

(19)



(10) **LT 3713 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patento numeris: **3713**

(51) Int. Cl.⁵: **C07F 9/02**
C07F 9/16

(21) Paraiškos numeris: **IP1925**

(22) Paraiškos padavimo data: **1994 05 06**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 01 31**

(45) Patento paskelbimo data: **1996 02 26**

(31, 32, 33) Prioritetas: **065963, 1993 05 06, US**

(72) Išradėjas:

Garry E. Kiefer, US

(73) Patento savininkas:

**THE DOW CHEMICAL COMPANY, 2030 Dow Center, Abbott Road,
Midland Michigan 48640, US**

(74) Patentinis patikėtinis:

Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Azamakrociklinių arba aciklinių aminofosfonato esterio darinių gavimo būdas

(57) Referatas:

Aprašytas naujas azamakrociklinių arba aciklinių aminofosfonato esterio darinių gavimo būdas. Šis būdas apima atitinkamo azamakrociklinio arba aciklinio pirminio arba antrinio amino reakciją su trialkilfosfitu ir paraformaldehidu.

Šis išradimas skirtas azamakrociklinių arba aciklinių aminofosfonato esterio darinių naujam gavimo būdui. Šiuo būdu gaunami ligandai, kurie yra naudingi kaip diagnostinės arba terapinės medžiagos.

Makrocikliniais aminofosfato esteriais domimasi kaip diagnostinėmis ir terapinėmis medžiagomis. Šio tipo chelatus sudarančių medžiagų bendrojoje sintezės metodologijoje naudojama amino sąveika su fosforo rūgštimi, formaldehidu ir chloro vandenilio rūgštimi, susidarant aminofosfoninei rūgščiai, pvz., 1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1,4,7,10-tetrametilenfosfoninei rūgščiai (DOTMP). Kitu būdu, metilenfosfonato grupuotė gali būti įvedama ankstesnėje metodikoje fosforo rūgštį pakeičiant di- arba trialkilfosfitu, kur susidaro atitinkamas dialkilfosfonato esteris. Bazinėse sąlygose šiuos esterius galima hidrolizuoti ir gauti monoalkilfosfonato pusiau esterius. Be to, šie pilni esteriai gali būti hidrolizuojami rūgštinėse sąlygose ir gaunamos fosfoninės rūgštys, pvz. DOTMP (žr. publikuotą paraišką WO 91/07911). Bendrieji aminofosfonatų sintezės metodai, naudojant arba di-, arba tri-alkilfosfitus, yra aprašyti literatūroje kaip įvairių linijinės grandinės aminų reakcijos, naudojant standartines metodikas.

Šis išradimas yra skirtas azamakrociklinių arba aciklinių aminofosfonato esterio, kuriame yra bent vienas antrinis arba

pirminis azoto atomas, prie kurio, kaip pakaitas, yra bent viena liekana, kurios formulė



kurioje:

R yra H arba C_1 - C_5 -alkilas, su sąlyga, kad kiekvienas R yra ta pati grupė;

R^1 yra C_1 - C_3 -alkilas, H, Na arba K, su sąlyga, kad kiekvienas R ir R^1 yra ta pati grupė, kai yra C_1 - C_5 -alkilas; darinių gavimo būdai, kuris apima atitinkamo nepakeisto amino junginio reakciją su trialkilfosfitu ir paraformaldehidu, susidarant dariniams, kurių formulė (I), kurioje ir R ir R^1 yra C_1 - C_5 -alkilas; ir

(a) jeigu reikia, po to vykdoma bazinė hidrolizė vandeningoje terpėje, susidarant (I) formulės dariniams, kuriuose R yra C_1 - C_5 -alkilas, o R^1 yra H, Na, K; ir/arba

(b) jeigu reikia, po to vykdoma rūgštinė hidrolizė, susidarant (I) formulės dariniams, kuriuose visi R ir R^1 yra H.

Kai aukščiau minėtos (I) formulės liganduose yra:

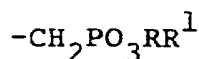
(i) visi R ir R^1 lygūs H, ligandai priskiriami fosfoninėms rūgštims;

(ii) visi R lygūs H ir visi R^1 lygūs C_1 - C_5 -alkilas, ligandai priskiriami fosfonato pusiau esteriams; ir

(iii) visi R ir R^1 lygūs C_1 - C_5 -alkilas, ligandai priskiriami fosfonato esteriams.

Kai kuriose iš mūsų eksponuotų paraiškų ir patentų mes aptarėme šių azamakrociklinių arba aciklinių aminofosfonato esterio darinių, kurių formulė (I), kaip diagnostinių medžiagų, panaudojimą. Ypatingai pusiau esteriai yra naudingi kaip audinio specifinės magnetinio rezonanso atvaizdo (NMI) kontrastinės medžiagos, kai jie sudaro chelatus su gadoliniu. Keletas azamakrociklinių arba aciklinių aminofosfoninių rūgščių, pvz. DOTMP arba EDTMP, sudariusių chelatus su samariu-153, yra taikomas kaip skausmą mažinančios medžiagos vėžiu sergantiems pacientams, esant kalcifikuotiems augliams.

(I) formulės junginiai, kurie yra azamakrocikliniai arba acikliniai aminofosfonato esterio dariniai ir kuriuose yra bent vienas antrinis arba pirminis azoto atomas, prie kurio yra bent viena liekana, kurios formulė



(I),

kurioje:

R yra H arba $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkilas; su sąlyga, kad kiekvienas R yra ta pati grupė;

R^1 yra $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkilas, H, Na arba K; su sąlyga, kad kiekvienas R ir R^1 yra ta pati grupė, kai $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkilas, apima žinomus ligandus ir taip pat ligandus, apibrėžtus mūsų eksponuotose paraiškose.

Ligandai, naudojami kaip pradinės medžiagos (I) formulės junginiams gauti, yra žinomi šioje srityje. Kai kurie iš tokių aciklinio amino ligandų yra

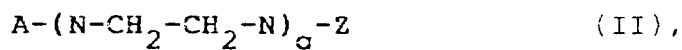
etilendiaminas (EDA);

dietilentriaminas (DTA);

trietilentetraminas (TTA); ir daugybė žinomų tiesios arba šakotos grandinės pirminių arba antrinių aminių.

Kai kurių azamakrociklinių aminių ligandų pavyzdžiais yra 1,4,7,10-tetraazaciklododekanas (ciklenas); ir kiti žinomi antriniai azamakrocikliniai aminai.

Azamakrocikliniai arba acikliniai aminofosfonato dariniai, turintys (I) formulės liekaną, turi turėti bent vieną antrinį arba pirminį azotą, prie kurio yra pakaitas, kurio formulė (I). Pageidautina, kad esančių azoto atomų, kurie gali būti pakeisti (I) formulės liekana, skaičius būtų nuo 2 iki 10, geriausia nuo 2 iki 6. Paprastai azoto atomai yra atskirti vienas nuo kito mažiausiai dviem anglies atomais. Taigi šie dariniai gali būti atvaizduoti formule



kurioje:

q yra sveikas skaičius nuo 1 iki 5 imtinai;

