



[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 66009

C (45) Patentti myönnetty 10 08 1984
Patent meddelat

(51) Kv.Nr. /Int.Cl.³ C 07 F 9/40

SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansöknings	791718
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	29.05.79
(23) Alkuperä — Giltighetsdag	29.05.79
(41) Tulnut julkiseksi — Blivit offentlig	06.12.79
(44) Nähtävölkäpänön ja kuuljulkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	30.04.84
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	05.06.78

USA(US) 912502

(71) Sterling Drug Inc., 90 Park Avenue, New York, N.Y., USA(US)

(72) Guy Dominic Diana, East Nassau, New York, USA(US)

(74) Oy Kolster Ab

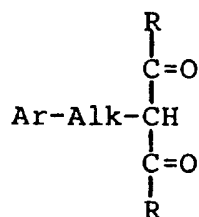
(54) Menetelmä virusvastaisten aryylialkyyli- ja aryylioksioksyylifosfonaattien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av antivirala arylalkyl- och aryloxyalkylfosfonater

Keksinnön kohteena on menetelmä kaavan I mukaisten virusvastaisten aryylialkyyli- ja aryylioksyalkyylioksyylifosfonaattien valmistamiseksi,



jossa kaavassa Ar on substituoimaton fenyyli-ryhmä tai fenyyli-ryhmä, joka on substituoitu yhdellä tai kahdella halogeenilla tai 1-4 hiiliatomia sisältävällä alempi-alkoksyryhmällä, hydroksyryhmällä, tai 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkanoyylioksi-, 2-4 hiiliatomia sisältävällä karbo-alempi-alkoksi-, karbamyyli- tai karboksy-substituutilla; R on 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli; Y on $(\text{CH}_2)_n$ tai $\text{O}(\text{CH}_2)_n$, jossa n on kokonaisluku 6-8.

US-patenttijulkaisussa 3 917 718 on kuvattu yhdisteitä, jotka ovat hyödyllisiä tuholaismyrkkyyinä ja viruksia vastustavina aineina ja joilla on kaava


$$\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{C}=\text{O} \\ | \\ \text{Ar}-\text{O}-\text{Alk}-\text{CH} \\ | \\ \text{C}=\text{O} \\ | \\ \text{R} \end{array}$$

W.J. Linn ja R.E. Bensen, J. Am Chem. Soc. 87, 3657-72 (1965),
 sivulla 3671 kuvaavat dietyyli-(4-metyyli-bentsyyli)fosfonaattiyhdis-
 teen, $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{P(O)(OC}_2\text{H}_5)_2$ kemiallisena välituotteena.

Viruksia voidaan torjua saattamalla virusten infektoima kohde kosketukseen viruksia vastaan tehokkaan määrän kanssa kaavan I mukaista yhdistettä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa jommalla kummalla kahdesta vaihtoehtoisesta menetelmästä, joissa molemmissa lähdetänyhteisestä välituotehalogenidista, jolla on kaava Ar-Y-X .

Ensimmäisessä menetelmässä aryylialkyyli- tai aryylioksialkyylihalogenidia kuumennetaan trialkyylifosfiitin, $P(OR)_3$ kanssa, edullisesti lämpötilassa välillä n. 150-200°C. Muodostuu suhteellisen haihtuva alkyylihalogenidi RX ja se tislataan pois reaktio-

seoksesta, jolloin jäljelle jää kaavan I mukainen tuote, joka voidaan puhdistaa tislamalla alipaineessa tai kromatografisin menetelyihin.

Toisessa menetelmässä aryylialkyyli- tai aryylioksiaalkyylihalogenidia kuumennetaan dialkyylifosfonaatin, HP(O)(OR)_2 alkali-metallisuolan kanssa, joka alkalimetallisuola valmistetaan in situ fosfonaatista ja alkalimetallista, edullisesti natriumista tai kaliumista inertissä orgaanisessa liuottimessa ennen halogenidin lisäystä. Reaktio tapahtuu helposti lämpötilassa välillä n. $50-100^\circ\text{C}$, sopivasti inertin liuottimen, esimerkiksi heksaanin tai tetrahydrofuraanin refluksointilämpötilassa. Siinä tapauksessa, että aryylialkyylihalogenidi tai aryylioksiaalkyylihalogenidi on bromidi, reaktiota voidaan katalysoida lisäämällä hivenmäärä jodia tai natriumjodidia.

