

(19) DANMARK



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 143556 B

- (21) Ansøgning nr. 3217/75 (51) Int.Cl.³ C 07 C 157/14
(22) Indleveringsdag 15. jul. 1975
(24) Løbedag 15. jul. 1975
(41) Alm. tilgængelig 17. jan. 1976
(44) Fremlagt 7. sep. 1981
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet 16. jul. 1974, 2434183, DE

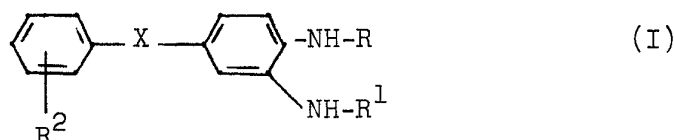
(71) Ansøger BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT, 509 Leverkusen, DE.

(72) Opfinder Heinrich Koelling, DE: Herbert Thomas, DE: Arno Wid-
dig, DE: Hartmund Wollweber, DE.

(74) Fuldmægtig Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

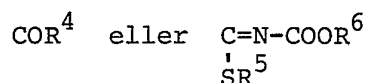
(54) Analogifremgangsmåde til fremstil-
ling af substituerede phenyliso-
thiourinstoffer.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde
til fremstilling af hidtil ukendte, substituerede phenylisothiourin-
stoffer med den almene formel



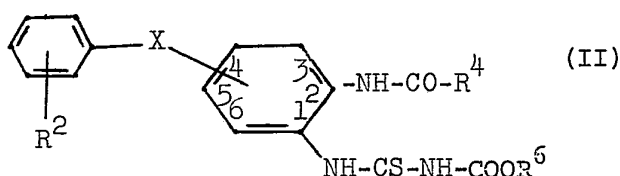
i hvilken R og R¹ er forskellige og hver for sig betyder en af
grupperne

DK 143556 B



i hvilken R^4 betyder hydrogen, C_{1-6} -alkyl, der eventuelt er substitueret med C_{1-4} -alkoxy, C_{3-10} -cycloalkyl eller phenyl, R^5 betyder C_{1-6} -alkyl, og R^6 betyder C_{1-6} -alkyl, og hvor R^2 betyder hydrogen, halogen eller C_{1-6} -alkoxy, og X betyder et oxygenatom, et svovlatom eller en SO-gruppe, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at

a) thiourinstoffer med formlen

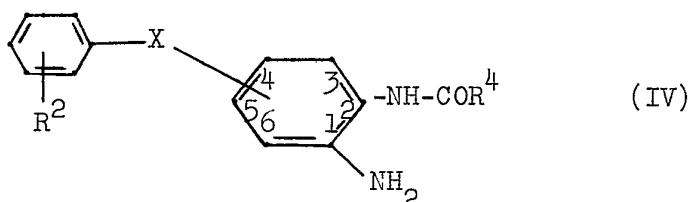


i hvilken R^2 , R^4 , R^6 og X har de ovenfor anførte betydninger, og hvor X kan være knyttet til den med thiourinstofgruppen substituerede phenylgruppe i 4- eller 5-stillingen, i nærværelse af et fortyndingsmiddel og eventuelt i nærværelse af en base omsættes på i og for sig kendt måde med alkyleringsmidler med formlen



i hvilken R^5 har den ovenfor anførte betydning, og Y betyder halogen, en arylsulfonat- eller alkylsulfatgruppe, eller

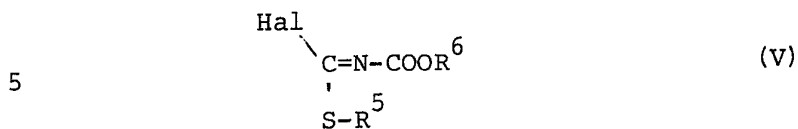
b) anilinderivater med formlen



i hvilken R^2 , R^4 og X har de ovenfor angivne betydninger, og hvor X er knyttet til acylamido-anilingrouppen i 4- eller 5-stillingen, i nærværelse af en base og et fortyndingsmiddel omsættes

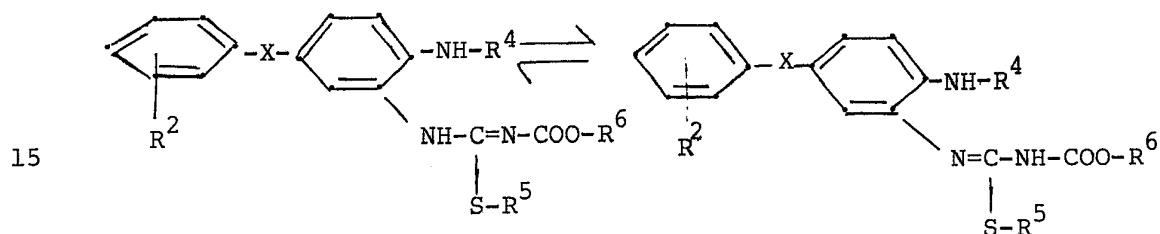
0

med S-substituerede N-[halogen-(mercapto)-metylen]-carbamidsyreestere med formlen



i hvilken R^5 og R^6 har de ovenfor angivne betydninger, og Hal betyder halogen.

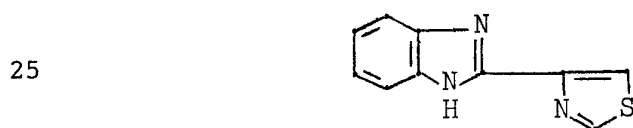
10 De her omhandlede forbindelser med formlen I kan foreligge i tautomere former som illustreret i nedenstående skema:



I den foreliggende tekst anvendes dog i alle tilfælde ensartede strukturformler.

