



(11) FREMLÆGGESESSKRIFT 142752

DANMARK

(51) Int. Cl.³ G 07 F 9/24



(21) Ansøgning nr. 2903/73 (22) Indleveret den 25. maj 1973

(24) Løbedag 25. maj 1973

(44) Ansøgningen fremlagt og fremlæggesesskriftet offentliggjort den 12. jan. 1981

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(30) Prioritet begæret fra den
5. jun. 1972, 259423, US
5. jun. 1972, 263378, US

-
- (71) ROHM AND HAAS COMPANY, Independence Mall West, Philadelphia, Pennsylvania 19105, US.
- (72) Opfinder: Charles M. Schneider, 221 Avenue C, West, Bismarck, North Dakota, US; Ronald Parris Owen, 1005 Mueller Road, Warminster, Pennsylvania, US; George Allen Miller, 337 Cliveden Avenue, Glenside, Pennsylvania, US; William David Weir, 98 Gable Hill Road, Levittown, Pennsylvania, US; Edward Essex Kilbourn, 21 Skyline Drive, Chalfont, Pennsylvania, US.
- (74) Fuldmægtig under sagens behandling:
Th. Ostenfeld Patentbureau A/S.
-
- (54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af fosphonoureido- eller fosphonothioureidoarenforbindelser.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte fosphonoureido- eller fosphonothioureidoarenforbindelser, som udviser anthelmintiske egenskaber ved behandling af intestinale parasitter hos de fleste dyr, herunder pattedyr og fugle.

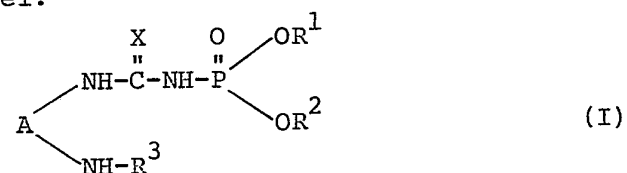
Helminthiasis er en sygdom, som angriber mennesker og dyr, og som viser sig ved, at værten inficeres med parasitter kendt som helminther. Det er en hyppig sygdom, som bevirkes af flere forskellige helminther, som findes hos drøvtyggere, såsom får, kvæg og geder, hovdyr, såsom heste og muldyr, små huspattedyr, såsom hunde og katte, samt fjerkræ og mennesker. F.eks. er bændelorm hos får og kvæg repræsenteret af arterne *Moniezia* og *Thysanosoma*; bændelorm hos heste er hyppigt af arterne *Anoplocephala* og *Paranoplocephala*; vigtige bændelorme hos hunde og katte omfatter arterne *Dipylidium* og *Taenia*, og hos

hunde også arten *Echinococcus*, og hos fjerkræ omfatter bændelormene arterne *Davainea* og *Raillietina*. Hos mennesker er *diphyllobothriasis*, *hymenolepiasis*, *dipylidiasis*, *taeniasis*, *echinococcosis* og *cysticercosis* vigtige bændelorminfektioner, idet bændelormene for det meste overføres med dyr.

Nematoder, som findes hos får og kvæg, er af arterne *Strongyloides*, *Oesophagostomum*, *Bunostomum*, *Haemonchus*, *Ostertagia*, *Trichostrongylus*, *Cooperia*, *Nematodirus* og *Chabertia*. Tilsvarende er nematodearterne, som hyppigt angriber heste, *Strongylus*, *Strongyloides*, *Trichonema*, *Parascaris* og *Oxyuris*. Almindelige nematoder hos hunde og katte er *Toxocara* og *Toxascaris*. Hunde påvirkes også af hageorme (*Ancylostoma*) og piskeorme (*Trichuris*). Visse af menneskets intestinale nematoder bevirker *trichinosis*, *trichuriasis*, *strongyloidiasis*, *ancylostomiasis*, *oxyuriasis* og *ascariasis*. Den vigtigste ikke hos husfår og kvæg er *Fasciola Hepatica*; denne parasit har nogen lighed med den organisme, som bevirker *schistosomiasis* hos mennesket.

Hidtil har almindelig anthelmintisk behandling normalt omfattet behandling af den syge vært med specifikke anthelmintiske midler, der har selektive anthelmintiske egenskaber. De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser udmærker sig ved et bredt aktivitetspektrum, f.eks. til samtidig befrielse af værten for bændelorme, ikter og rundorme.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser har den almene formel:

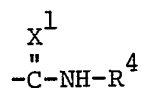


hvor R^1 og R^2 , som kan være ens eller forskellige, hver betegner en eventuelt med halogen substitueret C_{1-6} alkylgruppe,

X betegner oxygen eller svovl,

A betegner en eventuelt med halogen substitueret *o*-arylenngruppe, indeholdende 1-3 ringe, og

R^3 betegner hydrogen eller en gruppe med den almene formel:



hvor X^1 betegner oxygen eller svovl, og

R^4 betegner en eventuelt med halogen substitueret C_{2-6} alkanoyl-

gruppe, en C₁₋₆ alkansulfonylgruppe, en eventuelt med C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylen eller halogen substitueret benzensulfonylgruppe, eller en eventuelt med C₁₋₆ alkyl, halogen-C₁₋₆ alkyl eller nitro substitueret benzoylgruppe.

De omhandlede anthelmintiske forbindelser har fosphonoureido- eller fosphonthioureido-gruppen og NHR³-gruppen siddende på vicinale carbonatomer i arylenringen, d.v.s. at grupperne er orthostillede, således som det også fremgår af det ovenfor anførte. Ortho-arylenforbindelserne forekommer ifølge det eksperimentelle grundlag at have betydeligt kraftigere virkning end de tilsvarende meta-arylen- og para-arylen-derivater.