Välituotearyylialkyylihalogenidit ja -aryylioksiaalkyylihalogenidit, Ar-Y-X ovat tunnettuja yhdisteitä, jotka on kuvattu US-patenttijulkaisussa 3 917 718 ja 4 031 246.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa Ar on substitutoitu karbamyli- tai karboksiryhmällä, valmistetaan edullisesti antamalla vastaavien yhdisteiden, kun Ar on substituoitu karbo-alemmalla alkoksiryhmällä, reagoida ammoniakin tai alkalisen hydrolyysiväliaineen kanssa tässä järjestyksessä; vaikka on mahdollista suorittaa funktionaalisen ryhmän konversio ennen fosfonaatin alkylointiprosessia, jos näin halutaan.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden rakenteet vahvistettiin synteettisin menetelmin, alkuaineanalyysillä ja infrapuna- ja ydinmagneettisin resonanssispektrimäärityksin.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden biologinen arviointi on osoittanut, että niillä on viruksia vastustaa aktiivisuutta.

Ne ovat näin ollen hyödyllisiä torjuttaessa viruksia, joita esiintyy elottomilla pinnoilla, sekä virustartuntoja eläinorganismeissa. Keksinnön mukaisten yhdisteiden in vitro-kokeet herpes simplex-viruksen tyyppejä 1 ja 2 ja eri RNA-viruksia vastaan ovat osoittaneet, että ne vastustavat virusten kasvua minimiväkevyyksillä (MIC), jotka vaihtelevat välillä n. 0,4-25 mikrogrammaa/ml. MIC-arvot määritettiin standardisarjalaimennusmenettelyillä. In vivo-aktiivisuus on myös osoitettu hoidettaessa hiiren sukuelinten herpes simplex

tyyppiä 2 olevaa tartuntaa ja marsun ihon herpes-tartuntaa.

Dietyyli- β -(2-kloori-4-metoksifenoksi)heksyyli γ fosfonaatin (esimerkin 1 tai 2 mukaisesti valmistettu yhdiste) havaittiin in vitro kudosviljelmäkokeissa vastustavan joko sytopaattista vaikutusta tai täplän muodostusta, jota aiheuttavat herpes simplex-viruksen tyyppin 1 tai 2 viisi lajia. Käyttäen täpläkoetta vahvistettiin, että herpes-virusten aiheuttaman täplän 50%:inen esto saavutettiin 3-4 mikrogrammalla/ml tätä yhdistettä. Tämän yhdisteen pienin inhiboiva väkevyys parainfluenssatyyppiä 3 vastaan BSC-1-solujen viljelmissä oli 4 μ g/ml ja ihmisen nuhaviruksen tyyppille 14 CATR-soluissa se oli 6 μ g/ml. Yli 60%:inen polioviruksen Leon-lajin täplän esto HeLa-solujen viljelmissä saavutettiin 0,4 μ g/ml:lla tätä yhdistettä.

Dietyyli- β -(2-kloori-4-metoksifenoksi)heksyyli γ fosfonaatin arviointi influenssavirusta vastaan kanansikiön henkitorvielinviljelmässä osoitti, että 4 μ g/ml:n väkevyydet vähensivät influenssavirustyyppin A 2 (Jap 170, Hong Kong ja Taiwan) kolmen lajin viruslisääntymistä suunnilleen 99%:lla. Influenssa B:n (Maryland) erään lajin kasvu väheni 95%:illa, kun taas influenssa A:n (PR 8 ja Ann Arbor) kaksi lajia vähenivät alle 90%:illa. Mitään ripsisolujen solumyrkyllisyyttä ei havaittu.

In vivo-kokeissa dietyyli- β -(2-kloori-4-metoksifenoksi)heksyyli γ fosfonaatin paikallisen levityksen ihon herpes-tartuntaan marsuilla 8%:isena valmisteena joko imeytyvässä voiteessa tai 90%:isessa dimetyylisulfoksidissa (DMSO) havaittiin olevan tehokas vähentämään herpes-rakkuloita. Viisi hoitokertaa DMSO-seoksella 24 tunnin kuluessa sai aikaan välittömän ja täydellisen herpes-rakkuloiden eston ilman yhtään taudin uusimista seitsemän päivän tarkkailujakson aikana.

