



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

181444

Bejelentés napja: 1976. IX. 16

(HO—2152)

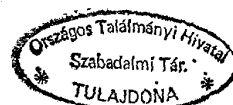
Elsőbbsége: 1975. IX. 19. (P 25 41 742.9)
Német Szövetségi Köztársaság

Közzététel napja: 1982. XI. 29.

Megjelent: 1985. VI. 30.

Nemzetközi osztályozás:

NSZO,
C 07 C 157/12



Feltalálók:

Dr. Loewe Heinz, vegyész, Kelkheim/Taunus,
Urbanietz Josef, vegyész, Schwalbach/Taunus,
Dr. Düwel Dieter, parazitológus, Hofheim/Taunus,
Dr. Kirsch Reinhard, állatorvos, Niederjosbach/Taunus,
Német Szövetségi Köztársaság

Szabadalmas:

Hoechst Aktiengesellschaft,
Frankfurt/Main,
Német Szövetségi Köztársaság

Eljárás o-nitro-fenil-tiokarbamoil-karbamátok előállítására

1

A találmány tárgya eljárás az új (II) általános képletű, anthelmintikus o-nitro-fenil-tiokarbamoil-karbamátok — e képletben

R₁ 1—4 szénatomos alkilcsoport,

R₂ és R₃ egymástól függetlenül hidrogénatomot, halogénatomot, trifluormetil-csoportot,

X egy —O—SO₂— vagy —SO₂—O— csoportot képvisel — előállítására.

A fenti meghatározások keretében az R₁ alkilcsoportként metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, szek-butil és terc-butil-csoport lehet;

R₂ és R₃ halogénatomként fluor-, klór-, bróm- vagy jód-atomot képviselhet.

A (II) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy valamely (III) általános képletű o-nitro-anilin-származékot, ahol R₂, R₃ és X jelentése a fenti, valamely (IV) általános képletű alkil-izotiocianátot-formiáttal, ahol R₁ jelentése a fenti, reagáltatunk.

A (II) általános képletű vegyületek előállítása céljából a megfelelő (III) általános képletű o-nitro-anilin-származékot a kiindulási anyagok reakcióképességétől függően egy vagy több óra hosszat reagáltatjuk 20 °C és 120 °C közötti hőmérsékleten a kívánt terméknek megfelelően helyettesített (IV) általános képletű alkil-izotiocianátot-formiáttal, s ez utóbbi vegyületet előnyösen feleslegben alkalmazzuk, úgy hogy egyúttal oldószerül is szolgáljon. A reakciótermék elkülönítése úgy történik, hogy az alkil-izotiocianátot-formiát feleslegét elpárologtatjuk és a maradékot valamely ismert oldószerrel — célszerűen etilacetáttal, dietiléterrel, diizopropil-

2

éterrel, diklórmétánnal, kloroformmal vagy benzollal — extraháljuk.

(IV) általános képletű alkil-izotiocianátot-formiátként metil-, etil-, izopropil-, butil-, izobutil- és terc-butil-izotiocianátot-formiát jönnek tekintetbe.

A (II) általános képletű o-nitro-fenil-tiokarbamoil-karbamátok előállításához szükséges (III) általános képletű o-nitranilin-származékokat az X helyén —O—SO₂— csoportot tartalmazó ilyen vegyületek esetében oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (V) általános képletű klór-nitro-vegyületet, ahol R₂ és R₃ jelentése a fenti, valamely alkalmas oldószerben, például dioxánban vagy metanolban ammóniával reagáltatunk, felemelt hőmérsékleten és megnövelt nyomáson. Az (V) általános képletű klór-nitro-vegyületeket viszont oly módon állíthatjuk elő, hogy a (VII) általános képletű fenolszármazékkal, ahol R₂ és R₃ jelentése a fenti, reagáltatjuk valamely, a reakció szempontjából közömbös oldószerben, valamely bázis, például trietil-amin jelenlétében.

Az X helyén —SO₂—O— csoportot tartalmazó vegyületek esetében a megfelelő (III) általános képletű o-nitranilinszármazékokat oly módon állíthatjuk elő, hogy a (VIII) képletű 3-nitro-4-amino-fenolt valamely (IX) általános képletű benzolszulfonsav-kloriddal, ahol R₂ és R₃ jelentése a fenti, reagáltatjuk valamely, a reakció szempontjából közömbös oldószerben, valamely bázis, például trietil-amin jelenlétében.

A találmány szerinti eljárással előállítható (II) általános képletű o-nitro-fenil-tiokarbamoil-karbamátok anthelmintikus hatásúak, emellett értékes kiindulási anyagok is további

181444

anthelmintikus hatású 3-(karbalkoxi-amino)-1H-2,1,4-benzotiadiazin-származékok előállítására.

A találmány szerinti eljárással előállítható új (II) általános képletű vegyületek különösen jó hatást mutatnak számos élősködő fereg, például *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Strongyloides*, *Cooperia*, *Chabertia*, *Oesophagostomum*, *Hyostrongylus*, *Ankylostoma*, *Skaris* és *Heterakis* fajok ellen. Különösen jó hatásúak a gyomorbéltraktusban élősködő *Strongylida*-fajok ellen, amelyek elsősorban a kérődző állatokat támadják meg. Hatásosak továbbá a vegyületek a májmétely ellen is.