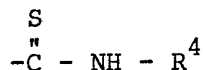
Orthophenylen-forbindelserne (herunder de substituerede orthophenylenforbindelser) og orthonaphthylen-forbindelserne er særligt foretrukne, idet de har vist sig at være yderst effektive både terapeutisk og profylaktisk overfor visse arter af bændelorme, rundorme og ikter, når de administreres oralt. Disse foretrukne forbindelser har den almene formel (I),

hvor R¹ og R², som kan være ens eller forskellige, hver betegner ethyl, chlorethyl eller propyl,

X betegner svovl,

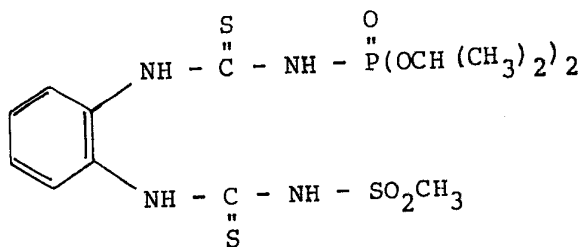
A betegner o-phenylen, o-chlorphenylen, o-naphthylen eller o-phenanthrylen, og

R³ betegner en gruppe med den almene formel:

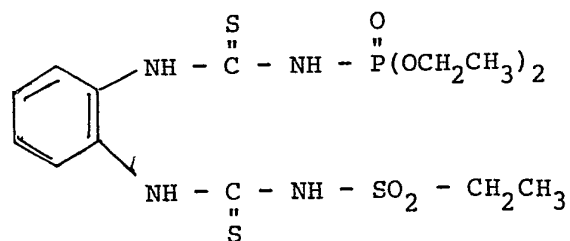


hvor R⁴ betegner acetyl, chloracetyl, propionyl, methansulfonyl, ethansulfonyl, benzensulfonyl, chlorbensensulfonyl, toluensulfonyl, indansulfonyl, benzoyl, nitrobenzoyl, trichlormethylbenzoyl eller toluoyl.

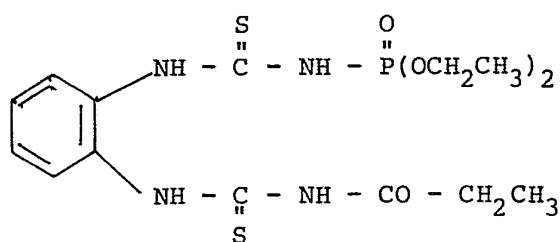
Blandt disse forbindelser foretrækkes især sådanne, hvor R⁴ betegner methansulfonyl eller ethansulfonyl og herunder især forbindelsen med formelen:



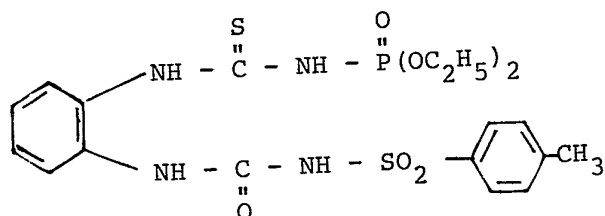
samt forbindelsen med formlen:



En yderligere foretrukken forbindelse blandt de ovennævnte er forbindelsen med formlen:



Blandt forbindelserne med den almene formel I, hvori R^3 betegner en gruppe med den almene formel $-\text{CO}-\text{NH}-R^4$ foretrækkes især sådanne, hvori R^4 betegner benzensulfonyl, chlorbensensulfonyl, toluensulfonyl eller indansulfonyl, og blandt disse især forbindelsen med formlen:

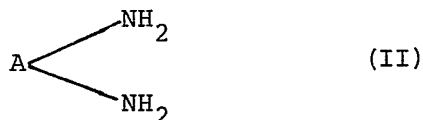


idet denne forbindelse har vist sig i særlig grad at være aktiv overfor bændelormen *Hymenolepsis nana* og sædvanlige børneorm.

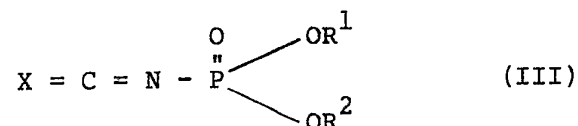
Endelig udgøres en foretrukken gruppe af forbindelser med den almene formel (I) af sådanne, hvori R^3 betegner hydrogen. Disse forbindelser er ligeledes i særlig grad aktive overfor bændelormen *Hymenolepsis nana* og sædvanlige børneorm.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af forbindelserne (I) er ejendommelig ved, at man

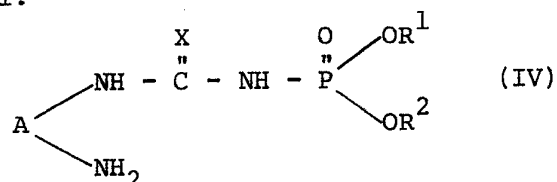
a) omsætter en aarylendiamin, som har den almene formel:



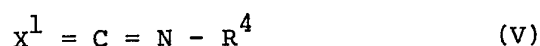
hvor A har den ovenfor anførte betydning, med et phosphonoisocyanat eller -isothiocyant, som har den almene formel:



hvor R^1 , R^2 og X har de ovenfor anførte betydninger, og om ønsket omsætter den dannede phosphonoureido- eller phosphothioureido-aminoaren, som har den almene formel:



hvor R^1 , R^2 , X og A har de ovenfor anførte betydninger, med et acylisocyanat eller -isothiocyant, som har den almene formel:



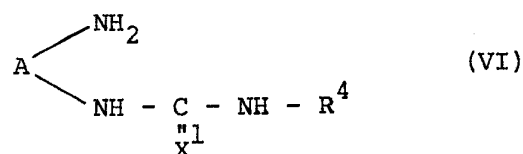
hvor X^1 og R^4 har de ovenfor anførte betydninger, eller
b) omsætter en arylendiamin, som har den almene formel:



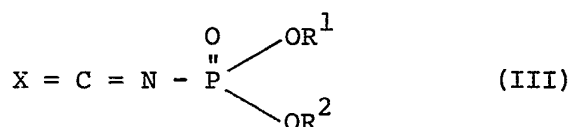
hvor A har den ovenfor anførte betydning, med et acylisocyanat eller -isothiocyant, som har den almene formel:



hvor X^1 og R^4 har de ovenfor anførte betydninger, og derefter omsætter den således dannede acylureido- eller acylthioureido-aminoaren, som har den almene formel:



hvor A, X^1 og R^4 har de ovenfor anførte betydninger, med et phosphonoisocyanat eller -isothiocyant, som har den almene formel:



hvor R^1 , R^2 og X har de ovenfor anførte betydninger.

De førnævnte foretrukne forbindelser fremstilles ifølge opfindelsen ved, at man under anvendelse af hertil svarende udgangsforbindelser går frem som angivet under a) eller b), dog for så vidt angår de forbindelser, hvori R^3 betegner hydrogen, kun som angivet under a).

Phosphonoisothiocyاناتerne til anvendelse ved denne fremgangsmåde kan fremstilles ved omsætning af et passende dialkylchlorophosphat med kaliumthiocyanat i acetone, toluen eller ethylenglycoldimethylether (glym). Phosphonoisocyاناتerne kan fremstilles ved at omsætte et passende dialkylchlorophosphat med ammoniak i ether til dannelse af det tilsvarende phosphonamid, som derpå omsættes med oxalylchlorid og opvarmes.