Dietyyli- β -(2-kloori-4-metoksifenoksi)heksyyli γ fosfonaatti arvioitiin myös hiiren sukuelinten tartunnassa, jonka oli aiheuttanut herpes simplex-virus tyyppi 2. Yhdisteen antaminen emättimen sisäisesti aloittaen 4 tuntia tartunnan jälkeen joko 5- tai 10%:isena suspensiona traganttikumissa levitettynä kyllästetyissä pumputupoissa sai aikaan jopa 80%:isen henkiinjäämisen verrattuna 10%:iin tehottomalla lääkkeellä hoidetuilla vertailueläimillä. Samalla tavoin yhdisteen levittäminen 8%:isena imeytyvässä voiteessa sai aikaan 60%:isen henkiinjäämisen verrattuna 8%:iin tehottomalla lääkkeellä käsitellyillä vertailueläimillä.

Esimerkin 3 mukaisen yhdisteen MIC-arvo herpes simplex tyyppiä 2 vastaan oli 6,ug/ml, esimerkin 4 mukaisella yhdisteellä tämä arvo oli 3,ug/ml, esimerkin 5 mukainen yhdiste: 3,ug/ml, esimerkin 7 mukainen yhdiste: 12,ug/ml, esimerkin 8 mukainen yhdiste: 6,ug/ml, ja esimerkin 10 mukainen yhdiste: 6,ug/ml.

Viruksia vastustavat valmisteet muodostetaan valmistamalla laimea liuos tai suspensio orgaaniseen tai vesipitoiseen orgaaniseen väliaineeseen, esim. etyylialkoholiin, asetoniin, dimetyyli-sulfoksidiin jne; ja levitetään desinfioitavaan kohtaan tavanomaisin keinoin, kuten ruiskuttamalla, kostutustukolla tai kastamalla. Vaihtoehtoisesti yhdisteet voidaan muodostaa salvoiksi tai voiteiksi liittämällä niitä tavanomaisiin salva- tai voideperusaineisiin, kuten alkyyli-*polyeetteri*alkoholeihin, setyylialkoholiin, stearyyli-alkoholiin jne; hyytelöiksi liittämällä niitä tavanomaisiin hyytelö-perusaineisiin, kuten glyseriiniin ja tragakanttiin; tai aerosoliruiskeiksi tai vaahdoiksi. Valmisteen viruksia vastaan tehokasta komponenttia on läsnä väkevyytenä välillä n. 0,7 ppm - n. 5 paino-% riippuen käytetystä kemikaalilajista, hoidettavasta kohteesta ja käytetystä seostyypistä. Elottomien pintojen desinfiointiin vesi- tai vesipitoisilla orgaanisilla liuoksilla alueen alaosan väkevyydet ovat tehokkaita. Paikalliseen käyttöön lääketieteellisessä tai eläinlääketieteellisessä käytössä salvan, voiteen, hyytelön tai aerosolin muodossa alueen yläpäässä olevat väkevyydet ovat suoditeltavia.

Seuraavat esimerkit kuvaavat tarkemmin keksintöä.

ESIMERKKI 1

Dietyyli[6-(2-kloori-4-metoksifenoksi)heksyyli]fosfonaatti

[I; Ar on 2-Cl-4-CH₃OC₆H₃, Y on O(CH₂)₆, R on C₂H₅].

Seosta, jossa oli 10 g (0,0313 mol) 6-(2-kloori-4-metoksifenoksi)heksyylibromidia ja 5,2 g (0,313 mol) trietyylifosfiittia, kuumennettiin 180-190°C:ssa kaksi tuntia. Reaktioseos tislattiin tyhjiössä ja jae (4,6 g), joka otettiin talteen 183-185°C:ssa (0,03 mm) tislattiin uudelleen, jolloin saatiin 3,6 g dietyyli [6-(2-kloori-4-metoksifenoksi)heksyyli]fosfonaattia, kp. 195-197°C (0,005 mm).

Analyysi: Laskemalla kaavasta C₁₇H₂₈ClO₅P: C, 53,90; H, 7,45; Cl 9,36
Kokeellisesti C, 53,88; H, 7,51; Cl 9,71.

