

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 752292 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 752292

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07F

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 13.08.1975

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 13.08.1975

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 16.02.1976

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

15.08.1974 US 497598

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • F. Hoffmann-La Roche & Co., Grenzachersstrasse 124-184, 4002 basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Burri, Kaspar F, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Kienzle, Frank, Switzerland, SVEITSI, (CH)

3 • Rosen, Perry, North Caldwell, NJ 07006, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

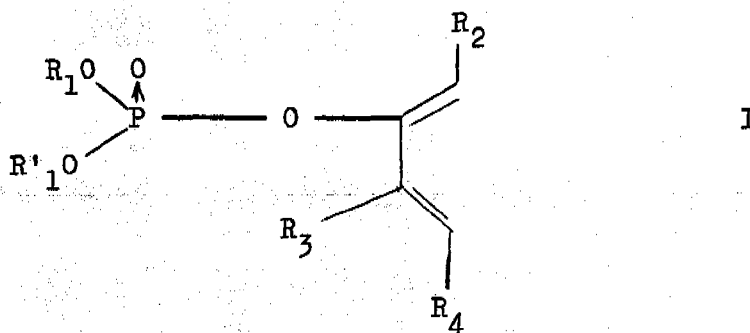
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Fosforiyhdisteet

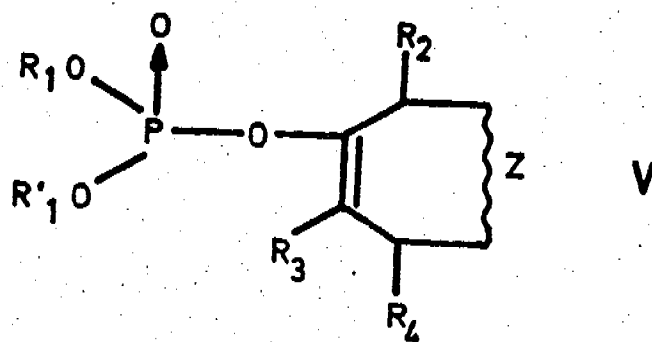
Fosforföreningar

Fosforiyhdisteet - Fosforföreningar

Esillä oleva keksintö koskee fosforiyhdisteitä, nimittäin dienyylifosfaatteja, joilla on yleinen kaava



jossa R_1 ja R'_1 ovat alempi alkyyli, aryyli tai bentsyyli ja R_2 , R_3 ja R_4 ovat vety tai alempi alkyyli, ja 1,4-syklo-addukteja, joilla on yleinen kaava



jossa R_1 , R'_1 , R_2 , R_3 ja R_4 merkitsevät samaa kuin edellä ja Z on dienofiilisen yhdisteen tähtde.

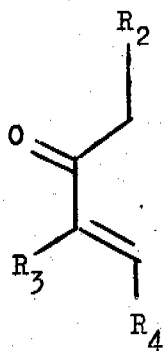
Kaavan I ja V mukaisilla yhdisteillä on matolääkemäisiä ominaisuuksia ja niitä voidaan senvuoksi käyttää matolääkkeinä.

Ilmaisu "alempi alkyyli" koskee suoraketjuisia alkyyliiryhmiä, joissa on 1-5 hiiliatomia. Ilmaisu "aryyli" koskee fenyyliä, joka voi olla substituoitu yhden tai useamman kerran alemmalla alkyyllillä, halogeenilla (fluorilla, kloorilla tai bromilla), nitrolla tai alemmalla alkoksilla (jossa on 1-5 hiiliatomia).

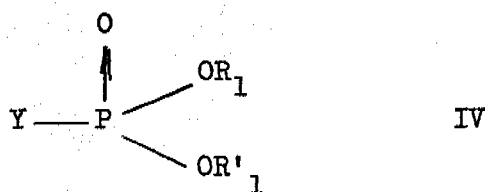
Dienyylifosfaatit on kuvattu kaavassa I yksinkertaisuuden vuoksi s-cis-muodossa, tämä ei kuitenkaan välttämättä merkitse todellista geometrista konfiguraatiota.

Edullisena pidettyjä kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa R_1 ja R'_1 ovat metyyli tai etyyli ja R_2 , R_3 ja R_4 ovat vety. Erityisen edullisena pidettyjä yhdisteitä ovat dimetyyli-(1,3-butadien-2-yyli)-fosfaatti/ tai dimetyyli-1-vinyylivinyylifosfaatti/; dietyyli-(1,3-butadien-2-yyli)-fosfaatti/ tai dietyyli-1-vinyylivinyylifosfaatti/.

Kaavan I ja V mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa keksinnön mukaisesti siten, että annetaan yleisen kaavan mukaisen yhdisteen enolaatin,



jossa R_2 , R_3 ja R_4 merkitsevät samaa kuin edellä, reagoida halogeenifosfaatin kanssa, jolla on yleinen kaava,



jossa R_1 ja R'_1 merkitsevät samaa kuin edellä ja Y on kloori, bromi tai jodi, tai siten, että annetaan 3,4-diklooributanonin reagoida fosfiitin kanssa, jolla on yleinen kaava



jossa R_1 merkitsee samaa kuin edellä, jolloin jälkimmäisessä reaktiossa saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_2 , R_3 ja R_4 ovat vety ja R_1 ja R'_1 ovat identtisiä ja siten, että haluttaessa annetaan kaavan I mukaisen yhdisteen reagoida dienofiilisen yhdisteen kanssa kaavan V mukaiseksi yhdisteeksi.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_2 , R_3 ja R_4 ovat vety ja joissa R_1 ja R'_1 ovat identtisiä, saadaan antamalla 3,4-diklooributanonin reagoida kaavan II mukaisen fosfiitin kanssa.

Esimerkkejä tällaisista fosfiiteista ovat: trimetyylifosfiitti, trietyylifosfiitti, tri(n-propyyli)-fosfiitti, tri-(n-butyli)-fosfiitti, tri-(n-pentyyli)-fosfiitti, trifenyylifosfiitti ja tribentsyyllifosfiitti. Erit-täin edullisenapidettyjä fosfiitteja ovat trimetyylifosfiitti ja trietyyli-fosfiitti.

