

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

O P I S P A T E N T O W Y 101294

**Patent dodatkowy
do patentu _____**

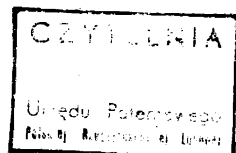
Zgłoszono: 05.06.73 (P. 163114)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.06.74

Opis patentowy opublikowano: 31.03.1979

Int. Cl.³ C07F 9/24



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Rohm and Haas Company,
Filadelfia (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych związków fosfonoureidowych albo fosfonotioureidowych

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych związków fosfonoureidowych albo fosfonotioureidowych o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza rodnik fenylenowy, benzofenylenowy lub naftofenylenowy, ewentualnie podstawiony chlorowcem, T oznacza grupę ureidową lub tioureidową, R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają rodniki alkilowe o 1–6 atomach węgla, a Z oznacza grupę o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza atom tlenu lub siarki i R_5 oznacza grupę sulfonylową, ewentualnie podstawioną rodnikiem fenylo-
wym, toluilowym, chlorowcofenylo-
wym, alkilowym, o 1–6 atomach węgla lub 1,2-cyklopentylofenylo-
wym, albo R_5 oznacza grupę alkanoilową o 2–6 atomach węgla lub grupę benzoilową, ewentualnie podstawioną rodnikiem metylo-
wym, grupą nitrową lub trójklorometylową.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku działają równocześnie przeciwko tasiemcom, przywrom i obleńcom i mogą być stosowane jako substancje czynne środków do zwalczania robaków.

Szczególnie korzystne właściwości mają związki o wzorze 1, w którym grupa fosfonoureidowa lub fosfonotioureidowa i grupa Z są przy sąsiadujących ze sobą atomach węgla pierścienia aromatycznego, to znaczy w pozycji orto, R_1 i R_2 są jednakowe i oznaczają niższe rodniki alkilowe, zwłaszcza rodniki metylowe, etylowe, izopropylowe lub n-butyłowe, A i T mają wyżej podane znaczenie, przy czym A korzystnie oznacza rodnik o-fenylenowy lub o-benzofenylenowy, a Z oznacza grupę o wzorze 2 w którym R_5 oznacza grupę acetylową, propionylową, benzoilową, toluilową, naftoilową, heptanokarbonylową, oleilową, metylosulfonylową, oktadecylosulfonylową, benzenosulfonylową lub p-oktylobenzenosulfonylową.

Związki o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, zgodnie z wynalazkiem wytwarza się w ten sposób, że arylenodwuaminę o ogólnym wzorze 3, w którym A ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z równomolową ilością fosfonoizocyjanianu lub fosfonoizotocyjanianu o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 , R_2 i X mają wyżej podane znaczenie i otrzymany produkt poddaje się reakcji w stosunku równomolowym z acyloizocyjanianem lub acyloizotocyjanianem o wzorze 5, w którym X i R_5 mają wyżej podane znaczenie.

Reakcje zachodzące w obu etapach procesu prowadzonego sposobem według wynalazku są reakcjami egzotermicznymi. Prowadzi się je w środowisku nieprotonowego rozpuszczalnika, takiego jak np. benzen, acetonitryl, a zwłaszcza 1,2-dwumetoksyetan, w temperaturze pokojowej lub niższej, stosując w razie potrzeby chłodzenie lodem. Produkty wyosobnia się znanymi sposobami, np. przez odsączenie.

Fosfonoizotiocyaniany o wzorze 4, stosowane jako produkty wyjściowe, wytwarza się w ten sposób, że ester dwualkilowy lub dwuarylowy chlorku kwasu fosforowego poddaje się reakcji z tiocyanianem potasowym w acetonie, toluenie lub 1,2-dwumetoksyetan.

Fosfonoizocyaniany o wzorze 4 można wytwarzać przez reakcję estru dwualkilowego lub dwuarylowego chlorku kwasu fosforowego z amoniakiem i następnie reakcję otrzymanego amidu z chlorkiem oksalilu.

Arylo- lub alkilosulfonyloizotiocyaniany o wzorze 5 wytwarza się przez kondensację podstawionego sulfonamidu z dwusiarczkiem węgla w obecności wodorotlenku potasowego, w środowisku dwumetyloformamidu, a następnie reakcję otrzymanego sulfonyloiminodwutiowęglanu dwupotasowego z chlorkiem tionylu lub fosgenem w środowisku toluenu.

Arylosulfonyloizocyaniany o wzorze 5 otrzymuje się przez reakcję arylosulfonamidu z chlorkiem oksalilu w chlorobenzenie w temperaturze podwyższonej.

