

2

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

68 535

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12p,3

Zgłoszono: 12.V.1969 (P. 133 502)

Pierwszeństwo: 13.V.1968 Niemiecka
Republika
Federalna

MKP C07d 85/48

Opublikowano: 29.XII.1973

UKD

Współtwórcy wynalazku: Alex Berg, Hans Eberhardt, Hans Machleidt,
Alexander Wildfeuer, Hans Goeth

Właściciel patentu: Dr Karl Thomae GmbH, Biberach an der Riss (Nie-
miecka Republika Federalna)

Sposób wytwarzania nowego estru 2-benzoksazolowego kwasu metylo-1-naftyłodwutiokarbaminowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarza-
nia nowego estru 2-benzoksazolowego kwasu me-
tylo-1-naftyłodwutiokarbaminowego o wzorze 1.

Nowy związek wytwarza się według wynalazku
przez reakcję soli 2-merkaptobenzoksazolu o wzo-
rze 2, korzystnie soli alkalicznej, z halogenkiem
kwasu N-metylo-N-naftyłotiokarbaminowego o
wzorze ogólnym 3, w którym X oznacza atom
chlorowca, korzystnie atom chloru lub bromu, albo
też przez reakcję N-metylo- α -naftyloaminy o wzo-
rze 4 z halogenkiem kwasu /2-benzoksazolilo/-dwo-
t węglowego o wzorze ogólnym 5, w którym Hal
oznacza atom chlorowca, korzystnie atom chloru
lub bromu, w obecności środka wiążącego haloge-
nowodór.

Pierwszą reakcję prowadzi się w organicznym
rozpuszczalniku i w temperaturach aż do tempe-
ratury wrzenia użytego rozpuszczalnika. Jako roz-
puszczalnik stosuje się na przykład dwumetylo-
formamid lub benzen.

Drugą reakcję prowadzi się w organicznym roz-
puszczalniku, korzystnie w chlorowanym węgło-
wodorze, na przykład chloroformie, w temperatu-
rze 0—50°C, korzystnie w temperaturze 5—15°C.
Jako środek wiążący halogenowodór służą na
przykład trzeciorzędowe zasady organiczne, takie
jak trójetiloamina.

Związek o wzorze 3 służący jako surowiec wyj-
ściowy wytwarza się przez reakcję N-metylo- α -
naftyloaminy z tiofosgenem w obecności trzecio-

2

zędowej zasady organicznej, na przykład trójetilo-
loaminy. Związki wyjściowe o wzorze 2 i 4 są zna-
ne z literatury.

Związek wyjściowy o wzorze 5 można otrzymać,
o ile Hal oznacza na przykład atom chloru, przez
reakcję 2-merkaptobenzoksazolu z tiofosgenem
przez dodanie mocnej zasady.

Związek o wzorze 1 stanowi cenny środek grzy-
bobójczy. Substancję zbadano na jej działanie
fungostatyczne bez dodatku surowicy krwi (o.S.)
i w obecności 10% surowicy krwi (m.S.) w teście
cylindrowym i w teście szeregowego rozcieńczenia.
Jako zarodniki testowe służyły dermatofity. Tri-
chophyton mentagrophytes ATCC 9129 i Tricho-
phyton rubrum ATCC 10218.

Przy teście cylindrowym działanie substancji
osiągnięto w zależności od jej zdolności dyfuzyj-
nej. Mierzono średnicę strefy zahamowania w mm.
Płytki Petriego o średnicy 100 mm napełniono
20 ml pożywki (agar Sabourauda) i zaszczerpiono
kropelką (0,05 ml) nastawionej zawiesiny zarod-
ników.

Na każdy cylinderek o średnicy 10 cm wpie-
towano 0,1 ml każdorazowego roztworu substancji
o określonym stężeniu. Inkubowano 7 dni w tem-
peraturze 26°C i potem oznaczono stężenie granic-
ne, które prowadzi właśnie jeszcze do zahamowa-
nia wzrostu grzybów.