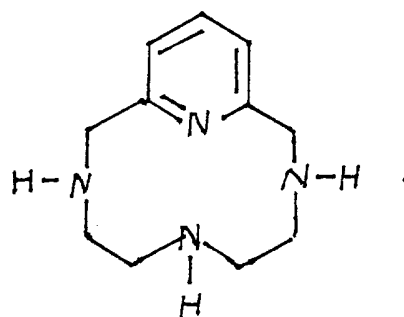
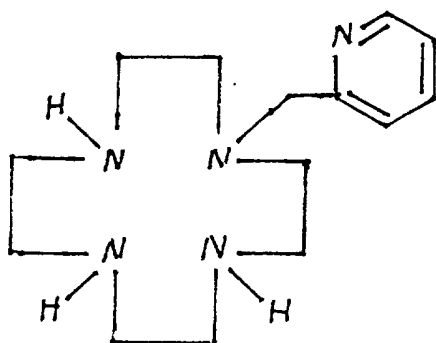
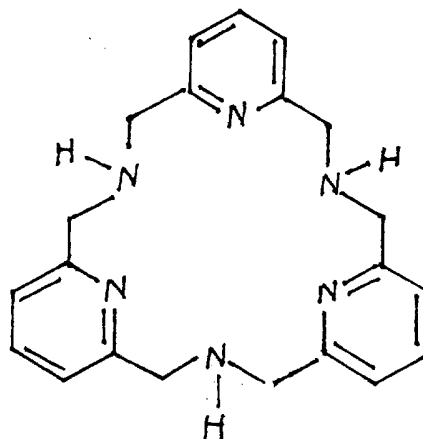
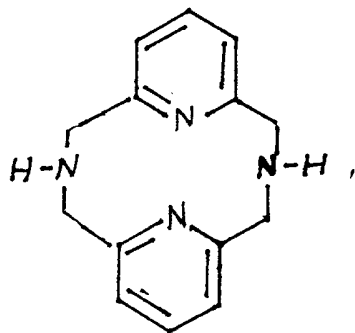
A gali būti 0, 1 arba 2 (I) formulės liekanos arba vandenilis;

Z gali būti 0, 1 arba 2 (I) formulės liekanos arba vandenilis;

su sąlyga, kad yra bent viena iš A arba Z (I) formulės liekana; ir

A ir Z gali būti sujungti ir sudaryti ciklinį junginį.

Tinkamų azamakrociklinių aminių ligandų, kurie yra aptarti mūsų eksponuotose paraiškose, pavyzdžiai atvaizduoti šiomis formulėmis:



Terminai, naudoti (I) formulės aprašymui ir toliau šiame išradime yra apibrėžiami taip: " C_1 - C_5 -alkilas" apima tiesios ir šakotos grandinės alkilo grupes. "Trialkilfosfitas" apima bet kokį alkilą, kuris gautame (I) formulės produkte duoda pageidautiną tirpumą vandenyje, o po to vyksta hidrolizė, pavyzdžiui, tri(C_1 - C_{10} -alkil)fosfitas, geriausia tri(C_1 - C_4 -alkil)fosfitas, apimantis ir tiesios, ir šakotos grandinės alkilo grupes.

Kai gaminami (I) formulės azamakrocikliniai ligandai, kurie yra pilni esteriai (ir R, ir R^1 yra vienodi C_1 - C_5 -alkilai), slėgis nėra svarbus, taigi reakcija vykdoma atmosferos slėgyje. Kadangi reakcija yra egzoterminė, temperatūra yra kontroliuojama ir turi būti palaikoma žemiau 40°C per pirmąją valandą; po

LT 3713 B

pirmosios valandos temperatūrą galima padidinti, kad pilnai įvyktų reakcija, bet ji neturi viršyti apie 90 °C. Reakcijos pH nėra svarbus, ir reakcija atliekama nevandeninėje terpėje. Reakcija vykdoma nevandeniniame skystyje, tokiame kaip trialkilfosfito reagente arba tirpiklyje. Geriausia naudoti tirpiklį; tokių tirpiklių pavyzdžiais yra: aprotoniniai poliniai tirpikliai, tokie kaip tetrahidrofuranas (THF), dioksanas, acetonitrilas ir kiti panašūs inertiniai nevandeniniai tirpikliai; alkoholiai, kurių alkilo dalis yra ta pati, kaip ir gaunamas R, tokie kaip metanolis, etanolis ir propanolis. Tinkamiausias tirpiklis yra THF. Reagentų sudėjimo eilė ir pradinė medžiaga - azamakrociklinis ar aciklinis aminofosfonatas - nėra svarbūs.

Kai gaminami (I) formulės acikliniai ligandai, kurie yra pilni esteriai (ir R, ir R¹ yra vienoji C₁-C₅-alkilai), reakcija yra daug labiau egzoterminė. Labai svarbu, kad reakcija būtų vykdoma žemiau 40 °C pirmąją reakcijos valandą. Efektyvūs temperatūros kontroliavimo būdai yra žinomi; jie yra ledo vonios panaudojimas, praskiedimas tirpikliais arba eilė ir/arba reagentų pridėjimo greitis. Pavyzdžiui, vienas iš būdų yra trialkilfosfito ir paraformaldehido sumaišymas, pradinio mišinio atšaldymas, o po to kontroliuojamas aciklinio amino pridėjimas, palaikant temperatūrą ledo vonios pagalba.

Visi (I) formulės ligandai, kurie yra gaunami kaip pusiau esteriai (R = C₁-C₅-alkilas, o R¹ = H, Na arba K), panaudojant bazinę hidrolizę vandenyje, yra gaminami iš susidariusių atitinkamų pilnų esterių. Tinkamų bazių pavyzdžiais yra šarminių metalų hidroksidai, pvz., natrio arba kalio hidroksidas. Naudojamos bazės kiekis yra nuo apytikriai 1-10 ekvivalentų antrinio amino, arba 2-20 ekvivalentų pirminio amino ekvivalentui. Kai R arba R¹ grupės alkilo grandinės ilgis yra propilas arba aukštesni alkilai, kartu su vandeniu naudojamas ir papildomas tirpiklis. Tinkamų papildomų tirpiklių pavyzdžiais yra organiniai besimaišantys su vandeniu tirpikliai, tokie kaip 1,4-dioksanas, THF ir acetonas.

(I) formulės ligandų pilnos rūgštys gali būti gautos iš atitinkamų pusiau esterių arba pilnų esterių, panaudojant žinomas rūgštinės hidrolizės sąlygas (žr. publikuotą paraišką WO 91/07911).

Šis siūlomas būdas turi privalumų, lyginant su žinomais bū-

dais dėl tokių priežasčių. Ankstesnieji būdai, kuriuose buvo naudoti dialkilfosfitai vandeninėse sąlygose, duoda gerus rezultatus aciklinių aminių atveju, tačiau gaunami mažiau nuspėjami rezultatai, kai naudojami makrocikliniai ligandai. Be to, jeigu makrocikliniu ligandu yra naudojamas ciklenas, neišskiriamas nei vienas iš norimų esterių. Priešingai žinomam būdai, kai naudojamas šio išradimo būdas, norimi (I) formulės produktai yra gaunami visais atvejais, esant didesnėms negu 90 % išeigoms.

Šis išradimas toliau bus paaiškintas, nagrinėjant toliau duodamus pavyzdžius, kurie tik iliustruoja šį išradimą. Kai kurie terminai, naudoti toliau duodamuose pavyzdžiuose, yra: g = gramas(ai); mg = miligramai; kg = kilogramas(ai), ml = mililitras(ai); μ l = mikrolitras(ai).