Alkilosulfonyloizocyaniany o wzorze 5 można wytwarzać sposobem podanym w opisie patentowym St.Zj.Am. nr 3 185 677.

Alkanoilo- albo aroiloizotiocyaniany o wzorze 5 wytwarza się przez reakcję chlorku kwasowego tiocyanianem ołowiu w środowisku acetonu, a alkanoilo- albo aroiloizocyaniany otrzymuje się przez reakcję odpowiednich amidów z chlorkiem oksalilu w dwuchloroetanie, w podwyższonej temperaturze.

Jak wyżej wspomniano, związki wytwarzane sposobem według wynalazku działają robakobójczo i mogą być stosowane jako substancja czynna środków stosowanych do zwalczania i zapobiegania robaczycy u ludzi i zwierząt. Badania wykazały, że aktywność i zakres działania tych związków są lepsze niż wielu znanych środków robakobójczych, a przy tym związki te można stosować razem z innymi, znanymi związkami robakobójczymi, co umożliwia dalsze zwiększanie ich zakresu działania.

Przy równoczesnym zwalczaniu robaków z rodzaju obłątów i tasiemców, związki o wzorze 1 korzystnie stosuje się w ilości 12–100 mg/kg, a przy zwalczaniu samych tylko tasiemców wystarcza dawka 3–50 mg/kg. Związki te stosuje się korzystnie w postaci preparatów do podawania doustnego np. tabletek lub tabletek do żucia. Preparaty te wytwarza się znanymi sposobami. Na przykład, w celu otrzymania preparatu w postaci tabletek miesza się 220 mg związku o wzorze 1, 53,23 mg laktozy, 2,24 mg żelu glinokrzemianu magnezowego, 13,13 mg skrobi, 0,65 mg stearynianu wapniowego i 35,75 mg mikrokrystalicznej celulozy. Mieszaninę tę o konsystencji pasty tabletkuje się, wytwarzając tabletki gładkie lub rowkowane o odpowiedniej twardości. Na około 9 kg masy ciała zwierzęcia stosuje się jedną taką tabletkę.

Preparat w postaci tabletek do żucia wytwarza się korzystnie mieszając 110 mg związku o wzorze 1, 1027 mg mączki rybiej, 1027 mg suchej, sproszkowanej wątroby bydlęcej, 97 mg mąki sojowej i 239 mg cukru trzcinowego.

Sposób według wynalazku zilustrowano w następujących przykładach.

Przykład I. A. Synteza jedno(dwualkilofosono)-tioureidów. Do roztworu 1 mola o-fenylendwuaminy w 300 ml bezwodnego 1,2-dwumetoksyetanu chłodzonego lodem wkrapla się 1 mol alkilofosfonoizotiocyanianu i otrzymaną zawiesinę miesza w ciągu 24 godzin, a następnie odsąca czysty produkt o wzorze 10.

Wyniki 2 prób podano w tablicy 1.

Wyniki analizy elementarnej produktów.

Obliczono

a/ 43,6% C, 5,99% H, 13,85% N,

b/ 47,11% C, 6,70% H, 12,78% N,

Znaleziono

43,10% C, 6,12% H, 13,71% N

47,25% C, 6,45% H, 12,78% N

B. Synteza pochodnych 1-(3-dwualkilofosfonotioureido)-2-(3-alkilo- lub arylosulfonyloureido)-benzenu. Do zawiesiny odpowiedniego jedno(dwualkilofosono)-tioureidu otrzymanego sposobem podanym w ustępie A, próba a, oznaczonego dalej symbolem DAPT, w środowisku 1,2-dwumetoksyetanu wkrapla się szybko arylosulfonyloizocyanian, oznaczany dalej symbolem AIC. Następuje słabo egzotermiczna reakcja, której parametry podano w tablicy 2a, przy czym o ile nie zaznaczono inaczej, mieszaninę utrzymuje się w temperaturze pokojowej. Po odsączeniu osadu otrzymuje się produkt o wzorze 11, w którym R i R' mają znaczenie podane w tablicy 2.

Przykład II. Synteza pochodnych 1-(3-dwualkilofosfonotioureido)-2-(3-alkanoilo- albo aroiloureido)-benzenu. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, produkt otrzymany w sposób opisany w przykładzie I, próba a), oznaczany dalej symbolem DAPT, poddaje się reakcji z aroiloizocyanianem (AIC), otrzymując produkt w wzorze 13, w którym R ma znaczenie w tablicy 3, zaś w tablicy 3a podano parametry reakcji.

