

2523/95

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY



**Triciklo-poliaza-foszforsavak, ezek komplexei és származékai, valamint e vegyületek alkalmazása kont-  
rasztszerként**

72000

THE DOW CHEMICAL COMPANY, Midland, MI, US

A bejelentés napja: 1994. 05. 06.

Elsőbbsége: 1993. 05. 06. (058,622) US

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US94/05071

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/26276

Kivonat

A találmány szerinti vegyületek (I) általános képletében  
Y jelentése (A) vagy (B) képletű csoport,  
T jelentése  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$  vagy (C) képletű csoport, ahol  
R jelentése hidroxilcsoport, 1-5 szénatomos alkil-  
csoport vagy 1-5 szénatomos alkoxics csoport,  
azzal a megszorítással, hogy a két T szubsztituens  
jelentése azonos vagy egyik T jelentése (D) általános  
képletű csoport, ahol  
 $R^1$  jelentése hidroxilcsoport vagy metoxics csoport,  
 $R^2$  jelentése nitrocsoport, aminocsoport, izotio-  
cianátocsoport, szemikarbazidocsoport, tioszemi-  
karbazidocsoport, maleimidocsoport, brómacetamid-  
csoport vagy karboxilcsoport.

A találmány kiterjed a fenti vegyületek komplexeire és  
konjugátumaira, valamint ezeket tartalmazó gyógyszerkészít-  
ményekre, továbbá a fenti vegyületek előállítására.

Fellátn (I) (A) (B) (C) (D)

2023/95

Magyarországi  
I. Könyvtár

07005

Képviselő:

DANUBIA SZABADALMI ÉS VÉJDEGY IRODA KFT.

Budapest

A

**Triciklo-poliaza-foszforsavak, ezek komplexei és  
származékai, valamint e vegyületek alkalmazása kont-  
rasztszerként**

THE DOW CHEMICAL COMPANY, Midland, MI, US

A feltaláló:

KIEFER Garry E., Lake Jackson, TX, US

A bejelentés napja: 1994. 05. 06.

Elsőbbsége: 1993. 05. 06. (058,622) US

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US94/05071

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/26276

82155-2506/SL

A találmány ligandumként alkalmazható triciklo-poliaza-makrociklikus foszfonsav-származékokra, ezek komplexeire és származékaira vonatkozik, amelyek kontraszt anyagként alkalmazhatók a mágneses rezonancia leképezésnél (MRI). A találmány jobb megértése érdekében az MRI módszert a következő bekezdésekben röviden áttekintjük.

Az MRI egy nem roncsoló diagnosztikai eljárás, amely nagy feloldású keresztmetszeti leképezést produkál a lágy szövetekről a humán és állati testen belül. Ez az eljárás azon alapszik, hogy egyes atommatok (például a víz protonjai) mágneses momentummal rendelkeznek (ami matematikai egyenletekkel definiálható, lásd G.M. Barrow: Physical Chemistry, 3. kiadás, McGraw-Hill, New York, USA (1973)), amelynek alapján ezek alkalmazott mágneses mezővel sorba rendezhetők. Sorbarendezés után az egyensúlyi állapot külső radiofrekvencia (RF) pulzussal megzavarható, amelynek hatására a protonok eltérnek a mágneses mező hatására kialakult rendezettségétől. Az RF pulzus befejeződése után a mag visszatér az egyensúlyi állapotába, és az ehhez szükséges időt relaxációs időnek nevezzük. A relaxációs idő két paraméterből áll, az egyik a spin-rács (T1), a másik a spin-spin (T2) relaxáció, és a relaxáció mérésével információt kaphatunk a molekuláris szervezettség mértékéről és a protonok és a környezet kölcsönhatásáról.

Mivel az élő szövetben található víz lényeges alkotóelem, és mennyisége és környezete a különböző szövettípusokban változik, a biológiai szervek leképezhetők a proton



sűrűség és a relaxációs idő mérésével. Minél nagyobb a vizsgált szövetben található protonok T1 és T2 relaxációs ideje közötti különbség, annál nagyobb a kapott kép kontrasztja (például J. Magnetic Resonance, 33, 83-106 (1979)).

Ismert, hogy a szimmetrikus elektron alapállapottal rendelkező paramágneses kelátok jelentős mértékben befolyásolják az egymás mellett elhelyezkedő víz protonok T1 és T2 relaxációs arányát, és a kelátok ilyen értelmű hatékonysága részben a mágneses momentumot előállító páratlan elektronok számától függ (például Magnetic Resonance Annual, 231-266, Raven Press, New York, (1985)). Kimutatták továbbá, hogy az ilyen típusú paramágneses kelátot élő állatnak adagolva a különböző szövetek T1 és T2 értékére gyakorolt hatása mágneses rezonancia (MR) leképezéssel közvetlenül megfigyelhető, ahol fokozott kontraszt tapasztalható a kelát elhelyezkedésének környezetében. Azt javasolták ezért, hogy stabil, nem-toxikus paramágneses kelátok adagolásával növeljék az MRI módszerrel kapott diagnosztikai információ értékét (Frontiers of Biol. Energetics, 1, 752-759 (1978); J. Nucl. Med. 25, 506-513 (1984); Proc. of NMR Imaging Symp. (1980. október 26-27); F.A. Cotton és munkatársai: Adv. Inorg. Chem. 634-639 (1966)). Az így alkalmazható paramágneses fém kelátokat kontrasztfokozó anyagoknak vagy kontrasztanyagoknak nevezik.

Számos olyan paramágneses fémion létezik, amely felhasználható MRI kontrasztanyagok előállításához. A gyakorlatban

azonban a leggyakrabban alkalmazott paramágneses fémionok a gadolinium ( $Gd^{3+}$ ), vas ( $Fe^{3+}$ ), mangán ( $Mn^{2+}$ ) és ( $Mn^{3+}$ ), és krómium ( $Cr^{3+}$ ), mivel kiterjedt mágneses momentumuk miatt ezek az ionok gyakorolják a legnagyobb hatást a víz protonjaira. Nem komplexált formában (például  $GdCl_3$ ) ezek a fémionok toxikusak, ezért egyszerű só formájában nem használhatók. Alapvető szerepe van ezért a szerves kelátképző anyagoknak (más néven ligandumoknak), amelyek megszüntetik a paramágneses fémek toxikusságát, de megőrzik a környezetben található víz protonok T1 és T2 relaxációs arányára kifejtett hatásukat.

Az MRI módszerrel számos irodalom foglalkozik, ezért a következőkben egy rövid összefoglalást adunk a terület áttekintéséről, és hasonló szerkezettel rendelkező vegyületekről. Az US 4 899 755 számú irat a proton NMR relaxációs idők módosítását ismerteti a májban vagy epevezetékben  $Fe^{3+}$ -etilén-bisz(2-hidroxi-fenil-glicin) komplexek és ezek származékai adagolásával, és kifejti, hogy számos más vegyület mellett a piridin makro-ciklo-metilén-karbonsav-származékok is alkalmazhatók. Az US 4 880 008 számú irat (amely az US 4 899 755 számú irat részben azonos folytatása) további adatokat szolgáltat patkányok májszövetének leképezéséről, de újabb komplexeket nem mutat be. Az US 4 980 148 számú irat egy nem-ciklikus gadolinium komplexet ismertet, amely MRI eljáráshoz alkalmazható. C.J. Broan és munkatársai: J. Chem. Soc., Chem. Commun, 1739-1741 (1990) bifunkcionális, makrociklikus foszfinsav-származékokat ismertet. C.J. Broan és

munkatársai: J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1738-1739 (1990) triaza-biciklo-származékokat ismertet. A.K. Adzamlı és munkatársai: J. Med. Chem. 32, 139-144 (1989) aciklusos foszfonát-származékok gadolinium komplexét ismerteti, amely NMR eljáráshoz alkalmazható.

A kereskedelmi forgalomban pillanatnyilag hozzáférhető kontrasztanyag a gadolinium-dietilén-triamin-pentaecetsavval képzett komplexe (DTPA-Gd<sup>3+</sup>, Magnevist, Schering), és a DO3A származék [1,4,7-trisz-(karboxi-metil)-10-(2-hidroxi-propil)-1,4,7,10-tetra-aza-ciklo-dodekán]-gadolinium (Prohance, Squibb). A Magnevist és a Prohance nem specifikus, vagyis perfúziós szerek, mivel szabadon szétoszlanak a sejtek közötti folyadékban, majd a vese rendszeren keresztül hatásosan kiválasztódnak. A Magnevist előnyösen alkalmazható az agysérülések diagnosztizálásában, mivel az agy/vér rendszer közötti gát megszünése miatt a kontrasztanyaga szabadon beáramlik az érintett területbe. A Magnevist mellett a Guerbet kereskedelmi forgalomba hozott egy makrociklikus perfúziós anyagot, amely a [1,4,7,10-tetrakis(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraaza-ciklo-dodekanáto]-gadolinium (Dotarem), ami pillanatnyilag csak Európában hozzáférhető. A Prohance kevesebb mellékhatással rendelkezik, mint a Magnevist. A többi potenciális kontrasztanyag a fejlesztés különböző stádiumaiban található.

A találmány szerinti új ligandumok tri- és tetraciklo-poliaza-makrociklikus vegyületek és ezek származékai, valamint farmakológiailag alkalmazható sói, a képletben

Y jelentése (A) vagy (B) képletű csoport,

T jelentése  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$  vagy (C) képletű csoport, ahol

R jelentése hidroxilcsoport, 1-5 szénatomos alkil-  
csoport vagy 1-5 szénatomos alkoxics csoport,

azzal a megszorítással, hogy a két T szubsztituens

jelentése azonos vagy egyik T jelentése (D) általános  
képletű csoport, ahol

$R^1$  jelentése hidroxilcsoport vagy metoxics csoport,

$R^2$  jelentése nitrocsoport, aminocsoport, izotio-  
cianátocsoport, szemikarbazidocsoport, tioszemi-  
karbazidocsoport, maleimidocsoport, brómacetamid-  
csoport vagy karboxilcsoport.

Ha az (I) általános képletű ligandumban

az összes T szubsztituens jelentése  $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})\text{ROH}$  képletű  
csoport, ahol R jelentése hidroxilcsoport, vagy ezek farma-  
kológiailag alkalmazható sói, akkor a ligandum jele BP2P az  
(A) képletű csoport esetében és TP3P a (B) képletű csoport  
esetében;

az összes T szubsztituens jelentése  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$  képletű  
csoport vagy ezek farmakológiailag alkalmazható sói, akkor a  
ligandum jele BP2A az (A) képletű csoport esetében és TP3A a  
(B) képletű csoport esetében;

az összes T szubsztituens jelentése  $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})\text{ROH}$  képletű  
csoport, ahol R jelentése 1-5 szénatomos alkoxics csoport, vagy  
ezek farmakológiailag alkalmazható sói, akkor a ligandum  
jele BP2(O-Alk)P az (A) képletű csoport esetében és TP3(O-  
-Alk)P a (B) képletű csoport esetében; és

az összes T szubsztituens jelentése  $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})\text{ROH}$  képletű csoport, ahol R jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport vagy ezek farmakológiailag alkalmazható sói, akkor a ligandum jele  $\text{BP}_2(\text{Alk})\text{P}$  az (A) képletű csoport esetében, és  $\text{TP}_3(\text{Alk})\text{P}$  a (B) képletű csoport esetében.