ESIMERKKI 2Dietyyli-6-(2-kloori-4-metoksifenoksi)heksyyli7fosfonaatti

Trietyylifosfiittia (185 g, 230 ml, 1,1 mol) lisättiin kolviin, joka oli varustettu lämpömittarilla, tiputussuppilolla, sekoittajalla ja 8 tuuman Vigreux-kolonnilla, jonka jäähdytin oli asetettu alaspäin suuntautuvaan tislaukseen. Fosfiitti kuumennettiin 158°C:een, jolloin alkoi lievä refluksoituminen. 6-(2-kloori-4-metoksifenoksi)-heksyylibromidia (320 g, 1 mol) lisättiin sitten tipottain 50 minuutin aikana. Reaktioseosta kuumennettiin vielä 90 minuuttia, joka uluttua etyylibromidin tislautuminen lakkasi. Jäljelle jäänyt reaktioseosta tislattiin tyhjässä ja 183-197°C:ssa kiehuva jae (250 g) (0,2-0,3 mm) otettiin talteen. Jälkimmäinen yhdistettiin siihen 79 g:aan tuotetta, joka saatiin toisesta ajosta lähtien 100 g:sta bromidia ja tislattiin uudelleen, jolloin saatiin 300 g dietyyli-6-(2-kloori-4-metoksifenoksi)heksyyli7fosfonaattia, kp. 202-204°C (0,02 mm).

ESIMERKKI 3Dibutylyli-6-(2-kloori-4-metoksifenoksi)heksyyli7fosfonaatti

[I; Ar on 2-Cl-4-CH₃OC₆H₃, Y on O(CH₂)₆, R on (CH₂)₃CH₃].

Natriummetallia (0,575 g, 0,025 mol) lisättiin 75 ml:aan heksaania, seosta sekoitettiin ja kuumennettiin lievä refluksointiin saakka ja 4,85 g (0,025 mol) dibutyylifosfonaattia lisättiin tipottain 20 minuutin aikana. Seosta sekoitettiin ja refluksoitiin, kunnes natrium oli kokonaan liuennut (n. 5 tuntia). Senjälkeen lisättiin 8,01 g (0,025 mol) 6-(2-kloori-4-metoksifenoksi)heksyylibromidia 30 minuutin aikana. Reaktioseosta sekoitettiin lievällä refluksoinnilla 6 tuntia ja suodatettiin sitten kiinteän materiaalin poistamiseksi. Suodos pestiin kuusi kertaa vedellä, heksaani poistettiin tyhjässä ja jäännös tislattiin suurtyhjässä, jolloin saatiin 7,4 g dibutylyli-6-(2-kloori-4-metoksifenoksi)heksyyli7fosfonaattia kp. 220-225°C (0,005 mm).

Analyysi: Laskemalla kaavasta C₂₁H₃₆ClO₅P: C, 57,99; H, 8,34; Cl, 8,15.

Kokeellisesti:

C, 58,05; H, 8,53; Cl, 8,38.

66009

ESIMERKKI 4Dietyyli- $\sqrt{6}$ -(4-asetoksifenyyli)heksyyli $\sqrt{7}$ fosfaatti

$\sqrt{I}$; Ar on $4\text{-CH}_3\text{COOC}_6\text{H}_4$, Y on $\text{CH}_2)_6$, R on C_2H_5 .