Przykład III. Synteza pochodnych 1-(3-dwualkilofosfonoureido)-2-(3-alkanoilo- lub aroilo- lub alkilo-sulfonylo albo arylosulfonyloureido- lub tioureido)-benzenu. Do zawiesiny jedno(dwualkilofosfono)-ureidu (DAPU), otrzymanego w sposób opisany w przykładzie I, próba a/, w środowisku 1,2-dwumetoksyetanu dodaje się odpowiedni związek o wzorze 5 (AIC) i otrzymany roztwór, przechodzący stopniowo w zawiesinę, miesza się i następnie odsącza. Wyniki podano w tablicy 4, a warunki reakcji w tablicy 4a. Widmo każdego z otrzymanych produktów o wzorze 14 wykazuje charakterystyczne dla grupy karbonylowej z fosfonomocznika pasmo przy długości fali 5,9–6 mikronów.

1/ Zawiesinę pozostawiono do odstania w temperaturze pokojowej w ciągu nocy i następnie dopiero odsączono produkt.

Przykład IV. Synteza pochodnych 1-(3-dwualkilofosfonotioureido)-2-(3-alkilosulfonylo- tioureido)-benzenu. Do drobnej zawiesiny 0,2 mola odpowiedniego jedno(dwualkilofosfono)-tioureidu w 400 ml bezwodnego 1,2-dwumetoksyetanu wkrapla się w pokojowej temperaturze 0,3 mola odpowiedniego arylo- albo alkilosulfonyloizotiocyanianu i miesza w temperaturze nie wyższej niż 35°C, po czym odsącza czysty produkt o wzorze 16, w którym podstawniki mają znaczenie podane w tablicy 5.

Przykład V. Synteza pochodnych 1-(3-dwualkilofosfonotiureidów)-2-(3-alkanoilo- lub aroilotiureido)-benzenu. Do drobnej zawiesiny odpowiedniego jedno(dwualkilofosfono)-tioureidu (DAPT) w bezwodnym 1,2-dwumetoksyetanie wkrapla się w pokojowej temperaturze odpowiedni acylo- lub aroiloizotiocyanian (AITS), przy czym roztwór samorzutnie ogrzewa się nieco, po czym wytrąca się osad. Reakcję prowadzi się w pokojowej temperaturze i odsącza produkt o wzorze 17, w którym podstawniki mają znaczenie podane w tablicy 6. W tablicy 6a podano parametry procesu.

W przykładach I–VI opisano wytwarzanie związków o wzorze 1, będących pochodnymi o-fenilenodwuaminy, ale w analogiczny sposób można stosować i inne aromatyczne aminy, np. takie jak 1,2-dwuaminonafalen, 3,4-dwuaminonafalen, 1,2- albo 2,3-dwuaminoantracen, 1,2- lub 2,3- lub 9,10-dwuaminofenantren.

Na przykład, postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, próba b), lecz stosując zamiast o-fenilenodwuaminy równoważną ilość 2,3-dwuaminonafalenu, otrzymuje się pochodną 2,3-naftalenową, odpowiadającą pochodnej 1,2-fenylenowej z przykładu Ib, topniejącą w temperaturze 175–178°C. Wzór sumaryczny tego związku jest $C_{23}H_{27}N_4O_6PS_2$ i według obliczeń związek ten zawiera 50,17% C, 4,94% H, i 10,18% N, podczas gdy analiza produktu wykazuje zawartość 50,61% C, 5,03% H i 10,3% N. Produkt ten ma właściwości przeciwrakowe podobne do właściwości związku z przykładu I, próba b).

Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, próba a), lecz stosując zamiast o-fenilenodwuaminy równoważną ilość 2,3-dwuaminonafalenu otrzymuje się pochodną 2,3-naftalenową, odpowiadającą pochodnej 1,2-fenylenowej z przykładu I a, o temperaturze topnienia 148–151°C. Sumaryczny wzór tego związku $C_{15}H_{20}N_3O_3PS$ i według obliczeń związek ten zawiera 50,98% C, 5,71% H i 11,89% N, podczas gdy analiza produktu wykazuje zawartość 50,79% C, 5,78% H i 11,79% N. Aktywność tego związku przeciwko rakom jest mniejsza od aktywności związku z przykładu I a.