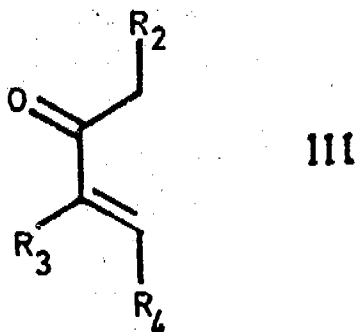
3,4-diklooributanonin reagointi kaavan II mukaisen fosfiitin kanssa suoritetaan tarkoituksenmukaisesti ilman lisäliuottimia. Haluttaessa voidaan kuitenkin käyttää myös inerttejä orgaanisia liuottimia esim. hiilivetyjä, kuten heksaania, bentseeniä ja toluolia tai halogenoituja hiilivetyjä, kuten dikloorimetaania ja vastaavia. Näyttää siltä, että reaktio tapahtuu kahdessa vaiheessa. Ensimmäinen vaihe sujuu nopeasti noin 0 - noin 50°C:een välisessä lämpötilassa, edullisesti noin 20 - noin 30°C:ssa, jolloin kehittyy alkyylifosforikloridi $R_1\text{Cl}$. Toisessa reaktiovaiheessa eliminoidaan kloorivety. Tämä tapahtuu kuumentamalla noin 50 - noin 150°C:ssa ja suoritetaan tarkoituksenmukaisesti tislamalla reaktioseos, edullisesti alennetussa paineessa. Tällä tavoin saadaan kaavan I mukainen lopputuote, jossa R_2 , R_3 ja R_4 ovat vety.

Jotta edistettäisiin kloorivedyn eliminoimista tislauksen aikana, lisätään tarkoituksenmukaisesti vähäinen määrä (esimerkiksi vähemmän kuin 1 mooli-%) Lewis-happoa, esimerkiksi alumiinikloridia. Jotta estettäisiin kaavan I mukaisen dieenin polymerisaatio tislauksen aikana, on tarkoituksenmukaista lisätä pieni määrä (esimerkiksi 1 mooli-% tai vähemmän) polymerisaatio-inhi-

biittoria, esimerkiksi hydrokinonia.

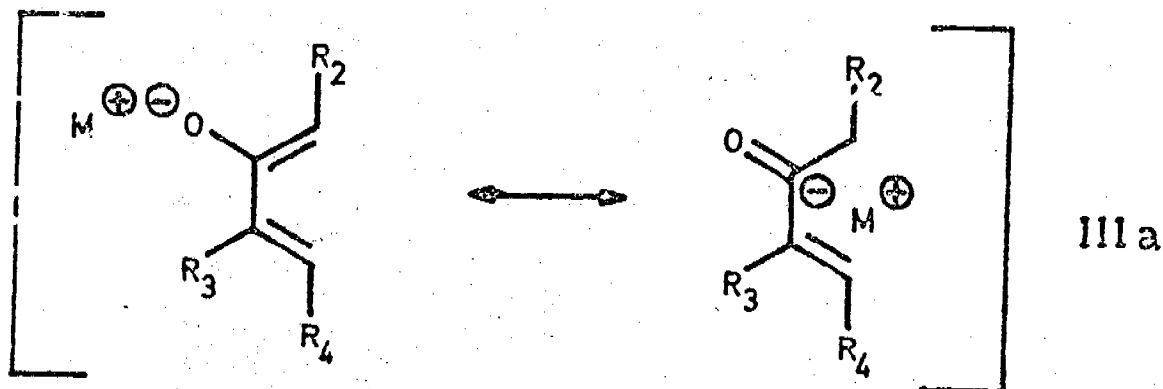
Dienyylifosfaattien valmistusta 3,4-diklooributanonista ja fosfiitista pidetään siihen nähden odottamattomana, että samasta reaktiosta saadaan käytännöllä 3,4-dibromibutanonia tunnetusti yksinomaan metyyli-vinyyli-ketonia. (J.P. Schroeder, et.al., J.Org.Chem 35 3181 (1970)).

Kaavan I käsittävien yhdisteiden koko lukumäärä voidaan valmistaa lähtien konjugoidusta ketonista, jolla on kaava



ja tosin, kuten jo edellä suoritettiin, antamalla kaavan III mukaisen yhdisteen enolaatin reagoida kaavan IV mukaisen halogeenifosfaatin kanssa.

Kaavan III mukaisen yhdisteen enolaattia, so. yhdistettä, jolla on kaava



jossa R_2 , R_3 ja R_4 merkitsevät samaa kuin edellä ja M^+ on natrium-, kalium- tai litiumioni, voidaan valmistaa siten, että annetaan kaavan III mukaisen yhdisteen reagoida vahvan orgaanisen, liukoisen alkalimetalliamidiemäksen kanssa inertissä orgaanisessa liuottimessa alhaisessa lämpötilassa. Edullisempinä pidettyjä emäksiä ovat alkalimetallialkyliamidit ja alkalimetallisykloal-

kyyliamidit kuten esimerkiksi litium-N-sykloheksyyli-N-sykloheksyyli-N-iso-propyyliamidi, litium-sykloheksyyli-amidi, ja alkalimetallisilyyliamidit, kuten natrium-bis (trimetyylisilyyli)-amidi. Tämän reagoinnin suorittamiseen soveltuvia inerttejä orgaanisia liuottimia ovat esimerkiksi orgaaniset eetterit, kuten dietyylieetteri, dioksaani ja tetrahydrofuraani, sekä hiilivedyt kuten heksaani ja heptaani ja vastaavat.

Näin saadun enolaatin annetaan sitten reagoida kaavan IV mukaisen halogeenifosfaatin kanssa. Sekä enolaatin muodostaminen että senjälkeen tapahtuva reaktio halogeenifosfaatin kanssa voidaan suorittaa tarkoituksenmukaisesti alennetussa lämpötilassa esimerkiksi noin -80 - noin -20°C :ssa. Erittäin edullisenapidetty lämpötila-alue on noin -65 - noin -75°C .