A (II) általános képletű vegyületeket erre alkalmas gyógyszerészeti vivőanyagokkal, illetőleg oldószerekkel készített gyógyszerkészítmények alakjában, orális vagy szubkután úton alkalmazhatjuk a gyógyászatban; az említett két alkalmazási mód közül az adott körülményeknek megfelelően lehet a kedvezőbbet megválasztani.

A (II) általános képletű hatóanyagokat a kezelendő eset fajtájától és súlyosságától függően 1 kg testsúlyra számítva 0,5 mg és 50 mg közötti adagban alkalmazhatjuk, 1–14 napon keresztül.

Orális alkalmazás céljaira tabletták, dragsék, kapszulák, porok, szemcsézett készítmények vagy paszták alakjában készíthetjük el a gyógyszerkészítményeket, amelyek a hatóanyagokat a szokásos gyógyszerészeti vivőanyagok és segédanyagok, mint keményítő, cellulózpor, talkum, magnézium-sztearát, cukor, zselatin, kalcium-karbonát, finom eloszlású kvasav, karboximetil-cellulóz vagy hasonló anyagok kíséretében tartalmazzák.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példák szemléltetik:

1. példa

29,4 g 2-nitro-4-fenoxisulfonil-anilint 30 ml metil-izocianáto-formiátban keverés közben 1 óra hosszat melegítünk 100 °C hőmérsékleten. Lehűlés után 30 °C hőmérsékleten fokozatosan hozzáadunk összesen 200 ml diizopropilétert, majd az elegyet jégfürdőben lehűtjük és a kivált 2-nitro-4-fenoxisulfonil-fenil-tionokarbamoil-metil-karbaminátot szűréssel elkülönítjük. Az így kapott termék elegendő tiszta a továbbfeldolgozás céljaira. 25 g 2-nitro-4-fenoxisulfonil-fenil-tionokarbamoil-metil-karbaminátot kapunk, op. 137 °C.

A 2-nitro-4-fenoxisulfonil-anilin előállítása céljából 54 g 3-nitro-4-klór-benzolszulfonsav-fenilésztert 500 ml dioxánban ammónia-gázzal reagáltatunk 5 atm túlnyomáson, 50 °C hőmérsékleten 5 óra hosszat, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A kapott maradékhoz 200 ml 1 : 1 arányú metanol–víz elegyet adunk, amikor rövid idő alatt szilárd csapadék képződik, ezt szűréssel elkülönítjük. Az így kapott nyers terméket metanolból és benzolból átkristályosítjuk; 28 g 2-nitro-4-fenoxisulfonil-anilint kapunk, amely 104 °C-on olvad.

A 3-nitro-4-klór-benzolszulfonsav-fenilésztert oly módon állítjuk elő, hogy 51 g 3-nitro-4-klór-benzolszulfonsav-kloridhoz 18,8 g fenol 120 ml acetonnal készített oldatát adjuk, majd hűtés közben, 10 °C-on meg nem haladó hőmérsékleten 28 ml trietil-amint csepegtetünk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten még néhány óra hosszat keverjük, majd vizet adunk hozzá, amikor olajszerű termék válik ki; ezt

éterrel extraháljuk. Az éteres kivonat bepárlási maradékát metanolból átkristályosítjuk, így módon 54 g 3-nitro-4-klór-benzolszulfonsav-fenilésztert kapunk, amely 71 °C-on olvad.

A fent leírttal egyező módon állítjuk elő a megfelelően helyettesített kiindulási anyagok egyenértékű mennyiségeinek felhasználásával a következő példákban megadott termékeket is:

2. példa

2-Nitro-4-(3-trifluormetil-fenoxisulfonil)-anilinból (op.: 131 °C) 2-nitro-4-(3-trifluormetil-fenoxisulfonil)-fenil-tionokarbamoil-metilkarbamátot állítunk elő op.: 157 °C

3. példa

29,4 g 2-nitro-4-fenilsulfoniloxi-anilint 30 ml izotioacianáto-hangyasav-metilészterben keverés közben 1 óra hosszat melegítünk 100 °C hőmérsékleten, majd a reakcióelegyet 30 °C-ra hagyjuk lehűlni és fokozatosan összesen 200 ml diizopropil-étert adunk hozzá. Az elegyet jégfürdőben hűtjük és a kivált 2-nitro-4-fenilsulfoniloxi-fenil-tionokarbamoil-metilkarbamátot leszívással történő szűrés útján elkülönítjük. Metilgliko- és metanol elegyből történő átkristályosítás után 30 g 2-nitro-4-fenilsulfoniloxi-fenil-tionokarbamoil-metilkarbamátot kapunk, op. 134 °C.

