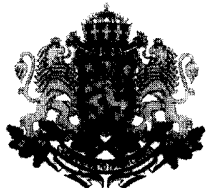


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 100193A
(51) C07F 9/6524



ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(21) Заявителски № 100193 (22) Заявено на 05.12.1995 (24) Начало на действие на патента от:</p> <p style="text-align: center;">Приоритетни данни</p> <p>(31) 65963 (32) 06.05.1993 (33) US</p> <p>(41) Публикувана заявка в бюлетин № 12 31.12.1996 (45) Отпечатано на (46) Публикувано в бюлетин № на (56) Информационни източници:</p> <p>(62) Разделена заявка от рег. №</p> | <p>(71) Заявител(и): THE DOW CHEMICAL COMPANY, . . , MIDLAND,MI , MIDLAND,MI (US) ; (72) Изобретател(и): KIEFER , GAPPY E . . , LAKE JACKSON,TX (US) ; (74) Представител по индустриална собственост: Фани Владимирова Божинова , 1000 София , п.к.728</p> <p>(86) № на PCT заявка: PCT/ US94/0 / 5134 , 04.05.1994 (87) № и дата на PCT публикация: 94/267 / 53 , 24.11.1994</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА АЗАМАКРОЦИКЛИЧНИ ИЛИ АЦИКЛИЧНИ
АМИНОФОСФОНАТНИ ЕСТЕРНИ ПРОИЗВОДНИ**

(57) Методът включва взаимодействието на подходящ азамacroцикличен или ацикличен първичен или вторичен амин с триалкилов фосфит и параформалдехид.

34 претенции, 0

BG 100193A

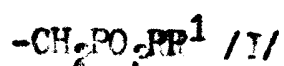
pat. № 100 183
РАК

МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА АЗАМАКРОЦИКЛИМНИ ИЛИ АЦИКЛИМНИ АМИНООСОФОНАТНИ ЕСТЕРИ

Изобретението се отнася до нов метод за получаване на азамакроциклимни или ациклимни аминоософонатни естери производни. Методът осигурява лиганди, които са полезни като диагностични или терапевтични агенти.

Получават се важни макроциклимни аминоософонатни естери, предимно като диагностични и терапевтични агенти. Общата синтетна методология за получаване на хелатобразувачи агенти от този тип, се използва тук в комбинация с фосфорна киселина, формалдехид и солна киселина за да се получи аминоософоновата киселина, т.е. 1,4,7,10-тетразазадиълдодекан-1,4,7,10-тетраметилендософоновъа киселина (DOTMP). Алтернативно, технически необходимия метилендософонат може да бъде въведен чрез заместване на дву- или три-алкил фосфит на мястото на фосфорната киселина в по-ранната процедура, за да се получи съответния дилкилдософонатен естер. Тези естери могат да бъдат хидролизирани при алкални условия, за да се получат моноалкилдософонатни полу естери. В допълнение, цели естери могат да бъдат хидролизирани при кисели условия, за да се получат фосфоновни киселини, т.е. DOTMP /виж публикувано описание WO 91/07911/. Общата синтеза се доближава до аминоософонатните, като използването както на ди-, така и на три-алкил фосфити е документирано в литературата чрез взаимодействието на различни амини и използването на стандартни процедури.

Настоящото изобретение е насочено към метод за получаване на азамакроциклимни или ациклимни аминоософонатни естери производни, които притежават най-малко един вторичен или първичен азотен атом заместен най-малко с една част с формула



където:

R е H или C₁-C₅ алкил; с условието, че всяко R е една и съща група;

R¹ е C₁-C₅ алкил, H, Na или K; с условието, че всеки R и R¹ е една и съща група когато е C₁-C₅ алкил;

който се състои във взаимодействие на съответен незаместен амин с триалкил фосфит и параформалдехид за да се получат производни с формула /I/, където всички R и R¹ са равни на C₁-C₅ алкил; и

/а/ по желание се осъществява хидролиза с алкален воден разтвор за да се получат производните с формула /I/ където R е C₁-C₅ алкил и R¹ е H, Na или K; и/или

/в/ по желание се осъществява кисела хидролиза, за да се получат производни с формула /I/, където всички R и R¹ са равни на H.

Когато в горните лиганди с формула /I/:

(i) всички R и R¹ са равни на H, лигандите са отбелязани като фосфоновы киселини;

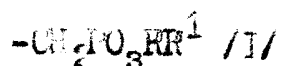
(ii) всички R са равни на H, и всички R¹ са равни на C₁-C₅ алкил, лигандите са отбелязани тук като фосфонатни полуестери; и

(iii) всички R и R¹ са равни на C₁-C₅ алкил, лигандите са отбелязани като фосфонатни естери.

В някои наши висящи описания и патенти е разисквано използването на тези азампроциклични или ациклични аминоксфонатни естерни производни с формула /I/ като диагностични агенти. В частност, полустерите са полезни като

тъканни специфични магнитно резонансни изобразяващи /MRI/ контрастни агенти, когато са образували хелатни съединения с гадолинии. Няколко азамacroциклични или ациклични аминокиселини, т.е. DOTMP или EDTMP когато са образували хелатни съединения със самарии - 152 , са полезни като болко успокояващи агенти при калциниране на тумори в раковоболни пациенти.

Съединенията с формула /I/, които са азамacroциклични или ациклични аминокиселини естерни производни притежават най-малко един вторичен или първичен азотен атом заместен най-малко с една част с формула



където:

R е H или C₁-C₅ алкил; с условието че всяко R е една и съща група;

R¹ е C₁-C₅ алкил, H, Na или K; с условието че всеки R и R¹ е една и съща група когато е C₁-C₅ алкил;

съдържат известни лиганди и за тях също се претендира в нашето висящо описание.

Използваните лиганди като изходни материали за получаване на съединенията с формула /I/ са известни от нивото на техниката. Някои примери на такива ациклични аминокиселини лиганди са:

етилендиамин /EDA/;

диетилентриамин /DTA/;

триетилентетраамин /TTT/; и

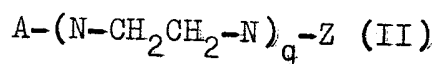
многобройни известни с права или разклонена верига първични или вторични амини.

Някои примери на азамacroциклични аминокиселини лиганди са

1,4,7,10-тетраазациклододекан /циклен/; и

други известни вторични азамacroциклични амини.