Tavanomaisen edelleen käsittelyn jälkeen eristetään ja puhdistetaan kaavan I mukainen tuote. Erittäin edullisenapidetty puhdistusmenetelmä on tislauksen alennetussa paineessa.

Esimerkkeinä kaavan I mukaisista yhdisteistä voidaan mainita:

dimetyyli-(1,3-butadien-2-yyli)-fosfaatti
 dietyyli-(1,3-butadien-2-yyli)-fosfaatti
 dimetyyli-(1,3-pentadien-3-yyli)-fosfaatti
 dietyyli-(1,3-pentadien-3-yyli)-fosfaatti
 dimetyyli-(1,3-pentadien-2-yyli)-fosfaatti
 dietyyli-(1,3-pentadien-2-yyli)-fosfaatti
 dimetyyli-(3-metyyli-1,3-butadien-2-yyli)-fosfaatti
 dietyyli-(3-metyyli-1,3-butadien-2-yyli)-fosfaatti
 dimetyyli-(3-metyyli-1,3-pentadien-2-yyli)-fosfaatti
 dietyyli-(3-metyyli-1,3-pentadien-2-yyli)-fosfaatti
 dimetyyli-(3-metyyli-1,3-pentadien-3-yyli)-fosfaatti
 dietyyli-(2-metyyli-1,3-pentadien-3-yyli)-fosfaatti
 dimetyyli-(3-etyyli-1,3-heksadien-2-yyli)-fosfaatti
 dietyyli-(3-etyyli-1,3-heksadien-2-yyli)-fosfaatti
 dimetyyli-(2-etyyli-1,3-heksadien-3-yyli)-fosfaatti
 dietyyli-(2-etyyli-1,3-heksadien-3-yyli)-fosfaatti
 dimetyyli-(4-metyyli-3,5-dekadien-5-yyli)-fosfaatti
 dietyyli-(5-etyyli-3,5-nonadien-4-yyli)-fosfaatti
 dimetyyli-(4-metyyli-2,4-dekadien-3-yyli)-fosfaatti
 dietyyli-(4-propyyli-3,5-nonadien-5-yyli)-fosfaatti

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat substituoituja dieenejä ja reagoivat dienofiilisten yhdisteiden kanssa helposti Diels-Alderreaktioilla kaavan V mukaisten 1,4-dykloadduktien (enolifosfaattien) muodostuessa.

Dienofiilisellä yhdisteellä ymmärretään seuraavassa tyydyttämätöntä orgaanista yhdistettä, joka reagoi konjugoidun dieenin kanssa 1,4-sykloaditioreaktiolla. Useimmissa dienofiilisisä yhdisteissä on ei-aromaattinen

tyydyttämätön sidos (kaksoissidos tai kolmoissidos), joka on suoraan substituoitu vähintään elektronegatiivisellä ryhmällä. Esimerkkejä tällaisista dienofiilisistä yhdisteistä ovat: nitrilit, esim. tetrasyanetyyleeni ja akryylinitriili, aldehydit, esim. krotonialdehydi ja akroleiini, hapot, esim. akryylihappo, kanelihappo, maleiinihappo ja fumaarihappo, esterit, esim. etyyliakrylaatti, dimetyylimaleaatti, dimetyylifumaraatti, dietyyliasetyleenidikarboksilaatti, dietyyliatsodikarboksilaatti, anhydritit, esim. maleiinihappoanhydridi, ja sitrakonihappoanhydridi, imidit, esim. N-fenyylimaleiini-imidi, 4-fenyyli-1,2,4-triatsoliini-3,5-dioni ja p-fenyyliatsomaleiinianiliini, nitrosoyhdisteet, esim. nitrosobentseeni, nitroyhdisteet, esim. p-nitrostyrolia ja 1-nitropropeeni, ketonit, esim. metyyli-vinyylketoni ja vastaavat.

Diels-Alderadduktien valmistus kaavan I mukaisista yhdisteistä tapahtuu tällaisille Diels-Aldereaktioille tavanomaisella tavalla. Tällöin voidaan työskennellä liuottimen poissaollessa tai inertin orgaanisen liuottimen läsnäollessa, jolloin esimerkkeinä inerteistä orgaanisista liuottimista voidaan mainita, hiilivedyt, kuten heksaani, heptaani, bentseeni ja toluoli, halogenoidut hiilivedyt, kuten dikloorimetaani, orgaaniset eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani ja dioksaani ja vastaavat. Diels-Alderreaktio voidaan suorittaa laajan lämpötila-alueen sisällä, esimerkiksi noin 0°:ssa - noin +150°C:ssa. Edullisena pidetty lämpötila-alue on noin 20 - noin 70°C.

Kuten jo mainittiin, käytetään kaavan I mukaisia dienyylifosfaatteja matolääkkeinä. Edelleen on myös kaavan V mukaisilla enolifosfaateilla matolääkemäinen vaikutus. Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat täten myös välituotteita kaavan V mukaisten yhdisteiden valmistuksessa.

Erityisesti käytetään keksinnön mukaisia yhdisteitä Ascaris-suun-infektioiden hoitoon, jolloin niitä annetaan tarkoituksenmukaisesti oraalisesti (0,1 %:n lisäys rehuun).

Kaavan I mukaisia yhdisteitä käytetään myös kuten jo edellä osoitettiin Diels-Alderreaktioiden reagensseina.

Lisäksi käytetään kaavan I mukaisia yhdisteitä arvokkaina monomeereina, jotka voidaan polymeroida joko yksinään tai muiden monomeerien kanssa, jolloin saadaan kompleksisia polymeerimolekyyliä, joiden käyttömahdollisuudet ovat suuret, esimerkiksi yhdisteitä, joita voidaan käyttää syttymisen ehkäisijöinä.