W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, próba a, lecz stosując zamiast o-fenilenodwuaminy równoważną ilość 9,10-dwuaminofenantrenu, otrzymuje się związek o sumarycznym wzorze $C_{19}H_{22}N_3O_3PS$, topniejący w temperaturze 175–177°C. Według obliczeń związek ten zawiera 56,56% C, 5,50% H, 10,42% N i 7,68% P, zaś analiza produktu wykazuje zawartość 56,55% C, 5,41% H, 10,13% N i 7,40% P. Aktywność przeciwrakowa tego produktu w działaniu profilaktycznym jest nieco mniejsza niż analogicznego związku z przykładu I a.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych związków fosfonoureidowych albo fosfnotioureidowych o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza rodnik fenylenowy, benzofenylenowy lub naftofenylenowy, T oznacza grupę ureidową lub tioureidową, R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają rodniki alkilowe o 1–6 atomach węgla, a Z oznacza grupę o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza atom tlenu lub siarki i R_3 oznacza grupę sulfonylową, ewentualnie podstawioną rodnikiem fenylowym, toliowym, chlorowcofenylowym, alkilowym o 1–6 atomach węgla lub 1,2-cyklopentylfenylowym, grupę alkanoilową o 2–6 atomach węgla lub grupę benzoilową, ewentualnie podstawioną rodnikiem metylowym, grupą nitrową lub trójchlorometylową, z n a m i e n n y t y m, że arylenodwuaminę o ogólnym wzorze 3, w którym A ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z równomolową ilością fosfonoizotiocyanianu albo fosfonoizocyjanianu o ogólnym wzorze 4, w którym X, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a następnie otrzymany produkt poddaje się reakcji w stosunku równomolowym z acyloizocyjanianem lub acyloizotiocyanianem o ogólnym wzorze 5, w którym X i R_3 mają wyżej podane znaczenie.

T a b l i c a 1

Podstawnik R w produkcie o wzorze 10	Wydajność procesu	Temperatura topnienia produktu
a) CH_3CH_2-	68%	135–138°C (rozkład)
b) $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	59%	116–117,5°C

T a b l i c a 2

Numer próby	Podstawniki w produkcie o wzorze 11		Wydajność procesu	Temperatura topnienia produktu
	R	R'		
a	fenyl	H	100%	174–175°C (rozkład)
b	wzór 6	H	77%	162–164°C (rozkład)
b'	wzór 6	H	94%	168–169°C (rozkład)
c	wzór 6	Cl	18,7%	96–106°C (rozkład)
d	wzór 12	H	86,5%	162–165°C (rozkład)
e	wzór 7	H	56%	167–169°C (rozkład)

T a b l i c a 2a

Numer próby	Liczba moli		Ilość i rodzaj rozpuszczalnika	Czas trwania reakcji (godziny)	Inne warunki procesu
	DAPT	AIC			
a	0,0123	0,0123	15 ml 1,2-dwu- metoksyetan	24	Pod koniec reakcji ogrzewano do temperatury 50°C w ciągu 2 minut. Wytrącił się osad. Reakcję prowadzi się w temperaturze wrzenia mieszaniny.
b	0,00595	0,00595	60 ml benzen	2 $\frac{1}{2}$	
b'	1,0	1,0	150 ml 1,2-dwu- metoksyetan	1	
c	0,01	0,01	15 ml 1,2-dwu metoksyetan		Do wytrącenia osadu użyto wody.
d	0,02	0,02	15 ml 1,2-dwu- metoksyetan	$\frac{1}{4}$	
e	0,0092	0,0092	15 ml 1,2-dwu- metoksyetan	24	

Tablica 3

Numer próby	Podstawnik R w produkcie o wzorze 13	Wydajność procesu	Temperatura topnienia produktu
a	wzór 6	97%	W temperaturze 177°C produkt ulega przemianę w substancję, która w temperaturze 235–240°C tworzy ciecz o barwie żółtej
b	wzór 9	91%	240°C (rozkład)

Tablica 3a

Numer próby	Liczba moli DAPT AIC		Ilość i rodzaj rozpuszczalnika	Czas trwania reakcji (minuty)	Inne warunki procesu
a	0,01	0,01	10 ml 1,2-dwumetoksyetan	10	Produkt tworzy się natychmiast.
b	0,01	0,01	100 ml acetonitryl	30	Reagenty dodano do rozpuszczalnika równocześnie i niezwłocznie powstaje zawiesina produktu.