Alkan- eller benzensulfonylisothiocyاناتer til anvendelse ved fremgangsmåden kan fremstilles ved kondensering af et tilsvarende sulfonamid med carbondisulfid under tilstedeværelse af kaliumhydroxid i dimethylformamid. Det dikaliumsubstituerede sulfonyliminodithiocarbonat, som isoleres, omsættes derpå i toluen med thionylchlorid eller fosgen til dannelse af sulfonylisothiocyاناتet.

Benzensulfonylisocyاناتer kan fremstilles ved omsætning af det tilsvarende benzensulfonamid med oxalylchlorid i chlorbenzen og opvarmning til dannelse af produktet. Alkansulfonylisocyاناتerne kan fremstilles i overensstemmelse med fremgangsmåden, som er beskrevet i U.S.A. patentskrift nr. 3.185.677.

Alkanoyl- og benzoylisothiocyاناتerne kan fremstilles ved omsætning af et syrechlorid med blythiocyanat i acetone.

Alkanoyl- og benzoylisocyاناتerne kan fremstilles ved omsætning af det tilsvarende amid med oxalylchlorid i dichlorethan og opvarmning til dannelse af produktet.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen beskrives nærmere i nedenstående eksempler 7-13, mens fremstillingen af udgangsmaterialer er belyst i eksempel 1-6. Betegnelsen "glym" henviser til ethylenglycoldimethylether, og alle temperaturer er angivet i $^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 1 - Syntese af dialkylphosphono-
isothiocyantforprodukter

Diethylchlorphosphat indkøbtes fra Adrich Chemical Co.. De andre alkylchlorphosphater syntetiseredes i overensstemmelse med fremgangsmåden fra Roas og Toet, Rec. trav. Chim., 77, 946-55 (1058).

Det udvalgte dialkylchlorphosphat (1 mol) sattes dråbevis til en isafkølet opløsning af kaliumthiocyanat (1,1 mol) i 500 ml tør acetone. Suspensionen, som dannedes, omrørtes ved stuetemperatur i 2 dage og inddampedes derpå i vakuum. Remanensen suspenderedes i 300 ml benzen og udvaskedes med koldt vand, indtil vaskevandet viste en pH-værdi på 5. Benzenopløsningen tørredes med magnesiumsulfat, og derpå inddampedes den i vakuum til dannelse af en orangegul væske. Disse materialers IR-spektre viste et stærkt isothiocyantbånd ved 4,6 - 5,1 μ .

Tabel I viser resultaterne fra tre sådanne synteser.

Tabel I

<u>Dialkyl- phosphonoisothiocyant</u>	<u>R</u>	<u>Udbytte</u>
(RO) ₂ PN=C=S " O	CH ₃ CH ₂ -	65%
	CH ₃ -	18,5%
	(CH ₃) ₂ CH-	75%

Eksempel 2 - Syntese af dialkylphosphonoisocyanatforprodukter

En isafkølet opløsning af (20 g, 0,116 mol) diethylchlorphosphat i 250 ml ether mættedes med ammoniak, hvorved tilvejebragtes en hvid suspension, som vakuumfiltreredes. Det første produkt tørredes og tilvejebragte et udbytte på 16,3 g (0,114 mol) diethylphosphoramid, smeltepunkt 50-51^o.

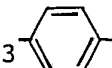
En opløsning af (16,3 g, 0,114 mol) diethylphosphoramid i 50 ml 1,2-dichlorethan tilsattes dråbevis oxalylchlorid (18,4 g, 0,145 mol). Opløsningen, som dannedes, tilbagesvales og omrørtes i 24 timer, hvorpå den inddampedes i vakuum. Olieremanensen vakuumdestilleredes og tilvejebragte 10 g (56% udbytte) rent diethylphosphonoisocyanat med kogepunktet 102^o/15 mm.

Eksempel 3 - Syntese af alkan- eller benzensulfonylisothiocyanat-
forprodukter

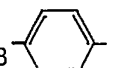
En opløsning af et alkan- eller benzensulfonamid (1 mol) og carbon-disulfid (1 mol) i 500 ml tør dimethylformamid tilsættes kaliumhydroxid som perler. Suspensionen, som dannes, omrøres ved stuetemperatur i 2 timer, og derpå tilsættes mere (1 mol) kaliumhydroxid. Temperaturen ved den eksoterme omsætning holdes på 35° med iskøling. Der dannes en tyk suspension, som omrøres i 24 timer ved stuetemperatur, hvorpå den vakuumfiltreres. Første portion af materialet er af høj renhed. Tabel II viser resultaterne fra tre sådanne synteser.

Til dikaliumsaltet (0,48 mol) sættes under isafkøling og omrøring phosgen (0,5 mol) i form af en 12,5% benzenopløsning. Den fremkomne suspension omrøres ved stuetemperatur i 24 timer under vandfri betingelse, hvorpå den filtreres. Kaliumchloridremanensen udvaskes med ether (3 x 100 ml), og filtratet og vaskevæsken indampes i vakuum. Den orangegule olie, som fås, har høj renhed. IR-spektret viser et isothiocyanatbånd ved 4,9 - 5 μ . Tabel III viser resultaterne fra tre sådanne synteser.

Tabel II

<u>Dikaliumalkan- eller-benzen-</u> <u>sulfonyliminoisothiocyanater</u>	<u>R</u>	<u>Udbytte</u>	<u>Smeltepunkt</u> <u>(°C)</u>
$\text{R-SO}_2\text{N} = \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{SK} \\ \diagdown \text{SK} \end{array}$	CH ₃ -	95%	281° (dekomponering)
	CH ₃ CH ₂ -	80%	225-229° (dekomponering)
	CH ₃ - 	70%	242-248° (dekomponering)


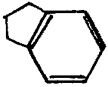
Tabel III

<u>Alkan- eller benzen-</u> <u>sulfonylisothiocyanater</u>	<u>R</u>	<u>Udbytte</u>
$\text{R-SO}_2\text{N} = \text{C} = \text{S}$	CH ₃ -	95%
	CH ₃ CH ₂ -	91%
	CH ₃ - 	89%

Eksempel 4 - Syntese af benzensulfonylisocyanatforprodukter

På én gang tilsattes en isafkølet suspension af et benzensulfonamid (0,1 mol) i 100 ml vandfri chlorbenzen oxalylchlorid (16,5 g, 0,13 mol). Derpå lod man blandingen stige til stuetemperatur, hvorpå den tilbagesvaledes under omrøring i 24 timer. Suspensionen afkøledes og vakuumfiltreredes gennem diatoméjord. Filtratet befriedes for opløsningsmiddel i vakuum, og remanensen vakuumdestilleredes til dannelselse af produktet. Produktet identificeredes ved IR-båndet ved 4,5 μ , hvilket kendetegner isocyanat.