Азамacroцикличните или ациклични аминофосфонатни производни съдържат част с формула -I и трябва да имат най-малко един вторичен или първичен азот, които е заместен с част с формула /II/. За предпочитане, броят на присъстващите азотни атоми, които могат да бъдат заместени с част с формула /I/ е от 2 до 10, за предпочитан от 2 до 6. Обикновено азотните атоми са разделени помежду си най-малко чрез два въглеродни атоми. Така тези производни могат да бъдат представени чрез формулата



където: q е цяло число от 1 до 5 включително;

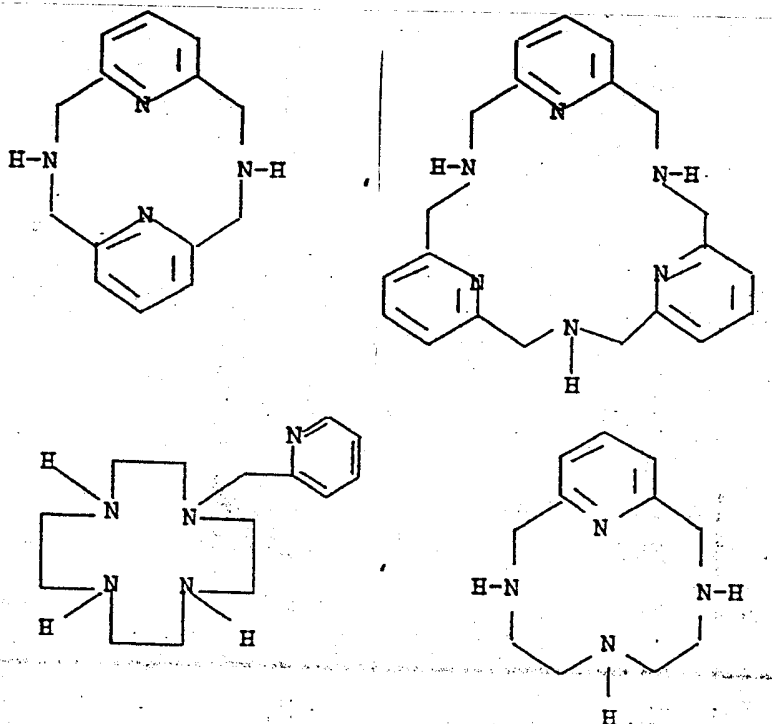
A може да бъде 0,1 или 2 части с формула /I/ или водород;

Z може да бъде 0,1 или 2 части с формула /I/ или водород;

с условието, че присъства най-малко една A или Z част с формула I;

A и Z могат да бъдат свързани за да образуват циклично съединение.

Примери за подходящи азамacroциклични аминови лиганди, които са разгледани в нашето висящо описание са показани със следната формула:



Използваните термини във формула /I/ и за това изобретение по-нататък са определени както следва. "C₁-C₅ алкил", включва алкилни групи, както в права така и с разклонена верига. "Триалкил фосфит" включва всеки алкил, който в полученния продукт с формула /I/ има желаната водоразтворимост след хидролиза, т.е. три/C₁-C₁₀ алкил/ фосфит, за предпочитане три /C₁-C₄ алкил/ фосфит, включващ алкилни групи, както с права, така и с разклонена верига.

Когато са получени азамacroциклически лиганди с формула /II/, съответно цели естери /както R така и R¹ са C₁-C₅ алкил/, налягането не е от значение така че може да се използва налягането на околната среда. Тъй като реакцията е екзотермична, температурата се контролира и се поддържа под 40°C през първия час; а след първия час температурата може да бъде повишена за да се улесни завършването на реакцията, но без да се превишава 90°C. pH на реакцията не е от значение и реакцията не е във воден разтвор. Реакцията протича в присъствието на не водна среда, такава като триалкил фосфитен реагент или разтворител. За предпочитане се използва разтворител; примери на такива разтворители са: апротонни полярни разтворители такива като тетраhydroфуран /THF/, диоксан, ацетонитрил и други подобни инертни, неводни разтворители; алкохоли, където алкилната част е силата, както при полученото R, такава като метанол, етанол и пропанол. THF е предпочитан разтворител. Редът на прибавяне на реагентите и азамacroциклическите или циклически аминофосфонатни изходни материали не е от значение.

Когато се получават алиларни лиганди с формула /II/, съответно пълни естери /както R така и R¹ са C₁-C₅ алкил/.

реакцията е значително по-екзотермична. Това е критично, ето защо през първия част от реакцията, температурата се поддържа под 40°C . Известни са методи за ефективен контрол на температурата, такива като присъствието на ледена баня, разреждане с разтворители и ред и/или отстраняване на добавяне на реагентите. Например, един метод включва съединение на триалкил фосфит и параформалдехид и начално охлаждане на сместа, последвано от контролирано добавяне на ациклически амин, като за поддържането на температурата се използва ледена баня.

Редица лиганди с формула /I/, в която полу естерите са получени $R = C_1 - C_2$ ацид и $R^1 = H, Na$ или K чрез водно алкална хидролиза съществена след образуването на съответния цял естер. Пример за подходящи основи са хидроксида на алкални метали, например натриев или калиев хидроксид. Количеството на използваната основа е от около 1 - 10 еквиваленти на вторичен амин или 2 - 20 еквиваленти на първичен амин. Ако дължината на алкилната верига на R или R^1 групата е пропилова или по-голяма, тогава съразтворителят се използва с вода. Подходящи примери на такива съразтворители са органичен водосмесваем разтворител, такъв като 1,4-диоксан, THF и ацетон.

Киселините на лигандите с формула /I/ могат да бъдат получени от съответните полу естери или цели естери при известни кисело хидролизни условия /виж публикувано описание М О 91/07911/.

го-

Настоящият метод е изгоден в сравнение с методите известни от нивото на техниката по следните причини. Известният метод, в който се използват диалкил фосфити при водни условия, дава добри резултати за ациклически амини,

но по-лоши резултати се получават когато се използват макроциклични лиганди. Освен това, когато се използва макроцикличен лиганд на цинка, не се изолира желания естер. Противоположно на известното ниво на техниката, когато се използва настоящия метод, желаните продукти с формула /I/ във всички примери се получават с добиви по-високи от 90 %.

По-нататък важноста на изобретението се пояснява със следните примери, които са недвусмислено за илюстриране на настоящото изобретение. Някои термини използвани в следващите примери са определени, както следва: g=Грам/грамаге/; mg =милиграм; kg=килограм/килограми/; ml =милилитър/милилитри/; μ l =микролитър/микролитри/.