A 2-nitro-4-fenilsulfoniloxi-anilin-előállítása céljából 15,4 g 3-nitro-4-amino-fenolhoz 100 ml acetonban 14 ml trietil-amint keverünk, majd jégfürdőben történő hűtés közben 17,6 g benzolszulfonsav-klorid 30 ml acetonnal készített oldatát csepegtetjük hozzá, oly módon, hogy a reakcióelegy hőmérséklete közben meg ne haladja a 20 °C-t. Az elegyet azután szobahőmérsékleten még 3 óra hosszat keverjük, majd a trietil-amin-hidrokloridot kiszűrjük és a szűrletet szárazra pároljuk. A maradékot 50 ml metanollal elkeverjük és újból leszűrjük. A szűrőn maradt szilárd terméket metanollal mossuk és megszáritjuk. Így 18,2 g 2-nitro-4-fenilsulfoniloxi-anilint kapunk, amely 140 °C-on olvad.

A fent leírttal egyező módon állítjuk elő az alább megadott megfelelően helyettesített kiindulási anyagból, a következő példában leírt vegyületet:

4. példa

2-Nitro-4-(3-trifluormetil-fenilsulfoniloxi)-anilinból (op.: 132 °C) 2-nitro-4-(3-trifluormetil-fenil-sulfoniloxi)-fenil-tionokarbamoil-metilkarbamátot állítunk elő, op.: 126 °C.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (II) általános képletű o-nitro-fenil-tionokarbamoil-karbamátok előállítására,

ahol

R₁ jelentése 1–4 szénatomos alkil-csoport,

R₂ és R₃ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, trifluormetil-csoport,

X jelentése —O—SO₂— vagy —SO₂—O— képletű csoport,

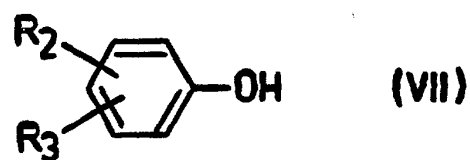
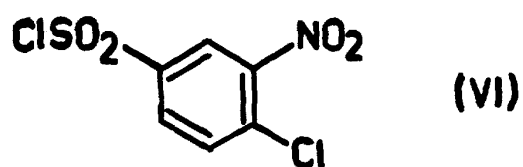
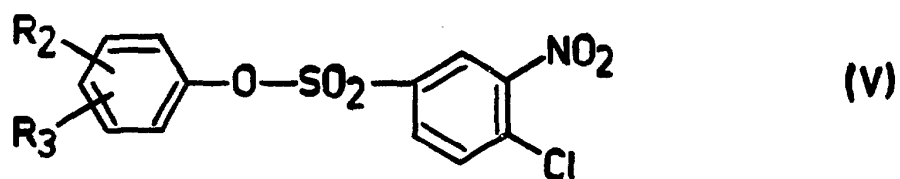
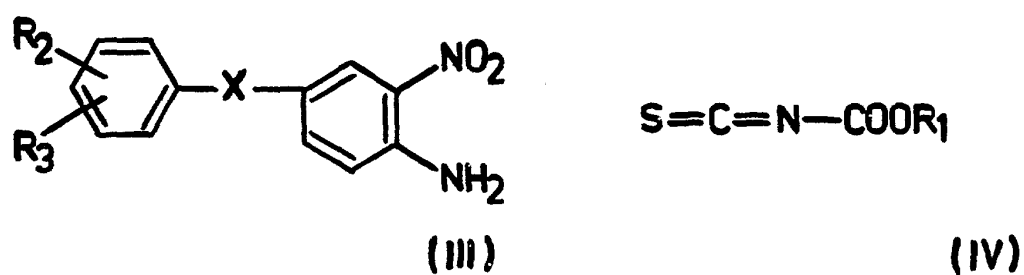
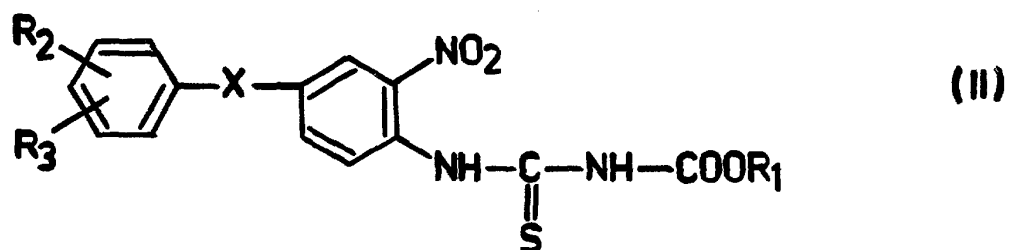
65 azzal jellemezve, hogy valamely (III) általános képletű nitro-

-anilin-származékot, ahol R_2 , R_3 és X jelentése a fenti, egy (IV) általános képletű alkil-izotiocianáto-formiáttal, ahol R_1 jelentése a fenti, reagáltatunk.

2. Eljárás anthelmintikus hatású gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely az 1. igénypont

5 szerint előállított (II) általános képletű o-nitro-fenil-tiokarbamoil-karbamátot, ahol R_1 , R_2 , R_3 és X jelentése az 1. igénypont tárgyi körében megadott, a gyógyszerkészítésnél szokásos vivőanyagokkal, önmagában ismert módon, gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

1 lap képletrajz



181444
Nemzetközi osztályozás:
C 07 C 157/12

