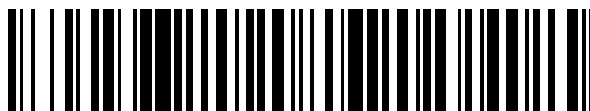


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 042**

51 Int. Cl.:
C07D 219/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.07.2013 PCT/US2013/049910**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.01.2014 WO2014011762**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2013 E 13817300 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2872489**

54 Título: **Síntesis de compuestos de acridinio mediante n-alquilación de acridanos**

30 Prioridad:
10.07.2012 US 201261670013 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.06.2017

73 Titular/es:
**SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS INC.
(100.0%)
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591, US**

72 Inventor/es:
**MATRAJAN, ANAND y
WEN, DAVID**

74 Agente/Representante:
LOZANO GANDIA, José

ES 2 618 042 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).

SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE ACRIDINIO MEDIANTE N-ALQUILACIÓN DE ACRIDANOS**DESCRIPCIÓN****5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere en general a métodos de síntesis para preparar derivados de N-alquilo de compuestos heteroaromáticos. Más particularmente, la invención se refiere a un procedimiento para la síntesis de compuestos de acridinio mediante la reducción de acridinas para dar los acridanos correspondientes para mejorar la reactividad del nitrógeno de acridina, y la N-alquilación posterior de los acridanos en disolventes líquidos iónicos.

Antecedentes de la invención

Los compuestos de acridinio quimioluminiscentes han surgido para ser marcadores extremadamente útiles para inmunoensayos y ensayos de ácidos nucleicos. Los ésteres de acridinio hidrófilos que contienen grupos N-sulfopropilo (NSP) son útiles para el marcaje de proteínas así como para la preparación de conjugados de molécula pequeña, tal como describen Law *et al.* en la patente estadounidense n.º 5.656.426 y Natrajan *et al.* en la patente estadounidense n.º 6.664.043. Además, los marcadores de éster de acridinio que contienen grupos NSP presentan una solubilidad en agua mejorada en comparación con los análogos de N-metilo correspondientes. Estos ésteres de acridinio hidrófilos ofrecen un rendimiento mejorado en inmunoensayos. Por ejemplo, los ésteres dimetilfenílicos de acridinio quimioluminiscentes que contienen grupos NSP se han usado como marcadores en inmunoensayos automatizados en los sistemas ADVIA: Centaur[®] de Siemens Healthcare Diagnostics. Estos marcadores presentan una excelente estabilidad quimioluminiscente en comparación con ésteres fenílicos de acridinio no sustituidos (Law *et al.*, J. Biolumin. Chemilumin., 1989, 4, 88-98). También se han realizado mejoras en cuanto a la unión específica de estos marcadores quimioluminiscentes a un analito incorporando poli(etileno)glicol (PEG) o zwitteriones en la estructura de éster de acridinio (Natrajan *et al.*, Org. Biomol. Chem., 2011, 9, 5092-5103; Natrajan *et al.*, Anal. Biochem., 2010, 406, 204-213).

La síntesis de ésteres de acridinio que contienen grupos N-sulfopropilo conlleva la N-alquilación de los ésteres de acridina correspondientes con el potente carcinógeno 1,3-propanosultona. En general, esta reacción se lleva a cabo calentando el éster de acridina con un amplio exceso de propanosultona en ausencia de disolvente, tal como describen Law *et al.* en la patente estadounidense n.º 5.656.426. Estas duras condiciones para la reacción de N-alquilación se requieren por la escasa reactividad del nitrógeno de acridina impedido hacia los reactivos de alquilación.

Una desventaja principal de esta reacción es que la 1,3-propanosultona es bastante tóxica y plantea un peligro significativo para la salud (Bolt y Golka, Toxicol. Lett., 2004, 151, 251-254; Ulland *et al.*, Nature, 1971, 230, 460-461). Tal como notificaron recientemente Bolt y Golka en Toxicology Lett. 2004, 151, 251-254, la propanosultona es directamente alquilante, genotóxica y carcinogénica. Bolt y Golka observan que "los tumores malignos observados dentro de un grupo de personas expuestas a 1,3-propanosultona parecen concordar sorprendentemente con las expectativas procedentes de los estudios con animales disponibles" y se caracterizan por tiempos de latencia de hasta 30-40 años o más después de periodos limitados de exposición en el pasado. Por tanto, se desean transformaciones químicas en condiciones de reacción que limiten el uso de este reactivo tóxico.