20 De her omhandlede forbindelser med formlen I er virksomme som anthelmintika.

Det er kendt, at forbindelsen thiabendazol med formlen

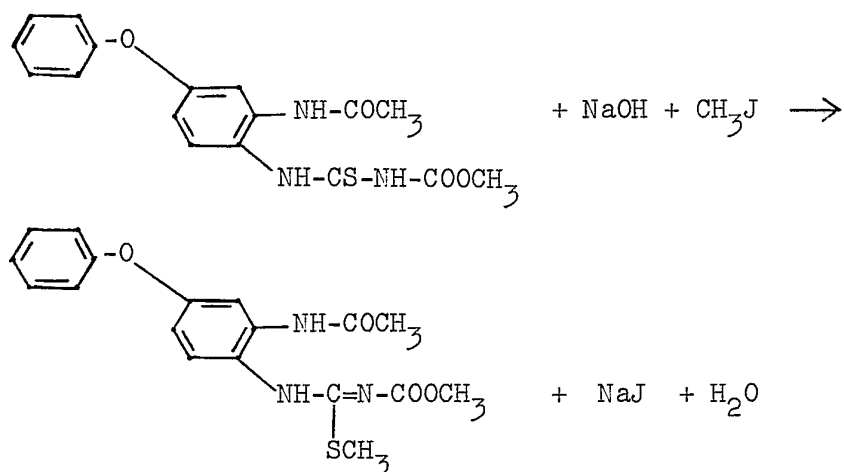


30 der er et i handelen forekommende anthelmintikum, har god anthelmintisk virkning. Imidlertid udviser de her omhandlede forbindelser en væsentlig stærkere virkning mod helminther end thiabendazol, således som det fremgår af de biologiske eksempler A-E nedenfor.

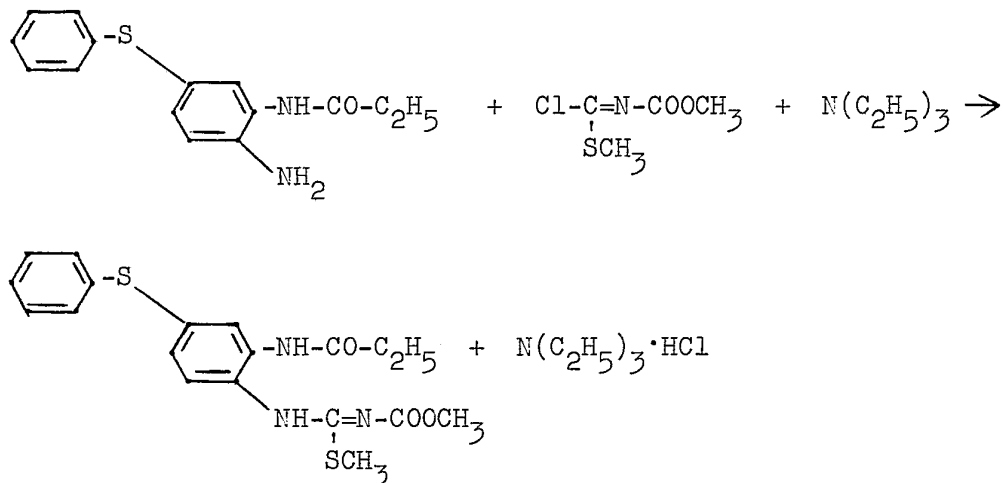
35 Endvidere kendes der fra dansk fremlægelsesskrift nr. 125.322 anthelmintisk virksomme forbindelser, der er strukturelt beslægtede med de her omhandlede forbindelser med formlen I. Det fremgår af fremlægelsesskriftet, at de kendte forbindelser er virksomme mod *Haemonchus* og *Trichostrongylus* i doser på 15 mg/kg. Imidlertid er de her omhandlede forbindelser med formlen I virksomme mod disse sygdomsfremkaldere i væsentlig ringere doser, således som det fremgår af de biologiske eksempler nedenfor.

Fremstillingen af de her omhandlede forbindelser illustreres nedenfor ved to typiske eksempler:

Såfremt der som udgangsforbindelser anvendes N-(2-acetamido-4-phenoxy-phenyl)-N'-methoxycarbonyl-thiourinstof, methyliodid og natriumhydroxid, kan reaktionsforløbet illustreres ved nedenstående formelskema:

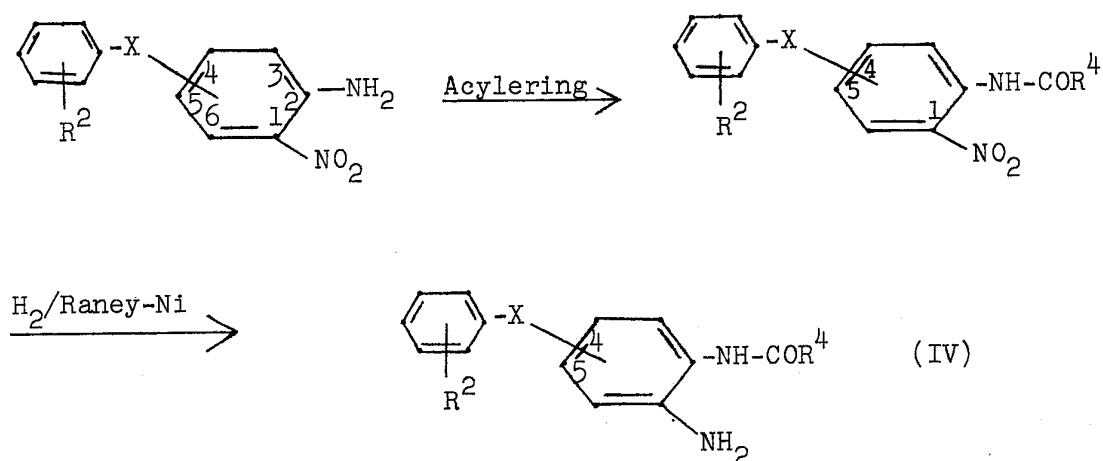


Anvendes der 2-propionamido-4-phenylthio-anilin og N-[chlor-(methylmercapto)-methylen]-carbamidsyre-methylester i nærværelse af triethylamin, kan reaktionsforløbet illustreres ved følgende reaktionsskema:

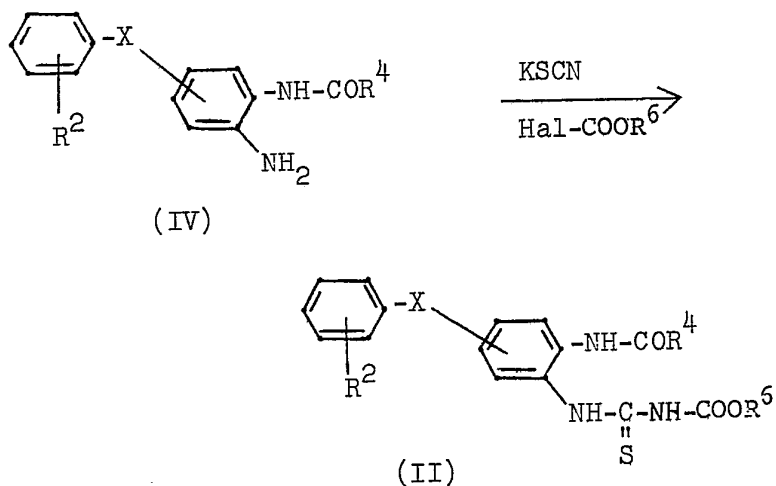


De som udgangsmaterialer anvendte alkyleringsmidler er defineret ved formlen (III). Disse forbindelser er kendte.

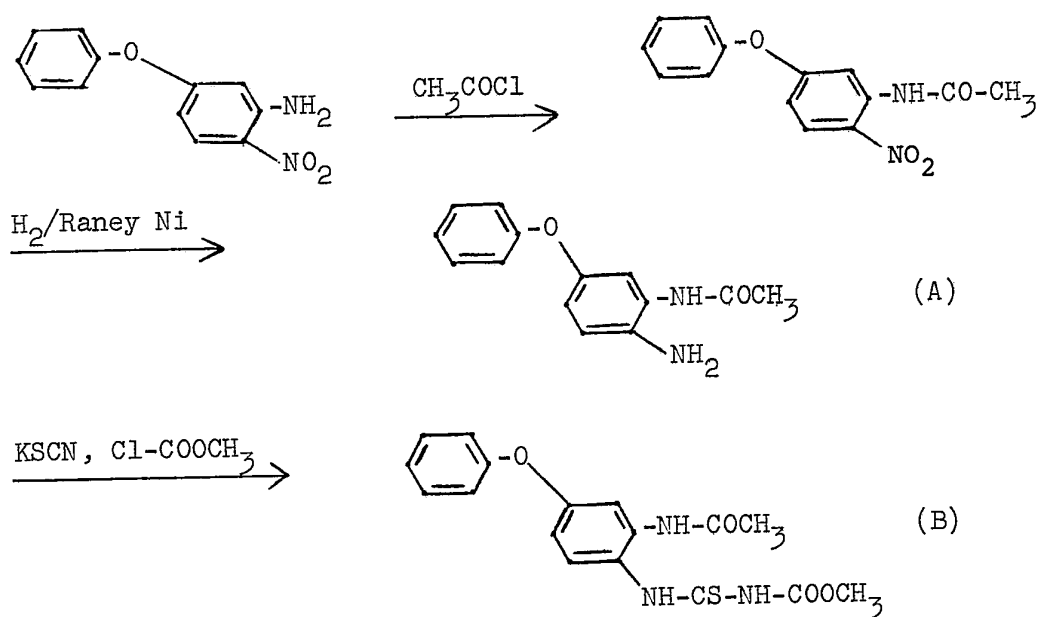
De som udgangsmaterialer anvendte substituerede phenylthio-urinstoffer med formlen II og anilinderivaterne med formlen IV er delvis hidtil ukendte forbindelser. De kan imidlertid let fremstilles analogt med fremstillingen af kendte forbindelser. Således kan anilinderivaterne med formlen IV fremstilles ud fra de tilsvarende nitroaniliner ved acylering, fortrinsvis med syrechlorider, og efterfølgende reduktion, fortrinsvis med H_2 /Raney-nikkel:



De substituerede phenylthiourinstoffer med formlen II kan fremstilles ud fra anilinderivaterne med formlen IV ved omsætning med alkalimetalthiocyanater og forbindelser med formlen $Hal-COOR^6$, hvor R^6 har den ovenfor angivne betydning, og Hal betyder halogen:

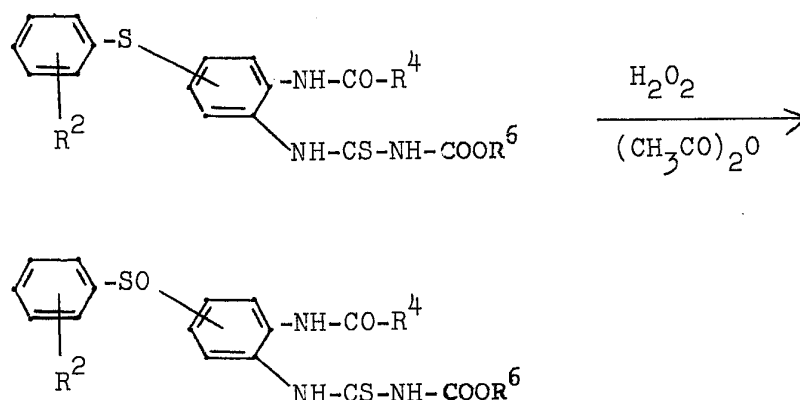


Nedenstående reaktionsskema, ifølge hvilket der over 2-amino-5-phenoxy-acetanilidet (A) fremstilles N-(2-acetamido-4-phenoxy-phenyl)-N'-methoxycarbonyl-thiourinstof (B), illustrerer reaktionsforløbet til fremstilling af udgangsprodukterne af type IV (forbindelse A) og type II (forbindelse B):



