



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 398 399**

⑮ Int. Cl.:

C07D 257/02 (2006.01)

C07D 255/02 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- ⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2001 E 08163998 (1)**
⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2012 EP 2022787**

⑭ Título: **Procedimiento para la preparación de poliaminas cílicas que contienen n nitrógenos en el anillo con n-1 protegidos y sus productos**

⑯ Prioridad:

29.09.2000 US 237002 P

⑯ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.03.2013

⑯ Titular/es:

GENZYME CORPORATION (100.0%)
500 Kendall Street
Cambridge, MA 02142 , US

⑯ Inventor/es:

GIANDOMENICO, CHRISTEN, M. y
YANG, WEN

⑯ Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 398 399 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

Procedimiento para la preparación de poliaminas cíclicas que contienen n nitrógenos en el anillo con n-1 protegidos y sus productos.

Fundamento de la invención

5 1. Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de la protección selectiva de grupos amino idénticos en poliaminas cílicas, y preferiblemente, se refiere a un proceso mejorado para preparar 1,1'-[1,4-fenilenbis(metilen)]-bis-1,4,8,11-tetraazacicotetradecano.

10 2. Descripción de la técnica anterior

10 *J. Med. Chem.*, Vol. 38, No. 2, pp. 366-378 (1995) se dirige a la síntesis y a la actividad anti-VIH de una serie de nuevos análogos bis-tetraazamacrocíclicos enlazados por fenilbis(metileno), que incluyen 1,1'-[1,4-fenilenbis (metilen)]-bis-1,4,8,11-tetraazacicotetradecano. Este compuesto y sus análogos se preparan por: 1) formación del tritosilato del tetraazamacrociclo; 2) reacción del tetraazamacrociclo protegido con un dihaluro orgánico, por ejemplo, dibromo-p-xileno, en acetonitrilo en presencia de una base, tal como carbonato de potasio; y 3) desprotección del bis-tetraazamacrociclo preparado en 2) empleando amalgama de sodio recientemente preparada, ácido sulfúrico concentrado o una mezcla de ácido acético/ácido bromhídrico para obtener el dímero de ciclam deseado en forma de una sal.

15 La patente de EE.UU. Nº 5.047.527 se dirige a un procedimiento para preparar una tetraamina cíclica mono-funcionalizada (por ejemplo, monoalquilada) que comprende: 1) hacer reaccionar el macrociclo no protegido con cromo-hexacarbonilo para obtener un compuesto de tetraazacloalcano tri-protector; 2) hacer reaccionar el grupo amino libre del compuesto tri-protector preparado en 1) con un haluro orgánico para obtener un compuesto de tetraazacloalcano mono-funcionalizado y tri-protector; y 3) desproteger el compuesto preparado en 2) por simple oxidación al aire para obtener el compuesto deseado.

20 Además, la referencia anterior describe métodos alternativos de tri-protección de tetraaminas cílicas que emplean derivados de boro y de fósforo. Estos compuestos intermedios tri-protectoros se usan en la preparación de compuestos enlazados, que incluyen el dímero de ciclam 1,1'-[1,4-fenilenbis(metilen)]-bis-1,4,8,11-tetraazacicotetradecano, haciéndolos reaccionar con un dihaluro orgánico en una relación molar ratio de 2:1, seguido por desprotección.

25 *Synthetic Communications*, 28(15), pp. 2903-2906, (1998) describe un método mejorado que adopta la secuencia de protección, desprotección con derivados de fósforo antes mencionada para preparar 1,1'-[1,4-fenilen-bis(metilen)]-bis-1,4,8,11-tetraazacicotetradecano.

30 La patente de EE.UU. Nº 5.606.053 se refiere a un procedimiento para preparar el dímero de ciclam 1,1'-[1,4-fenilenbis(metilen)]-bis-1,4,8,11-tetraazacicotetradecano. El compuesto se prepara por: 1) tosilación del material de partida de tetraamina para obtener un compuesto intermedio acíclico de ditosilo y un compuesto intermedio acíclico de tritosilo; 2) separación de los dos productos diferentes de tosilación de la etapa 1), por ejemplo la ditosil-tetraamina y la tritosil-tetraamina; 3) alquilación de la ditosil-tetraamina con dibromoxileno, seguido por tosilación para obtener el dímero de ciclam acíclico hexatosilado; 4) alquilación de la tritosil-tetraamina de 1); 5) ciclación del compuesto preparado en las etapas 3) y 4), es decir, el dímero acíclico de hexatoxilo con puente, haciéndolo reaccionar con tres equivalentes de ditosilato de etilenglicol; y 6) destosilación del dímero de ciclam ciclado haciéndolo reaccionar con una mezcla de ácido bromhídrico y ácido acético glacial para obtener el producto en forma de una sal de HBr.

35 La patente de EE.UU. Nº 5.801.281 se refiere a un proceso mejorado para preparar el dímero de ciclam 1,1'-[1,4-fenilenbis(metilen)]-bis-1,4,8,11-tetraazacicotetradecano. El compuesto se prepara por: 1) reacción de la tetraamina acíclica con 3 equivalentes de trifluoroacetato de etilo; 2) alquilación de la tetraamina acíclica tri-protectora con 0,5 equivalentes de dibromoxileno, para obtener el dímero acíclico con puente de 1,4-fenilen-bis-metileno; 3) hidrólisis para eliminar los seis grupos trifluoroacetilo del compuesto preparado en la etapa 2); 4) tosilación del compuesto preparado en la etapa 3) para obtener el dímero de tetraamina con puente hexatosilado; 5) ciclación del compuesto de la etapa 4) con ditosilato de etilenglicol para obtener el dímero de ciclam hexatosilado; y 6) destosilación del compuesto preparado en la etapa 5) para obtener el dímero de ciclam 1,1'-[1,4-fenilenbis(metilen)]-bis-1,4,8,11-tetraazacicotetradecano en la forma una sal usando la mezcla HBr/HOAc.

40 50 La patente de EE.UU. Nº 5.064.956 describe un procedimiento para preparar poliazamacrociclos mono-alquilados haciendo reaccionar un macrociclo no protegido con un agente electrófilo en un disolvente aprótico, relativamente no polar en ausencia de una base. En dicha patente no se facilitó ningún ejemplo que ilustre la síntesis del dímero de ciclam.

