

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 116**

51 Int. Cl.:

C07D 257/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2007 E 07753163 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2012 EP 1999118**

54 Título: **Complejos de metal de derivados de tetraazamacrociclo**

30 Prioridad:

14.03.2006 US 782093 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

04.03.2013

73 Titular/es:

**MALLINCKRODT, INC. (100.0%)
675 MCDONNELL BOULEVARD
HAZELWOOD, MO 63042, US**

72 Inventor/es:

MOORE, DENNIS, A.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 397 116 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Complejos de metal de derivados de tetraazamacrociclo.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a de manera general a la síntesis de quelatos bifuncionales de derivados de tetraazamacrociclo y sus intermedios.

Antecedentes

10 Los tetraazamacrociclos son plataformas bien conocidas para generar sistemas de ligando para coordinar iones metálicos y los derivados de N-carboxialquilo y N-fosfonoalquilo son populares en química inorgánica por formar algunos de los complejos de metal más estables. Esta clase de ligandos juega un papel importante en varios procesos industriales y biomédicos en los que se desea la quelación de un metal. Por ejemplo, los derivados tales como ácido 1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecano-1,4,7,10-tetracético (DOTA) y ácido 1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecano-1,4,7-10-tetrametilen-fosfónico (DOTP) presentan amplia susceptibilidad de aplicación en la des-metalación de agua y otros sistemas fluidos en la industria. Además, recientemente se ha descubierto que los complejos de metal son útiles tanto en aplicaciones de formación de imágenes como en aplicaciones terapéuticas en las que otros iones de metal tóxicos son convertidos en inocuos por medio de la formación de complejos con estos ligandos. Véase, por ejemplo, AE Martell y RD Hancock, "Metal Complexes in Aqueous Solutions", Springer, Verlag, 1996, capítulo 5.

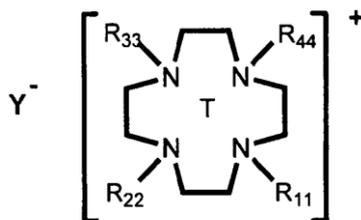
15 En medicina, se han usado ampliamente los ligandos poliazamacrocíclicos como agentes quelantes para una variedad de metales de transición. Los poliaminocarboxilatos macrocíclicos tales como DOTA y ácido 1,4,8,11-tetraazaciclo-tetradecano-1,4,8,11-tetracético (TETA) son conocidos por formar complejos de metal altamente estables debido a su entorno de ligando macrocíclico altamente pre-organizado. Los ligandos macrocíclicos pueden formar complejos con radionucléidos tales como Tc-99m, In-111, Ga-67, Y-90, Re-188, Sm-153 u otros iones de metal radioactivos para dar lugar a productos farmacéuticos útiles en la formación de imágenes de radionucléidos y terapia. Los ligandos pueden formar complejos con iones de metal más pesados que yodo para generar productos útiles en la formación de imágenes de rayos-X. Además, los ligandos pueden unirse a iones de metal paramagnéticos tales como Gd^{+3} , Mn^{+2} , Fe^{+3} , Cr^{+3} para dar lugar a agentes de formación de imágenes de resonancia magnética (MRI). En casos especiales, los macrociclos pueden modificarse especialmente de manera que se unan a un ión de metal y posteriormente suministrar los compuestos de complejo de metal a objetivos específicos para una formación de imágenes mejorada o una terapia dirigida. Con frecuencia, dichos ligandos de función dual son denominados ligandos bifuncionales.

20 Ciclen, 1,4,7,10-tetraazaciclododecano, es el armazón comúnmente usado para generar DOTA, un ligando clave para la formación de los complejos de metal descritos anteriormente en el presente documento. Ciclen resulta particularmente útil en la generación de DO3A triscarboximetilado, 4,7,10-triscarboximetil-1,4,7-10-tetraazaciclododecano, un ligando por sí mismo y también un intermedio clave que se puede derivatizar de diferentes formas en el nitrógeno macrocíclico libre para la formación de un intervalo de ligandos funcionales, cuyos complejos de metal resultan útiles para la formación de imágenes y la terapia. Por ejemplo, en la patente de Estados Unidos N°. 4.877.600, Bonnemain et al describieron el complejo de gadolinio de DOTA para la formación de imágenes/MRI. En la patente de Estados Unidos N°. 4.885.363, Tweedle et al describieron de manera similar un complejo de gadolinio de DO3A-HP, un derivado de DO3A en el que se alquiló un N macrocíclico libre con 2-hidroxipropilo para la formación de imágenes. De manera similar, en la patente de Estados Unidos N°. 5.994.536, Petrov et al describieron otro complejo de gadolinio para MRI, Gd-DO3A-butirol en el que el sustituyente alquilo en el N macrocíclico libre es 2,3-dihidroxi-1-(hidroximetil)propilo. Otros han descrito otros derivados-DO3A susceptibles de ser dirigidos; véase, por ejemplo, Platzek et al., patente de Estados Unidos n. 6.576.222.

25 Típicamente, los precursores de quelatos bifuncionales se sintetizan por medio de alquilación de un DO3A esterificado, tal como DO3A tris(t-butil éster), en una base fuerte, tal como un hidróxido de metal alcalino o un carbonato de metal alcalino. Por ejemplo, en la patente de Estados Unidos N°. 6.576.222 Platzek et al., describieron la alquilación de DO3A en hidróxido de potasio 6N (KOH). En la patente de Estados Unidos N°. 4.805.363, Tweedle et al, de manera similar, describieron N-alquilaciones de DO3A en exceso de hidróxido de sodio (NaOH) o carbonato de potasio (K_2CO_3). Platzek et al. y Tweedle et al. posteriormente aislaron el macrociclo como base libre por medio de filtración y/o cromatografía, proporcionando rendimientos bajos y/o aceites que son difíciles de manipular para las reacciones posteriores. De manera alternativa, se puede monoalquilar ciclen en primer lugar con un grupo único de interés, por ejemplo un grupo de dirección bifuncional o un enlazador, y posteriormente se puede derivatizar en los otros tres átomos de nitrógeno para producir un resto de tipo-DO3A. Véase por ejemplo, Kruper et al., J. Org. Chem. 1993, 58, 3869-3875. En el proceso descrito por Kruper et al, se generó una sal de HBr de macrociclo monoalquilado que requirió una purificación adicional por medio de cromatografía, lo que rebaja de este modo su rendimiento.

Sumario

En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula 3

**3**

como se define de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas.

Estos compuestos son intermedios útiles para generar quelatos bifuncionales para la formación de imágenes y el tratamiento de tejidos enfermos.

5 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una ilustración de las síntesis de reacción de bromuro de 2-t-butoxi-5-nitrobenzilo.

La Figura 2 es una ilustración de una síntesis de reacción de ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético, hidrobromuro de éster tri-t-butílico, Compuesto II y ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético, 10-[(2-t-butoxi-5-nitrofenil)metil]-, éster tri-t-butílico, Compuesto III.

- 10 La Figura 3 es una ilustración de una vista en proyección de ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético, 10-[(2-t-butoxi-5-nitrofenil)metil]-, éster tri-t-butílico, complejo de bromuro de sodio, Compuesto III, con 50% de elipsoides térmicos.

- 15 La Figura 4 es una ilustración de una vista en proyección de ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético, 10-[(2-t-butoxi-5-nitrofenil)metil]-, éster tri-t-butílico, complejo de bromuro de sodio, Compuesto III, con 50% de elipsoides térmicos, en el que el anión, el agua de disolvente y los átomos de H no se muestran por motivos de claridad.

- 20 La Figura 5 es una ilustración de una síntesis de reacción de ácido (S)-6-[[benciloxi]carbonil]amino]-2-bromohexanoico, Compuesto IV, 6-[[benciloxi]carbonil]amino]-2-bromohexanoato de terc-butilo, Compuesto V, y ácido 2-[[ácido 2',2'',2'''-(1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil)triacético]-10-il]-6-[[benciloxi]carbonil]amino]hexanoico, éster tetra-t-butílico, complejo de bromuro de sodio, Compuesto VI.

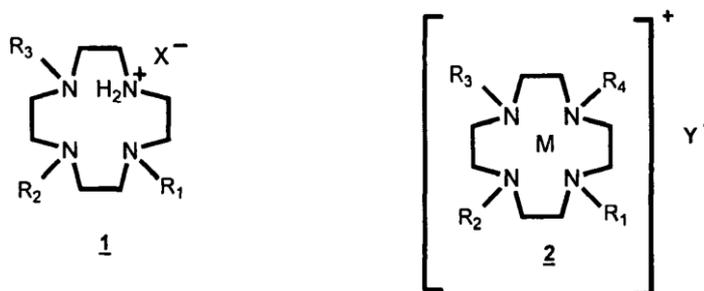
La Figura 14 es una ilustración de una síntesis de reacción de ácido 2-amino-5-(benciloxi)-5-oxopentanoico, Compuesto XI; ácido 5-(benciloxi)-2-bromo-5-oxopentanoico, Compuesto XII; 2-bromopentanodioato de 5-bencilo y 1-terc-butilo, Compuesto XIII; y bromuro de (5-bencil- 1-terc-butil 2-(4,7,10-tris(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)pentanodioato de sodio, Compuesto XIV.