Przy teście szeregowego rozcieńczenia jako cie-
kłą pożywkę zastosowano bulion Sabourauda. Ru-

reczki zaszczepiono 2 kroplami nastawionej zawiesiny zarodników. Odczytanie nastąpiło makroskopowo przez zarejestrowanie stężenia granicznego po 7 dniach inkubowania w temperaturze 26°C.

Przy teście cylindrowym (LT) i przy teście szeregowego rozcieńczenia (RT) uzyskano wyniki zestawione w zamieszczonej tablicy.

Tablica

Dermatofit	Test cylindrowy	Test szeregowego rozcieńczenia
Trichophyton mentagrophytes ATCC 9129	o.S. 1 : 16 000 m.S. 1 : 16 000	1 : 1,6 miliona 1 : 100 000
Trichophyton rubrum ATCC 10218	o.S. 1 : 16 000 m.S. 1 : 16 000	1 : 2 milionów 1 : 100 000

Zawiesinę zarodników dla testu cylindrowego oraz testu szeregowego rozcieńczenia nastawiono za pomocą fotometru i roztworu porównawczego siarczanu barowego.

Świnki morskie, które odwołiono w okolicy karku głowy, zainfekowano w tym miejscu gęstą zawiesiną Trichophytonu mentagrophytes. Zwierzęta leczono w ciągu 3 tygodni przez codzienne nanoszenie około 1,0 ml 2% roztworu, co prowadziło do całkowitego wygojenia grzybiczej wysypki. Jako rozpuszczalnik służył na przykład dwumetylosulfotlenek. Uczulenia skóry nie obserwowano.

Substancja jest nietoksyczna. Przy podawaniu 4000 mg/kg per os grupie 10 myszek żadne zwierzę nie zmarło po 6 dniach. Doustne stosowanie przeciętnej dawki dziennej 61,4 mg/kg w ciągu 42 dni było dobrze znoszone przez świnki morskie.

Następujące przykłady służą dla bliższego wyjaśnienia sposobu według wynalazku.

Przykład I. Chlorek kwasu N-metylo-N-naftyliotiokarbaminowego.

Do 36,5 ml tiofosgeny, rozpuszczonego w eterze, wkrapla się 78,6 g N-metylo- α -naftyloaminy i 50,5 g trójetyloaminy, rozpuszczonej w absolutnym eterze, w temperaturze około 15°C. Następnie zawartość miesza się jeszcze w ciągu 15 minut, przesącza, zagęszcza i pozostałość miesza z rozpuszczalnikiem, takim jak dwumetyloformamid lub benzen, a nierozpuszczony osad odsącza się.

Sól sodowa 2-merkaptobenzoksazolu

75 g 2-merkaptobenzoksazolu zadaje się 11,5 g sodu w 500 ml absolutnego etanolu, ogrzewa do wrzenia w ciągu 10 minut pod chłodnicą zwrotną i następnie zagęszcza do sucha.

Ester 2-benzoksazolowy kwasu metylo-1-naftyldwutiokarbaminowego

Sól sodową 2-merkaptobenzoksazolu proszkuje się i dodaje do roztworu chlorku kwasu N-metylo-N-naftyliotiokarbaminowego w dwumetyloformamidzie w stosunku molowym 1 : 1 i całość ogrzewa do wrzenia w ciągu pół godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie dodaje się wody i oddziela wydzielony olej, który wykryształizowuje. Przy użyciu benzenu jako rozpuszczalnika produkt reakcji

pozostaje w fazie organicznej, którą się oddziela, przesącza i zagęszcza do sucha. Po przekryształizowaniu z etanolu otrzymuje się białawe kryształy o temperaturze topnienia 170—172°C.

5 Przykład II. Chlorek kwasu /2-benzoksazolilo/-dwutiowęglowego.

151 g 2-merkaptobenzoksazolu zawiesza się w chloroformie, dodaje 115 g tiofosgeny; do tej mieszaniny wkrapla się roztwór 40 g wodorotlenku sodowego w 300 ml wody przy silnym mieszaniu w temperaturze około 10°C w ciągu 30 minut. Zawartość miesza się jeszcze w ciągu 15 minut, następnie oddziela się chloroformową fazę, przemywa dwukrotnie wodą, osusza i zagęszcza do objętości 200 ml.