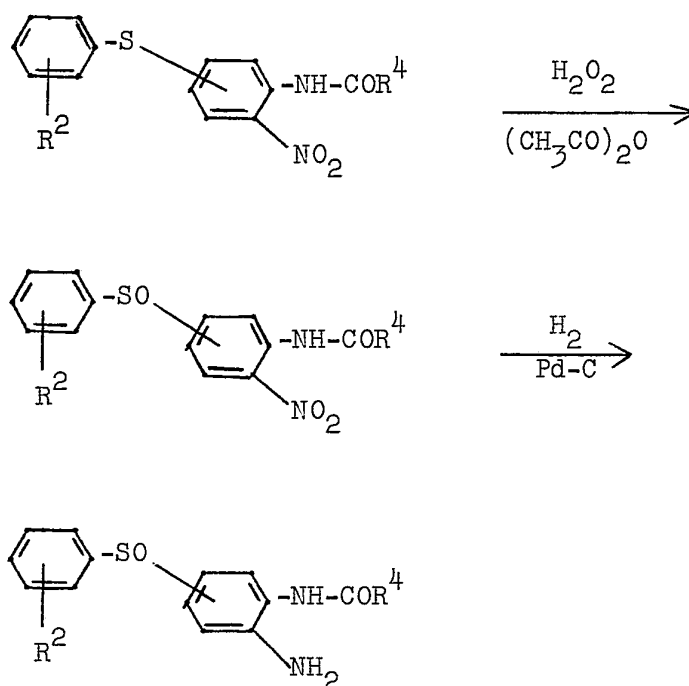
Phenylsulfinylforbindelserne med den alme-
ne formel I, dvs. forbindelser med formlen I, i hvilken X betyder en
SO-gruppe, kan som tidligere anført fremstilles ved omsæt-
ning af thiourinstoffer med formlen II og alkyleringsmidler med
formlen III eller ved omsætning af anilinderivater med formlen IV og
S-substitueret N-/halogen-(mercapto)-methylen/-carbaminsyreestere
med formlen V.

De delvis hidtil ukendte udgangsforbindelser med formlen II
eller IV kan fremstilles på i og for sig kendt måde som vist i det
følgende:



Forbindelserne med formlen II, i hvilke X betyder SO, fås
sædvanligvis ved oxidation af de tilsvarende phenylthioforbindelser
med hydrogenperoxid i eddikesyreanhydrid eller med benzoesyre i
dioxan eller chloroform.

Anilinderivaterne med formlen IV, i hvilke X betyder SO,
kan ved omsætning af de tilsvarende l-nitroforbindelser med
H₂O₂/eddikesyreanhydrid og efterfølgende reduktion af nitro-
gruppen til en aminogruppe overføres i forbindelserne med
formlen IV, i hvilke X betyder SO. Reaktionsforløbet illustreres
i nedenstående reaktionsskema:



Som fortyndingsmiddel kan der ved gennemførelsen af fremgangsmåde a) og b) anvendes vand eller organiske opløsningsmidler, f.eks. alkohol, acetone, dimethylsulfoxid, dimethylformamid eller acetonitril, enten alene eller i blanding med vand.

De som hjælpestoffer ved fremgangsmåde a) og b) anvendte uorganiske og organiske baser omfatter størsteparten af de til dette formål gængse stoffer. Fortrinsvis anvendes dog kaliumhydroxid, natriumhydroxid, natriumcarbonat, natriumhydrogencarbonat, triethylamin, pyridin eller collidin.

Reaktionstemperaturen kan ved såvel fremgangsmåde a) som b) varieres inden for vide grænser. Sædvanligvis arbejdes mellem -10 og 40°C , fortrinsvis mellem 0 og 30°C .

Ved gennemførelsen af fremgangsmåde a) og b) anvendes sædvanligvis ækvimolære mængder. Oparbejdningen kan gennemføres på den måde, at reaktionsblandingen, eventuelt efter fjernelse af opløsningsmidlet, hældes i vand, det udfældede produkt frasuges, tørres og renses ved omkrystallisation.

De her omhandlede forbindelser udviser eksempelvis en overraskende god og bred virkning mod følgende nematoder og cestoder:

1. Hageorm, f.eks. *Bunostomum trigonocephalum* og *Uncinaria stenocephala*
2. Trichostrongylider, f.eks. *Haemonchus contortus*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Nippostrongylus muris* og *Ostertagia circumcincta*
3. Strongylider, f.eks. *Oesophagostomum columbianum*
4. Rhabditider, f.eks. *Strongyloides ratti*
5. Spolorm, f.eks. *Toxocara canis*, *Toxascaris leonina* og *Ascaris suum*
6. Børneorm, f.eks. *Aspiculuris tetraptera*
7. Heterakider, f.eks. *Heterakis spumosa*
8. Piskeorm, f.eks. *Trichuris muris*
9. Filarier, f.eks. *Litomosoides carinii* og *Dipetalonema witei*
10. Båndorm, f.eks. *Hymenolepis nana* og *Taenia pisiformis*.

Virkningen afprøves ved dyreforsøg med dyr, der er stærkt angrebet af parasitter, efter oral og parenteral indgift. De anvendte doseringer tåles særdeles godt af forsøgsdyrene.

De aktive stoffer kan anvendes som anthelmintika såvel i human- som i veterinærmedicinen.

De aktive forbindelser kan i præparaterne foreligge i blanding med andre aktive forbindelser.

De her omhandlede forbindelser kan anvendes på gængs måde. Fortrinsvis foretages applikationen oralt, men en parenteral, især subcutan, men også en dermal applikation er dog ligeledes mulig.

Generelt har det vist sig fordelagtigt at anvende de her omhandlede forbindelser i mængder på fra ca. 1 til ca. 100 mg pr. kg legemsvægt pr. dag til opnåelse af ønskede resultater.