Tabel IV viser resultaterne fra to sådanne synteser.

<u>Tabel IV</u>			
<u>Benzensulfonylisocyanat</u>	<u>R</u>	<u>Udbytte</u>	<u>Kogepunkt</u>
R-SO ₂ N=C=O		25% se note 1	101°/1,75 mm
		18,5%	130-135°/0,7 mm


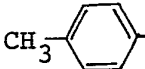
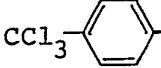
Note 1 - Omsætningen indledtes i ethylenchlorid, hvorpå opløsningsmidlet ombyttedes med chlorbenzen til bevirkning af mellemproduktets nedbrydning ved ca. 148°.

Eksempel 5 - Syntese af alkanoyl- eller benzoylisothiocyantforprodukter

Et alkanoyl- eller benzoylchlorid (0,25 mol) sattes til en benzensuspension af blythiocyanat (97 g, 0,3 mol), hvorpå blandingen tilbagesvaledes under omrøring i 24 timer og filtreredes gennem diatoméjord. Filtratet inddampedes i vakuum og vakuumdestilleredes. Disse materialers infrarøde spektrum viste kraftige isothiocyantbånd ved 4,8 - 5,2 μ og $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ bånd ved 5,8 - 5,9 μ .

Tabel V viser resultaterne af seks sådanne synteser.

Tabel V

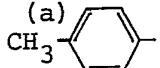
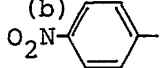
<u>Alkanoyl- eller benzoyl- isothiocyاناتer</u>	<u>R</u>	<u>Udbytte</u>	<u>Kogepunkt</u>	
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{RCN} = \text{C} = \text{S} \end{array}$	CH ₃ -	40%	57°/32 mm	
	CH ₃ CH ₂ -		81°/60 mm	
	ClCH ₂ -	35%	98°/50mm	
			40%	90°/1,3 mm
	CH ₃ - 		60%	88°/0,4 mm
	CCl ₃ - 		60%	125°/0,2 mm (også smeltepunkt: 61-65°)

Eksempel 6 - Syntese af benzoylisocyanatforprodukter

Til en opløsning af et benzoylamid i ethylendichlorid tilsattes dråbevis oxalylchlorid. Opløsningen, som dannedes, tilbagesvales og omrørtes i 24 timer, hvorpå den inddampedes i vakuum. Den olieagtige re-manens vakuumdestilleres.

Tabel VI viser resultaterne fra to sådanne synteser.

Tabel VI

<u>Benzoylisocyanat</u>	<u>R</u>	<u>Udbytte</u>	<u>Kogepunkt</u>
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{N}=\text{C}=\text{O} \end{array}$	(a) 	52,5%	94-95°/4,5 mm
	(b) 	86%	Se note 2

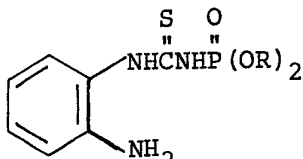
	<u>Amid (mol)</u>	<u>Oxalylchlorid (mol)</u>	<u>Opløsningsmiddel</u>
(a)	0,1	0,12	200 ml
(b)	0,1	0,13	350 ml

Note 2 - Faststoffet viste svag dekomponering ved 90°; dekomponeringsproduktet forblev fast indtil 225°. En anden prøve viste total dekomponering, når den anbragtes i et bad forud varmet til 130°.

Eksempel 7 - Fremstilling af monodialkylphosphonothioureider

En opløsning af o-phenylendiamin (1 mol) i tør glym (300 ml) tilsattes dråbevis et dialkylphosphonoisothiocyanat (1 mol) under isafkøling. Derefter omrørtes suspensionen i 24 timer, hvorpå produktet isoleredes ved filtrering. Første udbytte tilvejebragte et rent produkt. Tabel VII viser resultaterne af to sådanne synteser.

Tabel VII

<u>Monodialkylphosphonothioureider</u>	<u>R</u>	<u>Udbytte</u>	<u>Smeltepunkt</u>
	(a) CH ₃ CH ₂ -	68%	135-138° (dek.)
	(b) (CH ₃) ₂ CH-	59%	116-117,5°

Grundstofanalyse af forbindelserne fra tabel VII

	<u>Carbon</u>		<u>Hydrogen</u>		<u>Nitrogen</u>	
	<u>Beregnet</u>	<u>Fundet</u>	<u>Beregnet</u>	<u>Fundet</u>	<u>Beregnet</u>	<u>Fundet</u>
(a)	43,6	43,10	5,99	6,12	13,85	13,71
(b)	47,11	47,25	6,70	6,45	12,78	12,78

Eksempel 8 - Fremstilling af 1-(3-dialkylphosphonothioureido)-2-(3-benzensulfonylureido)benzenforbindelser

Til en suspension i glym eller andet anført opløsningsmiddel af monodialkylphosphonothioureidet (DAPT), fremstillet i overensstemmelse med eksempel 7, sattes dråbevis men hurtigt et benzensulfonylisocyanat (AIC). Undet det svagt eksoterme reaktionsforløb dannedes en opløsning. Hvor intet andet er anført, holdtes reaktionsblandingen ved stuetemperatur i den anførte reaktionstid, og der dannedes et bundfald. Produktet isoleredes ved vakuumfiltrering og identificeredes med grundstofanalyse og IR-spektrum.

Tabel VIII viser resultatet fra syv sådanne synteser, hvori (b) og (b') er alternative forsøg med samme forbindelse.