Общи материали и методи

Всички реагенти се получават от търговски достъпни източници и се използват, както са получени без по-нататъшно пречистване. ИФР спектър се записва на Bruker AC-250 MHz спектрометър снабден с многоядрена четворна проба / ^1H , ^{13}C , ^{31}P и ^{19}F / при 297°K, освен ако не е отбелязано друго. ^1H спектър в D_2O се отбелязва чрез използване на разтворител забавящ честотата на редуване /"диглат" хомо-ядрено предварително насищане/. ^1H спектър се споменава за остатъчен хлороформ / в CDCl_3 / при 7.26 или остатъчен диоксан / в D_2O / при 3.35. (общените ^{13}C и ^{31}P спектри са протон декуплирани /проста връзка/. Определените ^{13}C / ^1H / химически премествания са подпомогнати от ^1H / ^{13}C преместване без увеличаване чрез поларизационен трансфер/ експерименти. ^{13}C / ^1H / спектър е споменат за централния пик на CDCl_3 при δ 77.00 / в CDCl_3 / и допълнителен диоксан при δ 66.66 / в D_2O /. ^{31}P / ^1H / спектър

е споменат за допълнителна 85 % H_2PO_4 при 0.00. Точките на топене са определени чрез методи на капиллярно топене и са неточни. Полуупрепаративна разделителна ионнообменна хроматография се извършва при ниско налягане / 600 psi/ като се използва стандартна стъклена колона ръчно напълнена с Q-SepharoseTM /анионен обмен/ или стъклена колона с SP-SepharoseTM /катионен обмен/ и с on-line UV детектор при 263 nm за наблюдаване на елюирания агент. GC/MS спектъра се снима на Hewlett Packard 5890A газ хроматограф/5970 масс селективен детектор.

Методът за получаване на цялоестерно производно с формула /I/ бе разгледан по-горе. Типичната процедура е както следва:
Пример 1: Метод за получаване на 1,4,7,10-тетраазоциклододекан-1,4,7,10-метилендибутил фосфонат.

Циклен, 10 g /58 mmol /, трибутил фосфит, 62 g /246 mmol / и параформалдехид, 7,4 g /140 mmol / се смесват в 70 mL THF и се разбъркват при стайна температура /температурата се поддържа по-ниска от 40°C/ за 24 часа. След това хомогенния разтвор се концентрира под вакуум за да се получи вискозно масло /количествен добив/ и се характеризира чрез:

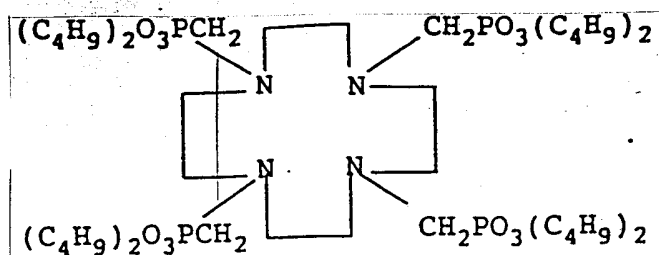
1H NMR($CDCl_3$)

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); и $^{13}C/^{1}H$ NMR($CDCl_3$)

δ 13.51, 18.65, 32.49, 32.57, 49.04, 51.45, 53.10, 53.18; и

^{31}P NMR($CDCl_3$)

δ 26.16(s, 4P); и е илюстрирано чрез формулата



Пример 2: Метод за получаване на 1,4,7,10-тетраазоциклододекан-1,4,7,10-метилендиетил фосфонат.

Когато процедурата от пример 1 се повтори като се използва триметил фосфит на мястото на трибутил фосфит, се получава заглавното съединение като вискозно масло с добив по-висок от 98 % и характеризирано чрез:

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$

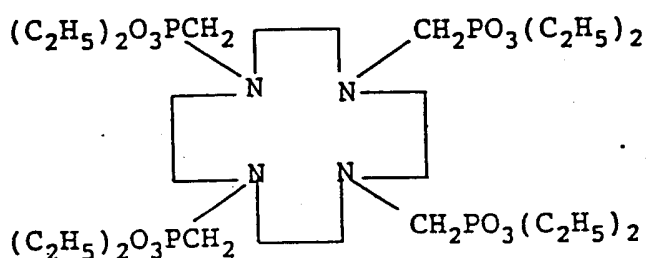
δ 1.19(m, 24H), 2.71(s, 16H), 2.80(d, 8H), 4.01(m, 16H); и

$^{13}\text{C}/^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 15.32, 15.42, 42.23, 21.67, 53.18, 53.28, 61.34, 61.45; и

$^{31}\text{P NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 26.02(s, 4P); и илюстрирано чрез формулата



Пример 3: Получаване на N,N'-бис/метилендиметилфосфонат/-2,11-диазо/3,3'/2,6/ пидинофан.

Когато процедурата от пример 1 се повтаря като се използва триметил фосфит на мястото на трибутил фосфит и 2,11-диазо/3,3'/2,6/ пидинофан на мястото на циклен се получава заглавното съединение като много вискозно масло с добив по-висок от 95% и по-нататък характеризирано чрез:

$^1\text{H NMR (CDCl}_3^\circ)$

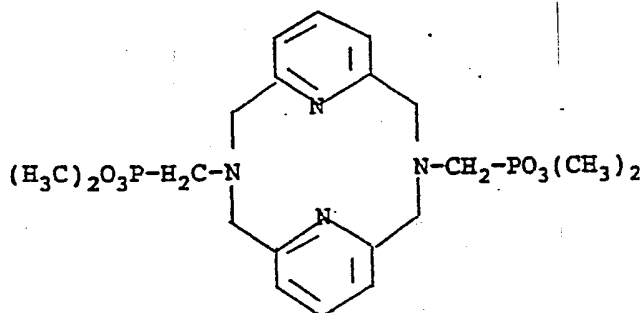
δ 3.39(d, 4H), 3.88(d, 12H), 4.08(s, 8H), 6.84(d, 4H), 7.13(t, 2H); и

$^{13}\text{C}/^1\text{H NMR (CDCl}_3)$

δ 52.75(d), 54.88(d), 65.21(d), 122.71, 135.69, 157.14; и

$^3\text{P NMR (CDCl}_3)$

δ 27.22; и е илюстрирано с формулата



Пример 4: Получаване на N,N'-бис/метилендиетилфосфонат/-
2,11-диазо/ε.ε//α,β/пидинофан.