45 55 Aunque las propuestas actuales para preparar 1,1'-[1,4-fenilenbis(metilen)]-bis-1,4,8,11-tetraazacicotetradecano por medio la tri-protección de ciclam o a partir de una tetraamina acíclica como se ha demostrado previamente son adecuadas para preparar el compuesto (*supra*), ambas adolecen del hecho de que la etapa clave en cada procedimiento tiene un bajo rendimiento. El rendimiento medio de la tri-protección descrito es raramente superior al 50%.

Las macrociclaciones frecuentemente también adolecen de rendimientos más bajos. Además, la desprotección de los grupos tosilo consume tiempo y requiere condiciones relativamente rigurosas.

Los expertos en la técnica saben que son generalmente problemáticas las protección directa de n-1 nitrógenos de las poliaminas cíclicas que contienen n nitrógenos en el anillo, en donde "protección de n-1 nitrógenos" se refiere a

5 la protección de todos excepto uno nitrógeno en una poliamina cíclica que contiene n aminas y n es igual al número de aminas primarias o secundarias protegibles, por ejemplo ciclam y ciclen (n = 4 en ambos casos). Los grupos protectores tales como tosilo, mesilo, Boc etc., han sido analizados y vigorosamente optimizados. No obstante, los inconvenientes de estos métodos existentes son obvios en diversos aspectos generales: 1) el rendimiento de bajo a moderado (frecuentemente menos de 50%) durante la pretendida protección de n-1 nitrógenos debido a la formación 10 simultánea, con relativamente gran cantidad, de derivados desde n-m (m< n) hasta n sustituidos; 2) la dificultad de aislamiento del compuesto intermedio con n-1 nitrógenos protegidos a partir de la mezcla; y 3) en varios casos, tales como el tosilo, las rigurosas condiciones requeridas en la eliminación de estos grupos protectores en cierta etapa de la aplicación.

En particular, la química relacionada con la tri-protección de tetraazamacrociclos, tales como 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano (ciclam), 1,4,7,10-tetraazaciclododecano (ciclen) y la di-protección de 1,4,7-triazaciclo-

15 nonano se encuentran actualmente en un desarrollo activo en este campo. Para los expertos en la técnica será obvio que estas poliaminas cíclicas con n-1 nitrógenos protegidos son compuestos intermedios útiles que conducirán, tras la necesaria manipulación, a aminas cíclicas mono-sustituidas. Por tanto estos son compuestos intermedios claves que tienen gran potencial en la preparación de agentes de diagnóstico por imagen por resonancia magnética (abreviadamente MRI por la expresión inglesa *Magnetic Resonance Image*) (véanse la patente de EE.UU. Nº 5.994.536; la patente de EE.UU. Nº 5.919.431; la patente de EE.UU. Nº 5.871.709; la patente de EE.UU. Nº 5.410.043; la patente de EE.UU. Nº 5.277.895; la patente de EE.UU. Nº 5.132.409; la patente de EE.UU. Nº 4.885.363) o para la preparación de compuestos anti-VIH (véanse la patente de EE.UU. Nº 5.583.131; la patente de EE.UU. Nº 5.698.546; la patente de EE.UU. Nº 5.021.409; y la patente de EE.UU. Nº 6.001.826) o para la preparación de los compuestos descritos en la solicitud de patente PCT WO 2000/45814.

Más recientemente, la patente de EE.UU. Nº 5.705.637 describe un procedimiento para preparar macrociclos tribencilados después de una secuencia de macrociclación/reducción de amidas. Los tres grupos bencilo son finalmente eliminados para proporcionar el ciclen mono-sustituido.

Para los expertos en la técnica será obvio que las poliaminas macrocíclicas con n-1 nitrógenos protegidos de la presente invención son útiles, tras las etapas necesarias adicionales de protección/desprotección, para la preparación de poliaminas cíclicas con n-1 nitrógenos sustituidos.

Se han descrito ciertos grupos protectores de nitrógeno de características únicas distintas de los que se han detallado anteriormente y ofrecen de baja a excelente selectividad entre aminas primarias y secundarias y entre dos aminas secundarias.

35 *Tetrahedron Letters* Vol. 36. No. 20, pp. 3451-3452, (1995) describe reacciones que usan trifluoroacetato de etilo para proteger selectivamente aminas primarias en presencia de aminas secundarias en varios compuestos de poliaminas lineales.

40 *Tetrahedron Letters* Vol. 36. No. 41, pp. 7357-7360, (1995) se refiere a ejemplos que usan un solo equivalente de trifluoroacetato de etilo para proteger selectivamente aminas di-primarias y aminas di-secundarias. Un caso que implicaba una diaminapiperazina de seis miembros demostró una selectividad moderada de 5,8:1 cuando se usó un equivalente de trifluoroacetato de etilo por equivalente de piperazina. Se advierte que el tratamiento de la piperazina con exceso de trifluoroacetato de etilo produce fácilmente más del doble de producto (completo) protegido, y por tanto una selectividad significativamente reducida.

45 La patente de EE.UU. Nº 6.080.785 se refiere a nuevos derivados monofuncionalizados de ácido etilendiamintetacético, ácido dietilentriaminopentaacético y ácido trietilentetraaminohexaacético. Un 1,4,7-triaza-heptano lineal se trató con 1,1 equivalentes de trifluoroacetato de etilo y produjo una mezcla de monoamida y diamida a una relación de 9:1. Esta mezcla se llevó a cabo para la etapa siguiente.

50 La presente invención se basa en el descubrimiento de que, cuando se usan ciertos agentes protectores para proteger ciclam, la velocidad de reacción se ralentizará marcadamente una vez que estén protegidos 3 nitrógenos, incluso cuando la totalidad de los 4 nitrógenos del ciclam sean original y químicamente equivalentes. Estas reacciones controladas proporcionan por tanto, con un excelente rendimiento, los importantes ciclamas con n-1 nitrógenos protegidos con alta selectividad.