Tabel VIII

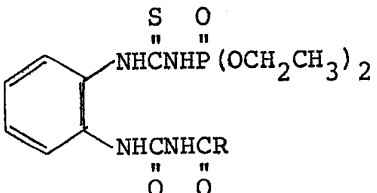


Forbindelse	R	R'	Udbytte	Smeltepunkt	
	(a)	H-	100%	174-175° (dek.)	
	(b)	H-	77%	162-164° (dek.)	
	(b')	H-	94%	168-169° (dek.)	
	(c)	Cl-	18,7%	96-106° (dek.)	
	(d)	H-	86,5%	162-165° (dek.)	
	(e)	H-	56%	167-169° (dek.)	
	(f)	H-	57%	145-146°	
	DAPT (mol)	AIC (mol)	Opløsnings- middel	Reaktions- tid	Andre betingelser
(a)	0,0123	0,0123	15 ml glym	24 timer	Opvarmet til 50° i 2 minutter ved omsætningens af- slutning, hvorpå bundfaldet dan- nedes.
(b)	0,00595	0,00595	60 ml benzen	2-1/2 timer	Omsætningen ud- førtes ved til- bagesvaling.
(b')	1,0	1,0	150 ml glym	1 time	
(c)	0,01	0,01	15 ml glym	4 timer	Vand anvendtes til at frembringe bundfaldet
(d)	0,02	0,02	15 ml glym	15 min.	
(e)	0,0092	0,0092	15 ml glym	24 timer	
(f)	0,01	0,01	glym		

Eksempel 9 - Fremstilling af 1-(3-dialkylphosphonothioureido)-2-(3-benzoylureido)-benzenforbindelser

Monodiethylphosphonothioureid (DAPT), fremstillet i overensstemmelse med eksempel 7, samt et benzoylisocyanat (AIC) lod man reagere ved stuetemperatur på den anførte måde. Produktet isoleredes ved vakuumfiltrering og identificeredes ved grundstofanalyse og IR-spektroskopi.

Tabel IX viser resultaterne af to sådanne synteser.

Tabel IX

<u>Forbindelse</u>	<u>R</u>	<u>Udbytte</u>	<u>Smeltepunkt °C</u>
	CH ₃ - 	97%	Se note 3
	O ₂ N- 	91%	240-240°C (dek.)

	<u>DAPT (mol)</u>	<u>AIC (mol)</u>	<u>Opløsningsmiddel</u>	<u>Reaktions-tid</u>	<u>Andre betingelser</u>
(a)	0,01	0,01	10 ml glym	10 min.	Produktet dannedes øjeblikkeligt
(b)	0,01	0,01	100 ml acetonitril	30 min.	Reaktanterne tilsattes samtidigt til opløsningsmidlet. Suspensionen af produktet dannedes øjeblikkeligt.

Note 3 - Ved 177° forekommer forbindelsen at skifte til et stof, som nedbrydes ved 235-240°C til en gul væske.

Eksempel 10 - Fremstilling af monodialkylphosphonoureider

Diethylphosphonoisocyanat (10 g, 0,05575 mol) i 5 ml glym sattes dråbevis til en isafkølet opløsning af o-phenylendiamin (6,03 g, 0,05575 mol) i 25 ml glym. Suspensionen omrørtes ved stuetemperatur i 72 timer, hvorpå den vakuumfiltreredes og tilvejebragte 12,5 g monodiethylphosphonoureid (76% udbytte), med et smeltepunkt på 137-140° (svag dekomponering). Forbindelsen identificeredes ved IR-spektroskopi og grundstofanalyse.

Eksempel 11 - Fremstilling af 1-(3-dialkylphosphonoureido)-2-(3-alkanoyl-, alkansulfonyl- eller benzen sulfonylureido- eller -thioureido)-benzenforbindelser

Monodiethylphosphonoureid (DAPU), fremstillet i overensstemmelse

med eksempel 10, suspenderedes i glym, hvorpå der tilsattes et alkanoyl-, alkansulfonyl- eller benzensulfonyl-isocyanat eller -isothiocyant (AIC). Der dannedes ved svag varmeudvikling en opløsning, og derpå fremkom der en suspension, som omrørtes ved stuetemperatur i det anførte tidsrum. Suspensionen vakuumfiltreredes, og produktet identificeredes ved grundstofanalyse og IR-spektroskopi. Alle forbindelser havde carbonylbånd fra phosphonourinstof ved 5,9 - 6 μ .

Tabel X viser resultaterne fra fem sådanne synteser.

<u>Forbindelse</u>		<u>Tabel X</u>		<u>R</u>	<u>X</u>	
		(a)	CH ₃ SO ₂ ⁻	S		
		(b)	CH ₃ CH ₂ SO ₂ ⁻	S		
		(c)		O		
		(d)	CH ₃ C ^{="O} -	S		
		(e)		S		
<u>DAPU</u>	<u>AIC</u>	<u>Glym</u>	<u>Reaktions-</u>	<u>Udbytte</u>	<u>Smeltepunkt</u>	
<u>(mol)</u>	<u>(mol)</u>	<u>(ml)</u>	<u>tid</u>		<u>(°C)</u>	
(a)	0,01	0,03	20	30 min.	78%	169-171 ^o (dek.)
(b)	0,01	0,02	20	30 min.	71%	169-170 ^o (dek.)
(c)	0,00523	0,00523	10	30 min.	86%	136-140 ^o (dek.)
(se note 4)						
(d)	0,01	0,025	20	30 min.	59%	183-184 ^o (dek.)
(e)	0,01	0,03	20	18 timer	37%	183,5-185 ^o (dek.)

Note 4 - Suspensionen lod man henstå ved stuetemperatur natten over, før produktet fraskiltes.

Eksempel 12 - Fremstilling af 1-(3-dialkylphosphonothioureido)-2-(3-alkansulfonylthioureido)benzenforbindelser

Til en suspension af et findelt monodialkylphosphonothioureid (0,2 mol), fremstillet som i eksempel 7, i tør glym (400 ml) sattes dråbevis ved stuetemperatur et alkansulfonylisothiocyant (0,3 mol). Man lod ikke temperaturen overskride 35^o, mens opløsningen omrørtes i det i tabel XI anførte tidsrum. Produktet isoleredes fra reaktionsblandingen ved filtrering og viste sig at være rent. Tabel XI viser resul-

taterne af fire sådanne synteser.

<u>Forbindelse</u>		<u>Tabel XI</u>		
		<u>R</u>	<u>R*</u>	<u>X</u>
	(a) CH ₃ -	CH ₃ CH ₂ -	H-	
	(b) CH ₃ CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ -	H-	
	(c) CH ₃ -	(CH ₃) ₂ CH-	H-	
	(d) CH ₃ -	CH ₃ CH ₂ -	Cl-	
<u>Smeltepunkt (°C)</u>		<u>Udbytte</u>	<u>Reaktionstid</u>	
(a) 162-163° (dek.)		97%	30 min.	
(b) 148-151° (dek.)		27%	18 timer	
(c) 165-165,5° (dek.)		72%	15 min.	
(d) 168° (dek.)		84%	30 min.	