Когато процедурата от пример 1 се повтори като се използва третият фосфит на мястото на трибутилфосфит и 2,11-диазо/ε.ε//α,β/пидинофан на мястото на циклен, се получава заглавното съединение като много вискозно масло с добив по-висок от 95 % и по-нататък характеризирано чрез:

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$

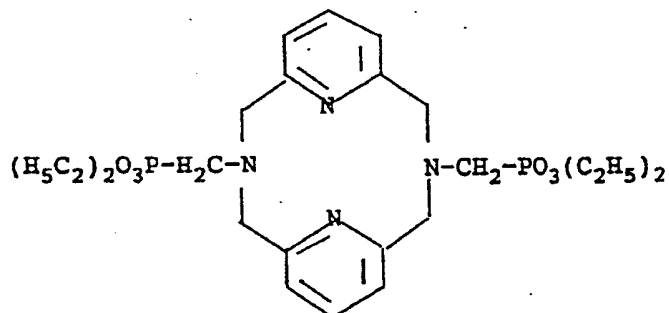
δ 1.24(t, 12H), 3.20(d, 4H), 3.94(s, 8H), 4.07(q, 8H), 6.71(d, 4H),

6.98(t, 2H); и $^{13}\text{C}/^1\text{H NMR (CDCl}_3)$

δ 16.48, 55.36(d), 61.75(d), 65.14(d), 122.52, 135.41, 157.04; и

$^3\text{P}/^1\text{H NMR (CDCl}_3)$

δ 24.60; и илюстрирано чрез формулата



Пример 5: Получаване на N -/ α -пиридилметил/- N' , N'' , N''' - три /метилендиетилфосфонат/-1,4,7,10-тетраазациклододекан.

Когато процедурата от пример 1 се повтаря като се използва триетилфосфит на мястото на трибутилфосфит и N -/ α -пиридилметил/-1,4,7,10-тетраазациклододекан на мястото на циклен, се получава заглавното съединение като много вискозно масло с добив по-голям от 95 % и по нататък характеризирано чрез:

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 1.25-1.39(m, 18H), 2.66-2.95(m, 22H), 3.71(s, 2H $^\circ$), 4.01-4.22(m, 12H), 7.10-7.15(m, 1H), 7.57-7.65(m, 2H), 8.46-8.52(m, 1H);

$^{13}\text{C}/^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$

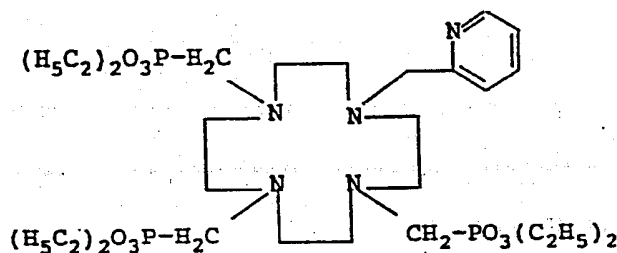
δ 16.38, 16.46, 50.45, 50.67, 52.41, 53.19, 53.29, 53.48, 53.58, 61.37, 61.47, 61.52, 121.67, 123.28, 136.19, 148.61, 159.90; и

$^{31}\text{P}/^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 297^\circ\text{K})$

δ 26.21;

$^{31}\text{P}/^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 217^\circ\text{K})$

δ 24.18(1P), 24.32(2P); и е илюстрирано чрез формулата



Пример 6: Получаване на N -/ α -пиридилметил/- N' , N'' , N''' - три /метилендипропилфосфонат/-1,4,7,10-тетраазациклододекан.

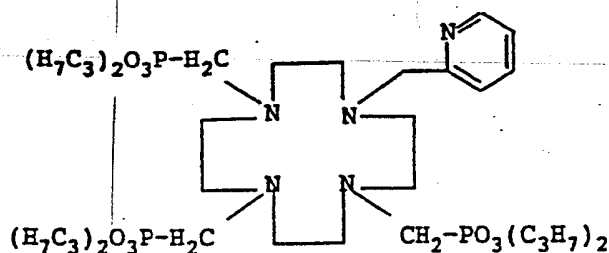
Когато процедурата от пример 1 се повтаря като се използва трипропилфосфит на мястото на трибутилфосфит и N -/ α -пиридилметил/-1,4,7,10-тетраазациклододекан на мястото на циклен, се получава заглавното съединение като вискозно масло с добив по-висок от 95 % и по-нататък характеризирано чрез:

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 0.91-1.00(m, 18H), 1.60-1.76(m, 12H), 2.67-2.99(m, 22H), 3.73(s, 2H),
3.94-4.08(m, 12H), 7.12-7.15(m, 1H), 7.46-7.67(m, 2H), 8.48-8.52(m, 1H);
 $^{13}\text{C}/^1\text{H}/\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$

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; μ
 $^3\text{I}_\text{P}/^1\text{H}/\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 26.20(1P), 26.23(2P); и е илюстрирано чрез формулата



Пример 7: Получаване на 3,6,9,15-тетразабицикло/9.3.1/-пентадека-1/15/,11,13-триен-3,6,9-метилendiетилдосфонат.

Когато процедурата от пример 1 се повтори като се използва триетилен фосфит на мястото на трибутилфосфин и 3,6,9,15-тетразабицикло/9.3.1/-пентадека-1/15/,11,13-триен на мястото на пиперин, се получава заглавното съединение като вискозно масло с добив по-висок от 95 % и по-нататък характеризирано чрез:

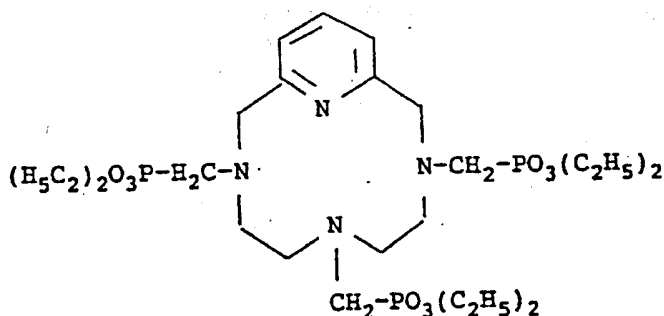
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$

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); μ $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$

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; μ $^3\text{I}_\text{P NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 24.92(s, 2P), 24.97(s, 1P); и е илюстрирано чрез формулата



Пример 8: Получаване на $\xi,6,9,15$ -тетразабицикло/9.3.1/пентадека-1/15/,11,13-триен- $\xi,6,9$ -метиленди/ n -пропил/фосфонат.