A találmány szerinti komplexek egy specifikus, általános töltéssel rendelkeznek, amelyek előnyösen befolyásolják az in vivo biolokalizációt, és leképezési kontrasztot. Így például, ha a fémion töltése  $3+$ , akkor a következő általános töltések nyerhetők:

az általános töltés  $-3$ , ha az (I) általános képletű vegyület  $\text{TP}_3\text{P}$ , amely kontrasztanyagként alkalmazható a meszes szövetekben;

az általános töltés  $-1$ , ha az (I) általános képletű vegyület  $\text{BP}_2\text{P}$ , amely kontrasztanyagként alkalmazható a meszes szövetekben;

az általános töltés  $0$ , ha az (I) általános képletű vegyület  $\text{TP}_3\text{A}$ ,  $\text{TP}_3(\text{O}-\text{Alk})\text{P}$  vagy  $\text{TP}_3(\text{Alk})\text{P}$ , amely általános perfúziós kontrasztanyagként alkalmazható, és

az általános töltés  $+1$ , ha az (I) általános képletű vegyület  $\text{BP}_2\text{A}$ ,  $\text{BP}_2(\text{O}-\text{Alk})\text{P}$  vagy  $\text{BP}_2(\text{Alk})\text{P}$ , amely kontrasztanyagként alkalmazható a meszes szövetekben.

A komplexek az embereknek és állatoknak adagolhatók gyógyszerkészítmény formájában.

Ha az egyik T szubsztituens jelentése  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$  vagy  $-\text{CH}_2-\text{PO}_2\text{HR}$  képletű csoporttól eltérő, akkor a vegyület bifunkcionális ligandum vagy komplex, és az  $\text{R}^2$  csoporton

keresztül biológiailag aktív molekulához köthető.

Az (I) általános képletű vegyületek elnevezésében alkalmazott számozást az (IA) és (IB) képletben mutatjuk be.

A találmány egyik feladata, hogy a paramágneses kelátok szintézisének módosításával olyan kontrasztanyagokat dolgozzunk ki, amelyek helyspecifikus módon a kívánt szövethez szállítódnak. Ennek előnye, hogy az érintett területen a szövet affinitás miatt jobb kontraszt érhető el, mint a nem specifikus perfúzió esetén biztosítható kontraszt, ami specifikus perfúzió esetén biztosítható kontraszt, ami extracelluláris anyaggal csak adott esetben érhető el. Az (I) általános képletű ligandum specifikussága a komplex összetöltésének és lipofil jellegének beállításával szabályozható. A komplex általános töltése -3 és +1 között változhat, mint ezt fent részleteztük. Így például, a két vagy három  $\text{PO}_3\text{H}_2$  csoportot tartalmazó komplexnél (BP2P és TP3P) az általános töltés erősen negatív, ezért a felvétel főként a csontoknál várható, míg 0 általános töltésű komplex esetében (vagyis a semleges TP3A, TP3(O-Alk)P és TP3(Alk)P komplexeknél) az anyag áthalad az agy és vérrendszer közötti gáton, és a normál agyban lokalizálódik. Meglepő módon, a +1 általános töltéssel rendelkező komplex (BP2A, BP2(O-Alk)P és BP2(Alk)P) a csontokban lokalizálódik.

Anélkül, hogy elmélethez kívánnánk kötni magunkat, feltételezzük, hogy a találmány szerinti, töltéssel rendelkező komplex előállításakor (például -3 a csontokhoz, -1 a májhoz vagy +1 a szívhez) a kelát ionos töltésének változtatásával befolyásolható a biolokalizáció.

Szövet-specifikusság érhető el úgy is, hogy a kelátot ionos vagy kovalens kötéssel természetes eredetű vagy szintetikus molekulához kötjük (például az R<sup>2</sup> csoporton keresztül), ahol a molekula a kívánt cél szövetre specifikus. Ennek egyik lehetséges megvalósítási módja, hogy a kelátot monoklonális antitesthez kötjük, amely a paramágneses kelátot a beteg szövethez szállítja, és így lehetővé teszi az MRI leképezést. Emellett, a paramágneses kelátnak makromolekulához történő kötésével fokozhatjuk a kontrasztanyag hatékonyságát, ami a kötetlen keláthoz képes javított kontrasztot eredményez. Az US 4 880 008 és US 4 899 755 számú iratok szerint a lipofil tulajdonság változtatásával szövet-specifikus anyagok nyerhetők, és a lipofil karakter növelésével előnyben részesülnek a nem-kovalens kölcsönhatások a vérben található fehérjékkel, ami elősegíti a relaxációt.

Az (I) általános képlet értelmezésénél és a találmányban alkalmazott kifejezések jelentése a következő:

Az "1-5 szénatomos alkilcsoport" lehet egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport.

Az "állat" előnyösen egy melegvérű emlős.

"Komplex" alatt a találmány szerinti vegyület komplexét értjük, például egy (I) általános képletű vegyület fémionnal kialakított komplexét, amely közrezárt vagy elkülönített formában legalább egy fématomot tartalmaz.

A "biológiailag aktív anyag" lehet dextrans, peptid, valamely receptor vonatkozásában specifikus affinitással rendelkező molekula, valamint előnyösen antitest vagy anti-

test fragmens.

Az "antitest" lehet bármely poliklonális, monoklonális, kimér antitest vagy hetero antitest, előnyösen monoklonális antitest. Az "antitest fragmens" lehet Fab fragmens vagy  $F(ab')_2$  fragmens, és az antitest bármely olyan része, amely a kívánt egy vagy több epitopra nézve specifikus. A radioaktív fémkelát/antitest konjugátum vagy konjugátum kifejezés alkalmazásakor az antitest lehet teljes antitest és/vagy antitest fragmens, valamint ezek félszintetikus vagy géntechnológiai változata. Az antitest lehet 1116-NS-19-9 (anti-vastagbél karcinoma), 1116-NS-3D (anti-CEA), 703D4 (anti-humán tüdőrák), 704A1 (anti-humán tüdőrák), CC49, CC83 és B72.3. A 1116-NS-19-9, 1116-NS-3D, 703D4, 704A1, CC49, CC83 és B72.3 hibridóma sejtvonalak megtalálhatók az American Type Culture Collection gyűjteményben, az ATCC HB 8059, ATCC CRL 8019, ATCC HB 8301, ATCC HB 8302, ATCC HB 9459, ATCC HB 9453 és ATCC HB 8108 deponálási számon.

A találmány szerinti bifunkcionális kelátképző szerek (az (I) általános képletű vegyületek) felhasználhatók fémionok közbezárására vagy elkülönítésére, és így fémion-ke-látok (más néven komplexek) kialakítására. A komplexek a funkciós csoport jellege miatt (az (I) általános képletben  $R^2$  szubsztituens) kovalens kötéssel biológiailag aktív anyagokhoz, így dextránhoz, egy adott receptorra nézve specifikus affinitással rendelkező molekulákhoz vagy előnyösen antitestekhez vagy antitest fragmensekhez köthetők. A kovalens kötéssel antitesthez vagy antitest fragmenshez kötött

vagy egy adott receptorra nézve specifikus affinitással rendelkező komplexeket konjugátumnak nevezzük.

A farmakológiailag alkalmazható sók alatt az (I) általános képletű vegyületek olyan sóját vagy sóinak elegyét értjük, amelyek nem toxikusak és emberek és állatok diagnosztizálásához alkalmazhatók. Ezek a sók tehát a találmány értelmében felhasználhatók. A sók előállíthatók szerves és szervetlen savakkal képzett szokásos reakciókkal, ahol a sav lehet például kénsav, hidrogén-klorid, foszforsav, ecetsav, szukcinsav, citromsav, laktonsav, maleinsav, fumársav, palmitinsav, kolsav, palmoinsav, nyálkasav, glutaminsav, glükonsav, d-kámforsav, glutársav, glikolsav, ftálsav, borkősav, hangyasav, laurinsav, sztearinsav, szalicilsav, metán-szulfonsav, benzol-szulfonsav, szorbinsav, pikrinsav, benzoésav, fahéjsav és más megfelelő sav. A sók közé tartoznak továbbá a szerves vagy szervetlen bázisokkal képzett sók, ahol a bázis lehet például ammónium vagy 1-dezoxi-1-(metil-amino)-D-glucitol, valamint alkálifémion, alkáliföldfémion és más hasonló ion. Előnyösek az (I) általános képletű vegyületek káliummal, nátriummal vagy ammóniummal képzett sói. Alkalmazhatók továbbá a fenti sók elegyei is.

Az (I) általános képletű vegyületek különböző eljárásokkal előállíthatók. A jellemző általános szintézis lépéseket a mellékelt reakcióvázlatok alapján mutatjuk be.

Az A reakcióvázlat olyan (I) általános képletű vegyületek előállítását ábrázolja, ahol Y jelentése (A) vagy (B) képletű csoport és az összes T szubsztituens jelentése  $-CH_2-$

-COOH képletű csoport. A reakcióvázlatban

$Y^1$  jelentése az Y jelentésében fent megadott csoport, ha (A) képletű csoport, és ha (B) képletű csoport, akkor a nitrogénatom hidrogénatommal van szubsztituálva,

X jelentése klór- vagy brómatom,

$Y^2$  jelentése fent az Y jelentésében megadott csoport, ha (A) képletű csoport, és ha (B) képletű csoport, akkor a nitrogénatom  $-CH_2-COOH$  képletű csoporttal van szubsztituálva.

A vizes bázis lehet alkálifém-hidroxid, így nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid. A reakciót mintegy pH = 8-10 értéken végezzük. A hőmérséklet mintegy 60-90 °C, a nyomás nem kritikus, légköri nyomás alkalmazható.

A B reakcióvázlat olyan (I) általános képletű vegyületek előállítását ábrázolja, ahol Y jelentése (A) vagy (B) képletű csoport, és az összes T szubsztituens jelentése (C) képletű csoport, ahol R jelentése hidroxilcsoport. A B reakcióvázlatban

$Y^1$  jelentése fent Y jelentésében megadott csoport, ha (A) képletű csoport, és ha (B) képletű csoport, akkor a nitrogénatom hidrogénatommal van szubsztituálva,

$Y^3$  jelentése fent az Y jelentésében megadott csoport, ha (A) képletű csoport, és ha (B) képletű csoport, akkor a nitrogénatom  $-CH_2-PO_3H_2$  képletű csoporttal van szubsztituálva.