Sumario de la invención

55 La presente invención se refiere, por ejemplo, a la protección eficiente con alto rendimiento de n-1 nitrógenos de ciclam, usando ésteres de ácidos fluorados y otros agentes protectores estructuralmente relacionados (fórmula III). Las aminas protegidas resultantes preparadas por este método son compuestos intermedios útiles para la preparación de ciclamas protegidos selectivamente con N-sustituido. El ciclam N-sustituido protegido selectivamente se desprotege fácilmente en condiciones suaves para formar selectivamente ciclam N-sustituido.

Más particularmente, la presente invención describe, *inter alia*, la tri-protección con alto rendimiento de 1,4,8,11-tetraazacicotetradecano (ciclom), usando agentes, tales como los representados por la fórmula **III**.

Además, la presente invención proporciona un procedimiento extremadamente eficiente y económico para preparar 1,1'-[1,4-fenilenbis(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetraazacicotetradecano a partir de ciclam, usando grupos protectores trifluoroacetilo después de una secuencia de reacción de tri-protección, alquilación y desprotección.

5 Otros aspectos de la invención se describen a lo largo de la memoria y en particular en las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

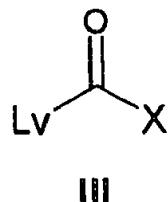
La Figura 1 representa la RMN de ^{13}C de tri-trifluoroacetil-ciclom.

La Figura 2 representa la RMN de ^1H de tri-trifluoroacetil-ciclom.

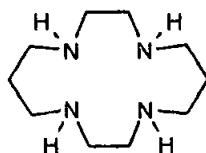
10 La Figura 3 representa la RMN de ^{19}F de tri-trifluoroacetil-ciclom.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a la protección de n-1 anillos de ciclam usando agentes protectores trifluoroacetilo como los representados por la fórmula **III**.



15 La poliamina cíclica de partida es ciclam (fórmula **IV**):



IV

Los agentes protectores se representan por la fórmula **III**, donde X es un grupo CF_3 ; Lv es un grupo que contiene nitrógeno, oxígeno o azufre, tal como, aunque sin limitación: alcoxi, fenoxy, mercaptilo, imidazolilo, N-hidroxisuccinilo u otro grupo que contenga nitrógeno u oxígeno, preferiblemente alcoxi que contiene 1-6 átomos de carbono, más preferiblemente $\text{C}_1\text{-C}_4$.

20 El compuesto 1,4,8-tris(trifluoroacetil)-1,4,8,11-tetraazacicotetradecano se prepara de acuerdo con las condiciones detalladas como sigue: a partir de las reacciones de ciclam con **III**.

25 Esta protección de n-1 nitrógenos se lleva a cabo usando 1 a más de 100 equivalentes, preferiblemente n-1 a 3 x n equivalentes, más preferiblemente n-1 a 2 x n equivalentes, de trifluoroacetato de alquilo y/u otros reactivos con reactividad similar como se han definido por la fórmula **III** por mol de ciclam en donde n=4.

30 Esta reacción de protección de n-1 nitrógenos puede ser llevada a cabo en presencia de un agente diluyente o una combinación de agentes diluyentes, tales como: un alanol de cadena lineal o de cadena ramificada $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, preferiblemente $\text{C}_1\text{-C}_4$, o una mezcla de cualesquier otros disolventes no acuosos con cualquier alanol descrito, incluyendo, aunque sin limitación: metanol, etanol o un alanol de bajo peso molecular (menos de 5 átomos de carbono), tal como butanol o propanol; y/o trifluoroacetato de alquilo puro, preferiblemente trifluoroacetato de metilo o trifluoroacetato de etilo u otros agentes protectores adoptados como los definidos por la fórmula **III**.

35 El disolvente o disolventes usados pueden contener ciertos niveles de agua sin problemas muy serios en cuanto a la formación del producto; sin embargo, es preferible excluir el agua. Esto se puede conseguir usando aditivos que separen el agua.

35 La cantidad de agente diluyente empleada puede variar de 0 a 100 litros por mol de ciclam, preferiblemente de 0 a 5 litros, más preferiblemente de 2 a 3 litros, por mol de ciclam.

40 Pueden usarse aditivos que mantengan el sistema de reacción libre de ácidos, tales como carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, óxidos, aluminatos, aminas alifáticas o aromáticas o resinas básicas soportadas en polímeros. Ejemplos de aminas incluyen aminas alifáticas o aromáticas que contienen hasta 24 átomos de carbono y preferiblemente 3 a 12 átomos de carbono. Ejemplo de bases inorgánicas incluyen carbonatos alcalinos, preferiblemente carbonato de sodio o carbonato de potasio. La cantidad de este aditivo puede variar desde 0 a un gran exceso, tal como 0 a 10

equivalentes, preferiblemente 0 a 1 equivalente, más preferiblemente 0,1 a 1 equivalente, por equivalente de la poliamina cíclica.

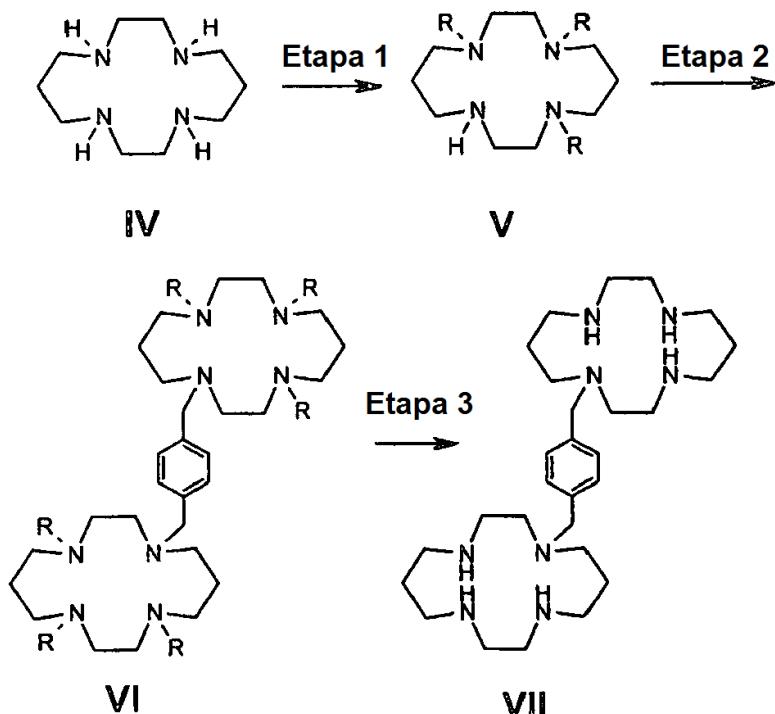
Alternativamente, la operación de protección de n-1 nitrógenos puede ser llevada a cabo ventajosamente a temperaturas desde -78°C hasta 120°C, preferiblemente desde -20°C hasta 100°C, más preferiblemente desde 0°C hasta 60°C.