Til trods herfor kan det eventuelt være nødvendigt at afvige fra ovennævnte mængder alt efter forsøgsdyrets legemsvægt og indgiftsmåden samt afhængigt af den pågældende dyreart og de individuelle forhold over for det aktive stof eller dets formulering samt tidspunktet eller intervallerne, hvormed indgivelsen foregår. Således kan det i nogle tilfælde være tilstrækkeligt med mindre end de ovenfor anførte mindstemængder, medens det i andre tilfælde er nødvendigt at overskride ovennævnte grænser. Såfremt der indgives større mængder, kan det anbefales at indgive disse i flere enkeltdoser fordelt over dagen. Ved applikation i human- og veterinærmedicinen anvendes samme

doseringspillerum. Tilsvarende gælder for det øvrige ovenfor anførte.

Forbindelsernes anthelmintiske virkning illustreres nærmere i de følgende eksempler.

I de følgende biologiske forsøgseksempler A-H angives virkningen på følgende måde:

"Dosis effectiva minima
(Red. > 90%) i mg/kg"

dvs. at der angives den mindste mængde aktivt stof i mg pr. kg legemsvægt for forsøgsdyret, som reducerer ormeangrebet i forsøgsdyret med mere end 90% ("Red. > 90%").

Eksempel A

Hageorm-test/hund

Hunde, der er eksperimentelt inficeret med *Uncinaria stenocephala*, behandles efter udløbet af parasitternes præpatensid.

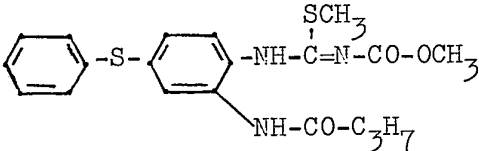
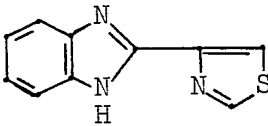
Det aktive stof indgives oralt i gelatinekapsler.

Virkningsgraden bestemmes ved optælling efter sektion af de efter behandlingen uddrevne og de i forsøgsdyret tilbageblevne orm, hvorpå antallet af uddrevne orm beregnes i procent.

I nedenstående tabel er anført de aktive stoffer, parasitarten og den mindste dosering, der reducerer ormeangrebet hos forsøgsdyrene med mere end 90% ("Red. > 90%"). Den kendte sammenligningsforbindelse er thiabendazol.

Doseringen angives i mg aktivt stof pr. kg legemsvægt. Udtrykket "3 x 2,5" betyder, at der tre gange er indgivet 2,5 mg/kg.

Tabel I

Aktivt stof	Dosis effectiva minima (Red. > 90%) i mg/kg
	3 x 2,5
 (kendt)	<i>Uncinaria</i> kun delvis virkning

Eksempel BMave- og tarmormetest/får

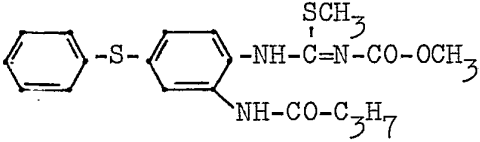
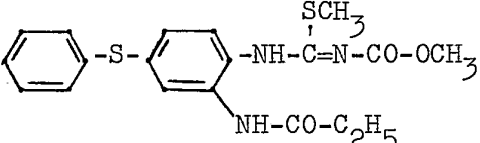
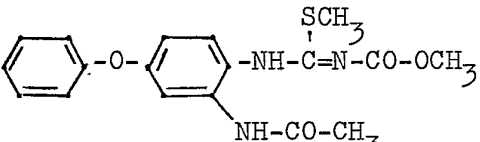
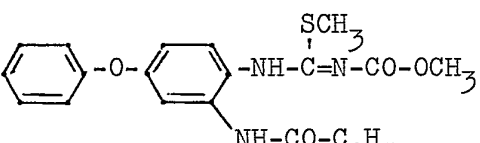
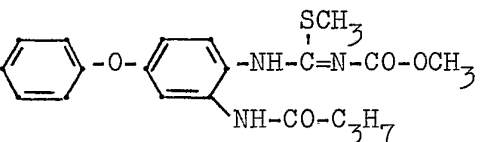
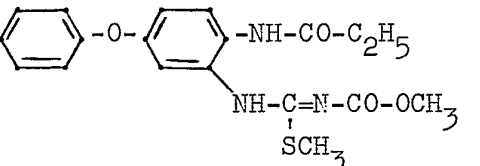
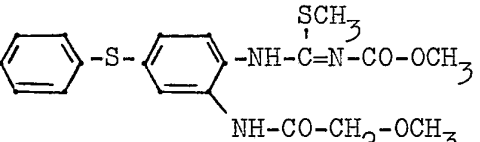
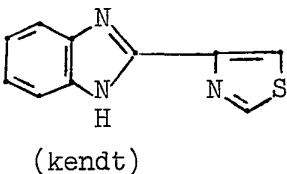
Får, eksperimentelt inficeret med *Haemonchus contortus* eller *Trichostrongylus colubriformis*, behandles efter udløbet af parasiternes præpatenstid.

De aktive stoffer indgives oralt i gelatinekapsler.

Virkningsgraden bestemmes ved kvantitativ optælling af de med afføringen udskilte ormeæg før og efter behandlingen.

En fuldstændig ophøring af ægudskillelsen efter behandlingen betyder, at ormene er uddrevet eller bekæmpet i en sådan grad, at de ikke længere kan producere æg (*Dosis effectiva*).

Tabel II

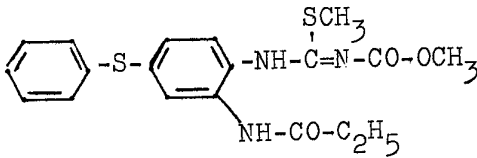
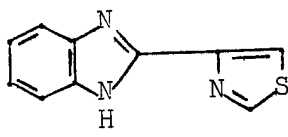
Aktivt stof	Parasit	Dosis efectiva minima (Red. > 90%) i mg/kg
	Haemonchus cont. Trichostrong. col.	2,5 2,5
	Haemonchus cont. Trichostrong. col	2,5 1
	Haemonchus cont. Trichostrong. col.	5 5
	Haemonchus cont. Trichostrong. col.	5 5
	Haemonchus cont. Trichostrong. col.	5 2,5
	Haemonchus cont. Trichostrong. col.	2,5 2,5
	Haemonchus cont. Trichostrong. col.	1 1
 (kendt)	Haemonchus cont. Trichostrong. col.	50 25

Eksempel CStrongyloides ratti/rotte

Rotter, der er eksperimentelt inficeret med *Strongyloides ratti*, behandles efter udløbet af parasitternes præpatenstid. De aktive stoffer indgives oralt i form af vandige suspensioner.