Bendrosios medžiagos ir metodai

Visi reagentai gauti iš prekybininkų ir naudoti tokie, kokie gauti, be papildomo valymo. BMR spektrai užrašyti Bruker AC-250 MHz spektrometru su daugiabranduoliniu keturių branduolių (^1H , ^{13}C , ^{31}P ir ^{19}F) davikliu 297 °K temperatūroje (jeigu nepamėta kitaip). ^1H spektrai D_2O tirpaluose užrašyti, naudojant impulsų seką tirpiklio signalo nuslopinimui ("PRESAT", nomobranduolinis ikišisotininimas). ^1H spektrų standartais naudoti liškamasis chloroformas (esantis CDCl_3), δ 7,26, arba dioksanas (D_2O tirpale) kaip išorinis standartas, δ 3,55. Duotuose ^{13}C ir ^{31}P spektruose panaikinta sąveika su protonais (plėčios juostos). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ cheminių postūmių priskyrimo palengvinimui naudoti DEPT (neiškraipytas stiprinimas naudojant poliarizacijos perdavimą) eksperimentai. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ spektrų standartu imtas CDCl_3 piko centras δ 77,00 (CDCl_3 tirpale) ir dioksano (tirpalas D_2O), kaip išorinio standarto, pikas δ 66,66. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ spektrų standartu naudota 85 % H_3PO_4 , kaip išorinis standartas, δ 0,00. Lydymosi temperatūros nustatytos sulydymo kapiliaro metodais ir koreguotos nebuvo. Pusiauspyrai preparatyviniai jonų mainų chromatografiniai išskirstymai buvo atliekami žemame slėgyje (< 600 psi), naudojant standartinę stiklinę kolonėlę, suderintą su rankiniu būdu užpildyta Q-sefaroze (anijonitas) arba SP-sefaroze (katijonitas) stikline kolonėle, ir eliuentas kontroliuojamas, naudojant prijungtą UV detektorių su

263 nm ilgio banga. GC/MS spektrai matuoti Hewlett Packard 5890A Gas Chromatograph/5970 Mass Selective Detector prietaisu.

(I) formulės darinių pilnų esterių gavimo būdas buvo aptartas anksčiau. Tipiška metodika yra tokia:

1 p a v y z d y s

1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1,4,7,10-metilendibutilfosfonato gavimo būdas

10 g (58 mmol) cikleno, 62 g (246 mmol) tributilfosfito ir 7,4 g (246 mmol) paraformaldehido sumaišoma 70 ml THF ir kambario temperatūroje (temperatūra palaikoma žemiau 40 °C) maišoma 24 valandas. Tada homogeninis tirpalas koncentruojamas vakuume ir gaunama klampi alyva (kiekybinė išeiga), kuri charakterizuojama:

^1H BMR (CDCl_3)

δ 0,88 (m, 24H), 1,33 (m, 16H), 1,59 (m, 16H), 2,80 (s, 16H), 2,90 (d, 8H), 4,00 (m, 16H); ir

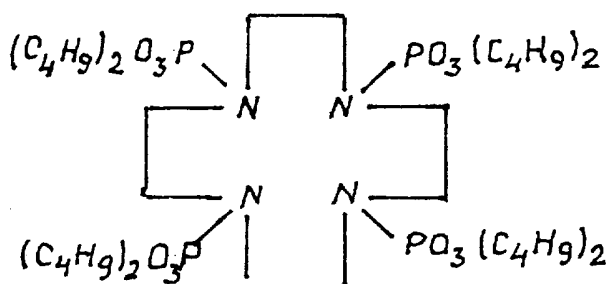
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ BMR (CDCl_3)

δ 13,51, 18,65, 32,49, 32,57, 49,04, 51,45, 53,10, 53,18; ir

^{31}P BMR (CDCl_3)

δ 26,15 (s, 4P);

ir iliustruojama formule



2 p a v y z d y s

1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1,4,7,10-metilendietilfosfonato gavimo būdas

Kartojant 1 pavyzdyje aprašytą metodiką ir vietoj tributilfosfito naudojant trietilfosfitą, gaunamas norimas junginys

didesne negu 98 % išeiga, kuris yra klampi alyva ir charakterizuojamas:

^1H BMR (CDCl_3)

δ 1,19 (m, 24H), 2,71 (s, 16H), 2,80 (d, 8H), 4,01 (m, 16H); ir

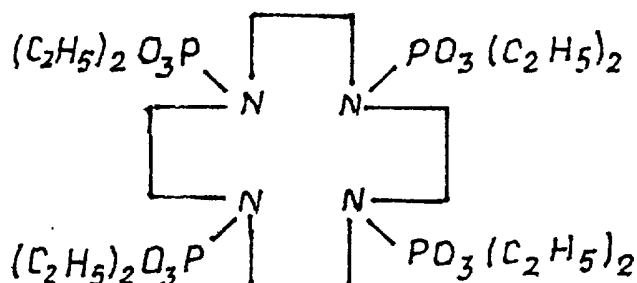
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ BMR (CDCl_3)

δ 15,32, 15,42, 42,23, 51,67, 53,18, 53,28, 61,34, 61,45; ir

^{31}P BMR (CDCl_3)

δ 26,02 (s, 4P);

ir iliustruojamas formule



3 p a v y z d y s

N,N'-bis(metilendimetilfosfonat)-2,11-diaza[3.3](2,6)piridino-
fano gavimas

Kartojant 1 pavyzdyje aprašytą metodiką ir vietoj tributilfosfito naudojant trimetilfosfitą, o vietoj cikleno - 2,11-diaza[3.3](2,6)piridinoфанą, gaunamas norimas junginys didesne negu 95 % išeiga, kuris yra labai klampi alyva, toliau charakterizuojamas:

^1H BMR (CDCl_3)

δ 3,39 (d, 4H), 3,88 (d, 12H), 4,08 (s, 8H), 6,84 (d, 4H), 7,13 (t, 2H); ir

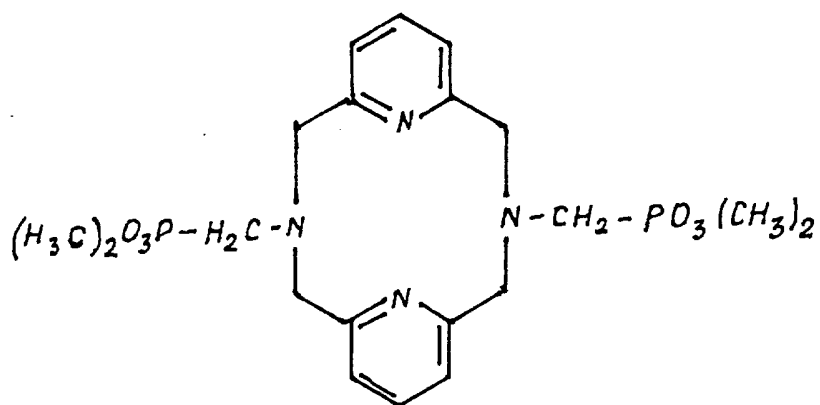
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ BMR (CDCl_3)

δ 52,75 (d), 54,88 (d), 65,21 (d), 122,71, 135,69, 157,14; ir

^{31}P BMR (CDCl_3)

δ 27,22;

ir iliustruojamas formule



4 p a v y z d y s

N,N'-bis(metilendietilfosfonat)-2,11-diaza[3.3](2,6)piridinofano gavimas

Kartojant 1 pavyzdyje aprašytą metodiką ir vietoj tributilfosfito naudojant trietilfosfitą, o vietoj cikleno - 2,11-diaza[3.3](2,6)piridinofaną, gaunamas norimas junginys su didesne negu 95 % išeiga, kuris yra labai klampi alyva, ir toliau charakterizuojamas:

^1H BMR (CDCl_3)

1,24 (t, 12H), 3,20 (d, 4H), 3,94 (s, 8H), 4,07 (kv, 8H), 6,71 (d, 4H), 6,98 (t, 2H); ir

^{13}C ^1H BMR (CDCl_3)