La duración de la protección de n-1 nitrógenos es generalmente del orden de 10 minutos a 72 horas, preferiblemente desde 1 hora a 24 horas, más preferiblemente desde 2 hasta 10 horas.

El producto obtenido del medio de reacción puede ser purificado por métodos tales como, aunque sin limitación: cromatografía sobre gel de sílice, recristalización, lavado con ácido y cualquier otra de las técnicas de purificación usualmente empleadas. El producto se puede aislar también por tratamiento con un ácido formador de sal en la forma de una sal de amina, tal como, aunque sin limitación, la sal hidrocloruro. Alternativamente, el producto puede ser usado para otra modificación en forma bruta sin más purificación.

El ciclam protegido en n-1 nitrógenos puede ser usado en otras reacciones en donde tomará parte el único nitrógeno amónico no enmascarado. Estas reacciones, que son conocidas en este campo de la técnica, conducirán a ciclamos mono-funcionalizados diferentemente protegidos en n-1 nitrógenos. Usual y convenientemente, los grupos de protección trifluoroacetilo para n-1 nitrógenos pueden ser eliminados, en varias condiciones estándares suaves, para dar poliaminas cíclicas mono-funcionalizadas (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, 1999, Wiley & Sons). Estas son importantes compuestos intermedios útiles en la preparación de muchos agentes quelantes conocidos y potenciales para MRI basados en poliaminas cíclicas.

20 A modo de ejemplo, la siguiente descripción pertenece a un procedimiento para preparar 1,1'-[1,4-fenilenbis(metilen)]-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano, que es un procedimiento representativo de acuerdo con la presente invención, con la etapa protectora antes descrita dada por la etapa 1.



25 Por tanto, la presente invención se ilustra por el procedimiento para preparar 1,1'-[1,4-fenilenbis(metilen)]-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano vía una secuencia de tres etapas como se ha representado antes. Como se muestra, R en las fórmulas **V** y **VI** es el resto protector que se representa por la fórmula **III**, donde Lv se elimina, preferiblemente cuando X en Fórmula **III** es CF₃.

Etapa 1

30 Con respecto a las etapas individuales, la primera etapa implica la reacción del ciclam **IV** con el reactivo representado por la fórmula **III**. La reacción puede usar de 3 a 100 equivalentes, preferiblemente 3 a 10 equivalentes de agente protector **III**, en un disolvente no acuoso o una mezcla de disolventes adecuada para disolver los materiales, preferiblemente metanol, etanol y/u otro disolvente alcohólico de bajo peso molecular o mezcla de disolventes que contenga estos disolventes polares, a una temperatura entre -78°C y 120°C, preferiblemente entre 20°C y 60°C.

La reacción puede tardar de 30 minutos a 72 horas, dependiendo del rendimiento pretendido, preferiblemente de 2 horas a 10 horas. Además del sistema disolvente antes descrito, pueden servir como disolventes para esta reacción agentes protectores adecuados tales como los representados por la fórmula **III**, preferiblemente trifluoroacetato de alquilo, más preferiblemente trifluoroacetato de metilo y/o etilo.

- 5 Pueden usarse aditivos que mantengan el sistema de reacción libre de ácidos, tales como carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, óxidos, aluminatos, aminas alifáticas o aromáticas o resinas básicas soportadas en polímeros. Ejemplos de aminas incluyen aminas alifáticas o aromáticas que contengan hasta 24 átomos de carbono y preferiblemente 3 a 12 átomos de carbono. Ejemplos de bases inorgánicas incluyen carbonatos alcalinos preferiblemente carbonato de sodio o de potasio. La cantidad de este aditivo puede variar desde 0 a 10 equivalentes, preferiblemente desde 0,1 a 10 equivalentes, por equivalente de ciclam.

El producto de la Etapa 1, tal como el ciclam tri-protector **V** se puede usar en bruto para la siguiente etapa, o puede ser purificado por cromatografía en columna de gel de sílice u otra práctica usual en la técnica tal como, aunque sin limitación: tratamiento por extracción acuosa o recristalización.

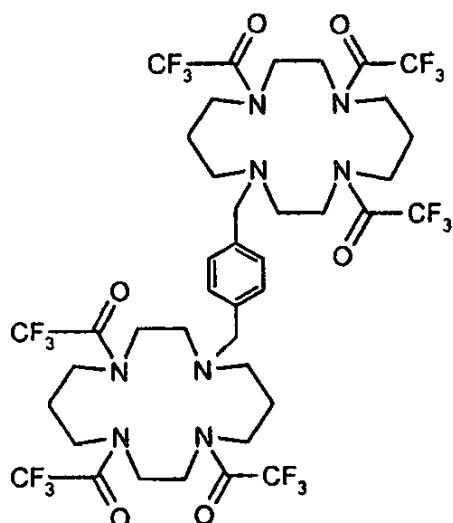
Etapa 2

- 15 La segunda etapa se refiere a la funcionalización del resto de la amina secundaria de la etapa 1 con un agente electrófilo mono-reactivo o di-reactivo. El compuesto **V** obtenido en la etapa 1 puede ser funcionalizado usando 1,4-dicloroxileno. Como agentes diluyentes son adecuados una amplia gama de disolventes orgánicos, incluyendo acetona, tolueno, THF, DMF, 2-propanol y cualquier otro disolvente o combinación de disolventes deseables para la alquilación de aminas. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de 20°C a 150°C, preferiblemente de 60°C a 120°C. Además, se pueden usar como aditivos cualquier compuesto o mezcla de compuestos que contenga el anión yoduro, incluyendo, aunque sin limitación: KI, NaI, Bu₄NI, preferiblemente KI. Se pueden usar aditivos que mantengan el sistema de reacción libre de ácidos, tales como carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, óxidos, aluminatos, aminas alifáticas o aromáticas o resinas básicas soportadas por polímeros. Ejemplos de aminas incluyen aminas alifáticas o aromáticas que contengan hasta 24 átomos de carbono y preferiblemente 3 a 12 átomos de carbono.