Esimerkki 1

Jäähdytetään 166 g trietyylifosfiittia jäähäuteessa ja lisätään sen jälkeen 140 g 3,4-diklooributanonia. Seosta sekoitetaan typpi-atmosfäärissä 2 tunnin ajan 0°:ssa ja sitten 20 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Sen jälkeen kun on lisätty 0,5 g hydrokinonia ja 0,5 g alumiinikloridia, tislataan seos alen-

netussa paineessa, jolloin saadaan 34,4 g puhdasta dietyyli-(1,3-butadien-2-yyli)-fosfaattihemihydraattia, joka kiehuu 91-92^o:ssa/2 mm:ssä.

Edellä olevassa menetelmässä käytettyä 3,4-diklooributanonia voidaan saada seuraavasti:

Johdetaan liuokseen, jossa on 140 g metyyli-vinyyli-ketonia 600 ml:ssa kloroformia jäähdytyksen alaisena klooria. Sen jälkeen kun 142 g klooria oli absorboitunut haihdutetaan muodostunut kloroformi (haudelämpötila 35^o), jolloin saadaan 290 g lievästi epäpuhdasta 3,4-diklooributanonia, jota voidaan käyttää edelleen ilman muuta puhdistamista.

Esimerkki 2

Vastaavasti kuten esimerkissä 1, annetaan 28,6 g:n trimetyylifosfaattia reagoida 32 g:n 3,4-diklooributanonia kanssa. Tislauksen jälkeen saadaan puhdas dimetyyli-(1,3-butadien-2-yyli)-fosfaattia, joka kiehuu 79-83^o:ssa/1,5 mm:ssä. UV 220 m (ϵ 16520) metanolissa.

Esimerkki 3

Liuokseen, jossa on 2,15 g dietyyli-(1,3-butadien-2-yyli)-fosfaattia 10 ml:ssa tetrahydrofuraania lisätään typpi-atmosfäärissä 1,28 g tetrasyanetyleniä. Annetaan saadun keltaisen liuoksen seistä huoneenlämpötilassa 2 päivän ajan ja sitten haihdutetaan. Jäljelle jäävä siirappi liuotetaan etyyliasetattiin, lisätään petrolieetteriä, kunnes tapahtuu samentuminen ja annetaan seoksen seistä 0^o:ssa 5 päivän ajan. Suodattamisen jälkeen saadaan 2,10 g 1,1,2,2-tetrasyan-4-(0,0-dietyyylifosforyylioksi)-sykloheksen-4-eeniä, jonka sp. on 97-98^o. Sen jälkeen kun on kiteytetty uudelleen seoksesta, jossa on etyyliasetattia ja petrolieetteriä saadaan puhdas aine pitkinä prismoina ja lyhyinä levyinä, joiden sp. on 98^o.

IR (Petrolatum): max 1665, 1260 ja 1045 cm⁻¹.

NMR (CDCl₃), γ : 8,61 (tripletti, 6H); 6,69 (multipletti, 4H); 5,75 (kvintetti, 4H); 4,12 (multipletti, 1H).

Esimerkki 4

Seosta, jossa on 0,98 g maleiinihappoanhydridiä ja 1,78 g dimetyyli-(1,3-butadien-2-yyli)-fosfaattia 50 ml:ssa bentseeniä sekoitetaan huoneenlämpötilassa 20 tunnin ajan. Haihduttamisen jälkeen saatu sitkeä nestemäinen massa kiteytetään etyyliasetatti/petrolieetteristä, jolloin saadaan 0,810 g 4-(0,0-dimetyylifosforyylioksi)-sykloheks-4-eeni-cis-1,2-karbonihappoanhydridiä, jonka sp. on 71 - 72^o. Kiteyttämällä uudelleen samasta liuotinsysteemistä saadaan prismoja, jotka sulavat 73 - 74^o:ssa.

IR (petrolatum): 1850, 1785, 1670, 1273 ja 1045 cm⁻¹.

Esimerkki 5

Liukseen, jossa on 3,24 g nitrosobentseeniä 150 ml:ssa metyleenikloridia lisätään 6,25 g dietyyli-(1,3-butadien-2-yyli)-fosfaattia. Seoksen annetaan seistä huoneen lämpötilassa 20 tunnin ajan ja tämän jälkeen haihdutetaan. Jäljelle jäävä raakatuote puhdistetaan kieselgeelipylväällä ja eluoidaan etyyliasetaatti/petrolieetterillä (1:2), jolloin saadaan 7,1 g heikosti värjäytynyttä 2-fenyyli-4-(0,0-dietyylifosforyylioksi)-3,6-dihydro-2H-1,2-oksatsiiniä.

UV (etanoli): 240 (ϵ 7880), 282 nm (ϵ 850).

NMR (CDCl_3) τ : 6,15 (s), 5,50 (m), 4,25 (m).

Esimerkki 6

1,78 g dimetyyli-(1,3-butadien-2-yyli)-fosfaattia liuotetaan 30 ml:aan metyyli-vinyyli-ketonia ja liuosta sekoitetaan 20 tunnin ajan 65°C:ssa typpi-atmosfäärissä. Tämän jälkeen haihdutetaan ylimäärä metyyli-vinyyli-ketonia ja saadaan 3,60 g raakatuotetta, joka puhdistetaan pylväskromatografiomalla.

Asetyyli-piikin sijainti NMR-spektrissä osoittaa, että tuote on isomeerien seos, ja tosin 1-asetyyli-3-(0,0-dimetyylifosforyylioksi)-sykloheks-3-eenin ja 1-asetyyli-4-(0,0-dimetyylifosforyylioksi)-sykloheks-3-eenin seos.