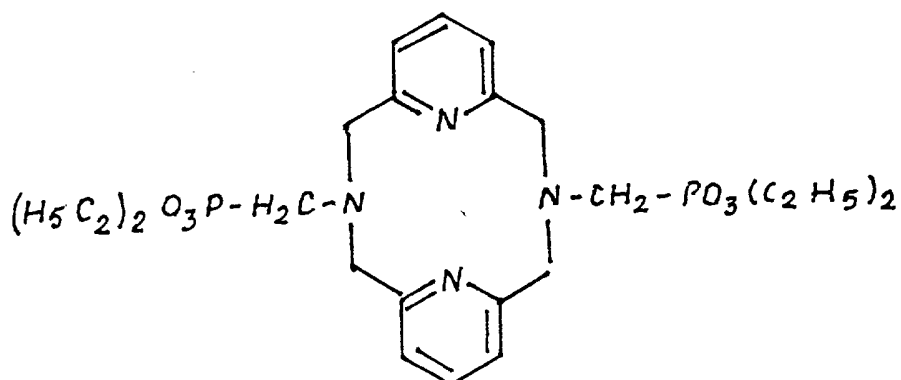
16,48, 55,36 (d), 61,75 (d), 65,14 (d), 122,52, 135,41, 157,04;

ir

^{31}P ^1H BMR (CDCl_3)

24,60;

ir iliustruojamas formule



5 p a v y z d y s

N-(2-piridilmetil)-N',N'',N'''-tris(metilendietilfosfonat)-1,4,7,10-tetraazaciklododekanas

Kartojant 1 pavyzdyje aprašytą metodiką ir vietoj tributilfosfito naudojant trietilfosfitą, o vietoj cikleno - N-(2-piridilmetil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekaną, gaunamas norimas junginys su didesne negu 95 % išeiga, kuris yra labai klampi alyva, ir charakterizuojamas:

^1H BMR (CDCl_3)

δ 1,25-1,39 (m, 18H), 2,66-2,95 (m, 22H), 3,71 (s, 2H), 4,01-4,22 (m, 12H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,57-7,65 (m, 2H), 8,46-8,52 (m, 1H);

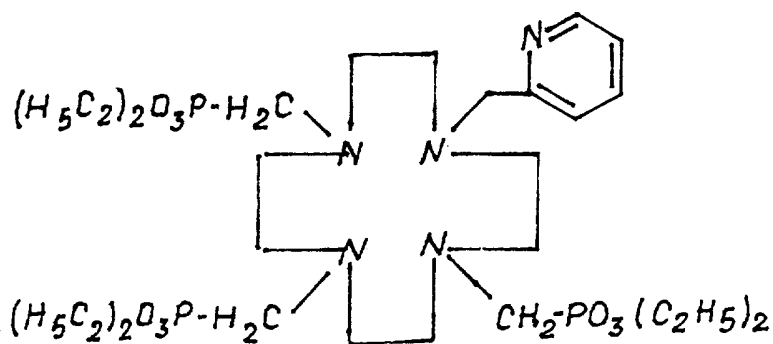
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ BMR (CDCl_3)

δ 16,38, 16,46, 50,45, 50,67, 52,41, 53,19, 53,48, 53,58, 61,37, 61,47, 61,52, 121,67, 123,28, 136,19, 148,61, 159,90; ir

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ BMR (CDCl_3 , 217 °K)

δ 24,18 (1P), 24,32 (2P);

ir iliustruojamas formule



6 p a v y z d y s

N-(2-piridilmetil)-N',N'',N'''-tris(metilendipropilfosfonat)-1,4,7,10-tetraazaciklododekanas

Kartojant 1 pavyzdyje aprašytą metodiką ir vietoj tributilfosfito naudojant tripropilfosfitą, o vietoj cikleno - N-(2-piridilmetil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekaną, gaunamas norimas junginys su didesne negu 95 % išeiga, kuris yra klampi alyva, ir charakterizuojamas:

^1H BMR (CDCl_3)

δ 0,91-1,00 (m, 18H), 1,60-1,76 (m, 12H), 2,67-2,99 (m, 22H), 3,73 (s, 2H), 3,94-4,06 (m, 12H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,46-7,67 (m, 2H), 8,48-8,52 (m, 1H);

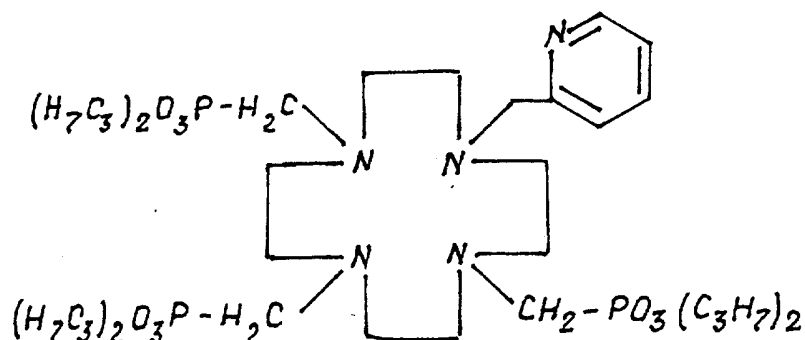
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ BMR (CDCl_3)

δ 9,93, 10,21, 23,71, 23,80, 50,17, 50,44, 52,38, 53,09, 53,44, 61,44, 66,79, 66,83, 121,61, 123,23, 136,14, 148,54, 159,92; ir

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ BMR (CDCl_3)

δ 26,20 (1P), 26,23 (2P);

ir iliustruojamas formule



7 p a v y z d y s

3,6,9,15-tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trien-3,6,9-metilendietilfosfonato gavimas

Kartojant 1 pavyzdyje aprašytą metodiką ir vietoj tributilfosfito naudojant trietilfosfitą, o vietoj cikleno - 3,6,9,15-tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trieną, gaunamas norimas junginys su didesne negu 95 % išeiga, kuris yra klampi alyva, ir charakterizuojamas:

^1H BMR (CDCl_3)

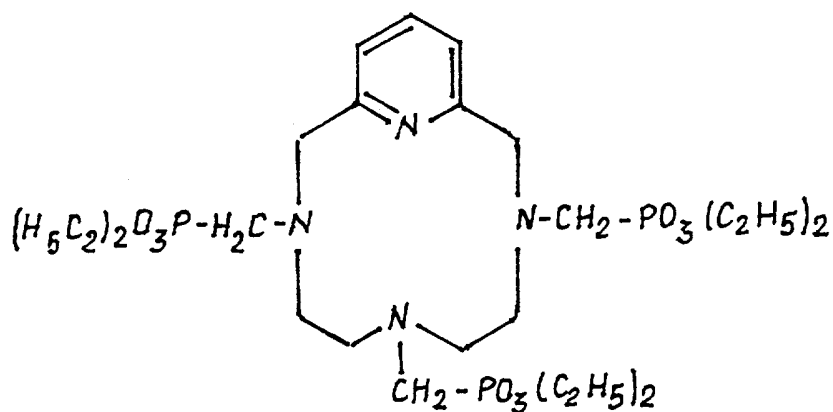
δ 1,23 (m, 18H), 2,77 (m, 12H), 3,04 (d, 6H), 4,13 (m, 12H), 7,17 (d, 2H), 7,60 (t, 1H); ir

^{13}C BMR (CDCl_3)

δ 16,43, 50,03, 50,31, 50,43, 50,77, 51,23, 51,38, 52,63, 53,30, 60,86, 60,92, 61,63, 61,74, 61,83, 61,93, 62,32, 76,46, 76,97, 77,18, 77,48, 122,50, 137,10, 157,18; ir

^{31}P BMR (CDCl_3)