20 Ejemplos de bases inorgánicas incluyen carbonatos alcalinos, preferiblemente carbonato de sodio o de potasio.

25

La etapa dos comprende hacer reaccionar 1,4,8-tris(trifluoroacetil)-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano dado antes con 1,4-dicloroxileno para formar 1,1'-(1,4-fenilenbis(metilen))-bis-tris(trifluoroacetil)-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano (Compuesto X), mostrado a continuación.

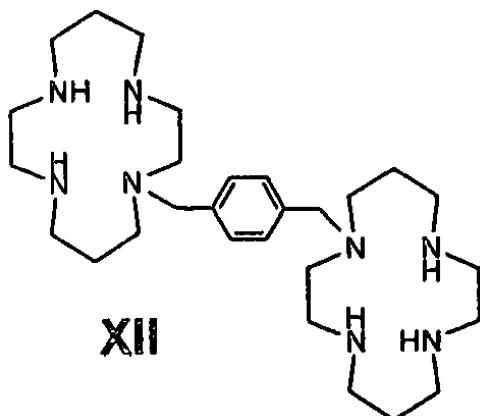


- 30 Etapa 3
La tercera etapa del procedimiento es la desprotección (por ejemplo, por saponificación) de todos los grupos protectores del compuesto **VI**. Los reactivos que son útiles para esta saponificación incluyen, aunque sin limitación: alcóxidos, hidróxidos, aminas, hidrazinas, tiolatos u otros agentes nucleófilos o reactivos que generan agentes nucleófilos, tales como carbonatos metálicos en alcoholes húmedos o agua.

35 Alternativamente, la hidrólisis del grupo protector de nitrógeno en el compuesto **VI** se puede efectuar usando condiciones ácidas, tales como las descritas en T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, 1999, Wiley & Sons. También es conocida por los expertos en la técnica una variedad de otros métodos de desprotección. Véase T. W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, 1999, Wiley & Sons. El producto final **VII** se puede obtener y purificar por métodos comunes tales como, aunque sin limitación: recristalización, formación de sal y cromatografía.

40

Cuando el compuesto **X** como se ha descrito antes se desprotege en la etapa tres, esto da como resultado la formación del compuesto **XII**.



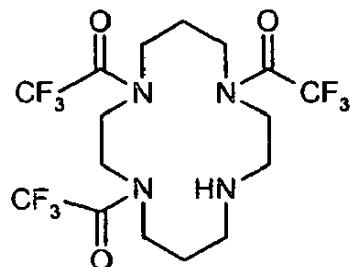
EJEMPLOS

Habiendo descrito ahora generalmente la invención, la misma se entenderá más fácilmente por referencia a los siguientes ejemplos que se facilitan y que la ilustran, y que no han de entenderse como limitativos de la presente invención, a no ser que se especifique.

5

EJEMPLO 1

Preparación de 1,4,8-tris(trifluoroacetil)-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano.



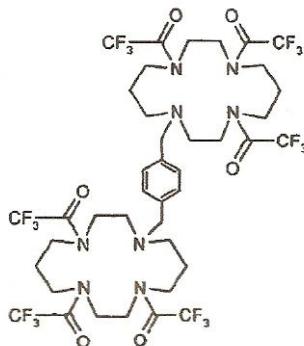
10 Se disolvió ciclam (7,53 g, 37,58 mmol) en MeOH de referencia (30 mL). A esta solución transparente se añadió NEt₃ (5,20 mL, 37,58 mmol) en una porción, seguido por adición en porciones de trifluoroacetato de etilo (18,0 mL, 150,3 mmol) durante un periodo de 5 minutos. La mezcla de reacción puede ser enfriada para mantener la temperatura por debajo 25°C. La agitación se continuó bajo N₂ durante 5 horas. Los compuestos volátiles se eliminaron luego a vacío. El residuo se disolvió en la cantidad mínima de CH₂Cl₂ (~ 2,0 mL) y se hizo pasar a través de una pequeña almohadilla de gel de sílice (~ 25 g) y se eluyó con EtOAc al 100%. El eluyente se concentró para dar el producto en forma de un semi-sólido blanco (17,05 g, 92,5%), RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 3,85 - 3,25 (multiplete, 12 H), 2,80 (singlete ancho, 2 H), 2,74-2,50 (singlete ancho, 2 H), 2,30-1,90 (multiplete, 2 H), 1,85 - 1,63 (multiplete, 2 H), 1,25 - 0,60 (multiplete, 1 H). RMN de ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 158,74 - 157,31 (multiplete, C=O, multipletes debidos a la existencia de conformeros), 122,84 - 11,32 (cuartete, CF₃, debido al acoplamiento C-F, J_{C-F} ~ 264 Hz, división adicional debida a la existencia de conformeros), 51,2 - 46,2 (multiplete, CH₂ próximo a N), 29,4 - 27,8 (multiplete, CH₂); la masa de C₁₆H₂₁F₉N₄O₃ requiere: C 39,35; H 4,33; N 11,47; O 9,83; encontrado: C 39,19; H 4,36; N 11,33; O 10,04.