Ester 2-benzoksazolowy kwasu metylo-1-naftyldwutiokarbaminowego

Chlorek kwasu /2-benzoksazolilo/-dwutiowęglowego nie izoluje się, raczej rozcieńcza się otrzymany wyżej roztwór w chloroformie do ogólnej objętości 1500 ml za pomocą chloroformu. Do tego wkrapla się przy mieszaniu w temperaturze 10°C roztwór 157 g N-metylo- α -naftyloaminy i 101 g trójetyloaminy w 200 ml chloroformu w czasie jednej godziny. Zawartość miesza się w ciągu dalszej godziny. Przez dodanie eteru wytrąca się chlorowodorek trójetyloaminy, który odsącza się. Po zagęszczeniu przesącza pozostałość rozpuszcza się w 600 ml etanolu i wykryształizowany po pewnym czasie produkt reakcji przekryształizowuje się z etanolu; powstają białawe kryształy o temperaturze topnienia 170—172°C.

Związek o wzorze 1 można przerobić w zwykłe farmaceutyczne formy użytkowe, tak więc na przykład w maści, zasyпки i tinktury. Zawartość substancji czynnej wynosi przy tym od 0,05 do 5%, korzystnie od 0,5 do 1%.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowego estru 2-benzoksazolowego kwasu metylo-1-naftyldwutiokarbaminowego o wzorze 1, **znamienny tym**, że sól 2-merkaptobenzoksazolu o wzorze 2 poddaje się reakcji z halogenkiem kwasu N-metylo-N-naftyliotiokarbaminowego o wzorze 3, w którym X oznacza atom chlorowca, albo też N-metylo- α -naftyloaminę o wzorze 4 poddaje się reakcji z halogenkiem kwasu /2-benzoksazolilo/-dwutiowęglowego o wzorze 5, w którym Hal oznacza atom chlorowca.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji sól sodową lub potasową 2-merkaptobenzoksazolu o wzorze 2.

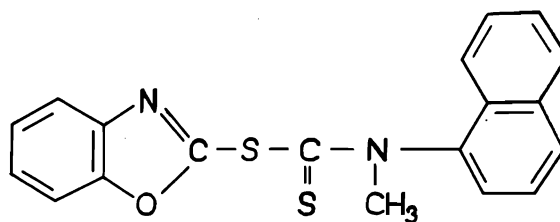
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że reakcję soli 2-merkaptobenzoksazolu z halogenkiem kwasu N-metylo-N-naftyliotiokarbaminowego prowadzi się w organicznym rozpuszczalniku w temperaturach aż do temperatury wrzenia użytego rozpuszczalnika.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję N-metylo- α -naftyloaminy z halogenkiem kwasu /2-benzoksazolilo/-dwutiowęglowego prowadzi się w organicznym rozpuszczalniku w tempe-

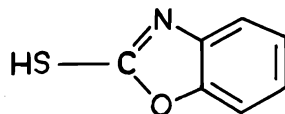
raturze 0—50°C i w obecności środka wiążącego halogenowodór.

5. Sposób według zastrz. 1 i 4, **znamienny** tym, że jako środek wiążący halogenowodór stosuje się trzeciorzędową zasadę organiczną.

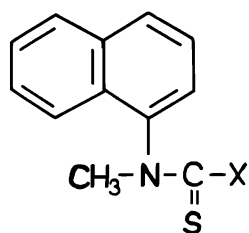
6. Sposób według zastrz. 1 i 4—5, **znamienny** tym, że jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się chlorowany węglowodór, a reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze 5—15°C.



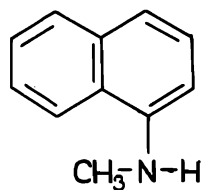
WZÓR 1



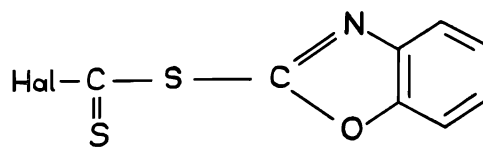
WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5