- 25 La Figura 15 es una vista en proyección de bromuro de (5-bencil- 1-terc-butil 2-(4,7,10-tris(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)pentanodioato de sodio, Compuesto XIV, que muestra una de las dos moléculas.

La Figura 16 es una vista en proyección de bromuro de (5-bencil- 1-terc-butil 2-(4,7,10-tris(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)pentanodioato de sodio, Compuesto XIV.

Descripción detallada

- 30 Los compuestos de la presente invención se pueden obtener por medio de un proceso que comprende alquilar el átomo de nitrógeno macrocíclico libre del macrociclo **1** con un agente alquilante, R₄Y, en un disolvente orgánico en presencia de una base débil, en la que el macrociclo trisustituido **1** y el producto tetrasustituido **2** tienen las estructuras generales:



en las que M es equivalente a T en la reivindicación 1; R₁ y R₂ y R₃ son equivalentes a R₁₁, R₂₂ y R₃₃, respectivamente, en la reivindicación 1; R₄ es equivalente a R₄₄ en la reivindicación 1; X es un contraión; e Y es como se define en la reivindicación 1.

- 5 M procede del componente de ión de metal de la base débil usado en la conversión de (1) en (2). Típicamente, M está seleccionado entre metales alcalinos, metales alcalino térreos, metales de transición y lantánidos. En una realización, M es un ión de metal alcalino. En otra realización, M es sodio.

En general, R₄ es un grupo con un potencial para dirigir, es decir, direccionar el derivado macrocíclico a un objetivo de interés. No obstante, R₄ también puede ser una fuente de entidad de enlace de material y puede jugar el papel de
10 enlazar el derivado macrocíclico con otras moléculas para una amplia variedad de aplicaciones.

X es el contraión de la sal de ácido del substrato macrocíclico trisustituido, 1, y X es eliminado cuando el substrato es convertido en una base libre antes de la alquilación. Típicamente, X es un haluro, nitrato, sulfato o fosfato. En una realización, X es un ión de haluro.

- 15 Los agentes alquilantes usados para preparar los compuestos de la presente invención tienen la fórmula R₄Y. R₄ es el sustituyente introducido sobre el nitrógeno macrocíclico y es equivalente a R₄₄. Típicamente, R₄ puede ser la fuente de los grupos de dirección o de los restos enlazantes. Y es un grupo saliente en la reacción de alquilación y se describe a continuación.

Y es un grupo saliente seleccionado entre el grupo que consiste en iones haluro, metanosulfonato, trifluoroacetato, p-toluensulfonato y trifluorometanosulfonato. Preferentemente, Y comprende bromuro, cloruro, yoduro, metanosulfonato, trifluoroacetato, trifluorometanosulfonato o p-toluensulfonato. De los grupos salientes, Y, típicamente se prefiere bromuro.
20

La base débil principalmente da lugar a un macrociclo trisustituido básico y también neutraliza el subproducto ácido de la reacción. Típicamente, la base débil es una base que tiene un pK_b de aproximadamente 12 o menos. En una realización, la base débil presenta un pK_b no superior a 11. En otra realización, la base débil presenta un pK_b de aproximadamente 10 o menos. En una realización preferida, la base débil es una sal de metal de un bicarbonato, bifosfato, bisulfato, acetato o citrato, o una de sus combinaciones. En otra realización de la invención, la base débil comprende sales de bicarbonato de metales alcalinos, metales alcalino térreos, metales de transición o metales de lantánidos. En una realización, los bicarbonatos de metal alcalino son las bases débiles de elección. En otra realización, la base débil es bicarbonato de sodio.
25

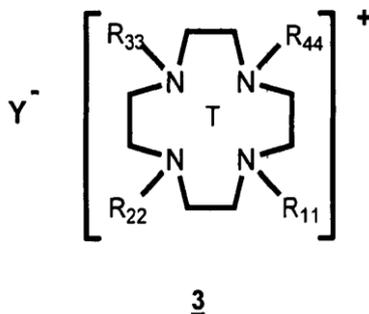
30 La cantidad de base débil empleada para llevar a cabo la reacción anterior para producir los compuestos de la invención se reduce de manera significativa hasta un intervalo próximo a aproximadamente 1:1 en proporción molar de substrato macrocíclico con respecto a base; cantidades mayores de base pueden dar lugar a impedimentos en cuanto al rendimiento. En una realización, la cantidad de base débil empleada para llevar a cabo la reacción de la invención normalmente estará en el intervalo de proporción molar de aproximadamente 1:0,9 a aproximadamente 1:1,2. En otra realización, la proporción de substrato con respecto a base es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1,1. En otra realización, la proporción es de 1:1.
35

El disolvente orgánico para el proceso de alquilación puede ser, por ejemplo, un disolvente aprótico polar. En una realización, el disolvente comprende acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), dimetilacetamida (DMAC) o 1,2-dimetoxietano (DME). En otra realización, el disolvente orgánico es acetonitrilo.

- 40 Se pueden variar las condiciones de reacción tales como la temperatura y la duración con el fin de maximizar el rendimiento del producto (2). Típicamente, se escoge la temperatura para llevar a cabo la reacción hasta que ésta se complete en un tiempo razonable. Por ejemplo, típicamente, un intervalo de temperatura de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 35 °C permitirá que la alquilación sea completa durante la noche. Los reaccionantes menos reactivos se beneficiarán de un intervalo de temperaturas más elevadas si la reacción tiene que avanzar hasta que se complete durante la noche. Por el contrario, si los substratos son más reactivos, entonces puede resultar preferido una temperatura más baja o una duración más corta. En una realización de la invención, la temperatura de la reacción es de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 40 °C y se deja que la reacción en agitación durante
45

la noche. En otra realización, la temperatura es de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 35 °C.

El proceso de la presente invención se usa para preparar un compuesto que corresponde a la estructura 3 como sales de metal que se pueden aislar de manera conveniente del medio de reacción de manera cuantitativa, con rendimientos elevados, sin necesidad de cromatografía adicional. Los compuestos que corresponden a la estructura 3 son intermedios útiles para generar quelatos bifuncionales. Los compuestos corresponden a la estructura:



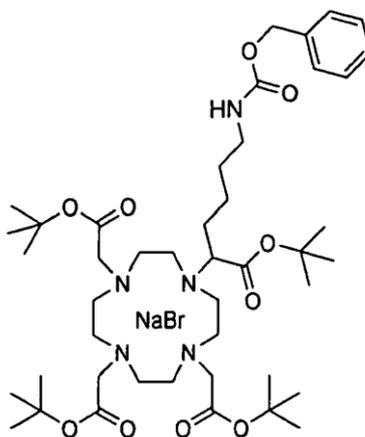
como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Preferentemente, Y comprende bromuro, cloruro, yoduro, metanosulfonato, trifluoroacetato, trifluorometanosulfonato, o p-toluensulfonato. De los grupos salientes Y, típicamente se prefiere bromuro.

- 10 En otra realización, (i) R_{11} , R_{22} y R_{33} se seleccionan de manera independiente entre el grupo que consiste en - $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_5$, - CH_2ArOR_5 , - CH_2SR_5 , - $\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$, $\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, - $\text{CH}_2\text{Ar}(\text{OR}_5)_2$, - $\text{CH}_2\text{Ar}(\text{OR}_5)\text{R}_6$ y - $\text{CH}_2\text{Ar}(\text{OR}_5)_2\text{R}_6$, (ii) R_{44} es - $\text{CH}_2\text{Ar}(\text{OR}_7)\text{NO}_2$ o - $\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}_7)(\text{CH}_2)\text{NH}(\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ar})$, (iii) R_5 y R_6 son de manera independiente H, t-Bu, Et, Me, metoxibencilo o bencilo, (iv) Ar es un fenilo sustituido de manera opcional, pirimidinilo o piridinilo, y, (v) Y es un grupo saliente que comprende bromuro, cloruro, yoduro, metanosulfonato, trifluoroacetato, trifluorometanosulfonato o p-toluensulfonato. En una realización preferida, A es fenilo, T es sodio; R_5 y R_7 son t-butilo; e Y es bromuro.
- 15

En una realización alternativa, R_{11} , R_{22} y R_{33} son de manera independiente - $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_5$ y R_{44} es - $\text{CH}_2\text{Ar}(\text{OR}_7)\text{NO}_2$ o - $\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}_7)(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CO}_2)\text{CH}_2\text{Ar}$. Por ejemplo, en la presente realización, T es sodio, R_5 es t-butilo; Ar es fenilo e Y es bromuro.