Eksempel 13 - Fremstilling af 1-(3-dialkylphosphonothioureido)-2-(3-alkanoyl- eller -benzoylthioureido)-benzenforbindelser

En suspension i tør glym et findelt monodialkylphosphonothioureid (DAPT i tabel XII), fremstillet som i eksempel 7, tilsættes dråbevis ved stuetemperatur et acyl- eller benzoylisothiocyanat (AITC i tabel XII). Der dannedes øjeblikkeligt under svag varmeudvikling en opløsning, hvilket efterfulgtes af dannelse af et bundfald. Man lod omsætningen forløbe ved stuetemperatur i det anførte tidsrum. Produktet isoleredes fra suspensionen ved vakuumfiltrering. Tabel XII viser resultaterne fra syv sådanne synteser.

<u>Forbindelse</u>	<u>Tabel XII</u>	
	<u>R</u>	<u>R*</u>
	(a) CH ₃ -	CH ₃ CH ₂ -
	(b) CH ₃ CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ -
	(c) CH ₃ -	ClCH ₂ CH ₂ -
	(d) ClCH ₂ -	CH ₃ CH ₂ -
	(e)	CH ₃ CH ₂ -
	(f) CH ₃ -	CH ₃ CH ₂ -
	(g) CCl ₃ -	CH ₃ CH ₂ -

	Smeltepunkt (°C)	Udbytte	Reaktions- tid	DAPT (mol)	AIC (mol)	Glym
(a)	157,5-159°	74%	30 min.	0,01	0,03	30 ml
(b)	155-156,5°	84%	15 min.	0,02	0,04	30 ml
(c)	162-164° (dek.)	91%	3 timer	0,01	0,03	20 ml
(d)	129-130° (dek.)	17,8%	24 timer	0,02	0,02	25 ml
(e)	175-176° (dek.)	81%	25 timer	0,02	0,04	20 ml
(f)	160-162,5° (dek.)	77%	5 min.	0,01	0,01	10 ml
(g)	130,5-132,5° (dek.)	31%	5 timer	0,01	0,01	10 ml

Eksempel 14

Alle de førnævnte fremgangsmåder har været beskrevet under henvisning til orthophenylendiaminer. Analogt fremstilledes 2,3-naphthalenderivatet svarende til forbindelsen beskrevet i eksempel 8(b) under anvendelse af 2,3-naphthalendiamin i stedet for orthophenylendiamin. Forbindelsen, som fremkom ved denne syntese, havde en dekomponeringstemperatur på 175° - 178°. Den havde den teoretiske struktur $C_{23}H_{27}N_4O_6PS_2$. Teoretisk indeholder denne forbindelse 50,17% carbon, 4,94% hydrogen og 10,18% nitrogen. Den fremstillede forbindelse havde 50,61% carbon, 5,03% hydrogen og 10,3% nitrogen. Denne forbindelse havde i det væsentlige samme anthelmintiske aktivitet som den tilsvarende forbindelse 8(b), der har en phenylenkerne i stedet for naphthalenkernen.

Eksempel 15

2,3-naphthalenderivatet svarende til forbindelsen beskrevet i eksempel 7 (tabel VII(a)) frembragtes på samme måde som forbindelsen 7(a) under anvendelse af 2,3-naphthalendiamin i stedet for orthophenylendiamin. Forbindelsen, som fremkom ved denne syntese havde en dekomponeringstemperatur på 148 - 151°C og en teoretisk struktur svarende til $C_{15}H_{20}N_3O_3PS$. Teoretisk indeholdt denne forbindelse 50,98% carbon, 5,71% hydrogen og 11,89% nitrogen. Forbindelsen, som fremstilledes, havde et indhold på 50,79% carbon, 5,78% hydrogen, samt 11,79% nitrogen. Denne forbindelse havde effektiv anthelmintisk aktivitet, men var lidt mindre effektiv end den tilsvarende 7(a) forbindelse med en phenylenkerne i stedet for naphthalenkernen.

Eksempel 16

9,10-phenanthrenderivatet svarende til forbindelsen 7(a) fremstilledes også under anvendelse af 9,10-phenanthrendiamin i stedet for orthophenylendiamin. Forbindelsen, som fremkom ved denne syntese, havde en dekomponeringstemperatur på 175 - 177°C og en teoretisk struktur

svarende til $C_{19}H_{22}N_3O_3PS$. Denne forbindelse indeholder teoretisk 56,56% carbon, 5,50% hydrogen, 10,42% nitrogen og 7,68% fosfor. Forbindelsen, som fremstilledes, havde et indhold på 56,55% carbon, 5,41% hydrogen, 10,13% nitrogen og 7,40% fosfor. Denne forbindelse havde effektiv anthelmintisk aktivitet, men var noget mindre effektiv end den tilsvarende forbindelse 7(a) med en phenylenkerne i stedet for phenanthrenkernen hvad angår de profylaktiske egenskaber.

Til nærmere belysning af de omhandlede forbindelsers biologiske aktivitet gennemførtes forsøg med "Carworth CF-1" albinomus af hankøn, 3 uger gamle og en vægt på 9-11 g, der havde naturlige infektioner af børneorm.

Dyrene undersøgte for følgende eksperimentelle infektioner:

1. Hymenolepsis nana (H. nana) - 300-600 inficerede æg/mus, oral administrering på dag 1.
2. Børneorm: naturlige infektioner.

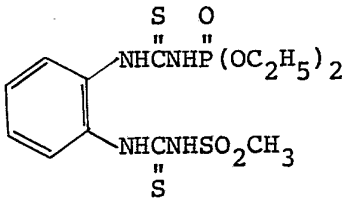
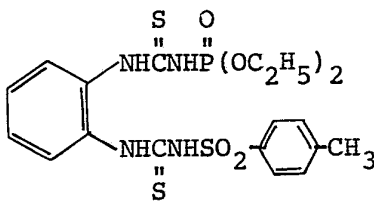
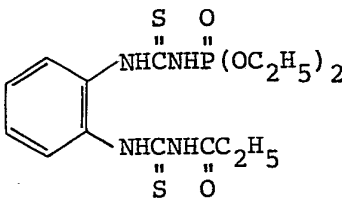
Forsøget udførtes på følgende måde:

Dag 0: mus arrangeredes i grupper på grundlag af legemsvægt (115 ± 5 g/gruppe). Behandlede grupper modtog diæter indeholdende den aktive forbindelse, som skulle undersøges i forudbestemte mængder.

Dag 1: H. nana angreb.

Dag 11-13: orale doser af de i diætkosten anvendte aktive forbindelser blev indgivet i forudbestemte mængder.