Seosta, jossa oli 32,5 g 6-(4-hydroksifenyyli)heksyylijodidia ja 17,76 g trietyylifosfiittia, kuumennettiin $180\text{--}182^\circ\text{C}$:ssa 3 tuntia, jolloin kehittyi etyylijodidia. Saatua tuote kromatografoitiin aktiivoidulla magnesiumsilikaatilla (Fluorisil^R) ja eluoitiin liuotinsarjalla heksaani-eetterimetanoli. Eetteri-metanoli suhteessa 40:60 ja 20:80 toi mukanaan 27 g materiaalia, joka sisälsi dietyyli- $\sqrt{6}$ -(4-hydroksifenyyli)heksyyli $\sqrt{7}$ fosfonaattia, jota kuumennettiin höyryhauteella 5 tuntia 250 ml:n kanssa etikkahappoanhydridiä fenolin hydroksiryhmän esteröimiseksi. Esteröintiseos väkevöitiin tyhjössä, jäännös (20 g) yhdistettiin 6 g:aan toisesta ajosta saatua materiaalia ja tislattiin tyhjössä ottaen talteen jae, joka kiehui $182\text{--}202^\circ\text{C}$:ssa (0,05 mm). Jälkimmäinen kromatografoitiin "Florisil"-massalla käyttäen samaa liuotinsarjaa kuin yllä. Eetterimetanoli suhteessa 90:10 toi mukanaan 7,0 g dietyyli- $\sqrt{6}$ -(4-asetoksifenyyli)heksyyli $\sqrt{7}$ fosfonaattia vaaleankeltaisena öljynä, jonka NMR-spektri oli yhdenmukainen ilmoitetun rakenteen kanssa lukuunottamatta jotakin mahdollista transesteröitymistä metanolin kanssa.

Analyysi: Laskemalla kaavasta $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{P}$:

C, 60,65; H, 8,20; P, 8,69

Kokeellisesti: C, 59,56; H, 8,42; P, 9,09.

Vaihtoehtoisesti 6-(4-hydroksifenyyli)heksyylijodidilähtöaine esimerkissä 4 voidaan korvata ekvivalentilla määrällä 6-(4-asetoksifenyyli)heksyylijodidia ja poistaa asetylointivaihe, jolloin saadaan sama tuote.

ESIMERKKI 5Dietyyli- $\sqrt{8}$ -(2-kloori-4-metoksifenoksi)oktyyli $\sqrt{7}$ fosfonaatti

$\sqrt{I}$; Ar on $2\text{-Cl-4-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_3$, Y on $\text{O}(\text{CH}_2)_8$, R on C_2H_5

valmistettiin 26,2 g g:sta 8-(2-kloori-4-metoksifenoksi)oktyylibromidia, 12,85 g:sta trietyylifosfiittia ja jodikiteestä katalysaattorina esimerkin 1 menettelyn mukaisesti. Tuote tislattiin tyhjössä kolme kertaa, jolloin saatiin 5,5 g dietyyli- $\sqrt{8}$ -(2-kloori-4-metoksifenoksi)oktyyli $\sqrt{7}$ fosfonaattia, kp. $207\text{--}209^\circ\text{C}$ (0,08 mm).

66009

Analyysi: Laskemalla kaavasta $C_{19}H_{32}ClO_5P$:

C, 56,09; H, 7,93; Cl, 8,71.

Kokeellisesti: C, 56,04; H, 7,94; Cl, 8,69.

ESIMERKKI 6

Dietyyli- γ -(2-kloori-4-metoksifenoksi)heptyyli]fosfonaatti

γ I; Ar on 2-Cl-4-CH₃OC₆H₃, Y on O(CH₂)₇, R on C₂H₅] valmistettiin γ -(2-kloori-4-metoksifenoksi)heptyylibromidista ja trietyylifosfiitista esimerkin 1 menettelyn mukaisesti ja saatiin värittömänä nesteenä, kp. 194-195°C (0,03 mm).

Analyysi: Laskemalla kaavasta $C_{18}H_{30}ClO_5P$:

C, 55,03; H, 7,70; Cl, 9,02.

Kokeellisesti: C, 55,06; H, 7,72; Cl, 8,92.

ESIMERKKI 7

Dietyyli- γ -(2,6-dikloorifenoksi)heksyyli]fosfonaatti

γ I; Ar on 2,6-Cl₂C₆H₃, Y on O(CH₂)₆, R on C₂H₅] valmistettiin 16,3 g:sta 6-(2,6-dikloorifenoksi)heksyylibromidia ja 8,3 g:sta trietyylifosfiittia esimerkin 1 menettelyn mukaisesti ja sen kiehumispiste oli 160-170°C (0,07 mm); saanto 12,0. IR- ja NMR-spektri olivat yhdenmukaisia ilmoitetun rakenteen kanssa.

Analyysi: Laskemalla kaavasta $C_{16}H_{25}Cl_2O_4P$:

C, 50,12; H, 6,57; Cl, 18,50.

Kokeellisesti: C, 50,04; H, 6,52; Cl, 18,87.