En una realización, la invención está relacionada con un compuesto que corresponde a la estructura:



20

ácido 2-[[ácido 2', 2'', 2'''-(1,4,7,10-tetraaza-ciclododecan-1,4,7-triil)triacético]-10-il]-6-[(benciloxicarbonil)-amino]hexanoico, tetra-t-butilo.

Definiciones

El término "acilo" según se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo, indica el resto formado por medio de eliminación del grupo hidroxilo del grupo -COOH de un ácido carboxílico orgánico, por ejemplo, $\text{RC}(\text{O})-$, en el que R es R_1 , $\text{R}_1\text{O}-$, $\text{R}_1\text{R}_2\text{N}-$ o $\text{R}_1\text{S}-$, R_1 es hidrocarbilo, hidrocarbilo heterosustituido o heterociclo y R_2 es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido.

25

El término "arilo" o "ar" según se usa en el presente documento o como parte de otro grupo indica grupos aromáticos homocíclicos sustituidos de manera opcional, preferentemente grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a

12 carbonos en la parte de anillo, tal como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido. Fenilo y fenilo sustituido son los arilos más preferidos.

El término "contraión" según se usa solo o como parte de otro grupo se refiere a un ión que existe en la formulación con la finalidad de mantener la neutralidad eléctrica del compuesto. Los contraiones pueden ser positivos o negativos.

Los términos "halógeno", "haluro" o "halo" según se usan en el presente documento solos o como parte de otro grupo se refieren a cloro, bromo, flúor o yodo.

El término "heteroátomo" significa átomos diferentes de carbono e hidrógeno. El término "heteroaromático" según se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo indica grupos aromáticos sustituidos de manera opcional que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y preferentemente 5 ó 6 átomos en cada anillo. Preferentemente, el grupo heteroaromático tiene 1 ó 2 átomos de oxígeno, 1 ó 2 átomos de azufre y de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y puede estar unido al resto de la molécula a través de un carbono o un heteroátomo. Heteroaromáticos ejemplares incluyen furilo, tienilo, piridilo, oxazolilo, pirrolilo, indolilo, quinolinilo o isoquinolinilo y similares. Sustituyentes ejemplares incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, ceto, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, alcoxi, alquenoxi, alquinoxio, ariloxi, halógeno, amido, amino, nitro, ciano, tiol, cetales, acetales, ésteres y éteres.

Los términos "heterociclo" o "heterocíclico" según se usan en el presente documento solos o como parte de otro grupo indican grupos aromáticos o no aromáticos, monocíclicos o bicíclicos, insaturados o completamente saturados, sustituidos de manera opcional que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y preferentemente 5 ó 6 átomos en cada anillo. Preferentemente, el grupo heterociclo tiene 1 ó 2 átomos de oxígeno, 1 ó 2 átomos de azufre y/o de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y se pueden unir al resto de la molécula a través de un carbono o un heteroátomo. Heterociclo ejemplar incluye heteroaromáticos tales como furilo, tienilo, piridilo, oxazolilo, pirrolilo, indolilo, quinolinilo o isoquinolinilo y similares. Sustituyentes ejemplares incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, ceto, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, ariloxi, halógeno, amido, nitro, ciano, tiol, cetales, acetales, ésteres y éteres.

Los términos "hidrocarburo" e "hidrocarbilo" según se usan en el presente documento describen compuestos orgánicos o radicales que consisten exclusivamente en los elementos carbono e hidrógeno. Estos restos incluyen alquilo, alquenilo, alquinilo o restos arilo. Estos restos también incluyen alquilo, alquenilo, alquinilo y restos arilo sustituidos con otros grupos de hidrocarburo alifáticos o cíclicos, tales como alcarilo, alquenarilo y alquinarilo. A menos que se indique lo contrario, preferentemente estos restos contienen de 1 a 20 átomos de carbono.

Los restos "con sustitución de hidrocarbilo" descritos en el presente documento son restos de hidrocarbilo que están sustituidos con al menos un átomo diferente de carbono, incluyendo restos en los cuales el átomo de la cadena está sustituido con un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro, azufre o un átomo de halógeno. Estos sustituyentes incluyen halógeno, heterociclo, alcoxi, alquenoxi, alquinoxio, ariloxi, hidroxilo, hidroxilo protegido, ceto, acilo, aciloxi, nitro, amino, amido, nitro, ciano, tiol, cetales, acetales, ésteres y éteres.

La expresión "grupo saliente" en la N-alquilación de tetraazamacrociclo se refiere al componente del agente alquilante que no está sustituido sobre el átomo de nitrógeno macrocíclico. Típicamente, estos comprenden iones de haluro, metanosulfonato, trifluoroacetato, trifluorometanosulfonato o p-toluensulfonato.

La expresión "base débil" se refiere a una base que no se disocia completamente cuando se encuentra en disolución. Típicamente, es la base conjugada de un ácido débil.

A menos que se indique lo contrario, los grupos alquilo descritos en el presente documento son preferentemente alquilo que contiene de uno a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Puede ser una cadena lineal o ramificada o cíclica e incluir metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, hexilo y similares.

A menos que se indique lo contrario, los grupos alquenilo descritos en el presente documento son preferentemente alquenilo inferior que contiene de dos a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Puede ser una cadena lineal o ramificada o cíclica e incluir etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, hexenilo y similares.

A menos que se indique lo contrario, los grupos alquinilo descritos en el presente documento son preferentemente alquinilo inferior que contiene de dos a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Puede ser una cadena lineal o ramificada o cíclica e incluir etinilo, propinilo, isopropinilo, butinilo, isobutinilo, hexinilo y similares.

La expresión "grupo protector" según se usa en el presente documento indica un grupo capaz de proteger un grupo reactivo, por ejemplo, un grupo hidroxilo libre ("hidroxilo protegido"), grupo amina ("amina protegida"), grupo sulfhidrido ("sulfhidrido protegido") etc., que, después de la reacción para la cual se emplea la protección, se puede eliminar sin que afecte negativamente al resto de la molécula. Se puede encontrar una variedad de grupos protectores y su síntesis en "Protective Groups in Organic Synthesis" por T. W. Greene, John Wiley and Sons, 1981,

or Fieser & Fieser.

Los siguientes ejemplos y ejemplos de referencia ilustran las realizaciones específicas de la invención.

Ejemplo 1 (Ejemplo de Referencia) - Preparación de ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético, 10[(2-t-butoxi-5-nitrofenil)metilo], éster tri-t-butílico, Compuesto III.

5 **Tricloroacetimidato de t-butilo (TBTA):** se disolvió t-butoxido de potasio (1M en t-butanol), 69 ml (0,069 mol), en éter dietílico, 69 ml. Se añadió esta disolución gota a gota, durante 30 minutos, a una disolución fría, a 0 °C, de tricloroacetnitrilo, 100 g (0,69 mol) en éter dietílico, 69 ml. Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente durante una hora y posteriormente se agitó durante una hora adicional con calentamiento a reflujo. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida para dar lugar a un aceite. Se disolvió el aceite
10 en hexanos, 140 ml, y se filtró para eliminar las sales de potasio. Se evaporó el filtrado a presión reducida y se destiló el residuo a vacío. Se recogió la fracción que destilaba a 2,4 mm de Hg y 40 °C. El rendimiento fue de 105 g, 69% basado en tricloroacetnitrilo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,58 (s, 9H), 8,21 (a, s, 1H). ¹³C (75,45 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 27,23, 83,86, 92,78, 160,33 (Armstrong et al.).

Bromuro de 2-t-butoxi-5-nitrobencilo, Compuesto 1: La Figura 1 ilustra la síntesis de bromuro de 2-butoxi-5-nitrobencilo, Compuesto I. Se agitó bajo nitrógeno una suspensión de bromuro de 2-hidroxi-5-nitrobencilo, 19,4 g (0,0836 mol), ciclohexano, 334 ml y diclorometano, 167 ml. A esto se añadió una disolución de tricloroacetimidato de t-butilo, 73,08 g (0,334 mol) en ciclohexano, 669 ml, gota a gota durante 3,5 horas. Se agitó la mezcla durante una hora tras completar la adición, se añadió trifluoruro eterato de boro, 200 µl. Se dejó la mezcla en agitación durante la noche. Se forma una gran cantidad de precipitado, tricloroacetamida. Se trató la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio, 4,00 g (0,0418 mol), se agitó durante una hora y se filtró. Se lavaron los sólidos con éter dietílico y se concentraron los filtrados combinados hasta obtener un aceite a presión reducida. Se trató el aceite con hexanos, 100 ml, y se agitó la disolución hasta que se formaron cristales. Tras enfriamiento hasta -20 °C y agitación durante una hora adicional, se recogió el sólido resultante por medio de filtración, se lavó con hexano nuevo y frío y se secó por medio de succión y se secó a vacío. El rendimiento fue de 13,2 g, 55% basado en bromuro de 2-hidroxi-5-nitrobencilo. Calc C 45,85, H 4,90, N 4,86, Br 27,73. Encontrado C 45,39, H 5,07, N 4,94, Br 27,66. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,58 (s, 9H), 4,48 (s, 2H), 7,10 (d, JH= 9Hz, 1H), 8,11 (dd, J=9Hz, J=2,7 Hz, 1H), 8,22 (d, J=2,7 Hz, 1H). ¹³C (75,45 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 28,92, 82,59, 116,86, 125,07, 126,34, 129,98, 140,69, 159,97.