Dag 14: musene obduceredes, lever og lunger mærkedes og indvoldsorme taltes.

Forbindelse	Dosis		Helminth-reduktion (% effektivitet)	
	Diæt 1) ppm	Oral 2) MPK	H. nana	Børneorm
	500	0	99 AA	100 AA
	250	50	100 AA	100 A
	250	0	100 AA	100 AA
	125	0	100 AA	100 AA
	100	0	100 AA	100 AA
	75	0	100 AA	100 AA
	0	50	100 AA	100 AA
	0	25	100 AA	100 AA
	0	3	100 AA	98 B
		125	0	100 A
0		13	100 B	100 B
0		6	100 A	100 A
	0	13	100 AA	100 B

1) Behandling dag 0

2) Behandling dag 11-13

AA = meget signifikant (0,5% konfidensgrænse)

A = meget signifikant (1% konfidensgrænse)

B = signifikant (5% konfidensgrænse)

ppm = dele pr. million

MPK = mg/kg

Til yderligere belysning af de omhandlede forbindelsers biologiske aktivitet gennemførtes et screeningprogram med parasitterne *Syphacia obvelata* og *Aspicularis tetraptera* (børneorme), *Hymenolepsis nana* (bændelorm), *Nematospiroides dubius* (trichostrongyloid), *Ascaris suum* (ascarid) og *Schistosoma mansoni* (ikte). Værtsdyrene var mus.

4 uger før testens start fik musene intraperitonealt injiceret 100-150 cercariae (umodne *S. mansoni* larver). En uge før testen udsattes musene for en naturlig infektion af børneorme. En diætkost be-

stående af testforbindelserne homogent blandet i mel fremstillede og blev stillet til rådighed for musene ad libitum i en 13-dages periode. En dag efter at musene havde modtaget testdiæten inficeredes de med ascarid-æg, bændelorms-æg og trichostrongyloid-larver ved oral intubation i svælget. På 10-, 11- og 12-dagen efter påbegyndelsen af testdiæten modtog musene ved sondefodring en blanding af testforbindelsen i 1/2 % methylcellulose 1 gang daglig i 3 dage. På 13-dagen afsluttedes testen og musene obduceredes. Forbindelsernes effektivitet, registreret som procentual reduktion bestemtes ud fra resultater baseret på sammenligninger af infektioner mellem behandlede forsøgsgrupper (4 mus/gruppe) og ubehandlede kontrolgrupper. Anthelmintisk aktivitet overfor indvoldsorme (bændelorm, trichostrongyloid- og børneorme) målt ved fjernelse og tælning af ormene. Aktivitet overfor *S. mansoni* og *A. suum* målt ved undersøgelse af hhv. lever og lunger for udprægede patologiske forandringer forårsaget af deres tilstedeværelse.

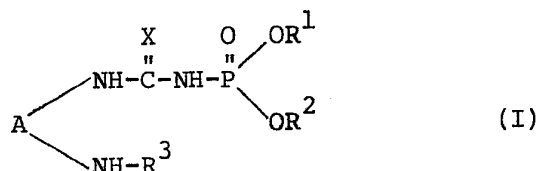
Resultaterne fremgår af den efterfølgende tabel, hvor forbindelserne er identificeret ved henvisning til tabel VII, VIII og XI.

<u>Forbindelse</u>	<u>Dosis</u>		<u>Dødelighed</u>	N. dubius	H. nana	Børne-orm	S. mansoni	A. suum	<u>Percentual reduktion</u>
	<u>Diæt</u>	<u>Oral</u>							
	<u>ppm</u>	<u>MPK</u>							
Tabel VII (b)	250	50	0/4	0	100	100	63	- ⁺	
	63	0		0	0	0	0	-	
Tabel VIII (d)	0	6		0	0	0	6	-	
	125	0	0/4	0	31	0	-	0	
(e)	0	25		21	90	0	-	15	
	0	13		0	100	100	-	0	
(f)	125	0		13	73	99	-	0	
	500	100	0/4	0	100	0	0	0	
Tabel XI (b)	250	50	0/4	0	100	0	0	0	
	125	25	0/4	0	100	100	0	0	
	125	0	0/4	4	100	100	44	-	
	75	0		0	100	100	63	-	
	38	0		23	0	75	0	68	
	0	25		0	100	100	10	-	
(c)	0	13		0	100	100	0	-	
	0	6		0	100	100	15	-	
	0	3		27	99	0	62	0	
	250	50	0/4	9	100	100	36	-	
	63	0		8	26	0	10	-	
	0	6		31	22	0	12	-	
	0	13		32	100	100	-	0	
	0	6		0	100	100	-	11	

+ streg betyder utilstrækkelig aktivitet.

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af phosphonoureido- eller phosphonothioureido-arenforbindelser med den almene formel:

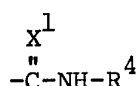


hvor R^1 og R^2 , som kan være ens eller forskellige, hver betegner en eventuelt med halogen substitueret C_{1-6} alkylgruppe,

X beregnet oxygen eller svovl,

A betegner en eventuelt med halogen substitueret o-arylggruppe, indeholdende 1-3 ringe, og

R^3 betegner hydrogen eller en gruppe med den almene formel:

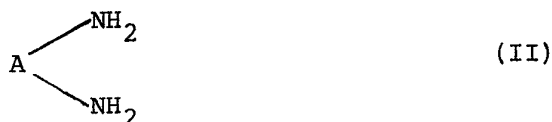


hvor X^1 betegner oxygen eller svovl, og

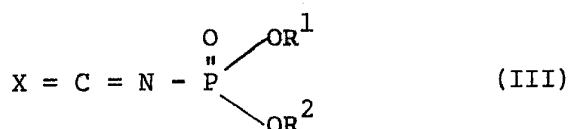
R^4 betegner en eventuelt med halogen substitueret C_{2-6} alkanoylgruppe, en C_{1-6} alkansulfonylgruppe, en eventuelt med C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylen eller halogen substitueret benzensulfonylgruppe, eller en eventuelt med C_{1-6} alkyl, halogen- C_{1-6} alkyl eller nitro substitueret benzoylgruppe,

k e n d e t e g n e t ved, at man:

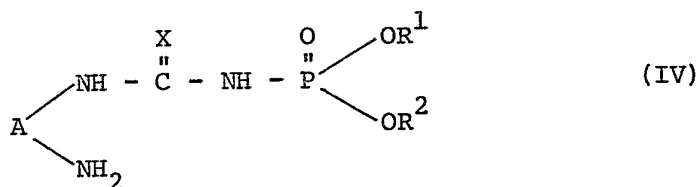
a) omsætter en aarylendiamin, som har den almene formel:



hvor A har den ovenfor anførte betydning, med et phosphonoisocyanat eller -isothiocyanat, som har den almene formel:



hvor R^1 , R^2 og X har de ovenfor anførte betydninger, og om ønsket omsætter den dannede phosphonoureido- eller phosphonothioureido-aminoaren, som har den almene formel:



hvor R^1 , R^2 , X og A har de ovenfor anførte betydninger, med et acylisocyanat eller -isothiocyanat, som har den almene formel:



hvor X^1 og R^4 har de ovenfor anførte betydninger, eller

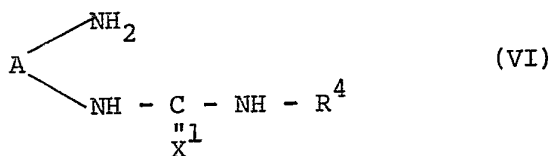
b) omsætter en arylendiamin, som har den almene formel:



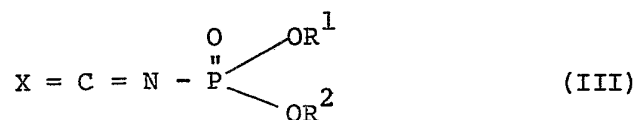
hvor A har den ovenfor anførte betydning, med et acylisocyanat eller -isothiocyanat, som har den almene formel:



hvor X^1 og R^4 har de ovenfor anførte betydninger, og derefter omsætter den således dannede acylureido- eller acylthioureido-aminoaren, som har den almene formel:



hvor A, X^1 og R^4 har de ovenfor anførte betydninger, med et phosphonoisocyanat eller -isothiocyanat, som har den almene formel:



hvor R^1 , R^2 og X har de ovenfor anførte betydninger.

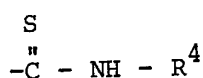
2. Fremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af forbindelser med den almene formel (I),

hvor R^1 og R^2 , som kan være ens eller forskellige, hver betegner ethyl, chlorethyl eller propyl,

X betegner svovl,

A betegner o-phenylen, o-chlorphenylen, o-naphthylen eller o-phenanthrylen, og

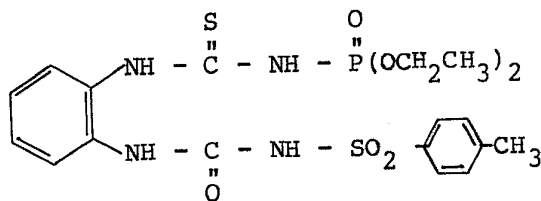
R^3 betegner en gruppe med den almene formel:



hvor R^4 betegner acetyl, chloracetyl, propionyl, methansulfonyl, ethansulfonyl, benzensulfonyl, chlorbensensulfonyl, toluensulfonyl, indansulfonyl, benzoyl, nitrobenzoyl, trichlormethylbenzoyl eller toluoyl, k e n d e t e g n e t ved, at man under anvendelse af hertil svarende udgangsforbindelser går frem som angivet under a) eller b) i krav 1.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af forbindelser, hvor R^3 betegner en gruppe med den almene formel $-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}^4$, hvor R^4 betegner benzensulfonyl, chlorbensensulfonyl, toluensulfonyl eller indansulfonyl, k e n d e t e g n e t ved, at man under anvendelse af hertil svarende udgangsforbindelser går frem som angivet under a) eller b) i krav 1.

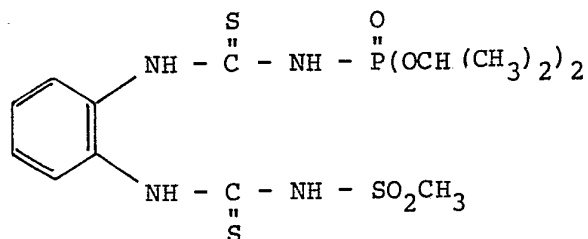
4. Fremgangsmåde ifølge krav 3 til fremstilling af forbindelsen med formelen:



k e n d e t e g n e t ved, at man under anvendelse af hertil svarende udgangsforbindelser går frem som angivet under a) eller b) i krav 1.

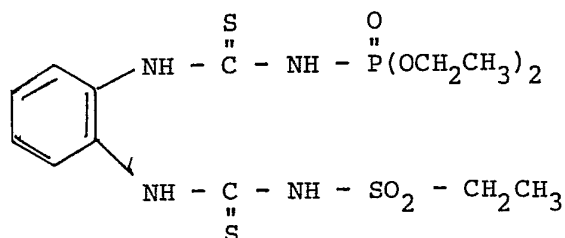
5. Fremgangsmåde ifølge krav 2 til fremstilling af forbindelser, hvor R^4 betegner methansulfonyl eller ethansulfonyl, k e n d e t e g n e t ved, at man under anvendelse af hertil svarende udgangsforbindelser går frem som angivet under a) eller b) i krav 1.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 5 til fremstilling af forbindelsen med formelen:



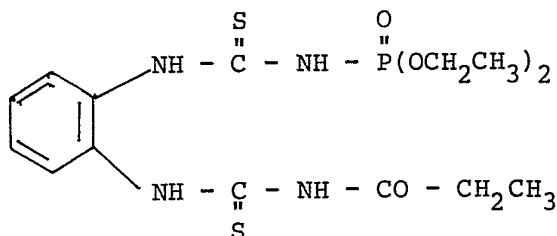
k e n d e t e g n e t ved, at man under anvendelse af hertil svarende udgangsforbindelser går frem som angivet under a) eller b) i krav 1.

7. Fremgangsmåde ifølge krav 5 til fremstilling af forbindelsen med formlen:



k e n d e t e g n e t ved, at man under anvendelse af hertil svarende udgangsforbindelser går frem som angivet under a) eller b) i krav 1.

8. Fremgangsmåde ifølge krav 2 til fremstilling af forbindelsen med formlen:



k e n d e t e g n e t ved, at man under anvendelse af hertil svarende udgangsforbindelser går frem som angivet under a) eller b) i krav 1.

9. Fremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af forbindelser med den almene formel I, hvori R^3 betegner hydrogen,

k e n d e t e g n e t ved, at man under anvendelse af hertil svarende udgangsforbindelser går frem som angivet under a) i krav 1.

Fremdragne publikationer:

Tyske patenter nr. 952712, 1139494
Beilstein: Handbuch der Organischen Chemie, bind XII (1929), s.366-400.