Præparatets virkningsgrad bestemmes ved optælling efter sektion af de i forsøgsdyrene tilbageblevne orm i sammenligning med ubehandlede kontroldyr, hvorefter den procentvise virkning beregnes.

Tabel III

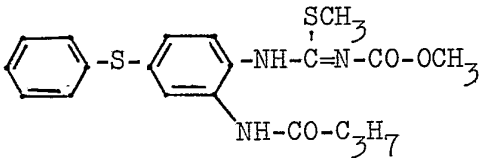
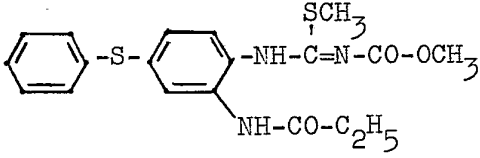
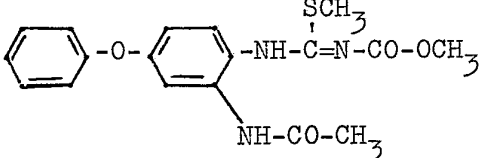
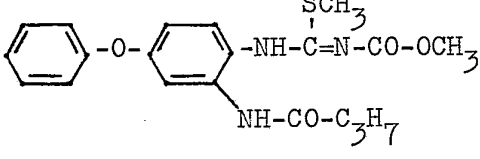
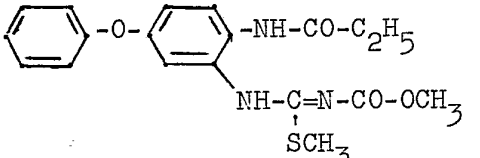
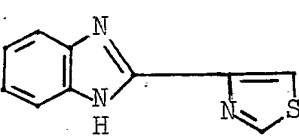
Aktivt stof	Dosis efectiva minima (Red. > 90%) i mg/kg
	10
	25
(kendt)	

Eksempel DSpoleormtest/rotte

Rotter, som er eksperimentelt inficeres med *Ascaris suum*, behandles 1-3 dage efter inficeringen. De aktive stoffer indgives oralt i form af vandige suspensioner.

Præparatets virkningsgrad bestemmes ved optælling efter sektion af de i forsøgsdyrene tilbageblevne orm sammenlignet med ubehandlede kontroldyr, hvorefter den procentvise virkning beregnes.

Tabel IV

Aktivt Stof	Dosis efectiva minima (Red. > 90%) i mg/kg
	10
	50
	250
	100
	25
 (kendt)	500

Eksempel E

Trichuris muris/mus

Mus, som er eksperimentelt inficeret med *Trichuris muris*, behandles efter udløbet af parasitternes præpatenstid.

De aktive stoffer indgives oralt i form af vandige suspensioner.

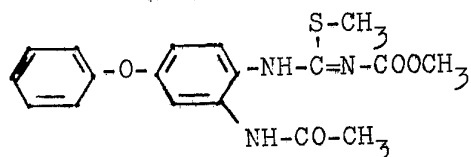
Præparatets virkningsgrad bestemmes ved optælling efter sektion af de i forsøgsdyrene tilbageblevne orm sammenlignet med ubehandlede kontroldyr, hvorefter den procentvise virkning beregnes.

Tabel V

Aktivt stof	Dosis efectiva minima (Red. > 90%) i mg/kg
	5
	2,5
	10
	5
(kendt)	ingen virkning

Fremstillingen af de her omhandlede forbindelser illustreres i de følgende eksempler.

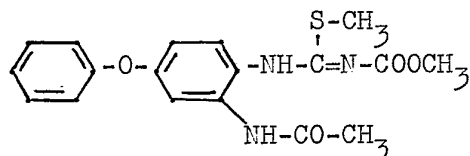
Eksempel 1



35,9 g (0,1 mol) N-(2-acetamido-4-phenoxy-phenyl)-N'-methoxycarbonylthiourinstof og 5,4 g (0,1 mol) natriummethylat udrøres i 300 ml dimethylformamid ved stuetemperatur, hvorefter der dråbevis tilsættes 14,2 g (0,1 mol) methylodid, og der efterrøres natten over ved samme temperatur.

Efter afdestillering af opløsningsmidlet i vakuum udrystes remanensen bestående af reaktionsproduktet N-(2-acetamido-4-phenoxy-phenyl)-N'-methoxy-carbonyl-S-methyl-isothiourinstof flere gange med vand, frasuges og eftervaskes grundigt med ethanol og ether, smp. 186°C.

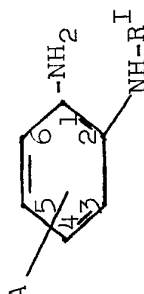
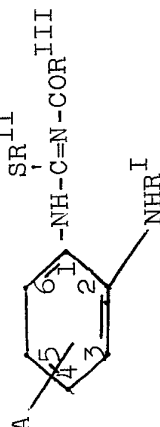
Eksempel 2



N-(2-Acetamido-4-phenoxy-phenyl)-N'-methoxycarbonyl-S-methylisothiourinstof.

Til 24,2 g (0,1 mol) 2-acetamido-4-phenoxy-anilin med smp. 120°C og 10,1 g (0,1 mol) triethylamin i 300 ml tør chloroform sættes dråbevis under omrøring ved 0°C 16,7 g (0,1 mol) N- χ chlor-(methylmercapto)-methylen γ -carbamidsyremethylester opløst i en smule chloroform. Efter endt tilsætning får temperaturen i løbet af 2 timer lov til at stige til 20°C, og der røres derpå i endnu 3 timer ved 25-30°C. Derefter fjernes chloroformet i vakuum, remanensen udrøres med vand, frasuges og eftervaskes med ethanol og ether. Smp. 186°C. Udbytte: 24 g (64% af det teoretiske).