La síntesis de ácido 1,4,7,10-tetraciclododecano-1,4,7-triacético, hidrobromuro de éster tri-t-butílico, Compuesto II y ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético, 10-[(2-t-butoxi-5-nitrofenil)metil]-, éster tri-t-butílico, Compuesto III, se ilustra en la Figura 2.

Ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético, hidrobromuro de éster tri-t-butílico, Compuesto II: Se agitaron ciclen, 32,0 g (0,186 mol) y acetato de sodio trihidratado, 75,8 g (0,557 mol), con dimetilacetamida, 600 ml, durante una hora. Se añadió a esta mezcla, gota a gota, una disolución de bromoacetato de t-butilo, 109 g (0,557 mol), en 150 ml de dimetilacetamida, durante cuatro horas. Se ajustó la velocidad de adición para mantener la temperatura de la mezcla de reacción en menos que 25 °C. Se dejó la mezcla en agitación durante dos noches. Tras enfriar hasta -10 °C y agitar durante dos horas, se recogió el sólido resultante por medio de filtración, se lavó con dimetilacetamida nueva y fría, 50 ml, y se secó por medio de succión. Se disolvió el sólido en cloroformo, 0,5 l, y se lavó la disolución con agua, 3x200 ml. Se recogió la fase orgánica, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida hasta 300 ml. Se añadieron hexanos, 300 ml y se agitó la disolución durante una hora a temperatura ambiente; la cristalización comenzó tras unos pocos minutos. Se enfrió la suspensión resultante hasta -20 °C, se agitó durante dos horas y se filtró. Se lavó el sólido con cloroformo-hexanos nuevo y frío, 50 ml (1:1), se retiró el disolvente por medio de succión y se secó a vacío el sólido durante la noche a temperatura ambiente. El rendimiento fue de 69 g, (62% basado en ciclen). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,44 (s, 9H), 1,45 (s, 18H), 2,87-2,90 (a, m, 12H), 3,07-3,08 (a, m, 4H), 3,27 (s, 2H), 3,56 (s, 4H), 9,97 (a, s, 2H). RMN ¹³C (75,45 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 28,15, 28,18, 47,44, 48,68, 49,11, 51,15, 51,25, 58,11, 81,54, 81,70, 169,32, 170,21. (Himmelsbach et al.)

Ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético, 10[(2-t-butoxi-5-nitrofenil)-metil], éster tri-t-butílico, complejo de bromuro de sodio, Compuesto III: se agitó ácido 1,4,7,10-tetraazacilo-dodecan-1,4,7-triacético, hidrobromuro de éster tri-t-butílico, 8,46 g (0,0142 mol) con hidróxido de sodio acuoso, 0,1N 200 ml, y éter dietílico, 200 ml. Cuando se hubo disuelto todo el sólido, se recogió la fase orgánica y se lavó la fase acuosa con éter dietílico, 2x200 ml. Se secaron los extractos orgánicos combinados con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron, a presión reducida, para obtener un aceite. Se disolvió el aceite en acetonitrilo, 135 ml. Se añadió a bicarbonato de sodio a esta disolución, 1,19 g (0,0142 mol), seguido de bromuro de 2-t-butoxi-5-nitrobencilo, 4,50 g (0,0156 mol). Se calentó la mezcla hasta 35 °C, y se agitó durante la noche bajo argón. Cuando se completó la reacción por medio de rmn, trascurridas 12-14 horas de tiempo total, se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a presión reducida para dar lugar a un aceite. Se suspendió el aceite en éter dietílico, 50 ml, y se formó un precipitado blanco tras agitación. Se recogió el sólido por medio de filtración, se secó por succión y se secó a vacío durante la noche. El rendimiento fue de 11,7 g, 98% basado en el ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético, hidrobromuro de éster tri-t-butílico de partida. Anal. Calc. C 52,73, H 7,77, N 8,31, Br 9,48. Encontrado C 52,31 H 7,68 N 8,26, Br 9,67. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,45 (s, 27H), 1,51 (s, 9H), 1,78 (a, s 2H), 2,20 (m, 4H), 2,33 (a, 4H), 2,73 (a, 4H), 2,93 (complejo, a, 6H), 3,10 (m, 2H), 3,29 (s, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,57 (s, 2H), 7,15 (d, ³J_{H-H}

ES 2 397 116 T3

= 9Hz, 1H), 8,07 (d de d, $^3J_{H-H}=2,7$ Hz, 1H), 8,88 (d, $^4J_{H-H}=2,7$ Hz). RMN ^{13}C (75,45 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 28,15, 29,20, 29,48, 50,00 (a), 55,97, 56,28, 81,33, 82,68, 83,29, 118,27, 124,18, 127,44, 131,13, 141,95, 161,31, 172,67, 173,62.

5 Tabla 1. Datos de cristal para ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético, 10-[(2-t-butoxi-5-nitrofenil)-metil]-, éster tri-t-butílico, complejo de bromuro de sodio, Compuesto III.

Código de identificación	m16205/lt/B3389P096	
Fórmula empírica	$C_{37}H_{65}BrN_5NaO_{10}$	
Peso de fórmula	842,84	
Temperatura	100(2) K	
Longitud de onda	0,71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	$P2_1/c$	
Dimensiones de la unidad celular	$a = 17,4523(8)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 22,6145(9)$ Å	$\beta = 92,550(3)^\circ$
	$c = 10,9031(5)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	4298,9(3) Å ³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1,302 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	1,024 mm ⁻¹	
F(000)	1792	
Tamaño del cristal	0,30x0,19x0,13 mm ³	
Intervalo theta para la recogida de datos	de 1,47 a 26,43°	
Intervalos de índice	$-21 \leq h \leq 21$, $-28 \leq k \leq 28$, $-13 \leq l \leq 13$	
Reflexiones recogidas	116780	
Reflexiones independientes	8831 [R(int) = 0,112]	
Complejidad hasta theta = 26,43°	99,8%	
Corrección de absorción	Semi-empírica a partir de equivalentes	
Transmisión máx. y min.	0,8784 y 0,7487	
Método de refinado	Mínimos cuadrados de matriz completa sobre F^2	
Datos/restricciones/parámetros	8831/D/495	
Bondad de ajuste sobre F^2	1,021	
Índices R Finales [$I > 2$ sigma(I)]	R1 = 0,0424, wR2 = 0,0744	
Índices R (todos los datos)	R = 0,0787, wR2 = 0,0867	
Mayor diferencia pico y valle	0,385 y -0,340 eÅ ⁻³	

La Figura 3 muestra una vista en proyección de la molécula con 50% de elipsoides térmicos.

La Figura 4 muestra una vista en proyección de la molécula con 50% de elipsoides térmicos. El anión, el agua de

disolvente y los átomos de H no se muestran por motivos de claridad.

Ejemplo 2 - Síntesis de ácido 2-[[ácido 2', 2", 2'''-(1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil)triacético]-10-il]-6-[[benciloxicarbonil]amino]hexanoico, éster tetra-t-butílico, complejo de bromuro de sodio, Compuesto VI.

La Figura 5 muestra las síntesis de ácido (S)-6-[[benciloxi]carbonil]amino-2-bromohexanoico, Compuesto IV, 6-[[benciloxi]carbonil]amino-2-bromohexanoato de terc-butilo, Compuesto V, y ácido 2-[[ácido 2', 2", 2'''-(1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil)triacético]-10-il]-6-[[benciloxicarbonil]amino]hexanoico, éster tetra-t-butílico, complejo de bromuro de sodio, Compuesto VI.

Ácido (S)-6-[[benciloxi]carbonil]amino-2-bromoacético, Compuesto IV. Se disolvieron ácido (S)-2-amino-6-[[benciloxi]carbonil]amino]hexanoico, 20,0 g (0,14 mol) y bromuro de potasio, 28,9 g (0,24 mol) en 80 ml de HBr acuoso \approx 6N, previamente enfriado hasta 0 °C. Se borboteó una corriente de nitrógeno a través de la disolución y se enfrió la mezcla hasta -10 °C por medio de un baño frío. Se añadió nitrito de sodio, 5,9 g (0,86 mol) en partes durante 30 minutos con agitación, al tiempo que se mantenía la temperatura de la reacción desde -13 °C a -10 °C. Transcurridas 6 horas en agitación a -10 °C, se sometió la mezcla a extracción con éter etílico, 4x50 ml y se secó la disolución resultante con sulfato de magnesio. Se filtró la mezcla para eliminar el agente de secado y se evaporó para dar un aceite de color naranja. Se purificó el aceite por medio de cromatografía instantánea, cloroformo-hexanos para dar un aceite transparente e incoloro. El rendimiento fue de 20,0 g, es decir, 81% basado en el ácido 2-amino-6-[[benciloxi]carbonil]amino]hexanoico de partida. RMN es coherente con la estructura (Nicolaidis et al.).