Más recientemente, Natrajan y Wen, en Green Chem., 2011, 13, 913-921 y la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2010/0256380 describieron un protocolo de síntesis para la N-alquilación de ésteres de acridina en líquidos iónicos. El aumento de reactividad de los precursores de éster de acridina con 1,3-propanosultona en líquidos iónicos proporciona la síntesis de una variedad de ésteres de acridinio funcionalizados que contienen grupos N-sulfopropilo con reacciones secundarias o descomposición reducidas. Aunque este protocolo de síntesis en líquidos iónicos redujo la cantidad de 1,3-propanosultona necesaria para la N-alquilación del compuesto de acridina, las sultonas, particularmente la altamente tóxica 1,3-propanosultona, siguieron siendo una parte necesaria de la reacción.

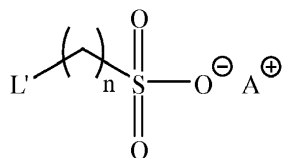
La bibliografía citada anteriormente señala la dificultad general en la introducción del grupo N-sulfopropilo en compuestos de acridina que requiere llevar a cabo la reacción usando reactivos de alquilación de alta reactividad. Es importante eliminar el uso del reactivo carcinogénico 1,3-propanosultona en su totalidad en la síntesis de ésteres de acridinio con grupos N-sulfopropilo. Por tanto, es un objeto de la invención proporcionar un procedimiento de síntesis para la N-alquilación de un compuesto de acridina usando un agente de alquilación adecuado y relativamente inocuo para lograr esta transformación química con buenos rendimientos.

Sumario de la invención

Según un primer aspecto de la invención, se proporciona un método para la N-alquilación de un compuesto de acridina, comprendiendo el método hacer reaccionar un compuesto de acridina con un agente reductor para convertir de ese modo el compuesto de acridina en un compuesto de acridano, posteriormente hacer reaccionar el compuesto de acridano con un agente de alquilación en un disolvente líquido iónico para convertir de ese modo el

compuesto de acridano en un N-alkilacridano, y oxidar el N-alkilacridano para convertir de ese modo dicho N-alkilacridano en un compuesto de N-alkilacridinio. No existe esencialmente ninguna restricción sobre la estructura del compuesto de acridina, que puede comprender éster de acridina o sulfonamidas.

5 El agente de alquilación preferido según el método anterior es un sulfonato, preferiblemente que tiene la estructura:



10 en la que n es un número entero desde 1 hasta 20, preferiblemente desde 1 hasta 10, más preferiblemente desde 1 hasta 5,

15 L' es un halógeno u -OR^L, en el que R^L es un grupo acetilo o sulfonilo, sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo lineales, ramificados o cíclicos, en los que dichos grupos alquilo comprenden opcionalmente uno o más heteroátomos e incluyen opcionalmente uno o más enlaces insaturados, y

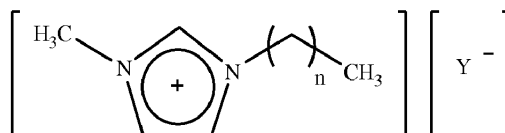
A es un contraión, preferiblemente un catión de sodio o potasio.

20 En algunas realizaciones, L' es cloruro, bromuro u -OR^L, en el que R^L se selecciona del grupo que consiste en grupos acetilo, metanosulfonilo o p-toluenosulfonilo.

Un agente de alquilación preferido es 3-bromopropanosulfonato de sodio.

25 El agente reductor no está particularmente restringido y puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal o un borano. En una realización, el agente reductor es un complejo de borano de una amina o un complejo de cianoborohidruro que comprende un catión de metal alcalino. Preferiblemente, el agente reductor se selecciona del grupo que consiste en borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de potasio, cianoborohidruro de sodio o cianoborohidruro de potasio o picolina-borano. Más preferiblemente, el agente reductor es cianoborohidruro de sodio o picolina-borano. En otra realización, el agente reductor es un catalizador de metal, preferiblemente que comprende platino o paladio.