ESIMERKKI 8

Dietyyli- γ -(4-karbetoksifenoksi)heksyyli]fosfonaatti

γ I; Ar on 4-C₂H₅OOCC₆H₄, Y on O(CH₂)₆, R on C₂H₅] valmistettiin 15 g:sta 6-(4-karbetoksifenoksi)heksyylibromidia, 8,3 g:sta trietyylifosfiittia ja natriumjodidikiteestä katalyyttinä, esimerkin 1 menettelyn mukaisesti, ja sen kiehumispiste oli 190-196°C (0,2 mm); saanto 9,5 g; IR- ja NMR-spektrit olivat yhdenmukaisia ilmoitetun rakenteen kanssa.

Analyysi: Laskemalla kaavasta $C_{19}H_{31}O_6P$:

C, 59,06; H, 8,09; P, 8,02

Kokeellisesti: C, 59,29; H, 8,29; P, 7,87.

66009

Esimerkki 9Dietyyli- γ -(4-karboksifenoksi)heksyyli/fosfonaatti γ ; Ar on 4-HOOC C_6H_4 , Y on $O(CH_2)_6$, R on C_2H_5 .

Liuos (21 ml), jossa oli 1-N natriumhydroksidia etanolissa, lisättiin liuokseen, jossa oli 8,3 g dietyyli- γ -(4-karbetoksifenoksi)heksyyli/fosfonaattia (esimerkki 8) 20 ml:ssa etanolia. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa kaksi päivää. Kiinteä jae kerättiin talteen, uutettiin 100 ml:lla eetteriä, suodatettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin 7,0 g dietyyli- γ -(4-karboksifenoksi)heksyyli/fosfonaattia sen natriumsuolan muodossa, sp. 215-216°C. Analyysi. Laskemalla kaavasta $C_{17}H_{26}NaO_6P$:

C, 62,18; H, 8,90; P, 9,43.

Kokeellisesti: C, 61,97; H, 8,79; P, 9,28.

Vaihtoehtoisesti dietyyli- γ -(4-karboksifenoksi)heksyyli/fosfonaatti voidaan valmistaa 6-(4-karboksifenoksi)heksyylibromidista ja trietyylifosfiitista esimerkin 1 menettelyn mukaisesti.

Edelleen todetaan, että dietyyli- γ -(4-karbetoksifenoksi)heksyyli/fosfonaatin voidaan antaa reagoida ammoniakkin kanssa etanolissa, jolloin saadaan dietyyli- γ -(4-karbamyyliifenoksi)heksyyli/fosfonaattia, γ ; Ar on 4- $H_2NCOC_6H_4$, Y on $O(CH_2)_6$, R on C_2H_5 .

Esimerkki 10Dietyyli- γ -(4-metoksifenyyli)heksyyli/fosfonaatti

γ ; Ar on 4- $CH_3OC_6H_4$, Y on $(CH_2)_6$, R on C_2H_5 valmistettiin 12,72 g:sta 6-(4-metoksifenyyli)heksyylijodidia ja 6,64 g:sta trietyylifosfiittia esimerkin 1 menettelyn mukaisesti, ja sen kiehumispiste oli 165°C (0,025 mm); saanto 8,2 g.

Analyysi. Laskemalla kaavasta $C_{17}H_{29}O_4P$:

C, 62,18; H, 8,90; P, 9,43.

Kokeellisesti: C, 61,97; H, 8,79; P, 9,28.

Edellä olevien esimerkkien menettelyjen mukaisesti todetaan, että seuraavien välituotteiden:

66009

6-fenyylieksyylijodidi

6-(4-fluorifenyyli)heksyylijodidi

6-fenoksiheksyylibromidi

6-(4-bromifenyyli)heksyylijodidi

6-(4-jodifdnyyli)heksyylijodidi

voidaan antaa reagoida trietyylifosfiitin kanssa, jolloin saadaan samassa järjestyksessä:

dietyyli-(6-fenyylieksyyli)fosfonaattia I ; Ar on C_6H_5 , Y on $(\text{CH}_2)_6$, R on C_2H_5

dietyyli-/6-(4-fluorifenyyli)heksyyli/fosfonaattia (I; Ar on 4- FC_6H_4 , Y on $(\text{CH}_2)_6$, R on C_2H_5)

dietyyli-(6-fenoksiheksyyli)fosfonaattia I ; Ar on C_6H_5 , Y on $\text{O}(\text{CH}_2)_6$, R on C_2H_5

dietyyli-/6-(4-bromifenyyli)heksyyli/fosfonaattia I ; Ar on 4- BrC_6H_4 , Y on $(\text{CH}_2)_6$, R on C_2H_5

dietyyli-/6-(4-jodifenyyli)heksyyli/fosfonaattia I ; Ar on 4- IC_6H_4 , Y on $(\text{CH}_2)_6$, R on C_2H_5 .