6-[[benciloxi]carbonil]amino-2-bromohexanoato de terc-butilo, Compuesto V. Se disolvió ácido (S)-6-[[benciloxi]carbonil]amino-2-bromohexanoico, 10,0 g (0,029 mol) en cloroformo, 20 ml. Se añadió una disolución de tricloroacetimidato de t-butilo a esto, 12,7 g (0,058 mol), se disolvió en cloroformo, 50 ml, gota a gota durante 30 minutos. Se dejó la mezcla en agitación durante 5 minutos y se añadió trifluoruro eterato de boro, 100 μ l. Se dejó la mezcla de reacción en agitación durante la noche. Se añadió bicarbonato de sodio, 5 g. Tras agitación durante 10 minutos, se añadieron hexanos, 50 ml, y se filtró la mezcla para retirar los sólidos presentes. Se evaporó el filtrado y se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea, acetato de etilo-hexanos, para dar un aceite transparente-incoloro. El rendimiento fue de 8,5 g, 73% basado en el ácido (S)-6-[[benciloxi]carbonil]amino-2-bromohexanoico de partida. RMN es coherente con la estructura.

Ácido 2-[[ácido 2', 2", 2'''-(1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil)triacético]-10-il]-6-[[benciloxicarbonil]amino]hexanoico, éster tetra-t-butílico, complejo de bromuro de sodio, Compuesto VI. Se agitó ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético, hidrobromuro de éster tri-t-butílico, 5,85 g (0,0100 mol) con hidróxido de sodio acuoso, 0,1N 110 ml, y éter dietílico, 150 ml. Cuando se había disuelto todo el sólido, se recogió la fase orgánica y se lavó la fase acuosa con éter dietílico, 3x50 ml. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con 1x50 ml de cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron, a presión reducida, hasta obtener un aceite. Se disolvió el aceite en acetonitrilo, 50 ml. Se añadió bicarbonato de sodio a esta disolución, 0,84 g (0,0100 mol). Se calentó la mezcla hasta 30 °C. Se añadió una disolución de 6-[[benciloxi]carbonil]-amino-2-bromoacetato de terc-butilo, 4,00 g (0,0100 mol), en acetonitrilo, 50 ml, gota a gota, y se agitó la mezcla durante la noche bajo argón. Se filtró la mezcla resultante y se concentró el filtrado a presión reducida para dar una espuma de color ámbar. Se disolvió la espuma en éter dietílico, 100 ml, con agitación. Se concentró la disolución hasta aproximadamente 20 ml y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Tras el comienzo de la cristalización, se enfrió la mezcla hasta -10 °C para completar la cristalización. Se recogió el producto por medio de filtración, se lavó con hexanos-éter (1:1) frío y se secó a vacío. El rendimiento fue de 3,60 g, 38% basado en 6-[[benciloxi]carbonil]-amino-2-bromohexanoato de terc-butilo de partida. Anal. Calc. C 55,34, H 8,13, N 7,33, Br 8,37, Na 2,41. Encontrado C 55,71, H 8,22, N 7,31, Br 8,18, Na 2,37. El RMN es coherente con la estructura.

Ejemplo 7- Síntesis de bromuro de (5-bencil 1-terc-butil 2-(4,7,10-tris(terc-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)pentanodioato de sodio, Compuesto XIV.

La Figura 14 proporciona una ilustración de una síntesis de reacción de ácido 2-amino-5-(benciloxi)-5-oxopentanoico, Compuesto XI; ácido 5-(benciloxi)-2-bromo-5-oxopentanoico, Compuesto XII; 2-bromopentanoato de 5-bencil 1-terc-butilo, Compuesto XIII; y bromuro de (5-bencil 1-terc-butil 2-(4,7,10-tris(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)pentanodioato de sodio, Compuesto XIV.

Ácido 5-(benciloxi) 2-bromo-5-oxopentanoico, XII. Se disolvieron ácido 2-amino-5-(benciloxi)-5-oxopentanoico, 20,00 g (0,084 mol) y bromuro de potasio, 34,1 (0,29 mol) en 80 ml de HBr acuoso \approx 6N, previamente enfriado a 0 °C. Se borboteó una corriente de nitrógeno a través de la disolución y se enfrió la mezcla hasta -10 °C por medio de un baño frío. Se añadió nitrito de sodio, 6,98 g (0,10 mol) en porciones durante 30 min con agitación, al tiempo que se mantenía la temperatura de la reacción desde -13 °C hasta -10 °C. Transcurridas 6 horas de agitación a -10 °C, se sometió la mezcla a extracción con éter dietílico, 4x100 ml y se secó la disolución resultante con sulfato de magnesio. Se filtró la mezcla para eliminar el agente de secado y se evaporó para dar un aceite de color naranja. Se purificó el aceite por medio de cromatografía, cloroformo-hexanos para dar un aceite transparente e incoloro. El rendimiento fue de 11,5 g, es decir, 45% basado en el ácido 2-amino-5-[[benciloxi]-5-oxopentanoico de partida. RMN es coherente con la estructura.

- 5 **2-Bromopentanodioato de 5-bencil-1-terc-butilo, Compuesto XIII.** Se disolvió ácido 5-(benciloxi)-2-bromo-5-oxopentanoico, 10,0 g (0,033 mol) en cloroformo, 20 ml. Se añadió a esto una disolución de tricloroacetimidato de t-butilo, 15,9 g (0,073 mol), de disolvió en ciclohexano, 50 ml, gota a gota durante 30 minutos. Se dejó la mezcla en agitación durante 5 minutos adicionales y se añadió trifluoruro eterato de boro, 100 µl. Se dejó la mezcla de reacción en agitación durante la noche. Se añadió bicarbonato de sodio, 5 g. Tras agitación durante 10 minutos, se añadieron hexanos, 50 ml, y se filtró la mezcla para retirar los sólidos presentes. Se evaporó el filtrado y se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea, acetato de etilo-hexanos, para dar un aceite transparente-incoloro. El rendimiento fue de 8,2 g, 69% basado en el ácido 5-(benciloxi)-2-bromo-5-oxopentanoico de partida. RMN fue coherente con la estructura.
- 10 **Síntesis de bromuro de (5-bencil 1-terc-butil 2-(4,7,10-tris(2-terc-butoxi-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)pentanodioato de sodio, Compuesto XIV.** Se agitó ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético, hidrobromuro de éster t-butílico, 10,0 (0,0168 mol) con hidróxido de sodio acuoso, 0,1N 150 ml, y éter dietílico, 150 ml. Cuando se había disuelto todo el sólido, se recogió la fase orgánica y se lavó la fase acuosa con éter dietílico, 3x50 ml. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con 1x50 ml de cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron, a presión reducida, hasta obtener un aceite, 8,8 g (0,0171 mol, como base libre). Se disolvió el aceite en acetonitrilo, 100 ml. Se añadió bicarbonato de sodio a esta disolución, 1,51 g (0,0180 mol). Se calentó la mezcla hasta 30 °C. Se añadió una disolución de 2-bromopentanodioato de 5-bencil 1-terc-butilo, 8,02 g (0,0180 mol), en acetonitrilo, 40 ml, gota a gota y se agitó la mezcla durante la noche bajo argón. Se filtró la mezcla resultante y se concentró el filtrado a presión reducida para dar un aceite transparente e incoloro. Se disolvió el aceite en éter dietílico, 100 ml, con agitación. El producto comenzó a cristalizar trascurridos unos pocos minutos. Tras agitación durante aproximadamente 1 h, se recogió el producto por medio de filtración, se lavó con éter nuevo y se secó a vacío. El análisis por RMN reveló que el sólido, 9,3 g, consistió en una mezcla de bromuro de DO3A-tris(éster terc-butílico)-sodio y el producto deseado. Se re-cristalizó el sólido dos veces a partir de acetato de etilo mínimo, aproximadamente 100 ml, dando un producto muy puro. El rendimiento fue de 2,7 g, 18% basado en 2-bromopentanodioato de 5-bencil 1-terc-butilo de partida. Anal. Calc. As el monohidrato % C 55,25, H 7,44, N 6,08, Br 9,08, Na 3,68. Encontrado C 55,32, H 7,96, N 6,14, Br 8,76, Na 2,52. RMN es coherente con la estructura. Se desarrollaron cristales apropiados para el análisis por rayos x a partir de acetato de etilo.