15

20

EJEMPLO 2

Preparación de 1,1'-[1,4-fenilenbis(metilen)]-bis-tris(trifluoroacetil)-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano (Compuesto X)



En un matraz de fondo redondo se cargó 1,4,8-tris(trifluoroacetil)-1,4,8,11-tetraazacicotetradecano (3,70 g, 7,57 mmol) y CH₃CN anhídrido (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se obtuvo una solución (~10 minutos). A esta solución se añadió luego K₂CO₃ (98%, 1,57 g, 11,35 mmol), KI (62,8 mg, 0,38 mmol) y dicloroxileno

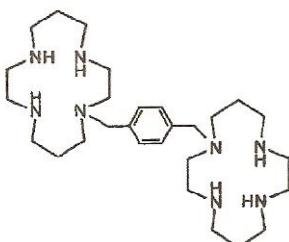
5 (663,0 mg, 3,78 mmol). La mezcla se llevó a refluro bajo N₂. Se usó cromatografía en cada fina (CCF) (EtO-Ac/Hexano 1:1) para seguir el progreso de la reacción que se completó después de ~16 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de un filtro de vidrio sinterizado para separar la sal insoluble (se lavó con 20 mL de CH₃CN). La solución se concentró luego para dar un sólido ligeramente amarillento. El sólido se recristalizó usando EtOH/H₂O 4/1 para dar el producto purificado (3,47 g, 85%) en forma de un sólido blancuzco.

10 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,25 - 7,06 (multiplete, 5 H), 3,80 - 3,20 (multiplete, 28 H), 2,75 (singlete ancho, 4 H), 2,45 - 2,20 (multiplete, 8 H), 1,90 - 1,60 (multiplete, 4 H); RMN de ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 155,6 - 154,5 (multiplete, C=O, multiplete debido a confórmeros), 135,9 - 134,0 (multiplete, C aromático), 127,9 - 126,7 (multiplete, C-H aromático), 118,0 (cuartete, J_{C-F} ~ 287 Hz), 58,3 - 57,7 (multiplete), 55,0 - 52,0 (multiplete), 50,4 - 42,7 (multiplete debido a confórmeros), 26,5 - 21,8 (multipletes debidos a confórmeros). Análisis elemental para C₄₀H₄₈F₁₈N₈O₆ calculado C 44,53, H 4,48, N 10,39, O 8,90, encontrado C 44,46, H 4,40, N 10,26, O 9,11.

15

EJEMPLO 3

Preparación de 1,1'-[1,4-fenilenbis(metilen)]-bis-1,4,8,11-tetraazacicotetradecano, Compuesto XII:

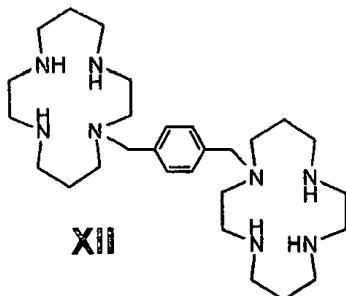


20 Se disolvió 1,1'-[1,4-fenilenbis(metilen)]-bis-tris(trifluoroacetil)-1,4,8,11-tetraazacicotetradecano (3,30 g, 3,05 mmol) en MeOH (6,0 mL). Se añadió en una porción K₂CO₃ (1,27 g, 9,1 mmol). La suspensión se calentó a refluro durante 3 horas. Luego se añadió tolueno (30 mL) a la mezcla enfriada. El MeOH se separó formando un azeótropo con el tolueno. Después de que se hubo separado todo el MeOH, la solución en tolueno caliente con la sal inorgánica en suspensión se filtró y se concentró para dar el compuesto XII en forma de la base libre (1,32 g, 86%) y como un sólido blanco. Todas las características de este producto coinciden con las de una muestra auténtica preparada de acuerdo con los métodos descritos.

25 Aunque la invención se ha descrito en relación con realizaciones específicas preferidas, debe entenderse que la invención, tal y como aparece reivindicada, no ha de quedar indebidamente limitada a dichas realizaciones específicas.

REIVINDICACIONES

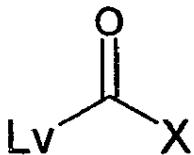
1. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula:



que comprende las etapas de:

- a) acilar selectivamente 1,4,8,11-tetraazacicotetradecano (cyclam) con un agente acilante sustituido con flúor de la fórmula:

5



en donde X es CF_3 , y en donde Lv es un grupo lábil que contiene N, O o S para proporcionar 1,4,8-tris(trifluoroacetil)-1,4,8,11-tetraazacicotetradecano;

- 10 b) funcionalizar la amina secundaria remanente con 1,4-dicloroxileno para proporcionar 1,1'-[1,4-fenilenobis(metileno)]-bis-tris(trifluoroacetil)-1,4,8,11-tetraazacicotetradecano; y

- c) eliminar los grupos trifluoroacetilo para proporcionar el compuesto de fórmula XII.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde el agente acilante sustituido con flúor de la etapa a) es trifluoroacetato de metilo o trifluoroacetato de etilo.

15 3. Un procedimiento según la reivindicación 2, en donde la etapa a) comprende además añadir alrededor de 3 a alrededor de 10 equivalentes de trifluoroacetato de etilo.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde la etapa a) comprende además añadir a la mezcla de reacción alrededor de 0 a 10 equivalentes de una base amínica que contiene de 3 a 12 átomos de carbono.

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde la etapa a) comprende además añadir a la mezcla de reacción un agente diluyente, en donde el agente diluyente comprende un alanol de cadena lineal o de cadena ramificada de $\text{C}_1\text{-C}_4$.

20 6. Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde la etapa a) comprende además añadir 3 a 10 equivalentes de trifluoroacetato de etilo, y en donde la etapa a) se lleva a cabo en presencia de metanol a una temperatura de alrededor de 20°C a alrededor de 60°C durante un periodo de 1 hora a 24 horas.