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä kaavan I mukaisten virusvastaisten aryyli-alkyyli- ja aryylioksi-alkyyli- fosfonaattien valmistamiseksi,



jossa kaavassa Ar on substituoimaton fenyyli-ryhmä tai fenyyli-ryhmä, joka on substituoitu yhdellä tai kahdella halogeenilla tai 1-4 hiiliatomia sisältävällä alempi-alkoksiryhmällä, hydroksiryhmällä, tai 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkanoyylioksi-, 2-4 hiiliatomia sisältävällä karbo-alempialkoksi-, karbamyyli- tai karboksisubstituentilla; R on 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli; Y on $(\text{CH}_2)_n$ tai $\text{O}(\text{CH}_2)_n$, jossa n on kokonaisluku 6-8, t u n n e t t u siitä, että kuumennetaan yhdistettä, jolla on kaava $\text{Ar}-\text{Y}-\text{X}$, jossa X on bromi tai jodi, kaavan $\text{HP}(\text{O})(\text{OR})_2$ mukaisen yhdisteen alkalimetallisuolan tai kaavan $\text{P}(\text{OR})_3$ mukaisen yhdisteen kanssa, ja haluttaessa annetaan saadun yhdisteen, jossa Ar on karbo-alempialkoksiryhmällä substituoitu fenyyli-ryhmä, reagoida ammoniakin tai alkalisen hydrolyysiväliaineen kanssa vastaavan yhdisteen valmistamiseksi, jossa Ar on fenyyli-ryhmä, joka on substituoitu karbamoyyli- tai karboksiryhmällä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa Y on $\text{O}(\text{CH}_2)_6$.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä dietyyli-(6-(2-kloori-4-metoksifenoksi)heksyyli)fosfonaatin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että kuumennetaan 6-(2-kloori-4-metoksifenoksi)heksyylibromidia trietyylifosfiitin kanssa.

1. Förfarande för framställning av antivirala arylalkyl- och aryloxialkylfosfonater med formeln I



i vilken formel Ar är en osubstituerad fenylgrupp eller en fenylgrupp, som är substituerad med en eller två halogener eller med en lägrealkoxigrupp innehållande 1-4 kolatomer, en hydroxigrupp, eller en alkanoyloxisubstituent innehållande 1-4 kolatomer, en karbo-lägrealkoxisubstituent innehållande 2-4 kolatomer, eller en karbamyl- eller karboxisubstituent; R är alkyl innehållande 1-6 kolatomer; Y är $(\text{CH}_2)_n$ eller $\text{O}(\text{CH}_2)_n$, där n är ett heltal 6-8, k ä n n e t e c k n a t därav, att man uppvärmer en förening med formeln $\text{Ar}-\text{Y}-\text{X}$, vari X är brom eller jod, med ett alkalimetallsalt av en förening med formeln $\text{HP}(\text{O})(\text{OR})_2$ eller med en förening med formeln $\text{P}(\text{OR})_3$, och ifall önskvärt, omsätter man en erhållen förening, vari Ar en fenylgrupp substituerad med en karbo-lägrealkoxigrupp, med ammoniak eller ett alkaliskt hydrolysmedium för framställning av en motsvarande förening, där Ar är en fenylgrupp, som är substituerad med en karbamoyl- eller karboxigrupp.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening, där Y är $\text{O}(\text{CH}_2)_6$.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, för framställning av dietyl-(6-(2-klor-4-metoxifenoxi)hexyl)fosfonat, k ä n n e t e c k n a t därav, att man uppvärmer 6-(2-klor-4-metoxifenoxi)hexylbromid med trietylfosfit.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

-