Esimerkki 7

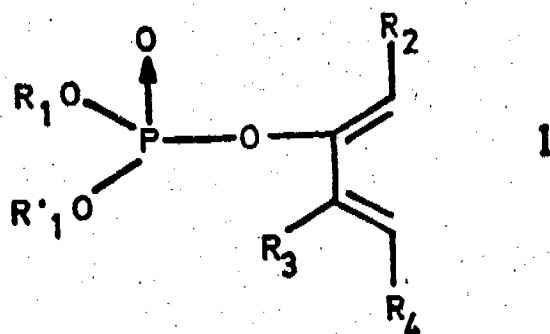
Annetaan liuoksen, jossa on ekvivalenttisia määriä dietyyli-(1,3-butadien-2-yyli)-fosfaattia ja 4-fenyyli-1,2,4-triatsoliini-3,5-dionia seistä 10-20 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Tämän jälkeen erotetaan liuotin ja jäännös kiteytetään bentseeni/heksaanista, jolloin saadaan 2-fenyyli-6-(0,0-dietyylifosforyylioksi)-2,3,5,8-tetrahydro-1H-s-triatsolo-/1,2a/pyridatsiini-1,3-dionin värittömiä kiteitä, joiden sp. on 84 - 85°C.

Esimerkki 8

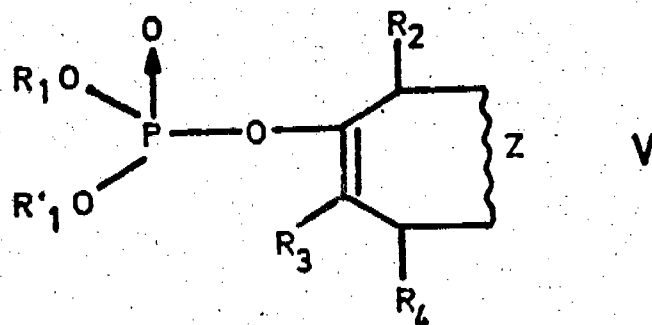
Liuos, jossa on 31 g N-sykloheksyyli-N-isopropyyliamidia 400 ml:ssa tetrahydrofuraania jäähdytetään -70°C:een. Sekoittaen lisätään liukseen tipottain 0,22 moolia n-butyylilitiumia heksaanissa 5 minuutin sisällä. Tämän jälkeen lisätään 14 g metyyli-vinyyli-ketonia 20 minuutin sisällä ja sitten 37,8 g dietyyli-kloorifosfaattia 10 minuutin sisällä. Sitten annetaan liuoksen seistä 90 minuutin ajan -70°C:ssa, minkä jälkeen sen annetaan lämmentä huoneenlämpötilaan. Tämän jälkeen laimennetaan metyleenikloridilla ja sitten pestään 5 %:sella vesipitoisella natriumhydrokarbonaattiliuoksella, 1 N vesipitoisella suolahapolla ja 10 %:sella vesipitoisella natriumkloridiliuoksella. Orgaaninen faasi kuivataan tämän jälkeen, haihdutetaan ja jäännösi tislataan, jolloin saadaan 22 - 25 g dietyyli-(1,3-butadien-2-yyli)-fosfaattia, joka kiehuu 74°C:ssa/ 0,5 mm:ssä.

Patenttivaatimukset:

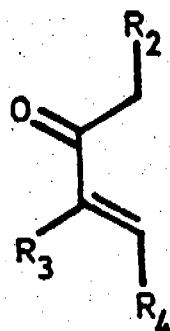
1. Tapa valmistaa dienyylifosfaatteja, joilla on yleinen kaava



jossa R_1 ja R'_1 ovat alempi alkyyli, aryyli tai bentsyyli ja R_2 , R_3 ja R_4 ovat vety tai alempi alkyyli ja näiden 1,4-syklo-addukteja, joilla on yleinen kaava

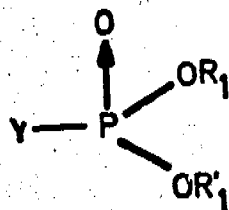


jossa R_1 , R'_1 , R_2 , R_3 ja R_4 merkitsevät samaa kuin edellä ja Z on dienofiilisen yhdisteen tähtde, t u n n e t t u siitä, että yleisen kaavan mukaisen yhdisteen enolaatin



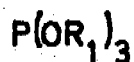
III

jossa R_2 , R_3 ja R_4 merkitsevät samaa kuin edellä, annetaan reagoida haloge-nifosfaatin kanssa, jolla on yleinen kaava



IV

jossa R_1 ja R'_1 merkitsevät samaa kuin edellä ja Y on kloori, bromi tai jodi, tai siitä, että annetaan 3,4-diklooributanonin reagoida fosfiitin kanssa, jolla on yleinen kaava



II

jossa R_1 merkitsee samaa kuin edellä, jolloin jälkimmäisessä reaktiossa saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_2 , R_3 ja R_4 ovat vety ja R_1 ja R'_1 ovat identtisiä, ja siitä, että mahdollisesti annetaan kaavan I mukaisen yhdisteen reagoida dienofiilisen yhdisteen kanssa kaavan V mukaiseksi yhdis- teeksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään lähtöaineena 3,4-diklooributanonia tai kaavan IV mukaista yhdistettä, jossa R_1 , R'_1 ovat metyyli tai etyyli.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään lähtöainetta, jossa R_2 , R_3 ja R_4 ovat vety.

4. Patenttivaatimuksen 1,2 tai 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että annetaan 3,4-diklooributanonin reagoida kaavan II mukaisen yhdis- teen kanssa aluksi noin 0 - noin 50°C:ssa ja myöhemmin kuumentamalla noin 50 - 150°C:ssa.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään noin 20 - 30°C:een alkulämpötilaa.

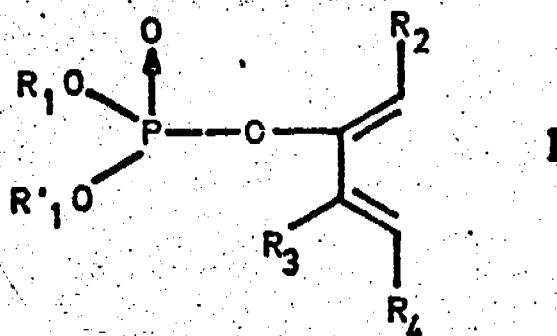
6. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kuumentaminen suoritetaan tislauksena.