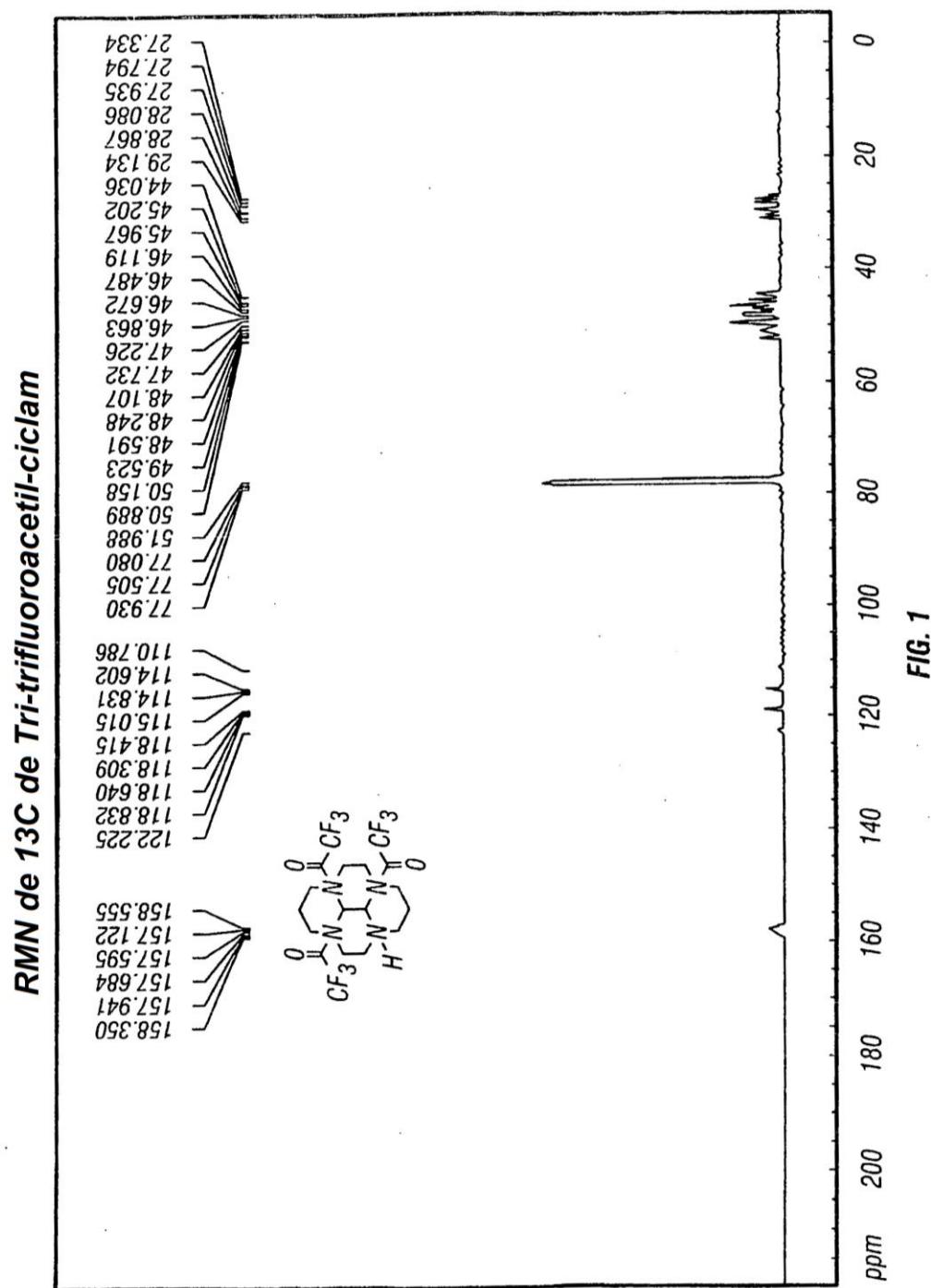
7. Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde la etapa b) comprende además añadir un compuesto que contiene el anión yoduro, seleccionado de KI , NaI y Bu_4NI o una de sus mezclas.

25 8. Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde la etapa b) comprende además añadir como base un carbonato alcalino.

9. Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde la etapa b) comprende además añadir 0,15 a 2 equivalentes de KI y 0,5 a 50 equivalentes de K_2CO_3 , y en donde la etapa b) se lleva a cabo en presencia de acetonitrilo a una temperatura de 20°C a 150°C durante un periodo entre 4 horas y 72 horas.

30 10. Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde la etapa c) comprende eliminar el grupo trifluoroacetilo con un agente desprotección.

11. Un procedimiento según la reivindicación 10, en donde el agente desprotector está disuelto en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en un disolvente orgánico polar, agua, y una mezcla de un disolvente orgánico polar y agua.
12. Un procedimiento según la reivindicación 10, en donde el agente desprotector es:
 - 5 (i) un ácido o una mezcla de ácidos;
 - (ii) amoniaco en cualquier forma o una amina orgánica que contenga de 1 a 20 átomos de carbono;
 - (iii) un compuesto que contiene azufre;
 - (iv) u alcóxido o un hidróxido; o
 - (v) un carbonato metálico, por ejemplo, K_2CO_3 .
- 10 13. El procedimiento según la reivindicación 8, en donde el carbonato alcalino es carbonato de sodio o carbonato de potasio.



