
33	3	H		S	O	H		—SO ₂ NHC ₁₂ H ₂₅	4	H	
34	3	Cl	4	S	O	H		—SO ₂ N(CH ₃) ₂	4	H	
35	5	Br	2	S	S	CF ₃	3	—H		H	
36	4	H		S	O	Br	2	—Br	4	H	
37	2	H		S	O	Br	2	—Br	4	H	
38	2	H		S	O	CF ₃	3	H		H	

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych estrów kwasu karbaminowego lub kwasu tiokarbaminowego o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 niezależnie od siebie oznaczają wodór, chlorowiec lub resztę chlorowcoalkilową, R_3 oznacza wodór, chlorowiec, grupę nitrową, cyjanową, hydroksylową, aminową, karboksylową, karbamylową, fenoksyłową lub sulfonową, resztę alkilową, alkenylową, chlorowcoalkilową, aralkilową, alkoksylową, tioalkilową, alkoksylalkilową, alkilotioalkilową, alkilosulfinylową, alkilosulfonyłową, S-alkilosulfonyloaminową, alkilosulfamylową, dwualkilosulfamylową, alkilokarbamylową, dwualkilokarbamylową, alkiloaminową, dwualkiloaminową, acyloaminową, acylo-

5

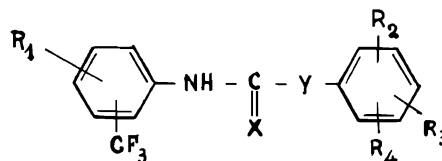
10

15

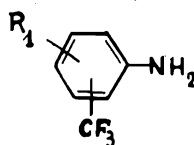
20

ki, **znamienny tym**, że pochodną aniliny o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji, w obecności rozpuszczalnika organicznego i środka wiążącego kwas, z estrem kwasu chlorowcowęglowego lub chlorowcotiowęglowego o ogólnym wzorze 3, w którym R_2 , R_3 , R_4 , X i Y mają wyżej podane znaczenie, a Q oznacza atom chlorowca, po czym ewentualnie, w przypadku gdy utrzymany związek o ogólnym wzorze 1 zawiera podstawniki zdolne do tworzenia soli, związek ten przeprowadza się w sól.

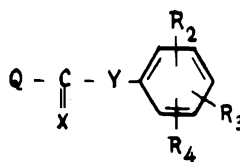
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że izocyjanian lub izotiocyanian o ogólnym wzorze 5, w którym R_1 i X mają znaczenie podane w zastrzeżeniu 1, poddaje się reakcji z fenolem lub tiofenolem o wzorze 6, w którym R_2 , R_3 , R_4 i Y mają znaczenie podane w zastrzeżeniu 1.



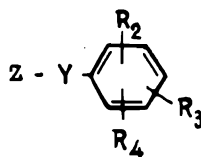
WZÓR 1



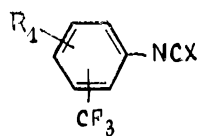
WZÓR 2



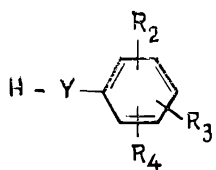
WZÓR 3



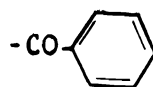
WZÓR 4



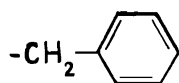
WZÓR 5



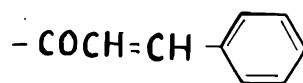
WZÓR 6



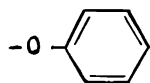
WZÓR 10



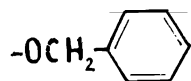
WZÓR 7



WZÓR 11



WZÓR 8



WZÓR 9