Когато процедурата от пример 1 се повтори като се използва трипропил фосфит на мястото на трибутил фосфит и $\xi,6,9,15$ -тетразабицикло/9.3.1/пентадека-1/15/,11,13-триен на мястото на циклен се получава заглавното съединение като вискозно масло с добив по-висок от 95 % и по-нататък се характеризира чрез:

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$

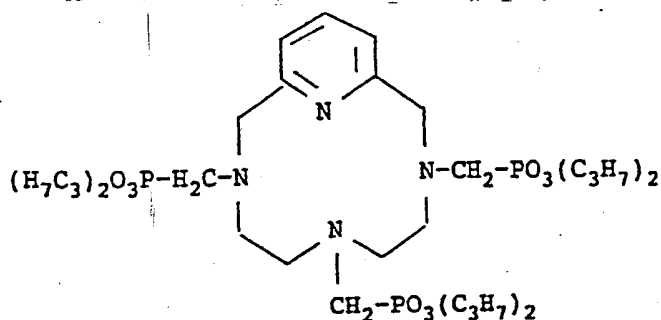
δ 0.88(m, 18H), 1.61(m, 12H), 2.72(m, 12H), 3.03(d, 6H), 3.97(m, 12H), 7.13(d, 2H), 7.55(t, 1H); и

$^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 8.96, 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; и

$^{31}\text{P NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ 24.98(3P); и е на структурно чрез формулата



Пример 9: Получаване на $\xi,6,9,15$ -тетразабицикло/9.3.1/пентадека-1/15/,11,13-триен- $\xi,6,9$ -метиленди/ n -бутил/фосфонат.

Когато процедурата от пример 1 се повтори като се използва трибутил фосфит на мястото на трибутилфосфит и $\xi,6,9,15$ -тетразабицикло/9.3.1/пентадека-1/15/,11,13-триен на мястото на циклен, се получава заглавното съединение като вискозно масло с добив по-голям от 95 % и по-нататък се характеризира чрез:

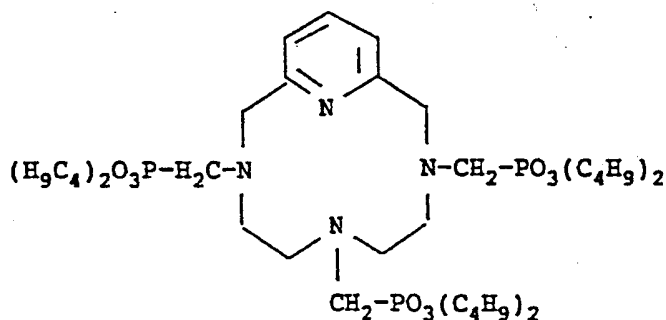
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$

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); и

^{13}C NMR(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, 65.48, 65.58, 122.46,
136.96, 157.14; и ^{31}P NMR(CDCl_3)

δ 24.88(2P), 24.93(1P); и е илюстрирано чрез формулата



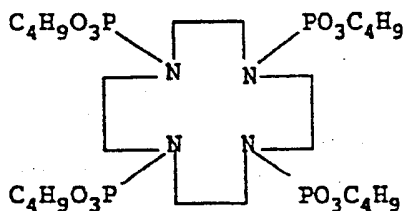
Процестът на хидролиза с алкални пълни естерни производни с формула /I/ за получаване на голуестерите с формула /II/ беше разгледан по-горе. Типичната процедура е както следва:

Пример 10: Получаване на 1,4,7,10-тетрациклододекан-1,4,7,10-тетраметиленбутилфосфонат, калиева сол.

Естерът получен в пример 1, $\xi \text{ g}$ / $\xi \text{ mmol}$ / се смесва във воден разтвор на диоксан /100 mL вода: 25 mL диоксан/, предварително с $\xi \text{ g}$ KOH / 48 mmol /. Разтворът се разбърква на обратен хладник в продължение на 16 часа. Получава се желания заглавен продукт като твърдо вещество /94 % добив/ като се характеризира чрез:

^{31}P NMR(D_2O)

δ 21.87(s, 4P); и е илюстрирано чрез формулата



4K⁺

За други естерни производни, където алкиловият естер е C_1-C_3 алкил, хидролизата протича без съразтворителят диоксан.

Пример 11: Получаване на N,N' бис/етил/ов естер на метилен фосфоната киселина/-2,11-диаза/ε.ε//2,6/пидинофан /EP2EP/.

Когато процедурата от пример 10 се повтаря като се използва естер от пример 4, се получава заглавното съединение като твърдо вещество с добив по-голям от 95 % и по-нататък се характеризира чрез:

1H NMR (D_2O)

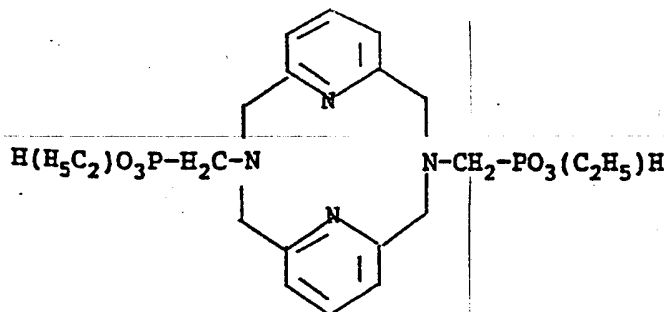
δ 1.10(t, 6H), 2.97(d, 4H), 3.81(q, 4H), 3.84(s, 8H), 6.73(d, 4H),

7.09(t, 2H); и $^{13}C/^1H$ NMR(D_2O)

δ 18.98, 58.76(d), 63.69(d), 66.53(d), 126.35, 140.09, 159.37; и

$^3P/^1H$ NMR(D_2O)

δ 20.65; и се илюстрира чрез формулата



Пример 12: Получаване на 2,6,9,15-тетраазабицикло/9.ε.1/пентадека-1/15/,11,12-триен-2,6,9-метилен/ n -бутил/фосфонат трис/калиева сол/ /PMENE/.