A B reakcióvázlat szerinti hidrolizist a szokásos vizes-savas körülmények között végezzük, például 3-12 mól/l sósav alkalmazásával. A reakciót pH = 3 alatti értéken és forrásponti hőmérsékleten végezzük. A nyomás nem kritikus, ezért légköri nyomást alkalmazunk. Alternatív módon a reakció megvalósítható egy lépésben is, amikor foszforosavat, sósavat és felesleges mennyiségű formaldehidet alkalmazunk. A reakciót pH = 2 alatti értéken és forrásponti hőmérsékleten végezzük. A nyomás nem kritikus, ezért légköri nyomást alkalmazunk.

A C reakcióvázlat olyan (I) általános képletű vegyületek előállítását ábrázolja, ahol Y jelentése (A) vagy (B) képletű csoport, és az összes T szubsztituens jelentése (C) képletű csoport, ahol R jelentése 1-5 szénatomos alkoxicsoprot. A C reakcióvázlatban

$Y^1$  jelentése fent az Y jelentésében megadott csoport, ha (A) képletű csoport, és ha (B) képletű csoport, akkor a nitrogénatom hidrogénatommal van szubsztituálva,  
 $Y^4$  jelentése fent az Y jelentésében megadott csoport, ha (A) képletű csoport, és ha (B) képletű csoport, akkor a nitrogénatom  $-CH_2-PO_2HR$  képletű csoporttal van szubsztituálva,

R jelentése 1-5 szénatomos alkoxicsoprot.

A C reakcióvázlat szerinti hidrolizist a szokásos vizes-lúgos körülmények között végezzük, például felesleges mennyiségű alkálifém-hidroxid, így nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid alkalmazásával. A reakciót pH = 9 érték felett

és forrásponti hőmérsékleten végezzük. A nyomás nem kritikus, ezért légköri nyomást alkalmazunk.

A D reakcióvázlat olyan (I) általános képletű vegyületek előállítását ábrázolja, ahol Y jelentése (A) vagy (B) képletű csoport, és az összes T szubsztituens jelentése (C) képletű csoport, ahol R jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport. A D reakcióvázlatban R jelentése metilcsoport. A D reakcióvázlatban

$Y^1$  jelentése fent az Y jelentésében megadott csoport, ha (A) képletű csoport, és ha (B) képletű csoport, akkor a nitrogénatom hidrogénatommal van szubsztituálva,

$Y^5$  jelentése fent az Y jelentésében megadott csoport, ha (A) képletű csoport, és ha (B) képletű csoport, akkor a nitrogénatom  $-CH_2-PO(OH)CH_3$  képletű csoporttal van szubsztituálva.

A D reakcióvázlat szerinti hidrolizist a szokásos vizes-lúgos körülmények között végezzük, például felesleges mennyiségű alkálifém-hidroxid, így nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid alkalmazásával. A reakciót pH = 9 érték felett és forrásponti hőmérsékleten végezzük. A nyomás nem kritikus, ezért légköri nyomást alkalmazunk.

Az E reakcióvázlat olyan (I) általános képletű vegyületek előállítását ábrázolja, ahol Y jelentése (A) vagy (B) képletű csoport, és az összes T szubsztituens jelentése (C) képletű csoport, ahol R jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport. Az E reakcióvázlatban R jelentése etilcsoport. Az E

reakcióvázlatban

$Y^1$  jelentése fent az Y jelentésében megadott csoport, ha (A) képletű csoport, és ha (B) képletű csoport, akkor a nitrogénatom hidrogénatommal van szubsztituálva,

$Y^6$  jelentése fent az Y jelentésében megadott csoport, ha (A) képletű csoport, és ha (B) képletű csoport, akkor a nitrogénatom  $-CH_2-PO(OH)C_2H_5$  képletű csoporttal van szubsztituálva.

Az E reakcióvázlat szerinti átalakítást savas körülmények között végezzük sósav jelenlétében. A reakciót pH = 3 nyek között végezzük sósav jelenlétében. A reakciót pH = 3 érték alatt és forrásponti hőmérsékleten végezzük. A nyomás nem kritikus, ezért légköri nyomást alkalmazunk.

Az F reakcióvázlat olyan (I) általános képletű vegyületek előállítását ábrázolja, ahol az egyik T szubsztituens jelentése valamely bifunkcionális csoport, és a másik T csoport jelentése az (I) általános képlet értelmezésénél megadott. Az F reakcióvázlatban

$Y^1$  jelentése fent az Y jelentésében megadott csoport, ha (A) képletű csoport, és ha (B) képletű csoport, akkor a nitrogénatom hidrogénatommal van szubsztituálva,

$Y^7$  jelentése fent az Y jelentésében megadott csoport, ha (A) képletű csoport, és ha (B) képletű csoport, akkor a nitrogénatom  $-CH_2COOH$  képletű csoporttal van szubsztituálva.

A reakcióvázlatokban bemutatott általános eljárások

speciális lépéseket illusztrálnak, amelyek alkalmazhatók a kívánt reakciólépés megvalósításához. Az ilyen reakciólépések általános ismertetését az alábbiakban adjuk meg.

Az A-F reakcióvázlatokban bemutatott 2:2 és 3:3 makrociklikus prekursorok általános szintézisét Pappalermo és munkatársai: *J. Org. Chem.* 53, 3521-3529 (1988) ismerteti. Az A reakcióvázlatban bemutatott karboxilát-származékokat a szokásos alkilezéssel állítjuk elő klór- vagy bróm-ecetsav segítségével vizes-lúgos körülmények között, amelynek során kiindulási anyagként a megfelelő szekunderamin makrociklikus vegyületet alkalmazzuk.

A B reakcióvázlatban bemutatott foszfonsav-származékok előállításához az amint először trialkil-foszfittal alkilezzük paraformaldehid jelenlétében, amelynek során oldható szerves perésztert kapunk. Ezt az észtert ezután savas körülmények között forrásponti hőmérsékleten hidrolizálva a kívánt amino-foszfonsav-származékot kapjuk. Alternatív módon a foszfonsav előállítható úgy is, hogy savas körülmények között foszforossavat alkalmazunk formaldehid és sósav jelenlétében.

A C reakcióvázlatban bemutatott foszfonát félészterek előállításához először dialkil-foszfonát-észtert képezünk, majd ezt lúgos körülmények között hidrolizáljuk. A lúgos hidrolízis kiváló konverzióval eredményezi a félésztert.

A D reakcióvázlat metil-foszfinát-származékok előállítását mutatja be nukleofil vegyületként dietoxi-metil-foszfin alkalmazásával paraformaldehid jelenlétében. A

kondenzációt oldószerben végezzük, ahol az oldószer lehet tetrahidrofurán (THF), dimetil-formamid (DMF), dioxán, acetonitril vagy alkoholos közeg. A kapott foszfinát-észtert savas körülmények között (például 6n sósav, 80-100 °C) vagy lúgos körülmények között (felesleges mennyiségű bázis, 40-100 °C) hidrolizálva a megfelelő metil-foszfon-származékot kapjuk. Alternatív módon, az E reakcióvázlat szerint is eljárhatunk (A.D. Sherry és munkatársai: Inorg. Chem. (1991)), amelynek során in situ előállított etil-foszfon-savval fokozott lipofil jellegű foszfinát-származékot kapunk.

Az F reakcióvázlat bifunkcionális (I) általános képletű vegyület előállítását mutatja be, amely biológiailag aktív anyaghoz kapcsolható.

A találmány szerinti komplex előállításához fémionként alkalmazható  $Gd^{3+}$ ,  $Mn^{2+}$  és  $Fe^{3+}$ , amelyek a kereskedelmi forgalomban kaphatók (például Aldrich Chemical Co.). A fémion alkalmazható halogenid, előnyösen klorid formájában vagy oxid formájában.

A találmány értelmében a paramágneses nuklid olyan fémiont jelent, amely spin-szög momentummal és/vagy pálya-szög momentummal rendelkezik. A két típusú momentum egyesülve adja meg a megfigyelt paramágneses momentumot, amely nagymértékben függ a párosítatlan elektront hordozó atomoktól, és kisebb mértékben az ilyen atomokat körülvevő környezet-től. A találmány értelmében paramágneses nukliként előnyösen alkalmazható a gadolinium ( $Gd^{3+}$ ), vas ( $Fe^{3+}$ ) és mangán

(Mn<sup>2+</sup>), ezen belül elsősorban a Gd<sup>3+</sup>.

A komplexeket a szokásos módon állítjuk elő. Például Chelating Agents and Metal Chelates, Dwyer and Meilor, Academic Press (1964) 7. fejezetben. Alkalmazhatók továbbá az aminosavak előállítására szolgáló módszerek, például Kameko és munkatársai: Synthetic Production and Utilization of Amino Acids, John Wiley and Sons, (1974). A komplex előállítása megvalósítható például úgy, hogy a biciklo-poliázamakrociklo-foszfonsavat a fémmel reagáltatjuk vizes körülmények között pH = 5-7 értéken. A komplex kémiai kötéssel alakul ki, és stabil paramágneses nuklid készítményt képez, amely stabil például a paramágneses nuklidnak a ligandumról történő disszociációja szempontjából.

A találmány szerinti komplexben a ligandum/fém mólarány legalább mintegy 1:1, előnyösen 1:1-3:1, különösen előnyösen 1:1-1,5:1. A ligandum nagy feleslege nem előnyös, mivel a nem-komplexált ligandum toxikus lehet, vagy szív-megállást vagy kalcium-hiányos görcsöt okozhat.

Ezek az anyagok előnyösen alkalmazhatók fiziológiailag alkalmazható hordozóanyagot, tartósítószeret vagy töltőanyagot tartalmazó készítmény formájában. Az ilyen készítményeket a szokásos módon állítjuk elő. A készítmény lehet szuszpenzió, injektálható oldat, vagy más megfelelő készítmény. Ehhez fiziológiailag alkalmazható szuszpendáló közeget használunk, adott esetben segédanyagok mellett.

A diagnózis céljából a készítményt hatékony mennyiségben alkalmazzuk. A dózis függ a betegségtől és a beteg fizikai

paramétereitől, így testtömegétől. A találmány szerinti készítményekben in vivo diagnosztikumok is alkalmazhatók.

A találmány szerinti kelátok felhasználhatók továbbá a nem-kívánt fémek (például vas) testből történő eltávolítására, különböző célra alkalmas polimer hordozóanyagok, így diagnosztikai szerek megkötésére, és fémionok szelektív extrakcióval történő eltávolítására. Legalább két R szubsztituensben  $T = P(O)R^1OH$  jelentést hordozó (I) általános képletű ligandumok felhasználhatók a fémionok szabályozására is inhibitoroként. Egyes ligandumok sztöchiometrikusnál kisebb mennyiségben is alkalmazhatók. Hasonló célra használhatók az US 2 609 390, US 3 331 773, US 3 336 221 és US 3 434 969 számú iratokban ismertetett vegyületek.