7. Jonkin patenttivaatimuksien 4-6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan lisä-liuottimen poissaollessa.

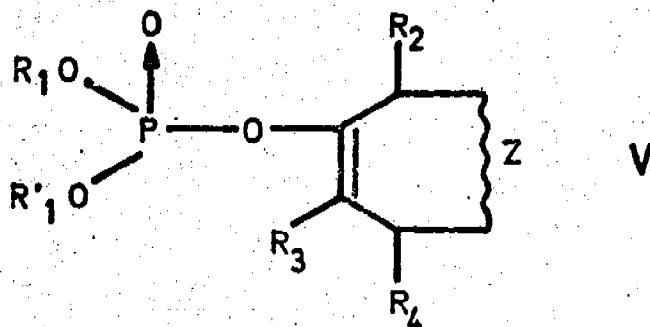
8. Jonkin patenttivaatimuksien 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan III mukaisen yhdisteen enolaatin reagointi kaavan IV mukaisen halogeenifosfaatin kanssa suoritetaan alhaisessa lämpötilassa, edullisesti noin -20 - noin -80°C:ssa, erityisesti noin -65 - -75°C:ssa.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan III mukaisen yhdisteen enolaattina käytetään litium-enolaattia.

10. Tapa valmistaa farmaseuttisia valmisteita, joilla on matolääkemäinen vaikutus, t u n n e t t u siitä, että sekoitetaan dienylyfosfaattia, jolla on yleinen kaava

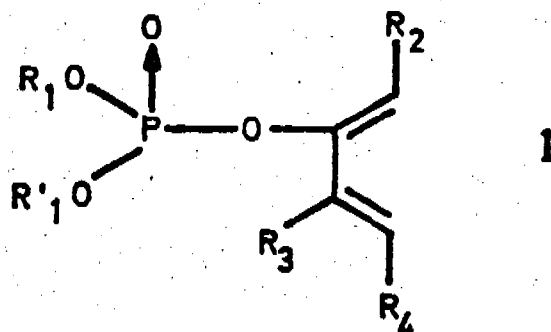


jossa R_1 ja R'_1 ovat alempi alkyyli, aryyli tai bentsyyli ja R_2 , R_3 ja R_4 ovat vety tai alempi alkyyli tai sen 1,4-sykloadduktia, jolla on yleinen kaava

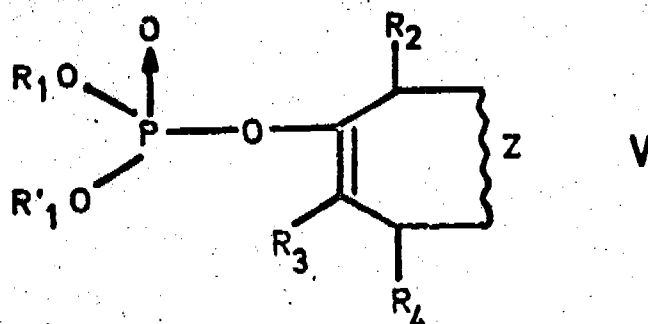


jossa R_1 , R'_1 , R_2 , R_3 ja R_4 merkitsevät samaa kuin edellä ja Z on dieno-
fiilisen yhdisteen tähte, farmaseuttisesti sopivan kantaja-aineen kanssa.

11. Farmaseuttinen valmiste, jolla on matolääkemäinen vaikutus,
tunnetaan siitä, että se sisältää dienyylifosfaattia, jolla on
yleinen kaava

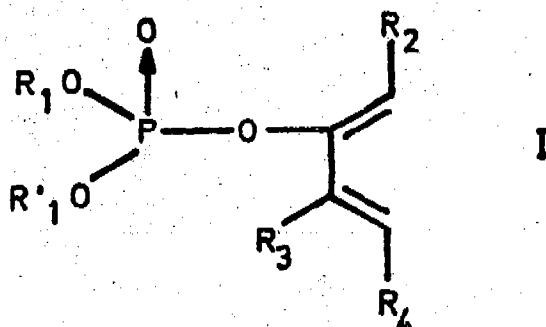


jossa R_1 ja R'_1 ovat alempi alkyyl-, aryyli tai bentsyyli ja R_2 , R_3 ja
 R_4 ovat vety tai alempi alkyyl-, tai sen 1,4-syklo-adduktia, jolla on
yleinen kaava

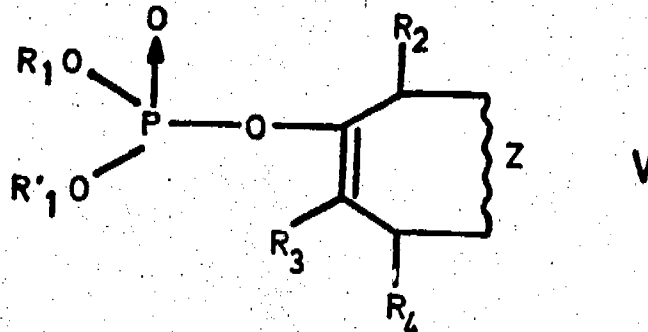


jossa R_1 , R'_1 , R_2 , R_3 ja R_4 merkitsevät samaa kuin edellä ja Z on dieno-
fiilisen yhdisteen tähte, yhdessä farmaseuttisesti sopivan kantaja-aineen
kanssa.

12. Yhdisteet, joilla on yleinen kaava



jossa R_1 ja R'_1 ovat alempi alkyyli, aryyli tai bentsyyli ja R_2 , R_3 ja R_4 ovat vety tai alempi alkyyli, ja näiden 1,4-syklo-adduktit, joilla on yleinen kaava

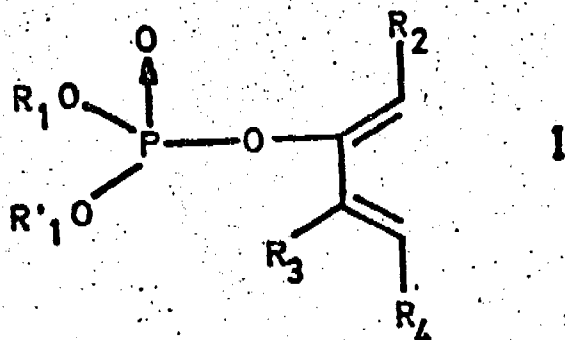


jossa R_1 , R'_1 , R_2 , R_3 ja R_4 merkitsevät samaa kuin edellä ja Z on dienofiilisen yhdisteen tähtde.