Когато процедурата от пример 10 се повтори, като се използва естер от пример 9, се получава заглавното съединение като твърдо вещество с добив по-голям от 95 % и по-нататък се характеризира чрез:

1H NMR(D_2O)

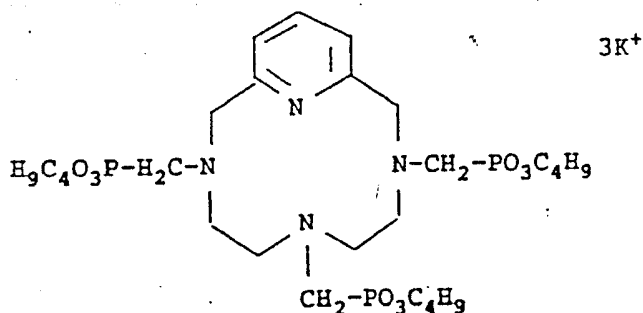
δ 0.68(m, 9H), 1.14(m, 6H), 1.37(m, 6H), 2.76(d, 6H), 3.41(m, 12H), 3.73

(m, 6H), 7.24(d, 2H), 7.76(t, 1H); и

^{13}C NMR(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; и $^3\text{I}_\text{P}$ NMR

δ 9.73(s, 2P), 21.00(s, 1P); и е илюстрирано чрез формулата

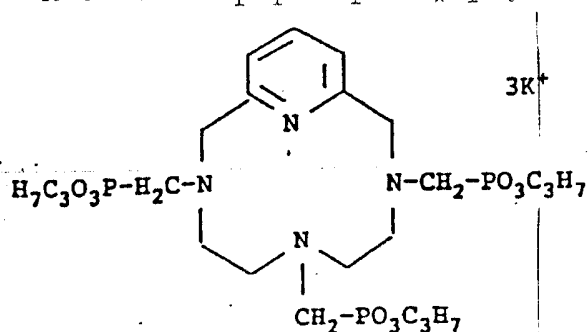


Пример 13: Получаване на 3,6,9,15-тетразабицикло/9.3.1/пентадека-1/15/,11,13-триен-3,6,9-метилен/ n-пропил/фосфонат трис /калиева сол//РМФНЕ/.

Когато процедурата от пример 10 се повтаря като се използва естер от пример 8, се получава заглавното съединение като твърдо вещество с добив по-голям от 95 % и по-нататък се характеризира чрез:

$^3\text{I}_\text{P}$ NMR

δ 20.49(s, 3P); и се илюстрира чрез формулата



Пример 14: Получаване на 3,6,9,15-тетразабицикло/9.3.1/пентадека-1/15/,11,13-триен-3,6,9-метиленетилфосфонат трис /калиева сол//РМФНЕ/.

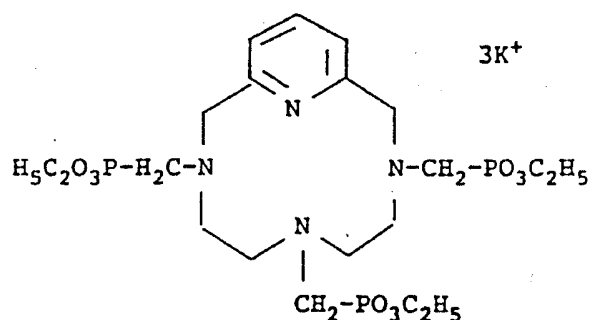
Когато процедурата от пример 10 се повтори като се използва естер от пример 7, се получава заглавното съединение като

твърдо вещество с добив по-голям от 95 % и по нататък се характеризира чрез:

^{13}C NMR(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; и ^{31}P NMR(D_2O)

δ 20.58(s, 2P), 20.78(s, 1P); и се илюстрира чрез формулата



Пример 15: Получаване на N-(2-пиридилметил)-N',N'',N'''-трис(етил)ов естер на метилендифосфонова киселина/-1,4,7,10-тетраазациклододекан/PDЗЕР/.

Когато процедурата от пример 10 се повтори като се използва естер от пример 5, се получава заглавното съединение като твърдо вещество с добив по-голям от 95 % и по-нататък се характеризира чрез:

^1H NMR(D_2O , 338°K)

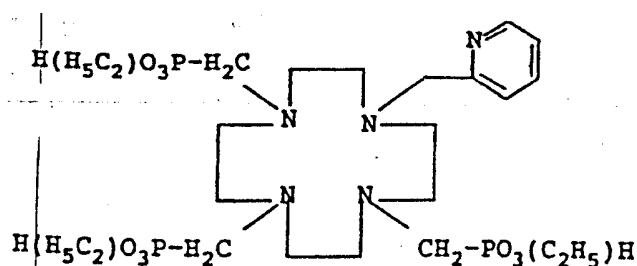
δ 1.41-1.57(m, 9H), 3.28-3.89(m, 22H), 4.09-4.64(m, 8H), 8.22-8.26(m, 2H), 8.70-8.75(m, 1H), 9.00-9.12(m, 1H); и

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

δ 19.41, 19.51, 52.58, 53.00, 52.31, 53.75, 53.82, 56.04, 59.53, 64.60, 64.76, 129.86, 131.41, 147.31, 149.06, 154.34; и

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

δ 9.64(2P), 19.79(1P); и се илюстрира чрез формулата



Пример 16: Получаване на N -/ α -пиридилметил/- N', N'', N''' -трис пропилов естер на метилендосфоновна киселина/-1,4,7,10-тетра-азациклододекан / PD3PP/.

Когато процедурата от пример 10 се повтори като се използва естер от пример 6, се получава заглавното съединение като твърдо вещество с добив по-голям от 95 % и по-нататък се характеризира чрез:

$^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O}, 353^\circ\text{K})$

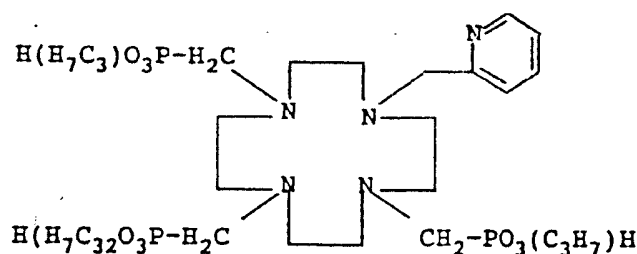
δ 1.24-1.36 (m, 9H), 1.95-2.04 (m, 6H), 3.03-3.29 (m, 22H), 4.10-4.25 (m, 8H), 7.74-7.92 (m, 2H), 8.23-8.29 (m, 1H), 8.87-9.96 (m, 1H); и

$^{13}\text{C}/^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O}, 353^\circ\text{K})$

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; и

$^3\text{P}/^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O}, 353^\circ\text{K})$

δ 21.61 (2P), 21.95 (1P); и се илюстрира чрез формулата



Процестът за получаване на производни на фосфоновата киселина с формула /I/ е разгледан по-горе. Типичната процедура е както по-долу.

Пример 17: Получаване на N,N'-бис(метилендосџонова киселина/-
2,11-диаза/3,3'/2,6/пидиноџан/EP2P/.