A találmányt közelebbről az alábbi példákkal mutatjuk be anélkül, hogy az oltalmi kör a példákra korlátozódna. A példákban alkalmazott rövidítések jelentése a következő:

LC	folyadékkromatográfiás tisztítás, alacsony nyomású Dionex 2010i rendszeren, kézzel töltött Q-Sepharose anioncserélő oszlopon (23 x 2 cm),
DMF	dimetil-formamid,
AcOH	ecetsav.

#### **Általános eljárás a pH stabilizálására**

$^{159}\text{GdCl}_3$  (vagy  $^{153}\text{SmCl}_3$ ) törzsoldatot állítunk elő  $2 \mu\text{l}$   $3 \times 10^{-4}$  mól/l koncentrációjú, 0,1n HCl-ben felvett  $^{159}\text{GdCl}_3$  oldatnak 2 ml  $3 \times 10^{-4}$  mól/l koncentrációjú  $\text{GdCl}_3$  hordozó-

oldathoz történő hozzáadásával. A megfelelő ligandumot ezután ionmentesített vízben oldjuk. A mintegy 100-500  $\mu\text{l}$  ionmentesített vízben oldott ligandumokat 2 ml  $^{159}\text{GdCl}_3$  törzsoldattal elegyítve 1:1 ligandum/fém komplexet állítunk elő, és alaposan összekeverjük. Így pH = 2 értékű savas oldatot kapunk. Az oldatot 0,1n nátrium-hidroxiddal pH = 7,0 értékre állítjuk. A komplex százalékos fémtartalmának meghatározásához a komplex oldat egy részletét Sephadex G-50 oszlopra visszük, és 4:1 arányú sóoldattal (85 tömeg% NaCl/NH<sub>4</sub>OH) eluáljuk. Kétszer 3 ml frakciót gyűjtünk. Az egyesített eluátumban mérhető radioaktivitást a gyantán mérhető maradék radioaktivitáshoz viszonyítjuk (a gyantán nem komplexbe kötött fém marad vissza). A pH stabilitás görbéjének meghatározásához a komplex oldat alikvot részét 1 mól/l nátrium-hidroxiddal vagy 1 mól/l sósavval különböző pH-értékekre állítjuk, és a fent ismertetett ioncserélő eljárással meghatározzuk a komplex fémtartalmát. Az Sm értékek a találmány szerinti ligandumnak azonos komplexképzési tulajdonságokkal és bioelozslással rendelkező vegyületekhez történő összehasonlításból ismert.

#### **Ligandum előállítása (általános eljárás)**

Az eljárás során alkalmazott reagenseket a kereskedelemben szerezzük be, és további tisztítás nélkül használjuk. Az NMR spektrumokat Bruker AC-250 MHz-es spektrométeren vesszük fel, ami multinukleáris négyes próbával ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$  és  $^{19}\text{F}$ ) van ellátva. A méréseket ellenkező értelmű

megjelölés hiányában 297 °K hőmérsékleten végezzük. Az  $^1\text{H}$  spektrumot  $\text{D}_2\text{O}$  oldószerben vesszük fel oldószer-szuppressziós pulzus szekvenciával (PRESAT, homonukleáris előtelítés). Az  $^1\text{H}$ -spektrumot maradék kloroformhoz ( $\text{CDCl}_3$ ) vonatkoztatjuk  $\delta 7,26$  értéknél vagy külső dioxánhoz ( $\text{D}_2\text{O}$  oldószerben) vonatkoztatjuk  $\delta 3,55$  értéknél. A bemutatott  $^{13}\text{C}$  és  $^{31}\text{P}$  spektrumoknál proton lehasítás történik (széles sáv). A  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  kémiai eltolásokat polarizációs transzferrel végzett torzításmentes erősítéssel (az angol Distortionless Enhancement by Polarization Transfer kifejezés alapján rövidítve DEPT) határozzuk meg. A  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  spektrumok vonatkoztatási alapja a  $\text{CDCl}_3$   $\delta 77,00$  értéknél jelentkező központi csúcsa ( $\text{CDCl}_3$ -ban) és a külső dioxán  $\delta 66,66$  értéknél jelentkező csúcsa ( $\text{D}_2\text{O}$  oldószerben). A  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  spektrumok vonatkoztatási alapja külső 85 tömeg%-os  $\text{H}_3\text{PO}_4$  a  $\delta 0,00$  értéknél. Az olvadáspontot kapilláris módszerrel határozzuk meg, és korrekció nélkül adjuk meg. A szemipreparatív ioncserélő kromatográfiás elválasztásokat alacsony nyomáson ( $4,1 \times 10^5$  Pa alatt) végezzük Q-Sepharose (anioncserélő) vagy SP-Sepharose (kationcserélő) gyantával kézzel töltött standard üvegoszlopon, és az eluenst 263 nm hullámhosszon on-line UV-detektorral mérjük. A GC/MS spektrumot Hewlett Packard 5890A gázkromatográf/5970 tömegszelektív detektor segítségével vesszük fel.

### **Kiindulási anyagok**

#### **A példa**

**N,N'-Ditozil-2,11-diaza[3,3](2,6)-pidinofán előállítás**

13,52 g (70 mmól) tozil-amid-nátriumsó (TSNHNa) 1,3 l vízmentes DMF-ben felvett oldatához kevertetés közben 1,5 óra alatt nitrogén atmoszférában 12,32 g (70 mmól) 2,6-bisz(klór-metil)-piridin 200 ml DMF-ben felvett oldatát csepegtetjük. Egy óra elteltével egy részletben 13,52 g (70 mmól) szilárd TSNHNa-t adunk az elegyhez, és további 16 órán keresztül 80 °C hőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre hűtjük, és dekantáljuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot acetonban felvesszük, majd szűrjük. A kapott viaszos szilárd anyagot Soxlet extraktorban 300 ml acetonnal 48 órán keresztül folyamatosan extraháljuk. A termék csapadék formájában gyűlik össze a forralópalack alján. Szárítás után 5,24 g (27 %) fehér por alakú terméket kapunk.

Olvadáspont 246-248 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2,42 (s, 6H), 4,38 (s, 8H),

6,99 (d, 4H), 7,40-7,49 (m, 6H), 7,88 (d, 4H).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 20,91; 55,55; 122,12;

126,92; 129,88; 135,99; 137,03; 143,30; 154,71.

B példa

**2,11-Diaza[3,3](2,6)-pidinofán előállítás**

5,24 g (9,5 mmól) A példa szerinti N,N'-ditozil-2,11-diaza[3,3](2,6)-pidinofánt 48 ml 90 tömeg%-os kénsavban ol-



dunk, és 2 órán keresztül 110 °C hőmérsékleten kevertetjük. Az oldatot ezután szobahőmérsékletre hűtjük, 50 ml ionmentesített vízzel jeges fürdőn hűtve higítjuk. A kapott oldatot 200 ml 25 tömeg%-os nátrium-hidroxid oldatra öntjük jeges hűtés közben. A kapott fehér szilárd anyagot háromszor 100 ml kloroformmal extraháljuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban szárazra pároljuk. Így 1,69 g (74 %) cím szerinti vegyületet kapunk viaszos fehér szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3,91$  (s, 8H), 6,47 (d, 4H), 7,06 (t, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 55,89$ ; 119,73; 135,71; 159,36.

CG/MS m/z M+ 240.

### C példa

#### **N,N',N''-Tritozil-2,11,20-triaza[3,3,3](2,6)-pidinofán előállítása**

A cím szerinti vegyület az N,N'-ditzozil-2,11-diaza[3,3](2,6)-pidinofán A példa szerinti előállítása során melléktermékként izolálható (a Soxlet extrakció fennmaradó része).

Olvadáspont: 260-262 °C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 2,31$  (s, 9H), 4,08 (s, 12H), 7,01 (d, 4H), 7,30 (d, 6H), 7,52 (t, 3H), 7,67 (d, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 20,92$ ; 54,03; 120,55;

127,13; 129,83; 135,12; 136,83; 143,45; 155,47.

D példa

**2,11,20-Triaza[3,3,3](2,6)-pidinofán előállítása**

0,5 g (0,61 mmól) C példa szerinti N,N',N''-tritozil-2,11,20-triaza[3,3,3](2,6)-pidinofánt 6 ml 90 tömeg%-os kénsavban oldunk, és 2 órán keresztül 110 °C hőmérsékleten kevertetjük. Az oldatot ezután szobahőmérsékletre hűtjük, és 6 ml ionmentesített vízzel jeges fürdőn hűtve lassan hígítjuk. A kapott oldatot 22 ml 25 tömeg%-os nátrium-hidroxid oldatra öntjük jeges hűtés közben. A kapott fehér szilárd anyagot kétszer 30 ml kloroformmal extraháljuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és vákuumban szárazra pároljuk. Így 0,167 g (76 %) cím szerinti vegyületet kapunk viaszos fehér szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3,03$  (s, 3H),  $3,93$  (s, 12H),  
 $7,08$  (d, 6H),  $7,54$  (t, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 54,58$ ;  $120,72$ ;  $136,50$ ;  
 $158,64$ .

CG/MS m/z M+ 360.

E példa

**N,N'-bisz(Metilén-dimetil-foszfónát)-2,11-diaza[3,3]-  
 (2,6)-pidinofán előállítása**

276,4 mg (1,15 mmól) B példa szerinti 2,11-diaza[3,3]-

(2,6)-pidinofánt 138 mg (4,60 mmól) paraformaldehiddel és 0,814 ml (8,55 mg, 4,60 mmól) trimetil-foszfittal elegyítünk. Az elegyet 10 percen keresztül óvatosan kevertetjük, majd a kapott szuszpenziót 1 órán keresztül 85 °C hőmérsékleten melegítjük. A reagens feleslegét és a mellékterméket vákuumban eltávolítjuk (1 óra, 110 °C, 1,33 Pa), majd a kapott sötétbarna maradékot 20 ml kloroformban oldjuk, és ötször 15 ml ionmentesített vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Így 363 mg (65 %) cím szerinti vegyületet kapunk sárga, viaszos, szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3,39$  (d, 4H), 3,88 (d, 12H),  
4,08 (s, 8H), 6,84 (d, 4H), 7,13 (t, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 52,75$  (d), 54,88 (d),  
65,21 (d), 122,71; 135,69; 157,14.

$^{31}\text{P-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 27,22$ .