Analogt med ovenstående fremgangsmåde fremstilles ud fra S-substituerede N- χ chlor-(mercapto)-methylen γ -carbamidsyreestere og 2-aminoanilider følgende forbindelser.

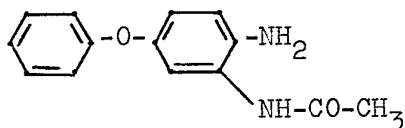
Udgangsmaterialer		Produkt							
A		Smp. °C	R ^{II}	R ^{III}	A	R ^I	R ^{II}	R ^{III}	Smp. °C
	+ 								
4-C ₆ H ₅ -O	COC ₂ H ₅	122	CH ₃	OCH ₃	4-C ₆ H ₅ -O	COC ₂ H ₅	CH ₃	OCH ₃	138
4-C ₆ H ₅ -O	COC ₃ H ₇	118	CH ₃	OC ₂ H ₅	4-C ₆ H ₅ -O	COC ₃ H ₇	CH ₃	OC ₂ H ₅	141
4-C ₆ H ₅ -O	CO-C ₆ H ₁₁ (c)	142	CH ₃	OCH ₃	4-C ₆ H ₅ -O	CO-C ₆ H ₁₁ (c)	CH ₃	OCH ₃	168
4-C ₆ H ₅ -O	CO-C ₆ H ₅	140	CH ₃	OCH ₃	4-C ₆ H ₅ -O	CO-C ₆ H ₅	CH ₃	OCH ₃	144
4-(4-Cl-C ₆ H ₄ -O)	COCH ₃	150-151	CH ₃	OCH ₃	4-(4-Cl-C ₆ H ₄ -O)	COCH ₃	CH ₃	OCH ₃	193
4-(3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -O)	COC ₂ H ₅	129-130	CH ₃	OCH ₃	4-(3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -O)	COC ₂ H ₅	CH ₃	OCH ₃	136-137
4-C ₆ H ₅ -O	COCH ₂ OCH ₃	90	CH ₃	OCH ₃	4-C ₆ H ₅ -O	COCH ₂ OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	145

Udgangsmaterialer					Produkt				
A	R ^I	Smp. °C	R ^{II}	R ^{III}	A	R ^I	R ^{II}	R ^{III}	Smp. °C
5-C ₆ H ₅ -O	COC ₂ H ₅	110-111	CH ₃	OCH ₃	5-C ₆ H ₅ -O	COC ₂ H ₅	CH ₃	OCH ₃	136-137
4-C ₆ H ₅ -S	COC ₃ H ₇	152	CH ₃	OCH ₃	4-C ₆ H ₅ -S	COC ₃ H ₇	CH ₃	OCH ₃	116
4-C ₆ H ₅ -S	COC ₂ H ₅	145	CH ₃	OCH ₃	4-C ₆ H ₅ -S	COC ₂ H ₅	CH ₃	OCH ₃	112
4-C ₆ H ₅ -S	COCH ₂ OCH ₃	95	CH ₃	OCH ₃	4-C ₆ H ₅ -S	COCH ₂ OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	146
4-C ₆ H ₅ -S	COCH ₂ -OC ₂ H ₅	86							
4-C ₆ H ₅ -S	COC ₄ H ₉ (n)	117							
4-C ₆ H ₅ -S	COC ₅ H ₁₁ (n)	105							
4-(3-CH ₃ O- -C ₆ H ₄ -2S)	COC ₂ H ₅	107-108	CH ₃	OCH ₃	4-(3-CH ₃ O- -C ₆ H ₄ -S)	COC ₂ H ₅	CH ₃	OCH ₃	136-137
4-(4-Cl- -C ₆ H ₄ -S)	COCH ₃	150-151	CH ₃	OCH ₃	4-(4-Cl- -C ₆ H ₄ -S)	COCH ₃	CH ₃	OCH ₃	193

Udgangsmaterialier		Produkt					
A	R ^I	Smp. °C	R ^{II}	R ^{III}	A	R ^I	R ^{II} R ^{III} Smp. °C
4-C ₆ H ₅ -SO	COCH ₃	119					
4-(4-CH ₃ -							
-C ₆ H ₄ SO)	COC ₃ H ₇	136					

Fremstilling af hidtil ukendte udgangsforbindelser:

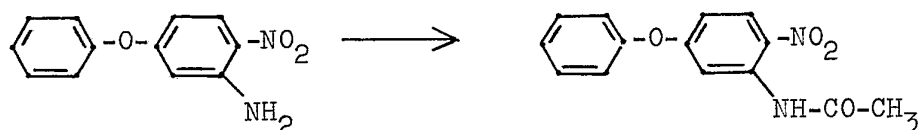
Eksempel A 1)



2-Amino-5-phenoxy-acetanilid

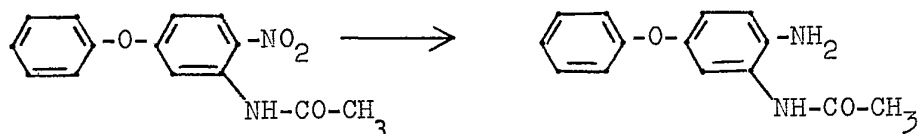
2-Amino-5-phenoxy-acetanilid kan fremstilles ved en totrinsfremgangsmåde ud fra 2-nitro-5-phenoxyanilin:

Trin 1

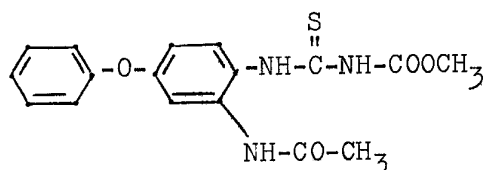


Til en opløsning af 23 g (0,1 mol) 2-nitro-5-phenoxy-anilin med smp. 142°C og 7,9 g (0,1 mol) pyridin i 250 ml tør benzen sættes dråbevis under omrøring ved stuetemperatur 7,9 g (0,1 mol) acetylchlorid i 50 ml tør benzen. Efter at den let eksoterme reaktion er aftaget efterrøres i 1,5 timer ved stuetemperatur og i yderligere 2 timer ved kogetemperatur. Derefter frafiltreres varmt udskilt vandopløseligt pyridinhydrochlorid, opløsningsmidlet afdestilleres i vakuum, remanensen udrøres grundigt ved fortyndet saltsyre, frasuges, tørres og omfældes af ethanol. Der fås 2-nitro-5-phenoxy-acetanilid med smp. 90°C i et udbytte på 73% af det teoretiske.