30 Tabla X. Estructura de cristal de bromuro de (5-bencil 1-terc-butil 2-(4,7,10-tris-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)pentanodioato de sodio, Compuesto XIV.

Código de identificación	m12906/lt/B3401 P094	
Fórmula empírica	C42 H74 Br N4 Na O11,50	
Peso de fórmula	921,25	
Temperatura	100(2) K	
Longitud de onda	0,71073 Å	
Sistema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	P1	
Dimensiones de la unidad celular	a = 12,2485(5) Å	$\alpha = 86,843(2)^\circ$
	b = 14,1009(6) Å	$\beta = 89,712(2)^\circ$
	c = 14,2175(6) Å	$\gamma = 77,508(2)^\circ$
Volumen	2393,74(17) Å ³	
Z	2	
Densidad (calculada)	1,279 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	0,927 mm ⁻¹	
F(000)	984	
Tamaño del cristal	0,30x0,18x0,16 mm ³	
Intervalo theta para la recogida de datos	de 1,43 a 25,00°	

Intervalos de índice	$-14 \leq h \leq 14, -16 \leq k \leq 16, -16 \leq l \leq 16$
Reflexiones recogidas	47541
Reflexiones independientes	16011 [R(int) = 0,068]
Compleitud hasta $\theta = 25,00^\circ$	99,4%
Corrección de absorción	Numérica
Transmisión máx. y min.	0,913 y 0,846
Método de refinado	Mínimos cuadrados de matriz completa sobre F^2
Datos/restricciones/parámetros	1601/3/1081
Bondad de ajuste sobre F^2	1,038
Índices R Finales [$1 > 2 \sigma(I)$]	R1 = 0,0685, wR2 = 0,1394
Índices R (todos los datos)	R = 0,1212, wR2 = 0,1640
Parámetro de estructura absoluto	0,003(9)
Mayor diferencia pico y valle	1,281 y $-1,615 \text{ eÅ}^{-3}$

La Figura 15 muestra una vista en proyección de bromuro de (5-bencil 1-terc-butil 2-(4,7,10-tris-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)pentanodioato de sodio, Compuesto XIV, en la que uno de las dos moléculas es mostrada y los disolventes, los contra-iones y los átomos de H no se muestran por motivos de claridad.

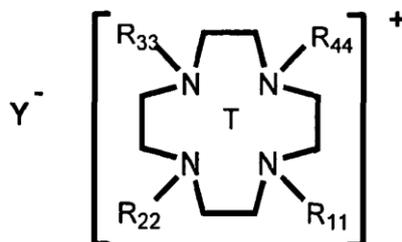
- 5 La Figura 16 muestra una proyección de bromuro de (5-bencil 1-terc-butil 2-(4,7,10-tris-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)pentanodioato de sodio, Compuesto XIV.

Referencias

- 10 Armstrong, A., Brackenridge, I., Jackson, R.F.W., Kirk, J.M., "A New Method for the Preparation of Tertiary Butyl Ethers and Esters" *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29(20), 2483.
- Himmelsbach, R.J., Rongved, P., Klavensess, J., Strande, P., Dugstad, H., "Hydroxamate and Hydrazide Derivatives of Polyamines and their Medical Use as Chelating Agents" PCT WO 93/02045, 1993.
- 15 Nicolaides, E.D.; Tinney, F.J.; Kaltenbronn, J.S.; Repine, J.T.; DeJohn, D.A.; Lunney, E.A.; Roark, W.H.; "Modified di- and tripeptides of the C-terminal portion of oxytocin and vasopressin as possible cognition activation agents," *Journal of Medicinal Chemistry* 1986, 29(6), 959-71.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula 3:



3

en la que,

5 T es un ión de metal seleccionado entre metales alcalinos, metales alcalino térreos y metales de transición que portan cargas (+1) o (+2);

R₁₁, R₂₂ y R₃₃ están seleccionados de manera independiente entre -CH₂CO₂R₅, -CH₂ArOR₅, -CH₂SR₅, -CH₂PO₃H₂, CH₂SO₃H, -CH₂Ar(OR₅)₂, -CH₂Ar(OR₅)R₆ y -CH₂Ar(OR₅)R₆;

10 R₄₄ es -CH₂ArOR₇, -CH(R_B)CO₂R₇, -CH₂Ar(OR₇)₂, -CH₂Ar(OR₇)R₈, -CH₂Ar(OR₇)₂R₈ o -CH(CO₂R₇)(CH₂)₄NHCO₂CH₂Ar;

R₅, R₆ son de manera independiente H, alquilo o alquilo sustituido,

R₇ es Et o t-Bu,

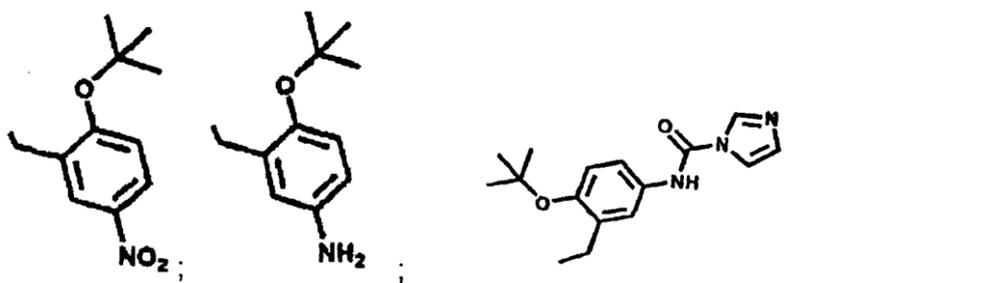
R₈ está seleccionado entre acilo sustituido de manera opcional, arilo y heteroarilo, alcoxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, tioles, disulfuros, carbohidratos, péptidos y sus combinaciones;

15 Ar es un fenilo sustituido de manera opcional, pirimidinilo o piridinilo; y

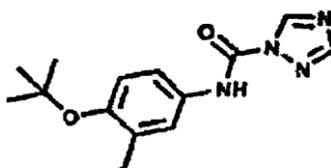
Y es un contraión seleccionado entre haluros, metanosulfonato, trifluoroacetato, trifluorometanosulfonato y p-toluensulfonato;

o bromuro de (5-bencil 1-terc-butil 2-(4,7,10-tris(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)pentanodioato de sodio,

20 con la condición de que R₁₁, R₂₂ y R₃₃ sean -CH₂CO₂t-Bu, R₄₄ no sea ninguno de los siguientes:



o



2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R₁₁, R₂₂ y R₃₃ están seleccionados de manera independiente entre -CH₂CO₂R₅, -CH₂ArOR₅, -CH₂SR₅, -CH₂PO₃H₂, CH₂SO₃H, -CH₂Ar(OR₅)₂, -CH₂Ar(OR₅)R₆ y -CH₂Ar(OR₅)₂R₆ en las que R₅ y R₆ son de manera independiente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido y Ar es un fenilo sustituido de manera opcional, pirimidinilo o piridinilo.

5 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cada R₁₁, R₂₂ y R₃₃ es -CH₂C(O)O-t-butilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1 en el que,

T es sodio;

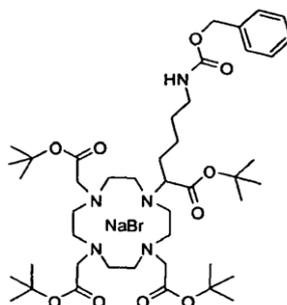
R₁₁, R₂₂ y R₃₃ son idénticos, están seleccionados entre -CH₂CO₂R₅, -CH₂ArOR₅, -CH₂SR₅, -CH₂PO₃H₂, CH₂SO₃H, -CH₂Ar(OR₅)₂, -CH₂Ar(OR₅)R₆ y -CH₂Ar(OR₅)R₆; e

10 Y es bromuro.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cada R₁₁, R₂₂ y R₃₃ es -CH₂C(O)O-t-butilo y R₄₄ es -CH₂Ar(OR₇)NO₂ o -CH(CO₂R₇)-(CH₂)₄NHCO₂CH₂Ar.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que Ar es fenilo, T es sodio e Y es bromuro.

7. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura:



15

ácido 2-{{ácido 2', 2'', 2'''-(1,4,7,10-tetraaza-ciclododecan-1,4,7-triil)triacético]-10-il}-6-[(benciloxicarbonil)-amino]hexanoico, éster tetra-t-butílico, complejo de bromuro de sodio

8. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R₅ y R₆ son de manera independiente H, t-butilo, Et o Me.

20 9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que R₁₁, R₂₂ y R₃₃ son de manera independiente -CH₂CO₂R₅; y R₅ es hidrógeno o alquilo.