#### F példa

#### **N,N-bisz(Metilén-dietil-foszfónát)-2,11-diaza[3,3](2,6)- -pidinofán előállítása**

0,47 g (1,96 mmól) B példa szerinti 2,11-diaza[3,3]-(2,6)-pidinofánhoz 235 mg (7,84 mmól) paraformaldehydet és 1,34 ml (1,30 g, 7,84 mmól) trietil-foszfítot adunk. Az elegyet 10 percen keresztül óvatosan kevertetjük, majd a kapott szuszpenziót 1 órán keresztül 90 °C hőmérsékleten

melegítjük. A reagens feleslegét és a mellékterméket vákuumban eltávolítjuk (1 óra, 125 °C, 1,33 Pa). A kapott sötétbarna maradékot 20 ml kloroformban oldjuk, és ötször 15 ml ionmentesített vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Így 957 mg (91 %) cím szerinti vegyületet kapunk sárga, viaszos, szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,24$  (t, 12H), 3,20 (d, 4H), 3,94 (s, 8H), 4,07 (q, 8H), 6,71 (d, 4H), 6,98 (t, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16,48$ ; 55,36 (d), 61,75 (d), 65,14 (d), 122,52; 135,41; 157,04.

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 24,60$ .

### Végtermék

Ligandum: Tri- és dimetilén-karbonsav-származékok előállítása az A reakcióvázlat szerint

#### 1. példa

**N,N'-Diacetsav-2,11-diaza[3,3](2,6)-pidinofán (BP2A) előállítása**

82,4 mg (0,58 mmól) B példa szerinti 2,11-diaza[3,3](2,6)-pidinofán 1 ml vízben felvett oldatához kevertetés közben 275 mg (1,98 mmól) bróm-acetsavat adunk, és az elegyet koncentrált nátrium-hidroxid oldat kis részletekben történő adagolásával pH = 10 érték felett tartjuk. A lúg-

adagolást addig végezzük, míg az elegy önmagától pH = 11 érték felett marad (mintegy 30 perc). A reakcióelegyet ezután 2 órán keresztül 60 °C hőmérsékleten melegítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük, pH = 7 értékre állítjuk, és kationcserélő (SP-Sepharose) oszlopon (1,5 x 50 cm) először ionmentesített vízzel, majd 1 mól/l sósavval eluálva kromatografáljuk. A terméket tartalmazó savas frakciót szárazra pároljuk, háromszor 2 ml frissen ionmentesített vízzel bepároljuk, és így eltávolítjuk a sósav felesleget. Végül a koncentrált vizes oldatot fagyasztva szárítjuk. Így cím szerinti vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 4,17$  (s, 4H),  $4,43$  (s, 8H),  
 $7,15$  (d, 4H),  $7,66$  (t, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 61,44$ ;  $61,70$ ;  $127,46$ ;  
 $146,84$ ;  $154,37$ ;  $175,62$ .

## 2. példa

### **$\text{N,N',N''}$ -Trieetsav-2,11,20-diaza[3,3,3](2,6)-pidinofán (TP3A) előállítás**

54,5 mg (0,15 mmól) D példa szerinti 2,11,20-triaza[3,3,3](2,6)-pidinofán 1 ml vízben felvett oldatához kevertetés közben 100 mg (0,72 mmól) bróm-ecetsavat adunk, és az elegyet kis részletekben adagolt, koncentrált nátrium-hidroxid oldattal pH = 10 érték felett tartjuk. A lúgadolást addig végezzük, míg az elegy pH = 11 érték felett marad (mintegy 30 perc). A reakcióelegyet ezután 2 órán ke-

resztül 60 °C hőmérsékleten melegítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük, és pH = 7 értékre állítjuk. A vizes oldatot kationcserélő (SP-Sepharose) oszlopon (1,5 x 50 cm) először ionmentesített vízzel, majd 1 mól/l sósavval eluálva kromatografáljuk. A terméket tartalmazó savas frakciót szárazra pároljuk, majd háromszor 2 ml frissen ionmentesített vízzel bepárolva eltávolítjuk a sósav felesleget. A koncentrált vizes oldatot végül fagyasztva szárítjuk. Így cím szerinti vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 4,12$  (s, 6H), 4,68 (s, 12H),  
7,41 (d, 6H), 7,81 (t, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 57,32$ ; 60,53; 128,57;  
143,42; 152,42; 171,17.

Ligandum: Dimetilén-foszfonsavak előállítása a  
B reakcióvázlat szerint.

### 3. példa

**$N,N'$ -bisz(Metilén-foszfonsav)-2,11-diaza[3,3](2,6)-  
-pidinofán (BP2P) előállítása**

2,55 mg (0,53 mmól) E példa szerinti  $N,N'$ -bisz(metilén-dimetil-foszfónát)-2,11-diaza[3,3](2,6)-pidinofán 4 ml 34 tömeg%-os sósav oldatban felvett elegyét 2,5 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Lehűtés után az elegyet szárazra pároljuk, majd háromszor 2 ml frissen ionmentesített vízzel bepárolva eltávolítjuk a sósav felesleget. A

koncentrált vizes oldatot végül fagyasztva szárítjuk. Így cím szerinti vegyületet kapunk higroszkópos, barna, szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 3,55$  (d, 4H), 4,46 (br s, 8H),  
6,90 (d, 4H), 7,37 (t, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 57,80$  (d), 63,74 (d),  
127,02; 144,18; 152,96.

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 11,71$ .

Ligandum: Dimetilén-foszfónát félészter-származék előállítására a C reakcióvázlat szerint.

#### 4. példa

**N,N-bisz(Metilén-foszfonsav-etil-észter)-2,11-diaza[3,3](2,6)-pidinofán (BP2EP) előállítása**

957 mg (1,77 mmól) F példa szerinti N,N-bisz(metilén-di-  
etil-foszfónát)-2,11-diaza[3,3](2,6)-pidinofánt 7,2 ml 0,1  
mól/l kálium-hidroxid oldattal elegyítünk, és 16 órán ke-  
resztül 60 °C hőmérsékleten melegítjük. Az oldatot ezután  
lehűtjük, és fagyasztva szárítjuk. A maradékot  $\text{CHCl}_3/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$   
95:5 elegyében oldjuk, és szűrjük. Az oldószer vákuumban  
történő eltávolítása után 657 mg (66 %) cím szerinti vegyü-  
letet kapunk halványsárga por formájában.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 1,10$  (t, 6H), 2,97 (d, 4H), 3,81  
(q, 4H), 3,84 (s, 8H), 6,73 (d, 4H), 7,09 (t, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 18,98$ ; 58,76 (d), 63,69 (d),

66,53 (d), 126,35; 140,09; 159,37.

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 20,65$ .

Komplex: Fém/ligandum komplex előállítás a bioeloszlás vizsgálatához

### Általános eljárás

A fém/ligandum komplex különböző eljárásokkal állítható elő. Ennek során a fémet és a ligandumot vizes oldatban keverjük, és az oldatot a kívánt pH-értékre állítjuk. A komplex képződés a sót és/vagy puffert, valamint vizet tartalmazó oldatban játszódik le. Az oldat melegítésével időnként nagyobb kitermelés érhető el, mint szobahőmérsékleten végzett komplex képzéssel.

Igy például, ligandum oldatot állítunk elő a ligandum ionmentesített vízben történő oldásával (mintegy  $\text{pH} = 2$ ). A ligandum/fém komplex előállításához a ligandum oldatot vizes  $\text{SmCl}_3 \times \text{H}_2\text{O}$  oldattal ( $3 \times 10^{-4}$  mól/l, 0,01n sósavban, nyomnyi mennyiségű  $^{153}\text{SmCl}_3$ -t tartalmaz) elegyítésével állítjuk elő. Alapos összekeverés után a komplex százalékos fémtartalmának meghatározásához a komplex oldat egy részét Sephadex oszlopra visszük, és 4:1 arányú sóoldattal (0,85 tömeg%  $\text{NaCl}/\text{NH}_4\text{OH}$ ) eluáljuk. Kétszer 3 ml frakciót gyűjtünk, és az egyesített frakciót radioaktivitását a gyantán maradó radioaktivitáshoz viszonyítjuk. Ilyen körülmények között a komplexet eltávolítjuk az eluenssel, és a gyantán nem komp-

lexben lévő fém marad vissza. Ezzel az eljárással a komplex képzés mértéke mintegy 95 % vagy ennél nagyobb.

A fenti módszerrel állítjuk elő a következő ligandumok szamárium komplexét:

N,N'-diecetsav-2,11-diaza[3,3] (2,6-pidinofán (BP2A),  
ligandum/fém arány 4:1, 99 %;

N,N',N''-triecetsav-2,11,20-diaza[3,3,3] (2,6)-pidinofán  
(TP3A), ligandum/fém arány 3:1, 98,6 %;

N,N'-bisz(metilén-foszfonsav)-2,11-diaza[3,3] (2,6)-pi-  
dinofán (BP2P), ligandum/fém arány 3:1, 95 %;

N,N'-bisz(metilén-foszfonsav-etil-észter)-2,11-dia-  
za[3,3] (2,6)-pidinofán (BP2EP), ligandum/fém arány 4:1,  
98 %.

Analóg módon állíthatók elő a megfelelő gadolinium  
komplexek.

### **Biológiai eloszlás**

#### Általános eljárás

Sprague Dawley patkányokat 5 napon keresztül aklimati-  
zálunk, majd a farki vénába 100  $\mu$ l komplex oldatot fecs-  
kendezünk. A patkányok testtömege a befecskendezéskor 150-  
-250 g. 30 perc elteltével a patkányokat a nyakra mért ü-  
téssel megöljük, és felboncoljuk. Az egyes szövetek radio-  
aktivitását nátrium-jodid szcintillációs számlálóval mérjük,  
amelyhez egy sokcsatornás analizátor kapcsolódik. A mért a-  
datot 100  $\mu$ l standard adatához viszonyítjuk, és így az egyes

szövetekben és szervekben meghatározzuk a százalékos dózist.

A vér százalékos dózisának meghatározásakor úgy számoltunk, hogy a vér az össz testtömeg 6,5 %-át teszi ki. A csontok százalékos dózisának meghatározásakor a combcsontban mért százalékos dózist 25-tel szoroztuk. Az izmok százalékos dózisának meghatározásakor abból indultunk ki, hogy az izmok az össz testtömeg 43 %-át teszik ki.

A szerveken mért biológiai eloszlás meghatározásán kívül az (I) általános képletű vegyületek kelátjait a csontokban is mérjük, mivel a foszfonátokról ismert, hogy a hidroxipatithoz kötődnek. A vizsgálat eredményeit az alábbi táblázatokban adjuk meg.

### I. példa

Az I. táblázatban  $^{153}\text{Sm}[\text{N},\text{N}'\text{-diecetsav-2,11-diaza}[3,3]\text{-}(2,6)\text{-pidinofán}]$  ( $^{153}\text{Sm-BP2A}$ ) komplexének adatait adjuk meg a táblázatban szereplő számok legalább két patkányon két órával a befecskendezés után mért értékek átlagai.