Tablica 4

Numer próby	Podstawniki we wzorze 14 R X		Wydajność procesu	Temperatura topnienia produktu
a	CH ₃ SO ₂ –	S	78%	169–171°C (rozkład)
b	CH ₃ CH ₂ SO ₂ –	S	71%	169–170°C (rozkład)
c	wzór 15	O	86%	136–140°C (rozkład)
d	CH ₃ C(O)–	S	59%	183–184°C (rozkład)
e	CH ₃ CH ₂ C(O)–	S	37%	183,5–185°C (rozkład)

Tablica 4a

Numer próby	Liczba moli DAPU	AIC	Liczba ml 1,2-dwumetoksyetanu	Czas trwania reakcji (godziny)
a	0,01	0,03	20	$\frac{1}{2}$
b	0,01	0,02	20	$\frac{1}{2}$
c	0,00523	0,00523	10 ¹ /	$\frac{1}{2}$
d	0,01	0,025	20	$\frac{1}{2}$
e	0,01	0,03	20	18

Tablica 5

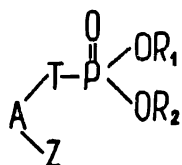
Numer próby	Podstawniki we wzorze 16			Wydajność procesu	Czas trwania reakcji (godziny)
	R	R*	R'		
a	CH ₃ —	CH ₃ CH ₂ —	H	97%	162–163°C (rozkład)
b	CH ₃ CH ₂ —	CH ₃ CH ₂ —	H	27%	148–151°C (rozkład)
c	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH—	H	72%	165–165,5°C (rozkład)
d	CH ₃	CH ₃ CH ₂ —	Cl	84%	168°C (rozkład)

Tablica 6

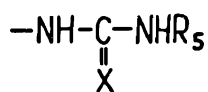
Numer próby	Podstawniki we wzorze 17		Wydajność Procesu	Temperatura topnienia produktu
	R	R*		
a	CH ₃ —	CH ₃ CH ₂ —	74%	157,5–159°C
b	CH ₃ CH ₂ —	CH ₃ CH ₂ —	84%	155–156,5°C
c	CH ₃ —	ClCH ₂ CH ₂ —	91%	162–164°C (rozkład)
d	ClCH ₂ —	CH ₃ CH ₂ —	17,8%	129–130°C (rozkład)
e	fenyl	CH ₃ CH ₂ —	81%	175–176°C (rozkład)
f	wzór 6	CH ₃ CH ₂ —	77%	160–162,5°C (rozkład)
g	wzór 8	CH ₃ CH ₂ —	31%	130,5–132,5°C (rozkład)

Tablica 6a

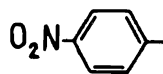
Numer próby	Liczba moli		Ilość użytego 1,2-dwumetoksyetanu	Czas trwania (godziny)
	DAPT	AIC		
a	0,01	0,03	30	$\frac{1}{2}$
b	0,02	0,04	30	$\frac{1}{4}$
c	0,01	0,03	20	3
d	0,02	0,02	25	24
e	0,02	0,04	20	25
f	0,01	0,01	10	$\frac{1}{2}$
g	0,01	0,01	10	5



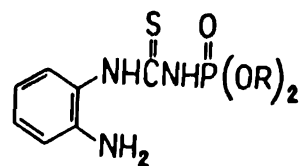
Wzór 1



Wzór 2



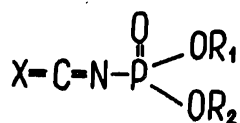
Wzór 9



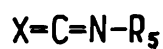
Wzór 10



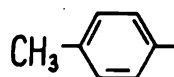
Wzór 3



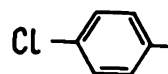
Wzór 4



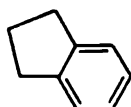
Wzór 5



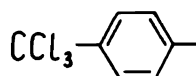
Wzór 6



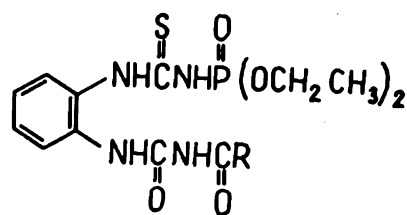
Wzór 12



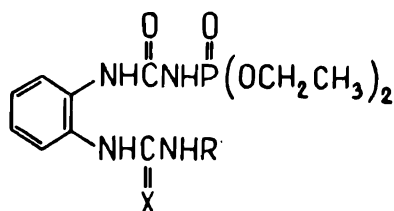
Wzór 7



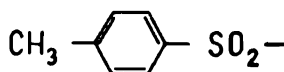
Wzór 8



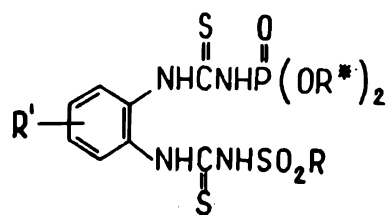
Wzór 13



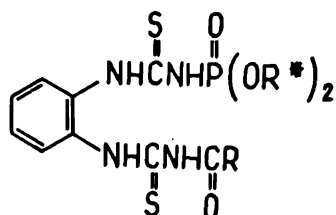
Wzór 14



Wzór 15



Wzór 16



Wzór 17