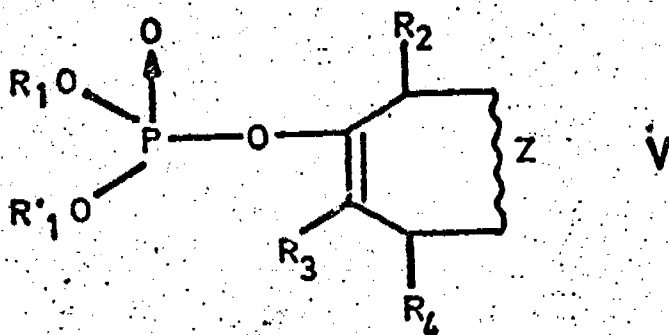
13. Patenttivaatimuksen 12 mukaiset yhdisteet, joissa R_1 ja R'_1 ovat metyyli tai etyyli.
14. Patenttivaatimuksen 12 tai 13 mukaiset yhdisteet, joissa R_2 , R_3 ja R_4 ovat vety.
15. dimetyyli-(1,3-butadien-2-yyli)-fosfaatti
16. dietyyli-(1,3-butadien-2-yyli)-fosfaatti
17. 1,1,2,2-tetrasyan-4-(0,0-dietyylifosforyylioksi)-sykloheks-4-eeni.
18. 4-(0,0-dimetyylifosforyylioksi)-sykloheks-4-eeni-cis-1,2-karbonihappoanhydridi
19. 2-fenyyli-4-(0,0-dietyylifosforyylioksi)-3,6-dihydro-2H-1,2-oksatsiini
20. 1-asetyyli-3-(0,0-dimetyylifosforyylioksi)-sykloheks-3-eeni.
21. 1-asetyyli-4-(0,0-dimetyylifosforyylioksi)-sykloheks-3-eeni.
22. 2-fenyyli-6-(0,0-dietyylifosforyylioksi)-2,3,5,8-tetrahydro-1H-s-triatsolo-[1,2a]-pyridatsiini-1,3-dioni.

Patentkrav:

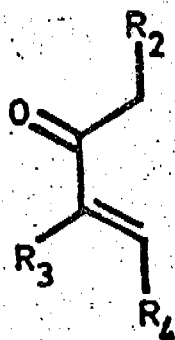
1. Förfarande för framställning av dienylyfosfat med den allmänna formeln



vari R_1 och R'_1 är lägre alkyl, aryl eller bensyl och R_2 , R_3 och R_4 är väte eller lägre alkyl och 1,4-cyklo-addukter härav med den allmänna formeln

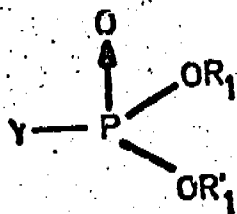


vari R_1 , R'_1 , R_2 , R_3 och R_4 har ovan angivna betydelse och Z är en rest av en dienofil förening, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter enolatet av en förening med den allmänna formeln



III

vari R_2 , R_3 och R_4 har ovan angivna betydelse, med ett halogenfosfat med den allmänna formeln



IV

vari R_1 och R'_1 har ovan angivna betydelse, och Y är klor, brom eller jod, eller att man omsätter 3,4-diklorbutanon med en fosfit med den allmänna formeln



II

vari R_1 har ovan angivna betydelse, varvid man vid den senare reaktionen erhåller en förening med formel I, vari R_2 , R_3 och R_4 är väte och R_1 och R'_1 är identiska, och att man, om så önskas, omsätter en förening med formel I med en dienofil förening till en förening med formel V.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man som utgångsmaterial använder 3,4-diklorbutanon eller en förening med formel IV, vari R_1 och R'_1 är metyl eller etyl.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder ett utgångsmaterial, vari R_2 , R_3 och R_4 är väte.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, 2 eller 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter 3,4-diklorbutanon med en förening med formel II till en början vid ca. 0 - ca. 50°C och senare medelst uppvärmning till ca. 50 - 150°C.

5. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder en begynnelse-temperatur av ca. 20 - ca. 40°C.

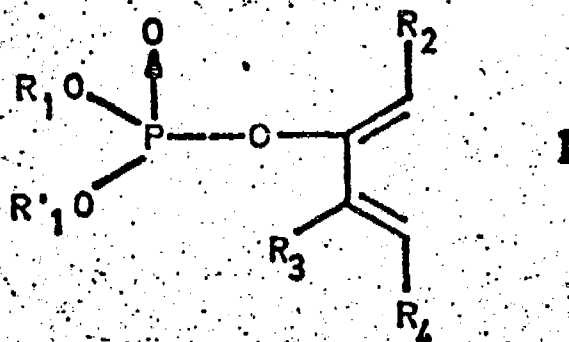
6. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att man utför uppvärmningen som destillation.

7. Förfarande enligt något av patentkraven 4-6, k ä n n e t e c k n a t därav, att man utför reaktionen i frånvaro av ett ytterligare lösningsmedel.

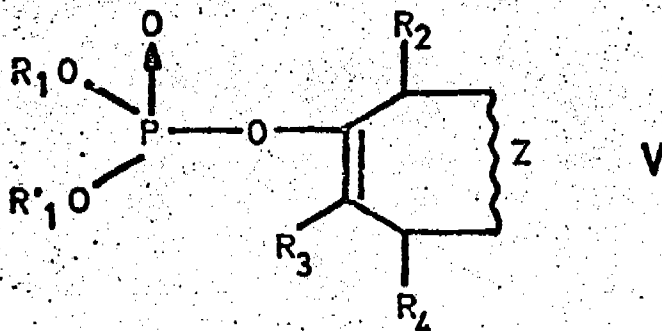
8. Förfarande enligt något av patentkraven 1-3, k ä n n e t e c k n a t därav, att man utför omsättningen av ett enolat av en förening med formel III med ett halogenfosfat med formel IV vid låg temperatur, företrädesvis mellan ca. -20 och ca. -80°C, speciellt mellan ca. -65 och -75°C.