I. táblázat

**<sup>153</sup>Sm-BP2A biológiai eloszlása a befecskendezett dózis  
százalékában**

Szerv	Átlag
=====	
Csont	27,98
Máj	0,68
Vese	0,95
Lép	0,01
Izom	0,80
Vér	0,43
Szív	0,02
Tüdő	0,06
Agy	0,01
Gyomor	0,05
Vékonybél	0,80
Vastagbél	0,04
=====	

**Az egyes szervekben mért mennyiségek aránya a <sup>153</sup>Sm-BP2A  
komplexnél**

Csont/vér	Csont/izom	Csont/máj	Csont/lép
=====			
65	35	41	2,798

II. példa

A II. táblázatban a  $^{153}\text{Sm}[\text{N}, \text{N}', \text{N}''\text{-triacetsav-2,11,20-diaza}[3,3,3](2,6)\text{-pidinofán}]$  ( $^{153}\text{Sm-TP3A}$ ) komplexnél mért adatokat adjuk meg. A táblázatban szereplő számok egy patkányon 2 órával a befecskendezés után mért adatok.

II. táblázat

$^{153}\text{Sm-TP3A}$  biológiai eloszlása a befecskendezett dózis százalékában

Szerv	Befecskendezett dózis %-a
Csont	1,495
Máj	0,570
Vese	0,639
Lép	0,068
Izom	0,833
Vér	0,436
Szív	0,016
Tüdő	0,047
Gyomor	0,036
Vékonybél	1,426
Vastagbél	0,156

Az egyes szervekben mért adatok aránya a  $^{153}\text{Sm-TP3A}$   
komplexnél

Csont/vér	Csont/izom	Csont/máj	Csont/lép
=====			
3	2	3	22

III. példa

A III. táblázatban a  $^{153}\text{Sm}[\text{N},\text{N}'\text{-bisz(metilén-foszfonsav)-2,11-diaza[3,3](2,6)-pidinofán}]$  ( $^{153}\text{Sm-BP2P}$ ) komplex adatait adjuk meg. A táblázatban szereplő számok három patkányon 2 órával a befecskendezés után mért értékek átlagai.

III. táblázat

$^{153}\text{Sm-BP2P}$  biológiai eloszlása a befecskendezett dózis  
százalékában

Szerv	Átlag
=====	
Csont	60,08
Máj	3,71
Vese	1,21
Lép	0,05
Izom	1,53
Vér	0,87
Szív	0,07

Szerv	Átlag
=====	
Tüdő	0,17
Agy	0,01
Gyomor	0,20
Vékonybél	0,39
Vastagbél	0,13
=====	

Az egyes szervekben mért mennyiségek aránya a  $^{153}\text{Sm-BP2P}$   
komplexnél

Csont/vér	Csont/izom	Csont/máj	Csont/lép
=====			
69	39	16	1,201

IV. példa

A IV. táblázatban adjuk meg a  $^{153}\text{Sm}[\text{N},\text{N}'\text{-bisz(metilén-foszfonsav-etil-észter)-2,11-diaza[3,3](2,6)-pidinofán}]$  ( $^{153}\text{Sm-BP2EP}$ ) komplex adatait. A táblázatban szereplő számok három patkányon 2 órával a befecskendezés után mért értékek átlagai.

IV. táblázat

**$^{153}\text{Sm}$ -BP2EP biológiai eloszlása a befecskendezett dózis  
százalékában**

Szerv	Átlag
=====	
Csont	39,82
Máj	5,97
Vese	0,74
Lép	0,32
Izom	1,21
Vér	0,45
Szív	0,04
Tüdő	0,19
Agy	0,01
Gyomor	0,36
Vékonybél	0,33
Vastagbél	0,25
=====	

**Az egyes szervekben mért mennyiségek aránya a  $^{153}\text{Sm}$ -BP2E  
komplexnél**

Csont/vér	Csont/izom	Csont/máj	Csont/lép
=====			
88	33	7	124

A leírás vagy a találmány gyakorlati megvalósítása alapján szakember számára nyilvánvaló, hogy a találmány további változatokban is megvalósítható. A leírás és a példák a találmány példaszerű bemutatását szolgálják, a találmány terjedelmét és lényegét a következő igénypontokban fogalmazzuk meg.

### Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű tri- és tetraciklo-poliaza-  
-makrociklikus vegyületek és ezek farmakológiailag alkal-  
mazható sói, a képletben

Y jelentése (A) vagy (B) képletű csoport,

T jelentése  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$  vagy (C) képletű csoport, ahol

R jelentése hidroxilcsoport, 1-5 szénatomos alkil-  
csoport vagy 1-5 szénatomos alkoxics csoport,

azzal a megszorítással, hogy a két T szubsztituens

jelentése azonos vagy egyik T jelentése (D) általános

képletű csoport, ahol

$\text{R}^1$  jelentése hidroxilcsoport vagy metoxics csoport,

$\text{R}^2$  jelentése nitrocsoport, aminocsoport, izotio-  
cianátocsoport, szemikarbazidocsoport, tioszemi-  
karbazidocsoport, maleimidocsoport, brómacetamid-  
csoport vagy karboxilcsoport.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol az összes T  
szubsztituens jelentése  $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})\text{ROH}$  általános képletű  
csoport, ahol

R jelentése hidroxilcsoport.

3. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (Ia) ál-  
talános képletében a két T szubsztituens jelentése  
 $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})\text{ROH}$  általános képletű csoport, ahol

R jelentése hidroxilcsoport,

valamint ezek farmakológiailag alkalmazható sói, amely vegyületek neve N,N'-bisz(metilén-foszfonsav)-2,11-diaza-[3,3]-(2,6)-pidinofán.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol az összes T szubsztituens jelentése  $-\text{CH}_2\text{-COOH}$  képletű csoport.

5. A 4. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (IA) általános képletében a két T szubsztituens jelentése  $-\text{CH}_2\text{-COOH}$  képletű csoport, valamint ezek farmakológiailag alkalmazható sói, ahol a vegyületek N,N'-diécetsav-2,11-diaza[3,3]-(2,6)-pidinofán.

6. A 4. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (IB) általános képletében a három T szubsztituens jelentése  $-\text{CH}_2\text{-COOH}$  képletű csoport, valamint ezek farmakológiailag alkalmazható sói, ahol a vegyületek neve N,N',N''-triecetsav-2,11,20-diaza[3,3,3]-(2,6)-pidinofán.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol az összes T szubsztituens jelentése  $-\text{CH}_2\text{-P(OR)}_3$  képletű csoport, ahol R jelentése 1-5 szénatomos alkoxicsoport.

8. A 7. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (IA) általános képletében a két T szubsztituens jelentése  $-\text{CH}_2\text{-P(OR)}_2$  képletű csoport, ahol

R jelentése 1-5 szénatomos alkoxicsoport,

valamint ezek farmakológiailag alkalmazható sói.

9. A 8. igénypont szerinti vegyületek, ahol R jelentése etoxicsoport, valamint ezek farmakológiailag alkalmazható sói, ahol a vegyületek neve N,N'-bisz(metilén-foszfonsav-etil-észter)-2,11-diaza[3,3]-(2,6)-pidinofán.

10. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol az összes T szubsztituens jelentése  $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})\text{ROH}$  képletű csoport, ahol R jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport.

11. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol az egyik T szubsztituens jelentése (D) általános képletű csoport, ahol  $\text{R}^1$  és  $\text{R}^2$  jelentése az 1. igénypontban megadott, a többi T szubsztituens jelentése  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$  képletű csoport.

12. Komplex, amely (I) általános képletű tri- vagy tetraciklo-poliaza-makrociklikus vegyületet vagy ezek farmakológiailag alkalmazható sóját tartalmazza, a képletben Y jelentése (A) vagy (B) képletű csoport, T jelentése  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$  vagy (C) képletű csoport, ahol R jelentése hidroxilcsoport, 1-5 szénatomos alkilcsoport vagy 1-5 szénatomos alkoxicsoport, azzal a megszorítással, hogy a két T szubsztituens jelentése azonos vagy egyik T jelentése (D) általános képletű csoport, ahol

R<sup>1</sup> jelentése hidroxilcsoport vagy metoxicsoport,  
 R<sup>2</sup> jelentése nitrocsoport, aminocsoport, izotio-  
 cianátocsoport, szemikarbazidocsoport, tioszemi-  
 karbazidocsoport, maleimidocsoport, brómacetamid-  
 csoport vagy karboxilcsoport,  
 fémionnal képzett komplex formájában, ahol a fémion lehet  
 Gd<sup>3+</sup>, Mn<sup>2+</sup> vagy Fe<sup>3+</sup>.

13. A 12. igénypont szerinti komplex, ahol a fémion  
 Gd<sup>3+</sup>.

14. A 12. igénypont szerinti komplex, ahol az összes T  
 szubsztituens jelentése -CH<sub>2</sub>-P(O)ROH képletű csoport, ahol  
 R jelentése hidroxilcsoport, és  
 ahol a fémion Gd<sup>3+</sup>.

15. A 14. igénypont szerinti komplex, ahol a vegyület  
 lehet (IA) általános képletű vegyület, a képletben a két T  
 szubsztituens jelentése -CH<sub>2</sub>-P(O)ROH képletű csoport, ahol  
 R jelentése hidroxilcsoport,  
 valamint ezek farmakológiailag alkalmazható sói, ahol a  
 vegyület neve N,N'-bisz(metilén-foszfonsav)-2,11-diaza[3,3]-  
 -(2,6)-pidinofán.

16. A 12. igénypont szerinti komplex, ahol az összes T  
 szubsztituens jelentése -CH<sub>2</sub>-COOH képletű csoport, és a  
 fémion Gd<sup>3+</sup>.

17. A 16. igénypont szerinti komplex, ahol a vegyület lehet (IA) általános képletű vegyület, a képletben a két T szubsztituens jelentése  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$  képletű csoport, valamint ezek farmakológiailag alkalmazható sói, és ahol a vegyület neve N,N'-diecetsav-2,11-diaza[3,3]-(2,6)-pidinofán.

18. A 16. igénypont szerinti komplex, ahol a vegyület lehet (IB) általános képletű vegyület, a képletben a három T szubsztituens jelentése  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$  képletű csoport, valamint ezek farmakológiailag alkalmazható sói, és ahol a vegyület neve N,N',N"-triecetsav-2,11,20-diaza[3,3,3]-(2,6)-pidinofán.

19. A 12. igénypont szerinti komplex, ahol az összes T szubsztituens jelentése  $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})\text{ROH}$  képletű csoport, ahol R jelentése 1-5 szénatomos alkoxicsoport, és ahol a fémion  $\text{Gd}^{3+}$ .

20. A 19. igénypont szerinti komplex, ahol a vegyület lehet (IA) általános képletű vegyület, a képletben a két T szubsztituens jelentése  $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})\text{ROH}$  képletű csoport, ahol R jelentése 1-5 szénatomos alkoxicsoport, valamint ezek farmakológiailag alkalmazható sói.

21. A 20. igénypont szerinti komplex, ahol R jelentése etoxicsoport vagy ezek farmakológiailag alkalmazható sói, és a vegyület

neve N,N'-bisz(metilén-foszfonsav-etil-észter)-2,11-diaza[3,3]-(2,6)-pidinofán.