δ 24,92 (s, 2P), 24,97 (s, 1P); ir iliustruojamas formule



8 p a v y z d y s

3,6,9,15-tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trien-
-3,6,9-metilendi(n-propil)fosfonato gavimas

Kartojant 1 pavyzdyje aprašytą metodiką ir vietoj tributylfosfito naudojant tripropilfosfitą, o vietoj cikleno - 3,6,9,15-tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trieną, gaunamas norimas junginys su didesne negu 95 % išeiga, kuris yra klampi alyva, ir charakterizuojamas:

^1H BMR (CDCl_3)

δ 0,88 (m, 18H), 1,61 (m, 12H), 2,72 (m, 12H), 3,03 (d, 6H), 3,97 (m, 12H), 7,13 (d, 2H), 7,55 (t, 1H); ir

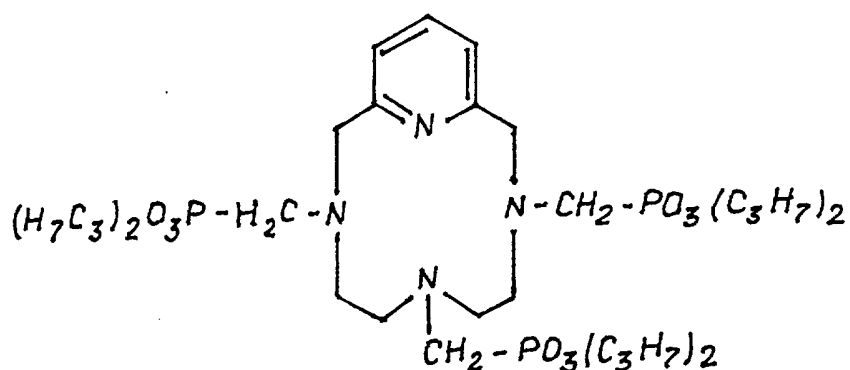
^{13}C BMR (CDCl_3)

δ 9,96, 23,73, 49,84, 50,14, 50,26, 50,57, 51,11, 51,23, 52,43, 53,01, 60,78, 60,84, 67,27, 67,40, 122,48, 137,04, 157,16; ir

^{31}P BMR (CDCl_3)

δ 24,98 (3P);

ir iliustruojamas formule



9 p a v y z d y s

3,6,9,15-tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trien-
3,6,9-metilendi(n-butil)fosfonato gavimas

Kartojant 1 pavyzdyje aprašytą metodiką ir vietoj cikleno naudojant 3,6,9,15-tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trieną, gaunamas norimas junginys su didesne negu 95 % išeiga, kuris yra klampi alyva, ir charakterizuojamas:

1H BMR ($CDCl_3$)

δ 0,84 (m, 18H), 1,27 (m, 12H), 1,58 (m, 12H), 2,57 (m, 12H), 3,01 (d, 6H), 3,99 (m, 12H), 7,12 (d, 2H), 7,54 (t, 1H); ir

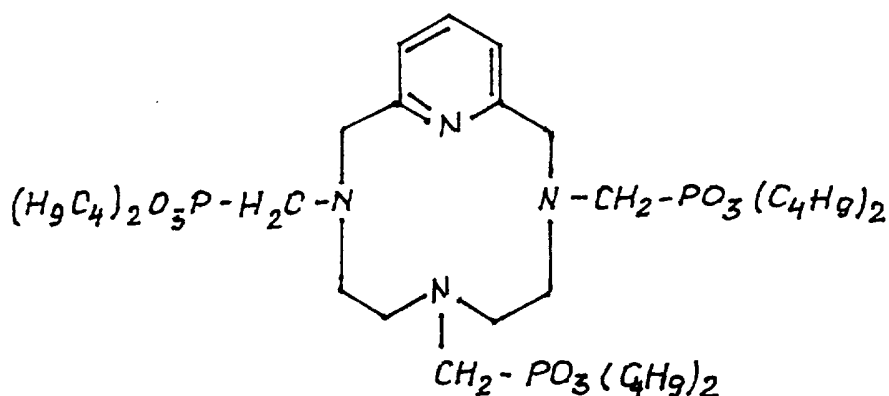
^{13}C BMR ($CDCl_3$)

δ 13,42, 13,46, 18,50, 18,59, 32,16, 32,43, 49,88, 50,03, 50,16, 50,63, 51,11, 51,27, 52,48, 53,16, 60,71, 60,78, 65,38, 65,58, 122,46, 136,96, 157, 14; ir

^{31}P BMR ($CDCl_3$)

δ 24,68 (2P), 24,93 (1P);

ir iliustruojamas formule



(I) formulės pilnų esterių darinių bazinės hidrolizės būdas, kuriuo gaunami (I) formulės pusiau esteriai, buvo aptartas anksčiau. Tipiška metodika yra tokia:

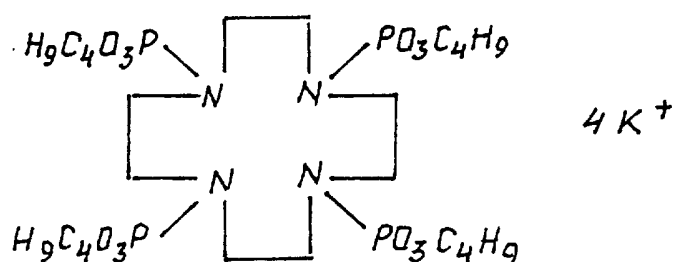
10 p a v y z d y s

1,4,7,10-tetraciklođodekan-1,4,7,10-tetrametilenbutilfosfonato kalio druskos gavimas

3 g (3 mmol) 1 pavyzdyje gauto esterio vandeninio dioksano tirpale (100 ml vandens : 25 ml dioksano) sumaišoma su 3 g (48 mmol) KOH. Tirpalas maišomas ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu 16 val. Vienas norimas produktas, kurio pavadinimas duotas aukščiau, gautas kietos medžiagos pavidalo (išeiga 94 %) ir charakterizuojamas:

^{31}P BMR (D_2O)

δ 21,87 (s, 4P); ir iliustruojamas formule



Kitų esterių darinių, kuriuose esterio alkilas yra C_1 - C_3 -alkilas, hidrolizė vyksta be dioksano, kaip papildomo tirpiklio.

11 p a v y z d y s

N,N'-bis(metilenfosfoninės rūgšties metilo esterio)-2,11-diaza-[3.3](2,6)piridinofanas (BP2EP)

Kartojant 10 pavyzdyje aprašytą metodiką ir naudojant 4 pavyzdžio junginį, gaunamas kietos medžiagos pavidalo norimas junginys su didesne negu 95 % išeiga, ir charakterizuojamas:

^1H BMR (D_2O)

δ 1,10 (t, 6H), 2,97 (d, 4H), 3,81 (kv, 4H), 3,84 (s, 8H), 6,73 (d, 4H), 7,09 (t, 2H); ir

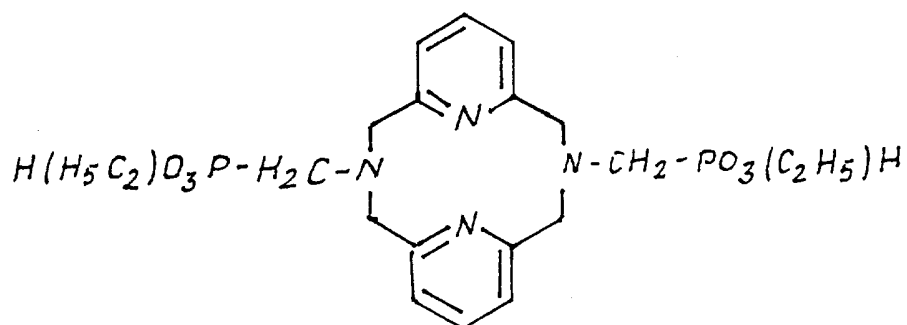
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ BMR (D_2O)