Разтвор на концентрирана HCl /37%, 4 mL / и N,N'-бис(ме-
тилендиметилдосџонат/-2,11-диаза/3,3'/2,6/пидиноџан, получен в
пример 3, /255 mg, 0.53 mmol / се загряват на обратен хладник
в продължение на 2.5 часа. След охлаждане, разтворът се изпарява
до сухо, последвано от допълнително изпаряване с пресна деиони-
зирана вода /3x2 mL/ за да се отстрани излиштка от HCl. Краиният
продукт се изолира като хигроскопично кафяво твърдо вещество
чрез сублимационно сушене на концентрирания воден разтвор; и
се характеризира чрез:

$^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O})$

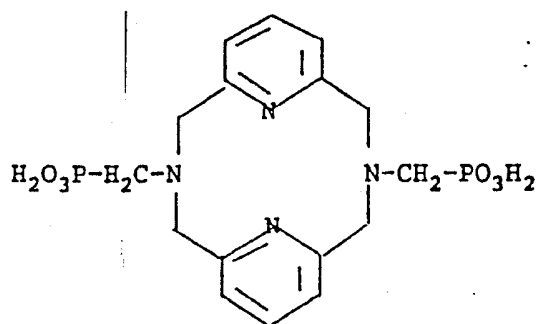
δ 3.55(d, 4H), 4.46(brs, 8H), 6.90(d, 4H), 7.37(t, 2H); и

$^{13}\text{C}/^1\text{H}/\text{NMR}(\text{D}_2\text{O})$

δ 57.80(d), 63.74(d), 127.02, 144.18, 152.96; и

$^3\text{IP}/^1\text{H}/\text{NMR}(\text{D}_2\text{O})$

δ 11.71; и се илстрира чрез џормулата



Пример 18: Получаване на етилендиаминтетраметилендосџонова
киселина /EDTMP/.

Към охладен /0°C/ THF разтвор /20mL / на триетилдосџит
/25g, 140 mmol / и параџормалдехид /4.2 g, 140mmol / се добавя
етилендиамин /2 g, 33.3 mmol / при разбъркване. След завършване
на добавянето разтворът постепенно се затопля до стаина темпе-
ратура и се разбърква в продължение на 12 часа. След това

разтворът се концентрира под вакуум, за да се получи тетраетилдоссоонатен естер като вискозно масло.

Тетраетилдоссоонатния естер /2g / се загрява до 100⁰C за 6 часа в 12 ml /50 ml /. След това разтворът се охлажда в ледена баня за да се получи естер като бяло кристално твърдо вещество.

Други разновидности на изобретението не бъдат очевидни спрямо нивото на техниката предназначено за това обяснение или практика на изобретението описани тук. Счита се, че описанието и примерите имат само илюстративен характер като точният обхват и граници на изобретението са отбелязани в следващите претенции.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Метод за получаване на взамacroциклени или ациклени аминоксфонатни естери производни, които притежават най-малко един вторичен или първичен азотен атом заместен най-малко с една част с формула



където:

R е H или C₁-C₅ алкил; с условието че всяко R е една и съща група;

R¹ е C₁-C₅ алкил, H, Na или K; с условието, че всеки R и R¹ е една и съща група когато е C₁-C₅ алкил; характеризира с това, че се които се състои във взаимодействие на съответно незаместено аминоксо съединение с триалкил фосфит и параформалдехид за да се получат производните с формула /1/, където всички R и R¹ са равни на C₁-C₅ алкил; и

/а/ по желание се съществява хидролиза с алкален воден разтвор за да се получат производните с формула /1/ където R е C₁-C₅ алкил и R¹ е H, Na или K; и/или

/в/ по желание се съществява кисела хидролиза, за да се получат производните с формула /1/, където всички R и R¹ са равни на H.

2. Метод, съгласно претенция 1, характеризира се с това, че в производния продукт с формула /1/ всички R и R¹ са равни на C₁-C₅ алкил.

3. Метод за получаване на 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-метилендибутил фосфонат, съгласно претенция 2, характеризира се с това, че се състои във взаимодействие на циклен с трибутил фосфит и параформалдехид в THF.

4. способ за получаване на 1,4,7,10-тетраазабивлододекан-1,4,7,10-тетраметилетилендисуфонат, съгласно претенция 2, характеризирая се с това, че се състои във взаимодействие на живен с триетиленосуфит и параформалдехид в ТНФ.

5. способ за получаване на n, n' -бис/метилениетилендисуфонат/-2,11-дизаза/2.2//2,6/пикаинофан, съгласно претенция 2, характеризирая се с това, че се състои във взаимодействие на 2,11-дизаза/2.2//2,6/пикаинофан с триетиленосуфит и параформалдехид в ТНФ.

6. способ за получаване на n, n' -бис/етилениетилендисуфонат/-2,11-дизаза/2.2//2,6/пикаинофан, съгласно претенция 2, характеризирая се с това, че се състои във взаимодействие на 2,11-дизаза/2.2//2,6/пикаинофан с триетиленосуфит и параформалдехид в ТНФ.

7. способ за получаване на n -/2-пиримидиметил/- n', n'', n''' -трие-/метилениетилендисуфонат/-1,4,7,10-тетраазабивлододекан, съгласно претенция 2, характеризирая се с това, че се състои във взаимодействие на n -/2-пиримидиметил/-1,4,7,10-тетраазабивлододекан с триетиленосуфит и параформалдехид в ТНФ.

8. способ за получаване на n -/2-пиримидиметил/- n', n'', n''' -трие-/етилениетилендисуфонат/-1,4,7,10-тетраазабивлододекан, съгласно претенция 2, характеризирая се с това, че се състои във взаимодействие на n -/2-пиримидиметил/-1,4,7,10-тетраазабивлододекан с триетиленосуфит и параформалдехид в ТНФ.

9. способ за получаване на 2,6,9,15-тетразабицикло/9.2.1/-пентадека-1/15/,11,12-триен-2,6,9-метилениетилендисуфонат, съгласно претенция 2, характеризирая се с това, че се състои във взаимодействие на 2,6,9,15-тетразабицикло/9.2.1/

пентадека-1/15/,11,15-триен с триетил фосфит и параформалдехид в ТНФ.

10. Метод за получаване на 1,6,9,15-тетразабицикло /9.3.1/пентадека-1/15/,11,15-триен-1,6,9-метилени/ п-пропил/ фосфонат, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че се състои във взаимодействие на 1,6,9,15-тетразабицикло/9.3.1/ пентадека-1/15/,11,15-триен с трипропил фосфит и параформалдехид в ТНФ.