22. A 12. igénypont szerinti komplex, ahol az összes T szubsztituens jelentése  $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})\text{ROH}$  képletű csoport, ahol

R jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport, és ahol a fémion  $\text{Gd}^{3+}$ .

23. Konjugátum, amely (I) általános képletű vegyületet vagy ennek farmakológiailag alkalmazható sóját tartalmazza, a képletben

Y jelentése (A) vagy (B) képletű csoport,

T jelentése  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$  vagy (C) képletű csoport, ahol

R jelentése hidroxilcsoport, 1-5 szénatomos alkilcsoport vagy 1-5 szénatomos alkoxicssoport,

azzal a megszorítással, hogy a két T szubsztituens jelentése azonos vagy egyik T jelentése (D) általános képletű csoport, ahol

$\text{R}^1$  jelentése hidroxilcsoport vagy metoxicssoport,

$\text{R}^2$  jelentése nitrocsoport, aminocsoport, izotiocianátocsoport, szemikarbazidocsoport, tioszemikarbazidocsoport, maleimidocsoport, brómacetamidcsoport vagy karboxilcsoport,

egy fémionnal kialakított komplex formájában, ahol a fémion lehet  $\text{Gd}^{3+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$  vagy  $\text{Fe}^{3+}$ , és kovalensen egy biológiailag aktív anyaghoz kötött formában.

24. Gyógyszerkészítmény, amely 12-22. igénypontok bármelyike szerinti komplexet tartalmaz gyógyszerészeti hordozóanyag mellett.

25. Eljárás betegség diagnosztizálására, azzal jellemezve, hogy a betegnek hatékony mennyiségben 23. igénypont szerinti készítményt adagolunk.

26. Eljárás (I) általános képletű tri- vagy tetraciklopoliaza-makrociklikus vegyületek vagy ezek farmakológiailag alkalmazható sói előállítására, a képletben

Y jelentése (A) vagy (B) képletű csoport,

T jelentése  $-CH_2-COOH$  vagy (C) képletű csoport, ahol

R jelentése hidroxilcsoport, 1-5 szénatomos alkilcsoport vagy 1-5 szénatomos alkoxics csoport,

azzal a megszorítással, hogy a két T szubsztituens jelentése azonos,

azzal jellemezve, hogy

(A) egy (II) általános képletű vegyületet, a képletben  $Y^1$  jelentése az (I) általános képletnél Y jelentésében megadott, ha (A) képletű csoport, és ha (B) képletű csoport, akkor a nitrogénatom hidrogénatommal van szubsztituálva,

$X-CH_2-COOH$  képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben

X jelentése klór- vagy brómatom,

vizes alkálifém-hidroxid jelenlétében mintegy  $pH = 8-10$

értéken, és mintegy  $60-90\text{ }^\circ C$  hőmérsékleten, amelynek során

olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben az (A) csoporton található két T szubsztituens jelentése azonosan  $-\text{CH}_2\text{-COOH}$  csoport, és ahol a (B) képletű csoportban a három T szubsztituens jelentése azonosan  $-\text{CH}_2\text{-COOH}$  képletű csoport, vagy

(B) egy (II) általános képletű vegyületet, a képletben  $\text{O}^{\text{Y}^1}$  jelentése az (I) általános képletnél Y jelentésében megadott, ha (A) képletű csoport, és ha (B) képletű csoport, akkor a nitrogénatom hidrogénatommal van szubsztituálva,

foszforsavval reagáltatunk sósavban és felesleges mennyiségű formaldehidben mintegy  $\text{pH} = 2$  érték alatt, és visszafolytatási hőmérsékleten, amelynek során olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelynél az (A) képletű csoportban a két T szubsztituens jelentése azonosan  $-\text{CH}_2\text{-PO}_3\text{H}_2$  képletű csoport, és ahol a (B) képletű csoportban a három T szubsztituens jelentése azonosan  $-\text{CH}_2\text{-PO}_3\text{H}_2$  képletű csoport, vagy

(C) egy (II) általános képletű vegyületet, a képletében  $\text{Y}^1$  jelentése az (I) általános képletben Y jelentésében megadott, ha (A) képletű csoport, és ha (B) képletű csoport, akkor a nitrogénatom hidrogénatommal van szubsztituálva,

$\text{P(OR)}_3$  képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben

R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, formaldehid jelenlétében, majd 3-12 mól/l sósavval hidrolizáljuk mintegy  $\text{pH} = 3$  érték alatt, és reflux hőmérsékleten,



amelynek során olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelynél az (A) képletű csoportban a két T szubsztituens jelentése azonosan  $-\text{CH}_2-\text{PO}_3\text{H}_2$  képletű csoport, és ahol a (B) képletű csoportban a három T szubsztituens jelentése azonosan  $-\text{CH}_2-\text{PO}_3\text{H}_2$  képletű csoport, vagy

(D) egy (II) általános képletű vegyületet, a képletben  $\text{Y}^1$  jelentése az (I) általános képletnél Y-ra megadott, ha (A) képletű csoport, és ha (B) képletű csoport, akkor a nitrogénatom hidrogénatommal van szubsztituálva,

$\text{P}(\text{OR})_3$  képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben

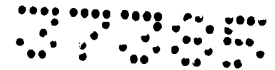
R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, formaldehid jelenlétében, majd felesleges mennyiségű alkálifém-hidroxiddal hidrolizáljuk mintegy  $\text{pH} = 12$  érték felett, és reflux hőmérsékleten, amelynek során olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelynél az (A) képletű csoportban a két T szubsztituens jelentése azonosan  $-\text{CH}_2-\text{PO}_2\text{HR}$  képletű csoport, ahol

R jelentése 1-5 szénatomos alkoxics csoport, és ahol a (B) képletű csoportban a három T szubsztituens jelentése azonosan  $-\text{CH}_2-\text{PO}_2\text{HR}$  képletű csoport, ahol

R jelentése 1-5 szénatomos alkoxics csoport, vagy

(E) egy (II) általános képletű vegyületet, a képletben  $\text{Y}^1$  jelentése az (I) általános képletnél Y-ra megadott, ha (A) képletű csoport, és ha (B) képletű csoport, akkor a nitrogénatom hidrogénatommal van szubsztituálva,

$\text{H}_3\text{C}-\text{P}(\text{OEt})_2$  képletű vegyülettel reagáltatunk formaldehid



jelenlétében tetrahidrofuránban, majd felesleges mennyiségű  
alkálifém-hidroxiddal hidrolizáljuk mintegy  $\text{pH} = 12$  érték  
felett és reflux hőmérsékleten, vagy

$\text{HP(O)OH-C}_2\text{H}_5$  képletű vegyülettel reagáltatunk for-  
maldehid jelenlétében sósavban mintegy  $\text{pH} = 3$  érték alatt és  
reflux hőmérsékleten,

amelynek során olyan (I) általános képletű vegyületet  
kapunk, amelynél az (A) képletű csoportban a két T szubsztit-  
uens jelentése azonosan  $-\text{CH}_2-\text{PO(OH)R}$  képletű csoport, ahol

R jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport,  
és ahol a B képletű csoportban a három T szubsztituens je-  
lentése  $-\text{CH}_2-\text{PO(OH)R}$  képletű csoport, ahol

R jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport.

A meghatalmazott:

DANUBIA  
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.  
10. ...

  
Schläfer László

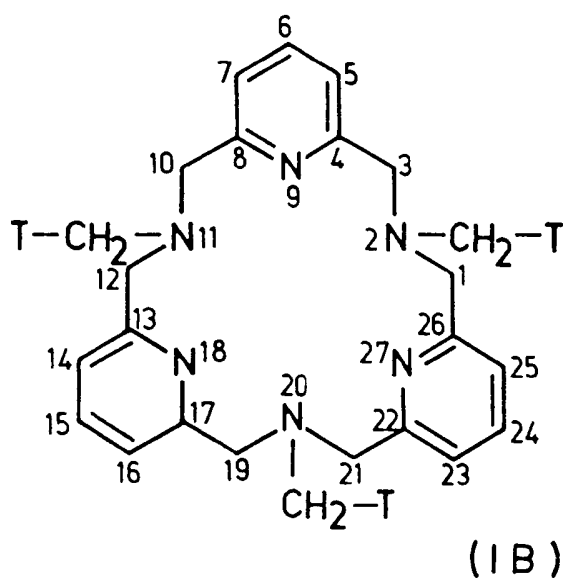
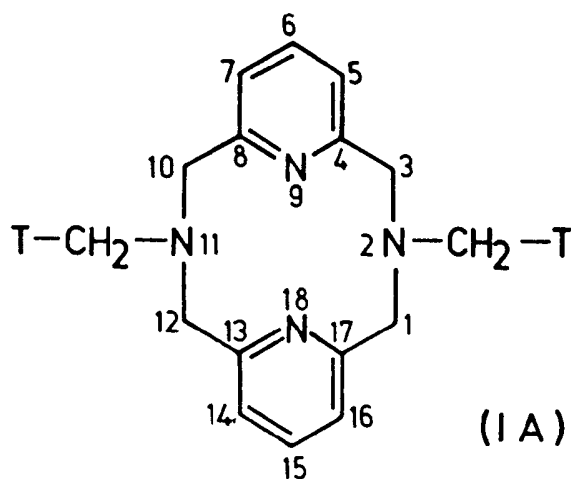
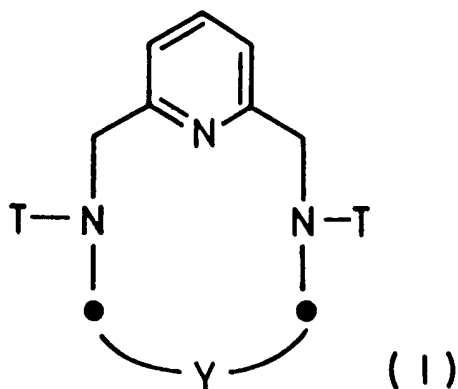
szabadalmi ügyvivő

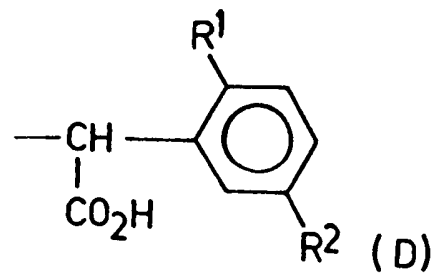
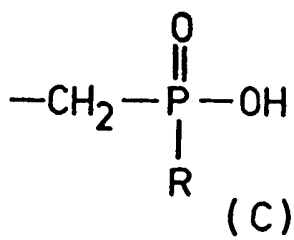
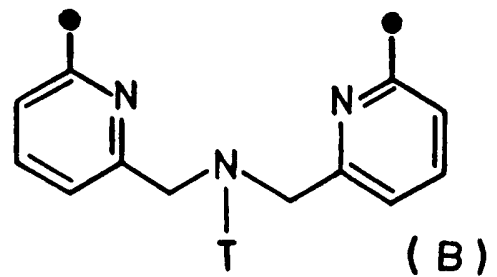
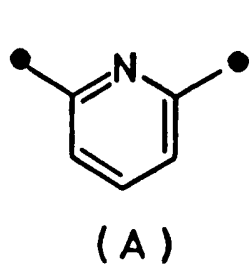
2023/95