Trin 2



54,5 g (0,2 mol) 2-nitro-5-phenoxy-acetanilid med smp. 90°C hydrogeneres i 500 ml tetrahydrofuran med 5 g Raney-nikkel i et tidsrum på 1,5 timer ved et hydrogentryk på 50 ato. Derved stiger temperaturen fra 13 til 21°C . H_2 -forbruget svarer til den beregnede mængde. Efter afkøling frafiltreres katalysatoren, opløsningsmidlet afdampes, og remanensen omfældes af toluen. Der fås 2-amino-5-phenoxy-acetanilid med smp. 120°C i et udbytte på 77% af det teoretiske.

Eksempel A 2)

N-(2-Acetamino-4-phenoxy-phenyl)-N'-methoxycarbonyl-thiourinstof.

Til en opløsning af 121 g (0,5 mol) 2-amino-5-phenoxy-acetanilid med smp. 120°C i 1000 ml acetone sættes dråbevis under omrøring ved stuetemperatur en opløsning fremstillet på følgende måde:

Til 97,2 g (1 mol) kaliumrhodanid (= kaliumthiocyanat) i 365 ml tør acetone sættes dråbevis under omrøring og vandkøling 94,5 g (1 mol) chlormyresyremethylester. Hen mod afslutningen af tilsætningen lader man temperaturen stige til 40°C , hvorefter der røres i endnu 1 time, hvorpå der filtreres (derved går der ud fra en 50% omsætning).

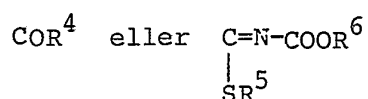
Efter endt tilsætning af denne opløsning af kaliumrhodanid og chlormyresyremethylester efterrøres i 1 time ved stuetemperatur og i 4 timer ved 60°C . Derefter afkøles til 10°C , det derved udkrystalliserede N-(2-acetamido-4-phenoxy-phenyl)-N'-methoxycarbonyl-thiourinstof eftervaskes med en smule acetone og tørres. Yderligere rensning kan foretages ved omkrystallisation af dioxan. Smp. 204°C (sønderdeling), udbytte: 64 g.

P a t e n t k r a v .

Analogifremgangsmåde til fremstilling af substituerede phenyl-
isothiourinstoffer med den almene formel

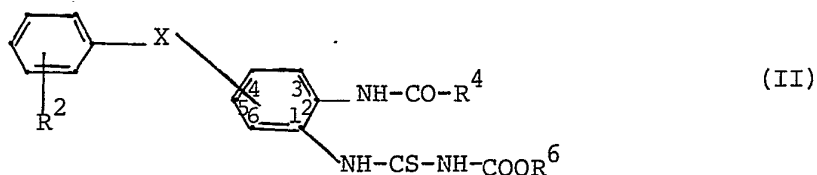


i hvilken R og R¹ er forskellige og hver for sig betyder en af
grupperne



i hvilke R⁴ betyder hydrogen, C₁₋₆alkyl, der eventuelt er sub-
stitueret med C₁₋₄alkoxy, C₃₋₁₀cycloalkyl eller phenyl, R⁵ be-
tyder C₁₋₆alkyl, og R⁶ betyder C₁₋₆alkyl, og hvor R² betyder
hydrogen, halogen eller C₁₋₆alkoxy, og X betyder et oxygenatom,
et svovlatom eller en SO-gruppe, k e n d e t e g n e t v e d ,
at

a) thiourinstoffer med formlen

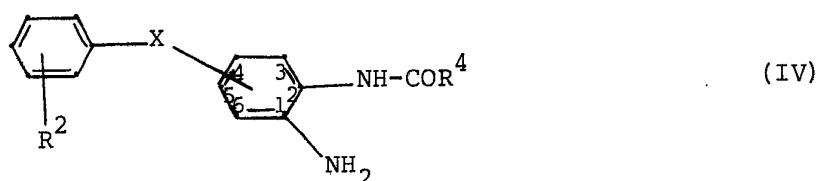


i hvilken R², R⁴, R⁶ og X har de ovenfor anførte betydninger, og
hvor X kan være knyttet til den med thiourinstofgruppen substi-
tuerede phenylgruppe i 4- eller 5-stillingen, i nærværelse af et
fortyndingsmiddel og eventuelt i nærværelse af en base omsættes
på i og for sig kendt måde med alkyleringsmidler med formlen



i hvilken R⁵ har den ovenfor angivne betydning, og Y betyder ha-
logen, en arylsulfonat- eller alkylsulfatgruppe, eller

b) anilinderivater med formlen



i hvilken R^2 , R^4 og X har de ovenfor angivne betydninger, og hvor X er knyttet til acylamido-anilingroupen i 4- eller 5-stillingen, i nærværelse af en base og et fortyndingsmiddel omsættes med S-substituerede N-[halogen-(mercapto)-methylen]-carbamidsyreestere med formlen



i hvilken R^5 og R^6 har de ovenfor angivne betydninger, og Hal betyder halogen.

Fremdragne publikationer:

Dansk fremlæggeskrift nr. 125322 (patent nr. 125322)
 Dansk patentansøgning nr. 310/74 (patent nr. 134399).