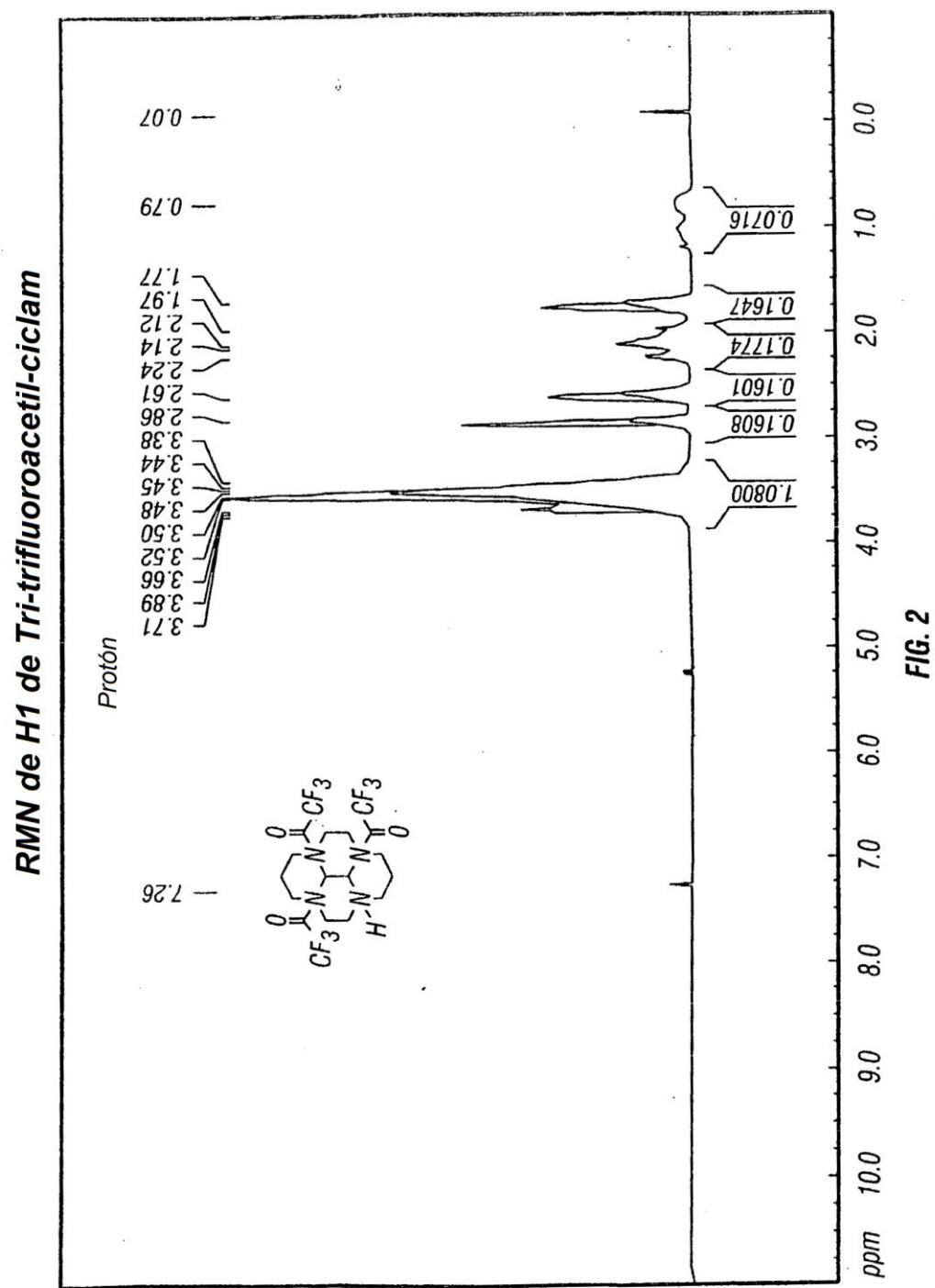


FIG. 2

RMN de 19F de Tri-trifluoroacetyl-ciclam

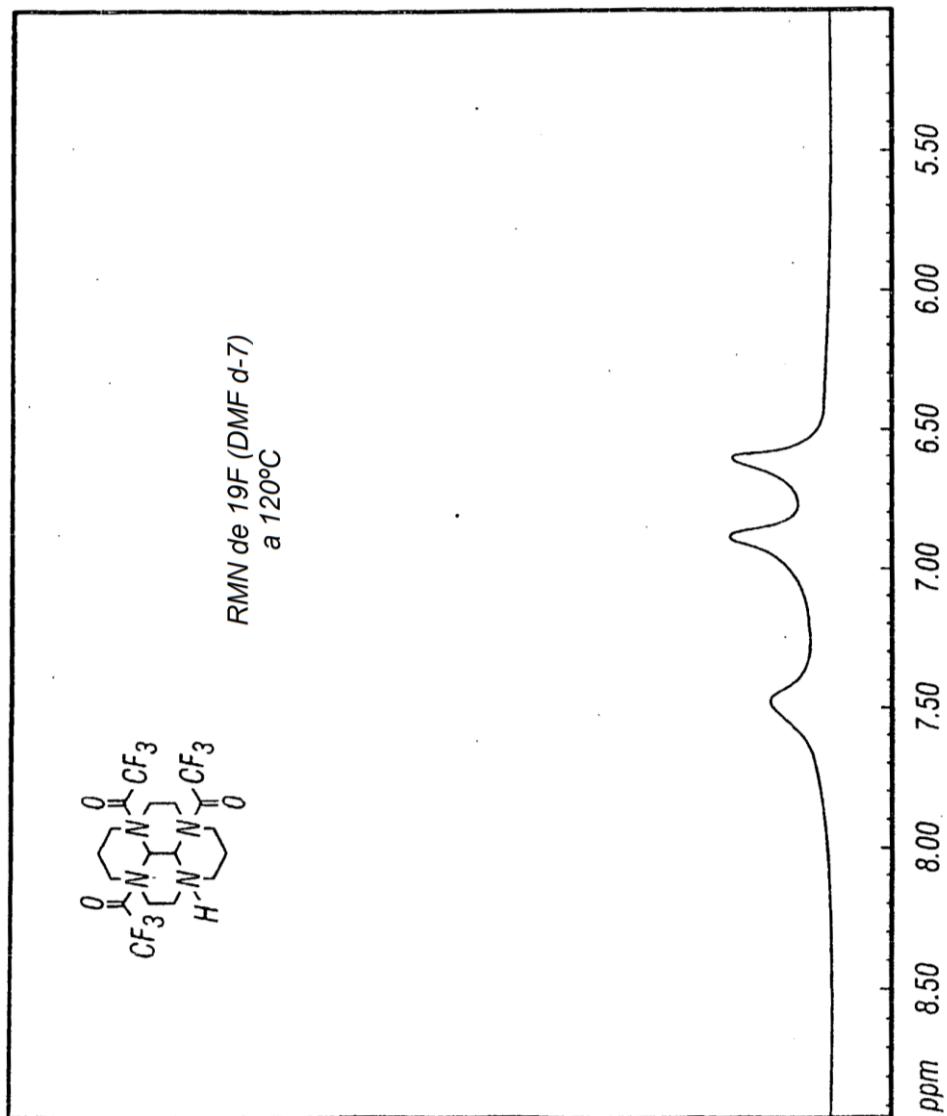


FIG. 3