10. El compuesto de la reivindicación 1 en el que,

R₄₄ es -CH₂ArOR₇, CH(R₈)CO₂R₇, CH₂Ar(OR₇)₂, -CH₂Ar(OR₇)R₈ o -CH₂Ar(OR₇)₂R₈;

R₇ es Et o t-Bu;

25 R₈ está seleccionado entre ácidos carboxílicos, éteres, alcoholes, fluoruros, arilo, aminoácidos, péptidos, carbohidratos, tioles, disulfuros, amina, piridinas, pirimidinas, imidazoles, triazoles y sus combinaciones; y

Ar es un fenilo sustituido de manera opcional, pirimidinilo o piridinilo.

11. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R₄₄ es -CH₂Ar(OR₇)NO₂ o -CH(CO₂R₇)-(CH₂)₄NHCO₂CH₂Ar.

12. El compuesto de la reivindicación 1 en el que Y es bromuro, cloruro o yoduro.

FIG. 1.

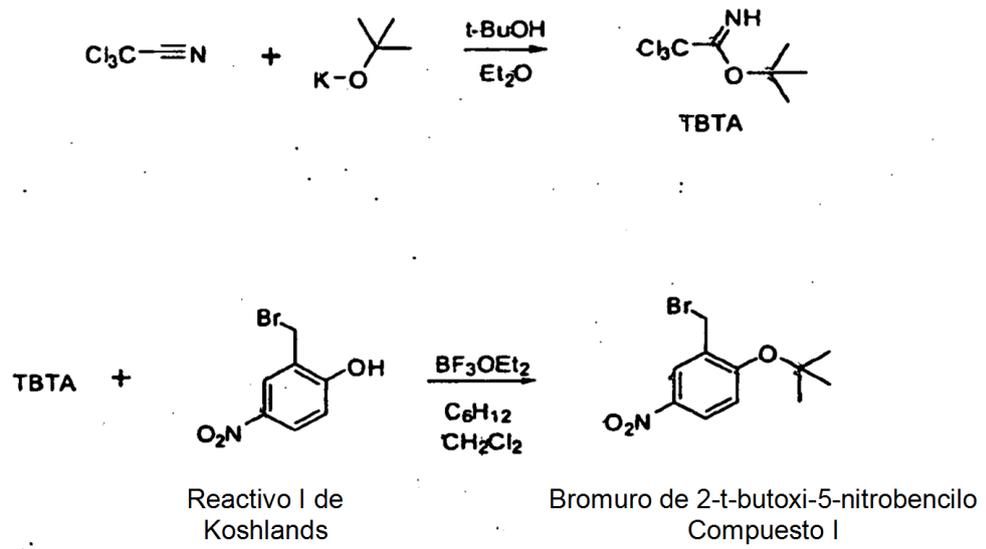
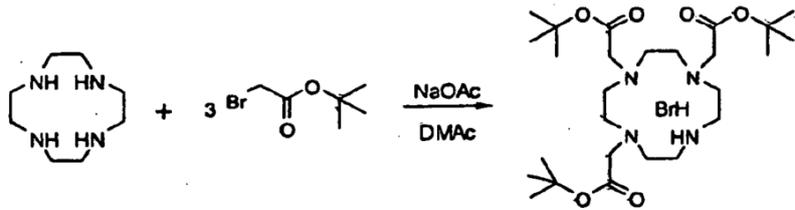
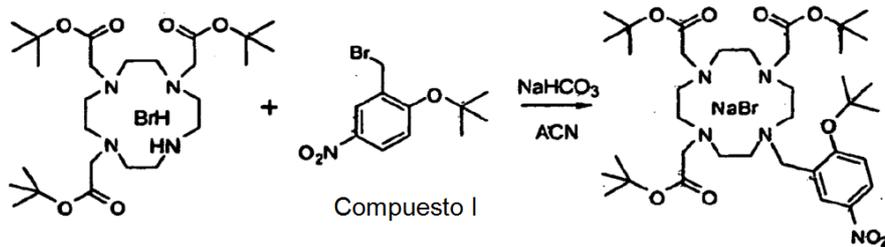


FIG. 2.



Acido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético, hidrobromuro de éster tri-t-butílico
Compuesto II



Acido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético, éster 10[(2-t-butoxi-5-nitrofenil)metil]-tri-t-butílico, complejo bromuro de sodio
Compuesto III

FIG. 3.

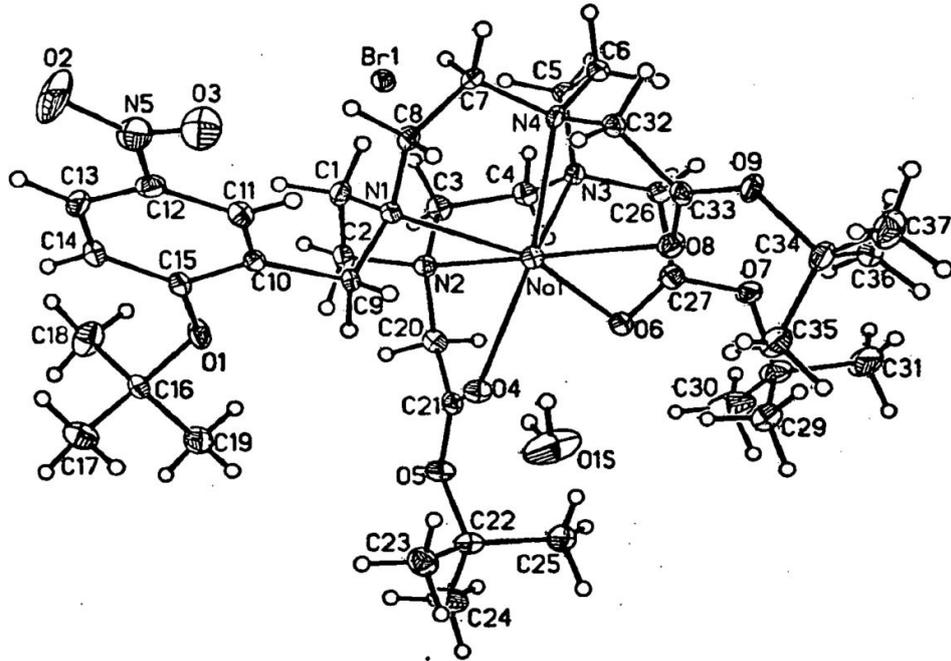


FIG. 4.

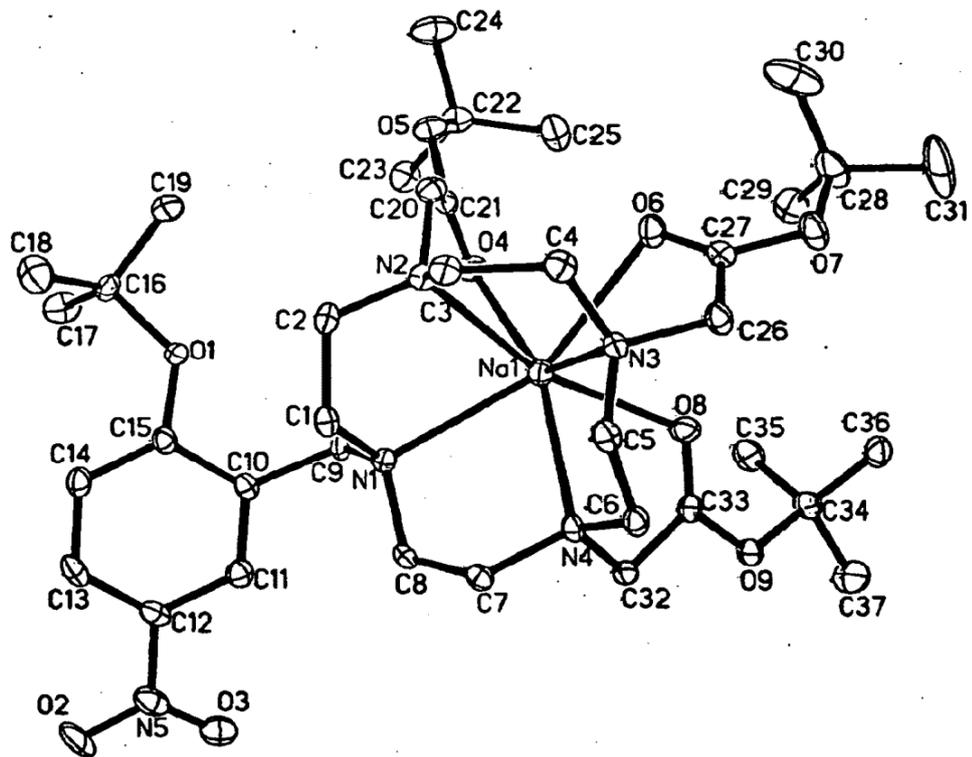


FIG. 5.