11. Метод за получаване на 1,6,9,15-тетразабицикло /9.3.1/пентадека-1/15/,11,15-триен-1,6,9-метилени/ п-бутил/ фосфонат, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че се състои във взаимодействие на 1,6,9,15-тетразабицикло/9.3.1/ пентадека-1/15/,11,15-триен с трибутил фосфит и параформалдехид в ТНФ.

12. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че в производния продукт с формула/1/ всички R са равни на H, Na или R и всички R¹ са равни на C₁-C₅ алкил.

13. Метод за получаване на 1,4,7,10-тетрациклододекан-1,4,7,10-тетраметиленибутилфосфонат, тетракалиева сол, съгласно претенция 12, характеризиращ се с това, че се състои във взаимодействие на никел с трибутил фосфит и параформалдехид в ТНФ за да се образува 1,4,7,10-тетразабициклододекан-1,4,7,10-метиленибутил фосфонат, последвано от разделяне на междинното съединение, в след това алкална хидролиза с NaOH в стразтворител вода и диоксан, за да се получи желания продукт.

14. Метод за получаване на N,N'-бис/етил/ов естер на метленфосфонова киселина/-1,11-диаза/1.1//1,6/визинофан, съгласно претенция 12, характеризиращ се с това, че се състои във

взаимодействие на 2,11-дизаза/2.2//2,6-пидинофан с триетил фосфит и параформалдехид в ТНФ за да се образува N,N' -бис /метилениетиладосфонат/-2,11-дизаза/2.2//2,6-пидинофан, последвано от отделяне на полученото междинно съединение, и след това алкална хидролиза на с НОН във вода, за да се образува желвания продукт.

15. Метод за получаване на 1,6,9,15-тетразаза-бизцикло /9.2.1/пентадека-1/15/,11,11'-триен-3,6,9-метилен/ n-бутил/досфонат трис/калиева сол/, съгласно претенция 12, характеризира се с това, че се състои във взаимодействие на 1,6,9,15-тетразазабизцикло/9.2.1/пентадека-1/15/,11,11'-триен с трибутил фосфит и параформалдехид в ТНФ, за да се образува 1,6,9,15-тетразазабизцикло/9.2.1/пентадека-1/15/,11,11'-триен-3,6,9-метилениди/ n-бутил/досфонат последвано от отделяне на образуваното междинно съединение, и след това алкална хидролиза с НОН в разтворител вода в дioxид за да се получи желания продукт.

16. Метод за получаване на 1,6,9,15-тетразазабизцикло /9.2.1/пентадека-1/15/,11,11'-триен-3,6,9-метилен/ n-пропил/досфонат трис/калиева сол/, съгласно претенция 12, характеризира се с това, че се състои във взаимодействие на 1,6,9,15-тетразазабизцикло/9.2.1/пентадека-1/15/,11,11'-триен с трипропил фосфит и параформалдехид в ТНФ, за да се образува 1,6,9,15-тетразазабизцикло/9.2.1/пентадека-1/15/,11,11'-триен-3,6,9-метилениди/ n-пропил/досфонат последвано от отделяне на образуваното междинно съединение, и след това алкална хидролиза с НОН във вода, за да се получи желания продукт.

и след това алкална хидролиза с КОН във вода за да се получи желаният продукт.

20. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че в производния продукт с формула /3/ всички R и R¹ са равни на H, Me или Et.

21. Метод за получаване на N,N'-бис/метилендосфонова киселина/-2,11-диаза/2.2'/2,6/пидинофан, съгласно претенция 20, характеризиращ се с това, че се състои във взаимодействие на 2,11-диаза/2.2'/2,6/пидинофан с триметил фосфит и параформалдехид в THF за да се образува N,N'-бис/метилендиметилдосфонат/-2,11-диаза/2.2'/2,6/пидинофан, което междинно съединение се хидролизира с подгрята H₂O, и след това се отделя желания продукт.

22. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че триалкилен фосфита е три/C₂-C₆алкил/ фосфит.

23. Метод съгласно претенция 1, етап /а/, характеризиращ се с това, че водния алкален разтвор е хидроксид на алкален метал.

24. Метод съгласно претенция 1, етап /а/, характеризиращ се с това, че R или R¹ групата е C₂-C₆ алкил и че се готва органичен разтворител смесваем с вода.

25. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че производното с формула /3/ е азамакроновилен лиганд, където R и R¹ са еднакви и представляват C₂-C₆ алкил, и че температурата се поддържа под 40°C по време на първия час на реакцията.

26. Метод, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че производното с формула /3/ е азамакроновилен лиганд където R и R¹ са еднакви и представляват C₁-C₆ алкил, и че се

кодаба безводна течност.

27. Метод, съгласно претенция 26, характеризира се с това, че течността е апотонен полярен разтворител или алкохол.

28. Метод, съгласно претенция 27, характеризира се с това, че разтворителят е тетрахидрофуран.

29. Метод, съгласно претенция 1, характеризира се с това, че производното е формула /I/ е алифатен амин, където R и R¹ са алифатни и представляват C₁-C₃ алкил, и че температурата се поддържа под 40°C по време на първия час на реакцията.

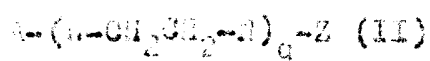
30. Метод, съгласно претенция 29, характеризира се с това, че триалкилен фосфит и параформалдехид се смесват предварително смесени, след което контролно се добавя алифатен амин, и че температурата се контролира като се използва ледена баня.

31. Метод, съгласно претенция 29, характеризира се с това, че алифатен амин е етилениамин, диетилентриамин или триетилентетраамин.

32. Метод, съгласно претенция 31, характеризира се с това, че алифатната хидролиза осигурява моно-алкилен фосфонати.

33. Метод, съгласно претенция 32, характеризира се с това, че високата хидролиза осигурява съответните производни на фосфоновите киселини, които са етилендиаминтетраметилен-фосфоновата киселина, диетилентриаминпентаметиленфосфоновата киселина или триетилентетрааминхексаметиленфосфоновата киселина.

34. Метод, съгласно претенция 1, характеризира се с това, че азмакроциклените или алифатните олигофосфонатни производни са представени чрез формулата



където:

а) с право число от 1 до 5 включително;

б) може да бъде 0,1 или 2 части с формула //, както се претендира в претенция 1 или в изобрет.

в) може да бъде 0,1 или 2 части с формула //, както се претендира в претенция 1 или в изобрет.

При съответно не присъства най-малко една А или Б част с формула //, както се претендира в претенция 1;

д)

е) А и Б могат да бъдат свързани за да образуват циклично съединение.