9. Förfarande enligt patentkravet 8, k ä n n e t e c k n a t därav, att man såsom enolatet av en förening med formel III använder litiumenolatet.

10. Förfarande för framställning av farmaceutiska preparat med antelmintisk verkan, k ä n n e t e c k n a t därav, att man blandar ett dienylofosfat med den allmänna formeln

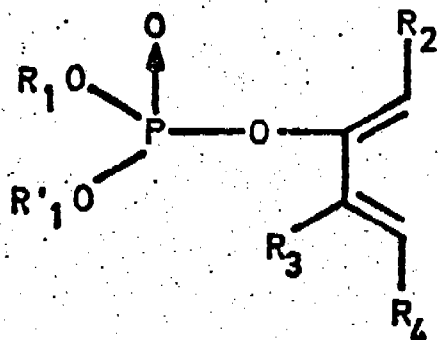


vari R_1 och R'_1 är lägre alkyl, aryl eller bensyl och R_2 , R_3 och R_4 är väte eller lägre alkyl eller en cyklo-addukt härav med den allmänna formeln

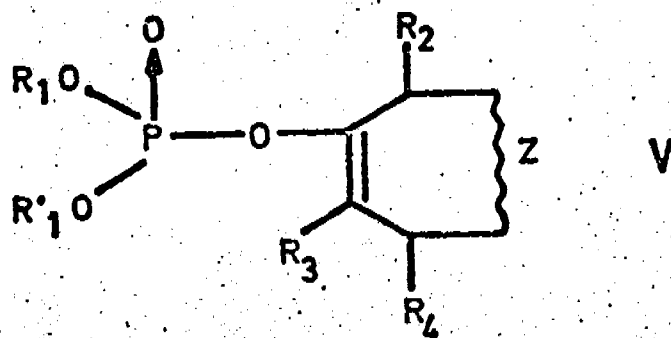


vari R_1 , R'_1 , R_2 , R_3 och R_4 har ovan angivna betydelse och Z är resten av en dienofil förening med ett farmaceutiskt fördragbart bärarmaterial.

11. Farmaceutiskt preparat med antelmintisk verkan, k ä n n e t e c k-
n a t därav, att det innehåller ett dienylofosfat med den allmänna formeln

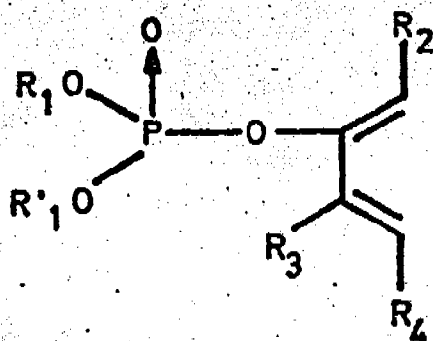


vari R_1 och R'_1 är lägre alkyl, aryl eller bensyl och R_2 , R_3 och R_4 är väte eller lägre alkyl eller en cyklo-addukt härav med den allmänna formeln

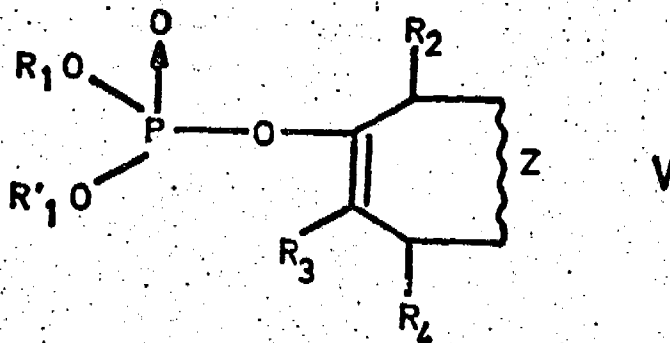


vari R_1 , R'_1 , R_2 , R_3 och R_4 har ovan angivna betydelse och Z är resten av en dienofil förening tillsammans med ett farmaceutiskt fördragbart bärarmaterial.

12. Föreningar med den allmänna formeln



vari R_1 och R'_1 är lägre alkyl, aryl eller bensyl och R_2 , R_3 och R_4 är väte eller lägre alkyl och 1,4-cyklo-addukter härav med den allmänna formeln



vari R_1 , R'_1 , R_2 , R_3 och R_4 har ovan angivna betydelse och Z är en rest av en dienofil förening.

13. Föreningar enligt patentkravet 12, vari R_1 och R'_1 är metyl eller etyl.

14. Föreningar enligt patentkravet 12 eller 13, vari R_2 , R_3 och R_4 är väte.

15. Dimetyl-(1,3-butadien-2-yl)-fosfat.
16. Dietyl-(1,3-butadien-2-yl)-fosfat.
17. 1,1,2,2-tetracyan-4-(0,0-etylfosforyloxi)-cyklohex-4-en.
18. 4-(0,0-dimetylfosforyloxi)-cyklohex-4-en-bis-1,2-karbonsyraanhydrid.
19. 2-fenyl-4-(0,0-dietylfosforyloxi)-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin.
20. 1-acetyl-3-(0,0-dimetylfosforyloxi)-cyklohex-3-en.
21. 1-acetyl-4-(0,0-dimetylfosforyloxi)-cyklohex-3-en.
22. 2-fenyl-6-(0,0-dietylfosforyloxi)-2,3,5,8-tetrahydro-1H-s-triazolo-[1,2a]-pyridazin-1,3-dion.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patent-ansökningar: _____

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patenskrifter:

Suomi - Finland _____

Iso-Britannia - Storbritannien (GB) 1191 577 (C 07 f 9/08)

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige (SE) 341 333 (C 07 f 9/08)

Saksa - BRD - Tyskland _____

Sveitsi - Schweiz (CH) 415 678 ; 514 626 (C 07 f 9/06)

Tanska - Danmark _____

USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastauksesi kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P

1981-04-15

Vilho Haala
Allekirjoitus