18,98, 58,76(d), 63,69(d), 66,53(d), 126,35, 140,09, 159,37; ir

LT 3713 B

 $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ BMR (D_2O) δ 20,65;

ir iliustruojamas formule



12 p a v y z d y s

3,6,9,15-tetraazabicyclo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trien-
-3,6,9-metilen(n-butyl)fosfonato tris(kalio druskos) (PMBHE)
gavimas

Kartojant 10 pavyzdyje aprašytą metodiką ir naudojant 9 pavyzdžio esterį, gaunamas norimas junginys didesne negu 95 % išeiga, kuris yra kieta medžiaga ir charakterizuojamas:

 ^1H BMR (D_2O)

δ 0,68 (m, 9H), 1,14 (m, 6H), 1,37 (m, 6H), 2,76 (d, 6H), 3,41 (m, 12H), 3,73 (m, 6H), 7,24 (d, 2H), 7,76 (t, 1H); ir

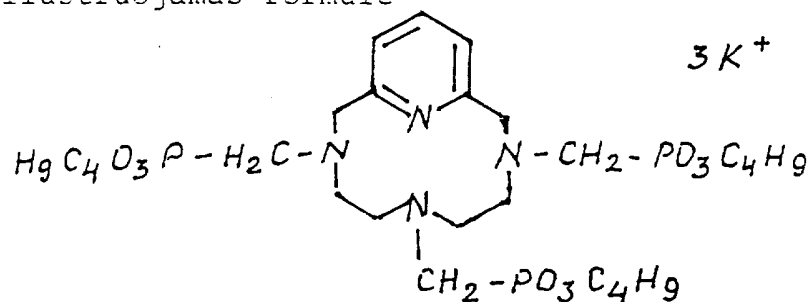
 ^{13}C BMR (D_2O)

δ 15,76, 15,80, 21,12, 21,20, 34,96, 35,06, 35,14, 52,08, 52,53, 53,38, 53,48, 54,49, 54,75, 57,70, 57,76, 61,86, 67,65, 67,75, 67,98, 68,08, 125,15, 142,93, 152,25; ir

 ^{31}P BMR

δ 9,73 (s, 2P), 21,00 (s, 1P);

ir iliustruojamas formule



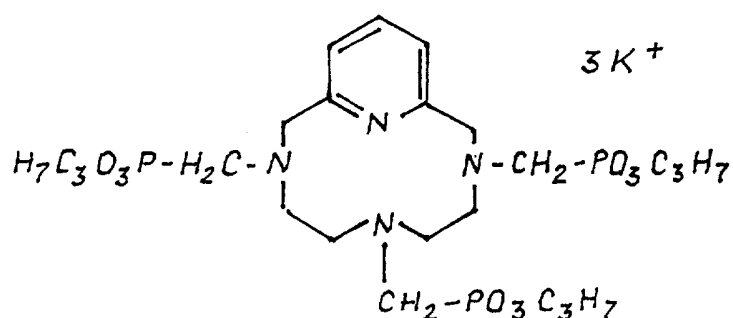
13 p a v y z d y s

3,6,9,15-tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trien-
-3,6,9-metilen(n-propil)fosfonato tris(kalic druskos) (PMPHE)
gavimas

Kartojant 10 pavyzdyje aprašytą metodiką ir naudojant 8 pa-
 vyzdžio esterį, gaunamas norimas junginys didesne negu 95 %
 išeiga, kuris yra kieta medžiaga, toliau charakterizuojama:

^{31}P BMR

δ 20,49 (s, 3P); ir iliustruojamas formule



14 p a v y z d y s

3,6,9,15-tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trien-3,6,9-
-metilenetilfosfonato tris(kalic druskos) (PMEHE) gavimas

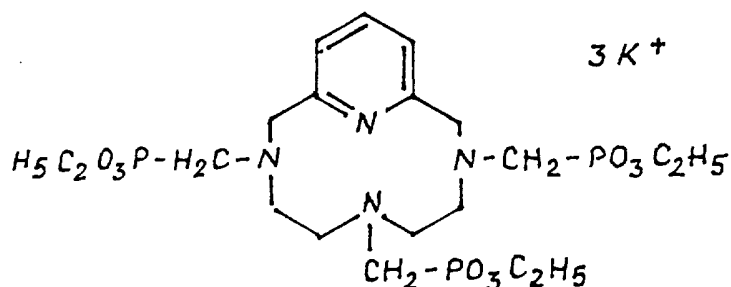
Kartojant 10 pavyzdyje aprašytą metodiką ir naudojant 7 pa-
 vyzdžio esterį, gaunamas norimas junginys didesne negu 95 %
 išeiga, kuris yra kieta medžiaga, toliau charakterizuojamas:

^{13}C BMR (D_2O)

δ 18,98, 19,82, 51,78, 52,06, 53,08, 54,46, 54,68, 57,01, 58,22,
 60,24, 63,19, 63,25, 63,36, 63,49, 63,59, 63,95, 64,18, 64,25,
 66,80, 126,62, 141,63, 159,40; ir

^{31}P BMR (D_2O)

δ 20,58 (s, 2P), 20,78 (s, 1P); ir iliustruojamas formule



15 p a v y z d y s

N-(2-piridilmetil)-N',N'',N'''-tris(metilenfosfoninės rūgšties etilo esterio)-1,4,7,10-tetraazaciklododekano (PD3EP) gavi-
mas

Kartojant 10 pavyzdyje aprašytą metodiką ir naudojant 5 pavyzdžio esterį, gaunamas norimas junginys didesne negu 95 % išeiga, kuris yra kieta medžiaga, toliau charakterizuojamas:

^1H BMR (D_2O , 338 °K)

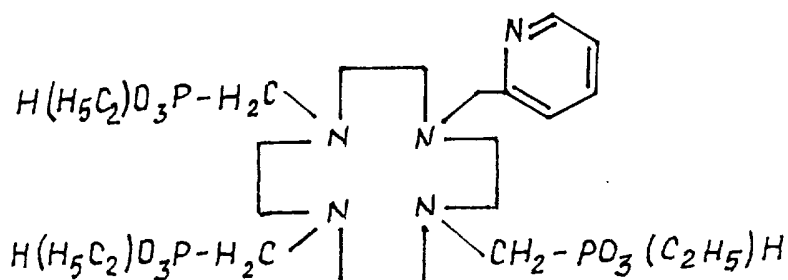
δ 1,41-1,57 (m, 9H), 3,28-3,89 (m, 22H), 4,09-4,64 (m, 8H), 8,22-8,26 (m, 2H), 8,70-8,75 (m, 1H), 9,00-9,12 (m, 1H); ir

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ BMR (D_2O , 338 °K)

δ 19,41, 19,51, 52,58, 53,00, 52,31, 53,75, 53,82, 56,04, 59,53, 64,76, 129,86, 131,41, 147,31, 149,06, 154,34; ir

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ BMR (D_2O , 338 °K)

δ 9,64 (2P), 19,79 (1P); ir iliustruojamas formule



16 p a v y z d y s

N-(2-piridilmetil)-N',N'',N'''-tris(metilenfosfoninės rūgšties propilo esterio)-1,4,7,10-tetraazaciklododekano (PD3PP) gavi-
mas

Kartojant 10 pavyzdyje aprašytą metodiką ir naudojant 6 pavyzdžio esterį, gaunamas norimas junginys didesne negu 95 % išeiga, kuris yra kieta medžiaga, ir toliau charakterizuojamas:

^1H BMR (D_2O , 353 °K)

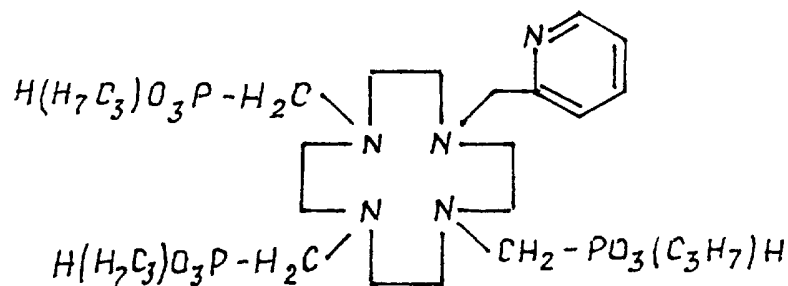
δ 1,24-1,36 (m, 9H), 1,95-2,04 (m, 6H), 3,03-3,29 (m, 22H), 4,10-4,25 (m, 8H), 7,74-7,92 (m, 2H), 8,23-8,29 (m, 1H), 8,87-8,96 (m, 1H); ir

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ BMR (D_2O , 353 °K)

δ 13,15, 27,20, 50,43, 53,89, 54,48, 54,98, 55,42, 64,33, 69,41, 126,38, 128,30, 141,24, 152,46, 161,45; ir

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ BMR (D_2O , 353 °K)

δ 21,61 (2P), 21,95 (1P); ir iliustruojamas formule



(I) formulės fosfoninės rūgšties darinių gavimo būdas buvo aptartas anksčiau. Tipiška metodika yra tokia:

17 p a v y z d y s

N,N'-bis(metilenfosfoninės rūgšties)-2,11-diaza[3.3](2,6)piridino-
fano (BP2P) gavimas

N,N'-bis(metilendimetilfosfonat)-2,11-diaza[3.3](2,6)-piridino-fano, gauto 3 pavyzdėje, (255 mg, 0,53 mmol) tirpalas konc. HCl (37 %, 4 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2,5 val. Atšaldžius, tirpalas sausai nugarinamas, o po to garinamas kartu su šviežiai dejonizuotu vandeniu (3 x 2 ml), kad būtų pašalintas HCl perteklius. Galutinis produktas buvo išskirtas kaip higroskopinė ruda kieta medžiaga, šaltyje džiovinant koncentruotą vandeningą tirpalą; ir charakterizuojamas:

^1H BMR (D_2O)

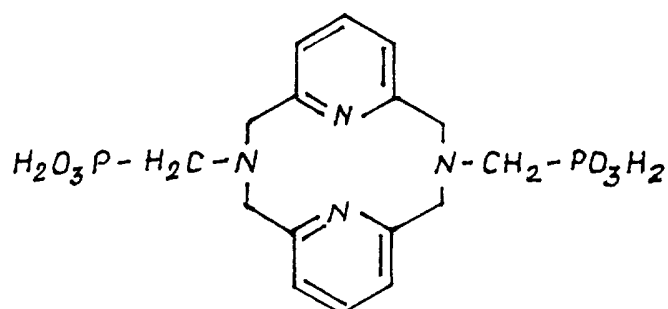
δ 3,55 (d, 4H), 4,46 (pl. s, 8H), 6,90 (d, 4H), 7,37 (t, 2H); ir

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ BMR (D_2O)

δ 57,80 (d), 63,74 (d), 127,02, 144,18, 152,96; ir

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ BMR (D_2O)

δ 11,71; ir iliustruojamas formule



Etilendiamīntetrametilēnfosfoninēs rūgšties (EDTMP) gāvimas

Tetraetilfosfonato esteri (2 g) virpamas 12M HCl kaitinamas iki 100 °C temperatūros 6 valandas. Atšaldžius tirpalą ledo vonioje, gaunamas EDTMP kaip balta kristalinė medžiaga.

Kiti išradimo įgyvendinimo variantai bus aiškūs šios srities specialistams iš čia atskleidėtų detalizacijos svarstymų arba išradimo praktikos. Tikimasi, kad detalizacija ir pavyzdžiai bus laikomi tik iliustracija, o tikra šio išradimo apimtis ir charakteris yra nusakomas toliau duodama apibūdinti.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Azamakrociklinių arba aciklinių aminofosfonato esterio darinių, kuriuose yra bent vienas antrinis arba pirminis azoto atomas, pakeistas bent viena liekana, kurios formulė



kurioje: R yra H arba $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkilas; su sąlyga, kad kiekvienas R yra ta pati grupė;

R^1 yra $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkilas, H, Na arba K; su sąlyga, kad kiekvienas R ir R^1 yra ta pati grupė, kai yra $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkilas;

gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad atitinkamą nepakeistą amino junginį veikia trialkilfosfitu ir paraformaldenu, susidarant (I) formulės dariniams, kuriuose visi R ir R^1 lygūs $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkilui; ir

(a) esant reikalui, po to vykdo vandeninę bazinę hidrolizę, susidarant (I) formulės dariniams, kuriuose R yra $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkilas, o R^1 yra H, Na arba K; ir/arba

(b) esant reikalui, po to vykdo rūgštinę hidrolizę, susidarant (I) formulės dariniams, kuriuose visi R ir R^1 lygūs H.

2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame (I) formulės produkto darinyje visi R ir R^1 yra lygūs $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkilui.

3. 1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1,4,7,10-metilendibutylfosfonato gavimo būdas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad cikleną veikia tributylfosfitu ir paraformaldehidu tetrahidrofurane.

4. 1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1,4,7,10-metilendietilfosfonato gavimo būdas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad cikleną veikia trietilfosfitu ir paraformaldehidu tetrahidrofurane.

5. N,N'-bis(metilendimetilfosfonato)-2,11-diaza[3.3](2,6)-piridinofano gavimo būdas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 2,11-diaza[3.3](2,6)piridinofaną veikia

trimetilfosfitu ir paraformaldehidu tetrahidrofurane.

6. N,N'-bis(metilendietilfosfonato)-2,11-diaza[3.3](2,6)-piridino-fano gavimo būdas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 2,11-diaza[3.3](2,6)piridofaną veikia trietilfosfitu ir paraformaldehidu tetrahidrofurane.

7. N-(2-piridilmetil)-N',N'', N'''-tris(metilendietilfosfonato)-1,4,7,10-tetraazaciklododekano gavimo būdas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad N-(2-piridilmetil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekaną veikia trietilfosfitu ir paraformaldehidu tetrahidrofurane.

8. N-(2-piridilmetil)-N',N'',N'''-tris(metilendipropilfosfonato)-1,4,7,10-tetraazaciklododekano gavimo būdas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad N-(2-piridilmetil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekaną veikia tripropilfosfitu ir paraformaldehidu tetrahidrofurane.

9. 3,6,9,15-tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trien-3,6,9-metilendietilfosfonato gavimo būdas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 3,6,9,15-tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trieną veikia trietilfosfitu ir paraformaldehidu tetrahidrofurane.

10. 3,6,9,15-tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trien-3,6,9-metilendi(n-propil)fosfonato gavimo būdas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 3,6,9,15-tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trieną veikia tripropilfosfitu ir paraformaldehidu tetrahidrofurane.

11. 3,6,9,15-tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trien-3,6,9-metilendi(n-butil)fosfonato gavimo būdas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 3,6,9,15-tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trieną veikia tributilfosfitu ir paraformaldehidu tetrahidrofurane.

12. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame (I) formulės produkto darinyje visi R yra lygūs H, Na arba K, o visi R^1 - lygūs C_1 - C_5 -alkilui.

13. 1,4,7,10-tetraciklododekan-1,4,7,10-tetrametilenbutilfosfonato tetrakalio druskos gavimo būdas pagal 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad cikleną veikia tributil-

fosfitu ir paraformaldehidu tetrahidrofurane, susidarant 1,4,7,10-tetraazabiciklododekan-1,4,7,10-metilendibutilfosfonatui, po to išskiria susidariusį tarpinį junginį ir atlieka bazinę hidrolizę KOH, vandens ir papildomo tirpiklio dioksano mišinyje, susidarant norimam produktui.

14. N,N'-bis(metilenfosfoninės rūgšties etilo esterio)-2,11-diaza[3.3](2,6)piridinofano gavimo būdas pagal 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 2,11-diaza[3.3](2,6)piridinofaną veikia trietilfosfitu ir paraformaldehidu tetrahidrofurane, susidarant N,N'-bis(metilendiethylfosfonato)-2,11-diaza[3.3](2,6)-piridinofanui, po to išskiria susidariusį tarpinį junginį ir atlieka bazinę hidrolizę KOH, vandens ir papildomo tirpiklio dioksano mišinyje, susidarant norimam produktui.

15. 3,6,9,15-tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trien-3,6,9-metilen(n-butyl)fosfonato tris(kalio druskos) gavimo būdas pagal 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 3,6,9,15-tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trieną veikia tributilfosfitu ir paraformaldehidu tetrahidrofurane, susidarant 3,6,9,15-tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trien-3,6,9-metilendi(n-butyl)fosfonatui, po to išskiria susidariusį tarpinį junginį ir atlieka bazinę hidrolizę KOH vandens ir papildomo tirpiklio dioksano mišinyje, susidarant norimam produktui.

16. 3,6,9,15-tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trien-3,6,9-metilen(n-propyl)fosfonato tris(kalio druskos) gavimo būdas pagal 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 3,6,9,15-tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trieną veikia tripropilfosfitu ir paraformaldehidu tetrahidrofurane, susidarant 3,6,9,15-tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trien-3,6,9-metilendi(n-propyl)fosfonatui, po to išskiria susidariusį tarpinį junginį ir atlieka bazinę hidrolizę KOH vandenyje, susidarant norimam produktui.

17. 3,6,9,15-tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trien-3,6,9-metilenetilfosfonato tris(kalio druskos) gavimo būdas pagal 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 3,6,9,15-tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trieną veikia trietilfosfitu ir paraformaldehidu tetrahidrofurane, susida-

rant 3,6,9,15-tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trien-3,6,9-metilendietilfosfonatui, po to išskiria susidariusį tarpinį junginį ir atlieka bazinę hidrolizę KOH vandenyje, susidarant norimam produktui.

18. N-(2-piridilmetil)-N',N'',N'''-tris(metilenfosfoninės rūgšties etilo esterio)-1,4,7,10-tetraazaciklododekano gavimo būdas pagal 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad N-(2-piridilmetil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekaną veikia trietilfosfitu ir paraformaldehidu tetrahidrofurane, susidarant N-(2-piridilmetil)-N',N'',N'''-tris(metilendietilfosfonato)-1,4,7,10-tetraazaciklododekanui, po to išskiria susidariusį tarpinį junginį ir atlieka bazinę hidrolizę KOH vandenyje, susidarant norimam produktui.

19. N-(2-piridilmetil)-N',N'',N'''-tris(metilenfosfoninės rūgšties propilo esterio)-1,4,7,10-tetraazaciklododekano gavimo būdas pagal 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad N-(2-piridilmetil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekaną veikia tripropilfosfitu ir paraformaldehidu tetrahidrofurane, susidarant N-(2-piridilmetil)-N',N'',N'''-tris(metilendipropilfosfonato)-1,4,7,10-tetraazaciklododekanui, po to išskiria susidariusį tarpinį junginį ir atlieka bazinę hidrolizę KOH vandenyje, susidarant norimam produktui.

20. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame (I) formulės produkto darinyje visi R ir R¹ yra lygūs H, Na arba K.

21. N,N'-bis(metilenfosfoninės rūgšties)-2,11-diaza[3.3]-(2,6)piridinofano gavimo būdas pagal 20 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 2,11-diaza[3.3]-(2,6)piridinofaną veikia trimetilfosfitu ir paraformaldehidu tetrahidrofurane, susidarant N,N'-bis(metilendimetilfosfonato)-2,11-diaza[3.3]-(2,6)piridinofanui, atlieka šio tarpinio junginio rūgštinę hidrolizę pašildyta HCl, o po to išskiria norimą produktą.

22. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame trialkilfosfitu yra tri(C₁-C₄-alkil)fosfitas.

23. Būdas pagal 1 punkto (a) dalį, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame vandenine baze yra šarminio metalo hidroksidas.

24. Būdas pagal 1 punkto (a) dalį, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame vandenine baze yra šarminio metalo hidroksidas.

n t i s tuo, kad jame R arba R^1 grupė yra C_3 - C_5 -alkilas, ir dalyvauja organinis, besimaišantis su vandeniu papildomas tirpiklis.

25. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame (I) formulės darinys yra azamakrociklinis ligandas, kuriame ir R ir R^1 yra tas pats C_1 - C_5 -alkilas, o temperatūrą per pirmąją reakcijos valandą palaiko žemiau 40°C .

26. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame (I) formulės darinys yra azamakrociklinis ligandas, kuriame R ir R^1 abu yra tas pats C_1 - C_5 -alkilas, ir dalyvauja nevandeninis skystis.

27. Būdas pagal 26 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame skystis yra aprotoninis polinis tirpiklis arba alkoholis.

28. Būdas pagal 27 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame tirpiklis yra tetrahidrofuranas.

29. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame (I) formulės darinys yra aciklinis aminas, kuriame R ir R^1 abu yra tas pats C_1 - C_5 -alkilas, o temperatūrą per pirmąją reakcijos valandą palaiko žemiau 40°C .

30. Būdas pagal 29 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame trialkilfosfitą ir paraformaldehidą sumaišo ir pirmiausia atšaldo, o po to laipsniškai deda aciklinį aminą, o reakcijos temperatūrą palaiko naudojant ledo vonią.

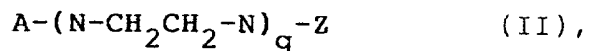
31. Būdas pagal 29 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame acikliniu aminu yra etilendiaminas, dietilentriaminas arba trietilentetraaminas.

32. Būdas pagal 31 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame bazinė hidrolizė duoda mono-alkilfosfonatus.

33. Būdas pagal 32 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame rūgštinė hidrolizė duoda atitinkamus fosfoninės rūgšties darinius, kurie yra etilendiamintetrametilenfosfoninė rūgštis, dietilentriaminpentametilenfosfoninė rūgštis arba trietilentetraaminoneksametilenfosfoninė rūgštis.

34. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame azamakrocikliniai arba acikliniai aminofosfonato

dariniai yra formulės



kurioje: q yra sveikas skaičius nuo 1 iki 5 imtinai;

A gali būti 0, 1 arba 2 (I) formulės liekanos, apibrėžtos 1 punkte, arba vandenilis;

Z gali būti 0, 1 arba 2 (I) formulės liekanos, apibrėžtos 1 punkte, arba vandenilis;

su sąlyga, kad bent vienas iš A arba Z būtų (I) formulės liekana, apibrėžta 1 punkte; ir

A ir Z gali būti sujungti ir sudaryti ciklinį junginį.