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

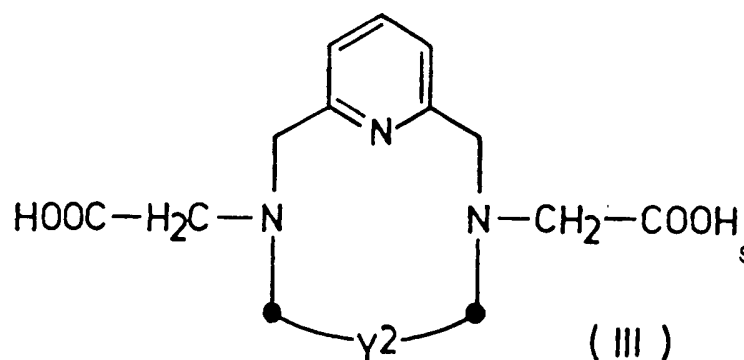
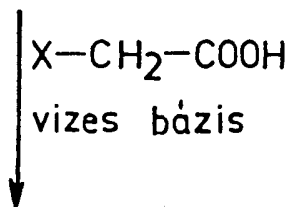
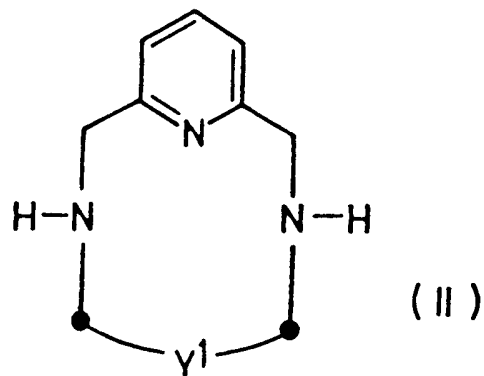
77088

7/1

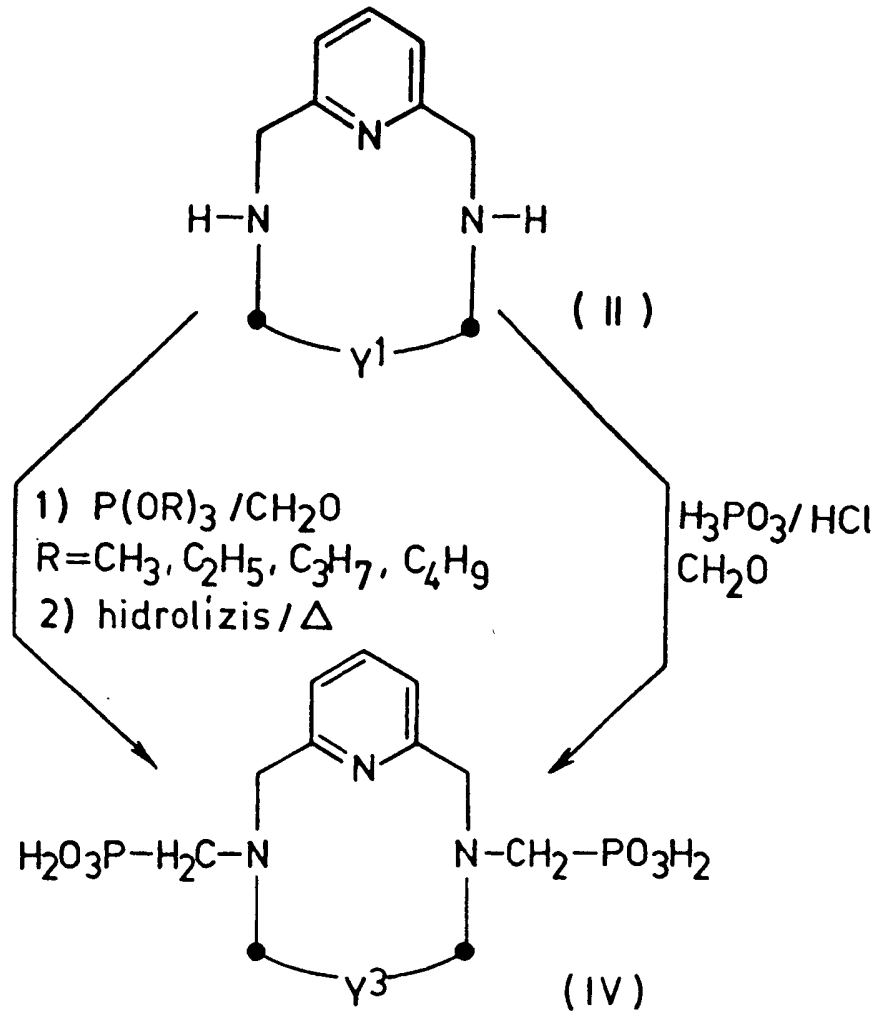




A) reakcióvázlat

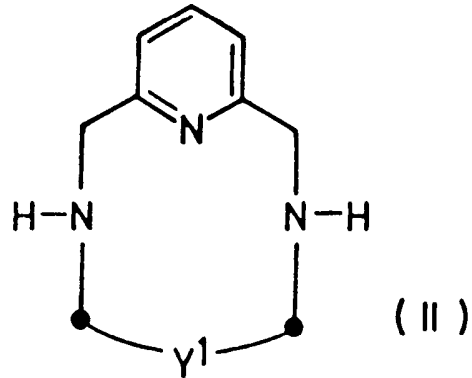


B) reakcióvázlat

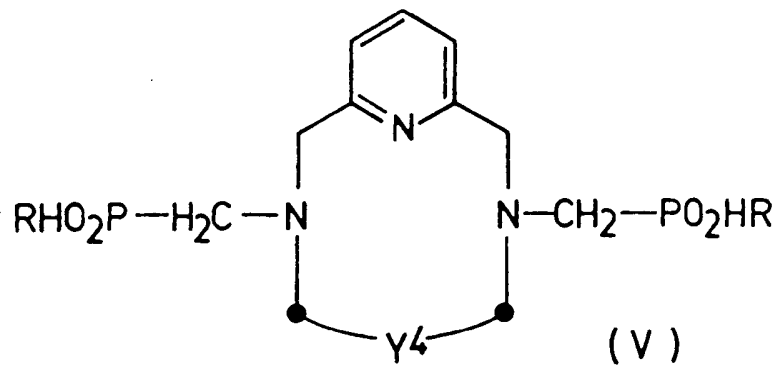


## C) reakcióvázlat

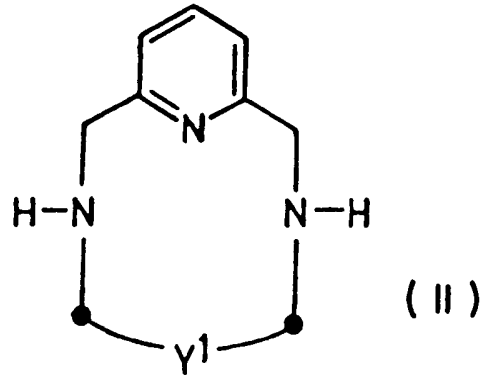
714



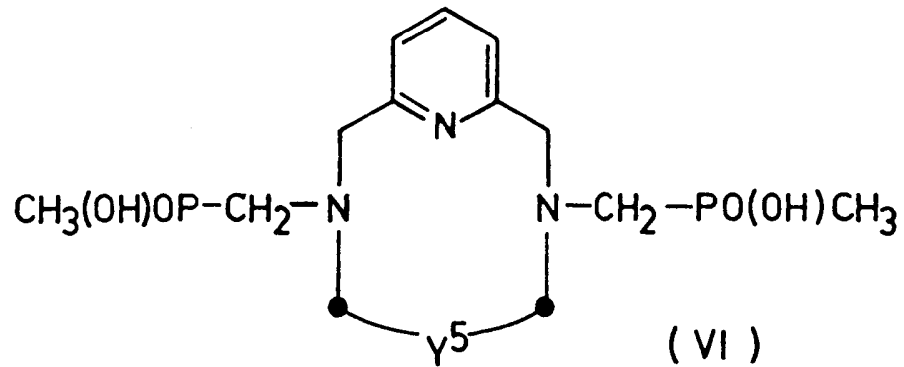
- 1)  $P(R)_3/CH_2O$   
2) lúgos hidrolízis /  $\Delta$



## D) reakcióvázlat

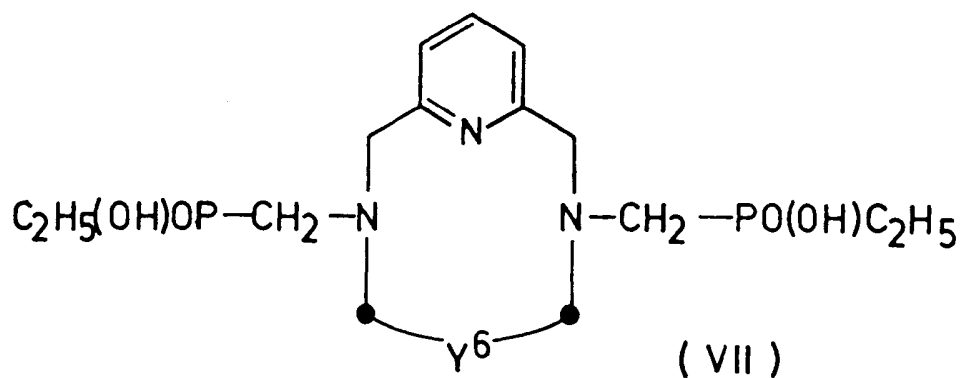
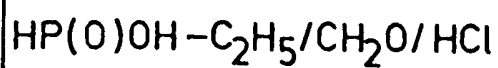
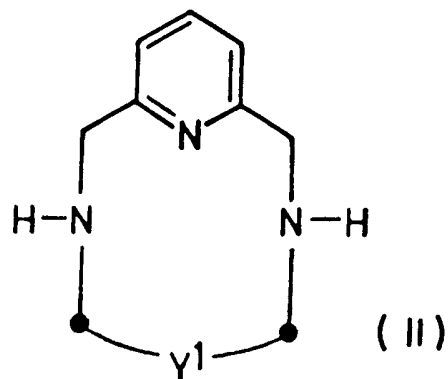


- 1)  $\text{H}_3\text{CP}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 / \text{CH}_2\text{O} / \text{THF}$   
2) lúgos hidrolízis /  $\Delta$



## E) reakcióvázlat

7/6



## F) reakcióvázlat