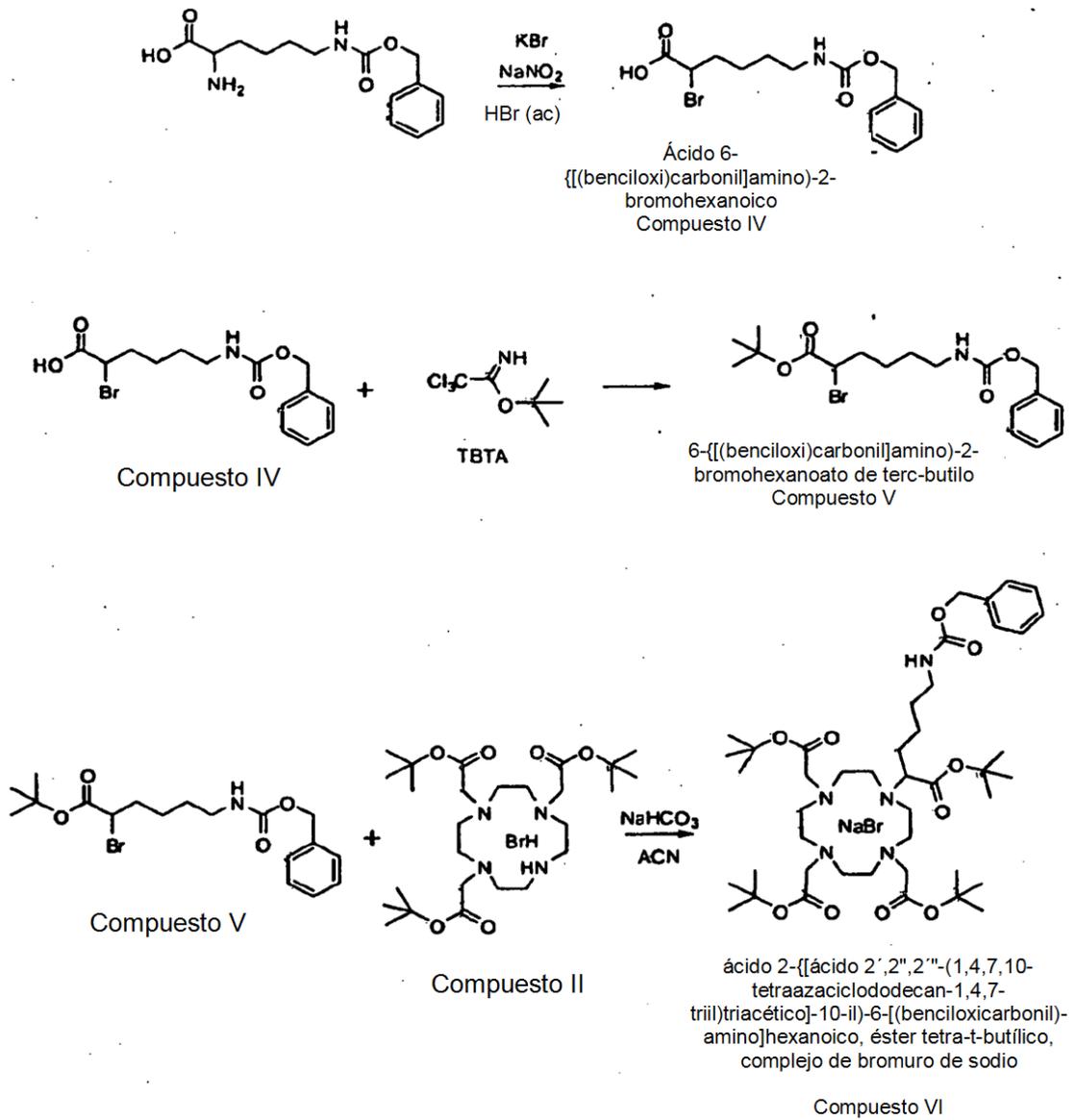


FIG. 14.

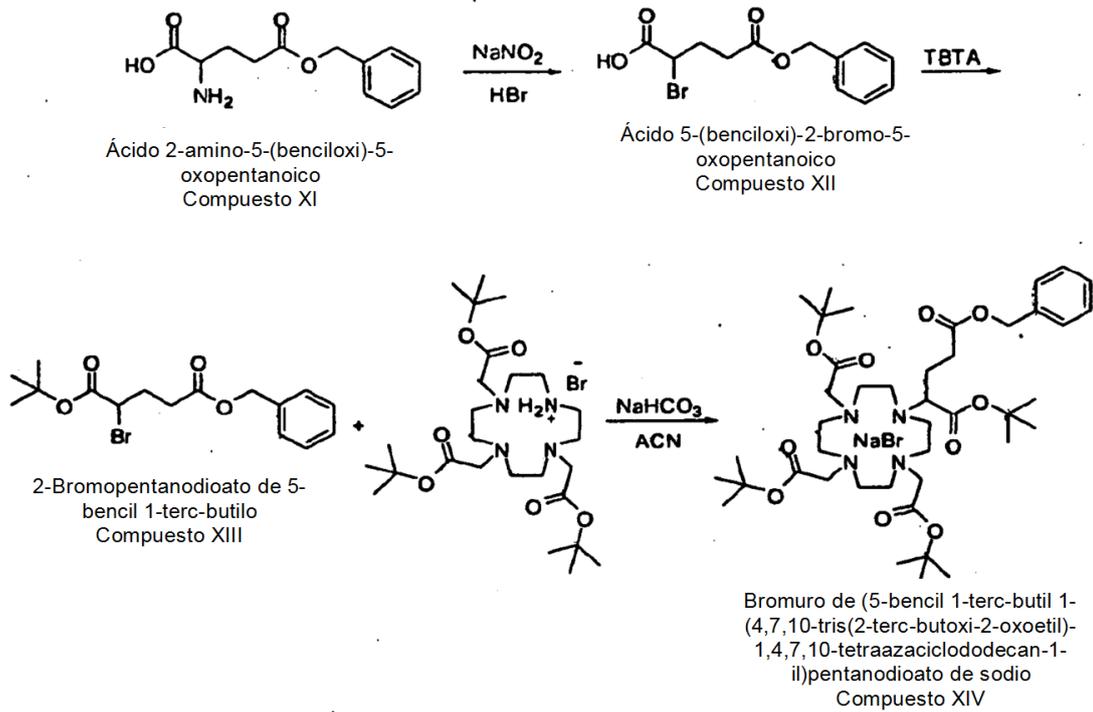


FIG. 15.

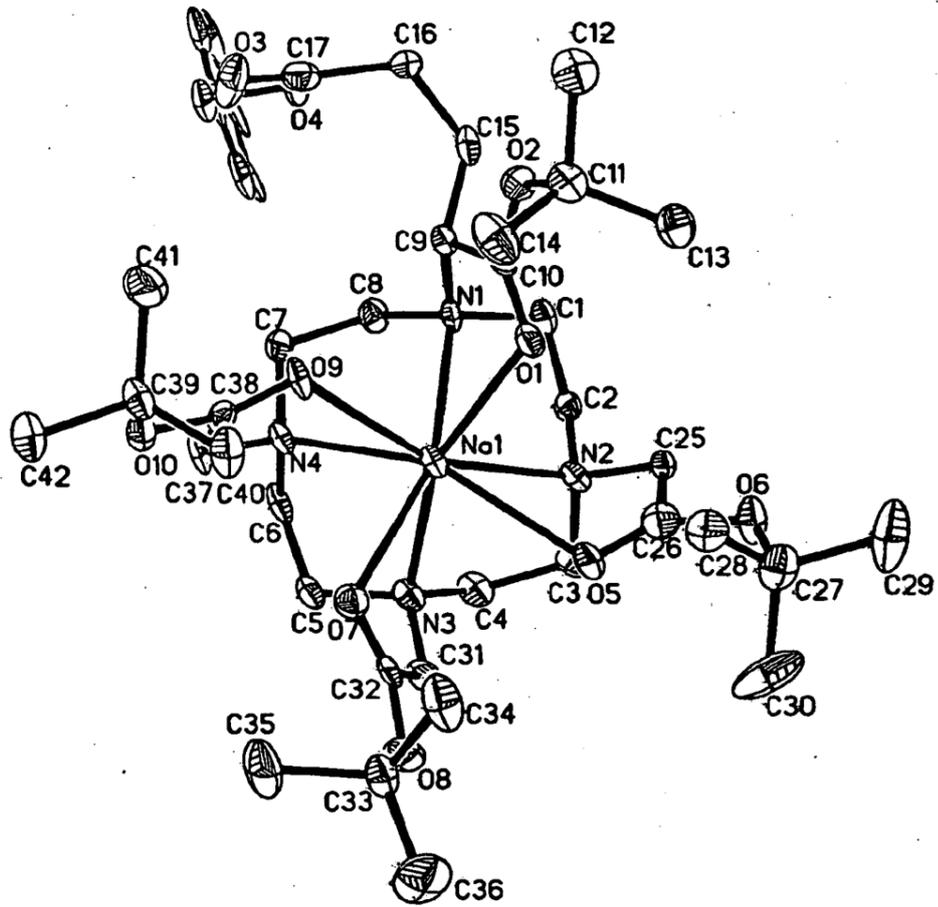


FIG. 16.