30 Disolventes líquidos iónicos preferidos según el método anterior tienen la forma:



35 en la que n es un número entero desde uno hasta nueve; e

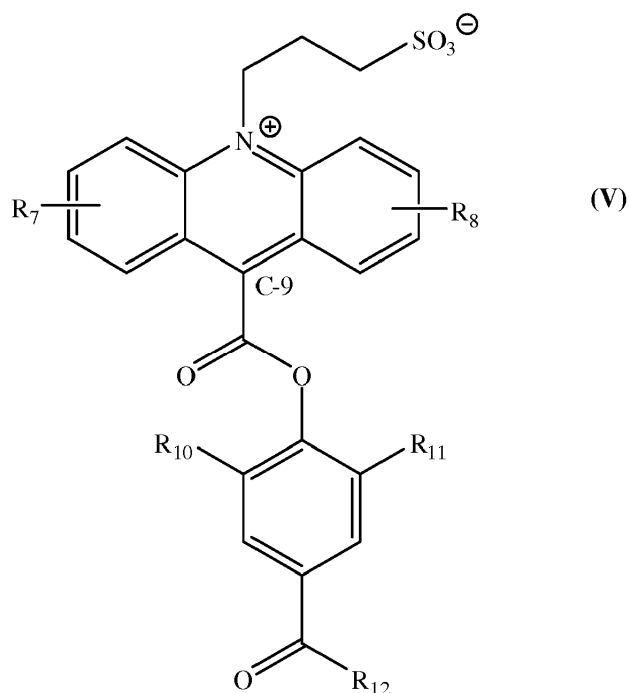
Y se selecciona del grupo que consiste en tetracloroaluminato; hexafluoroantimoniato; dicianamida; tiocianato; nitrato; cloruro; yoduro; trifluoroacetato; tetrafluoroborato; hexafluorofosfato; metilsulfonato; trifluorometilsulfonato; tris(pentafluoroetil)trifluorofosfato; bis(trifluorometilsulfonil)imida;

40 y combinaciones de los mismos.

Más preferiblemente, el disolvente líquido iónico comprende [BMIM][PF₆] (hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolio), [BMIM][BF₄] (tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio), o una combinación de los mismos.

45 La N-alkilación de un compuesto de acridano según la presente invención se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base que no presenta reactividad con el agente de alquilación en las condiciones de reacción. Preferiblemente, la base es carbonato de potasio, carbonato de sodio o carbonato de cesio. En otra realización, la base es un derivado de piridina impedido estéricamente, preferiblemente 2,6-di-t-butilpiridina (DtBP) o 2,6-di-t-butil-4-metilpiridina (DtBMP), o una combinación de las mismas.

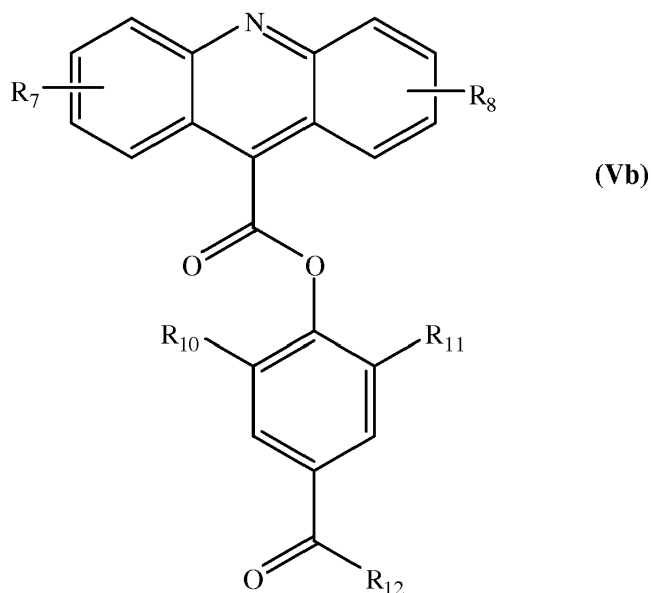
50 En otro aspecto de la invención, se ha encontrado que el método anterior es especialmente útil para preparar compuestos de éster de acridinio que tienen la estructura de fórmula (V):



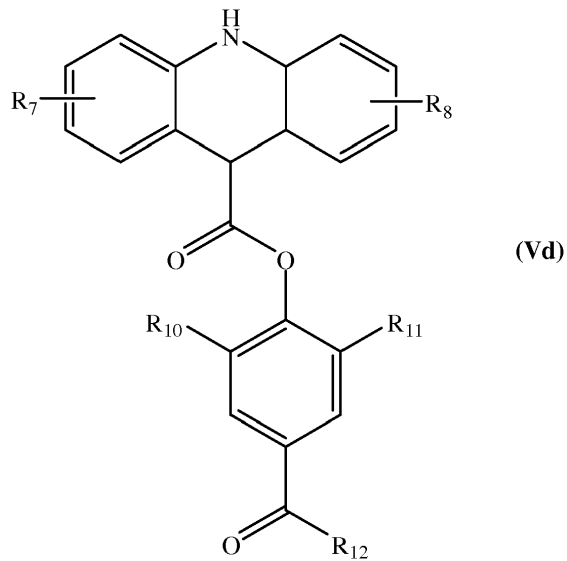
en la que R_7 y R_8 pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OR y R; en los que R es un grupo alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo o aralquilo que contiene hasta 20 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno; R_{10} y R_{11} pueden ser iguales o diferentes y representan hidrógeno, un grupo alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo o aralquilo que contiene hasta 20 heteroátomos; y en la que R_{12} es -OR. Preferiblemente, R_{12} es -OR, en el que R es metilo, etilo, propilo o isopropilo.

El método según este aspecto comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de acridina que tiene la estructura de fórmula (Vb)

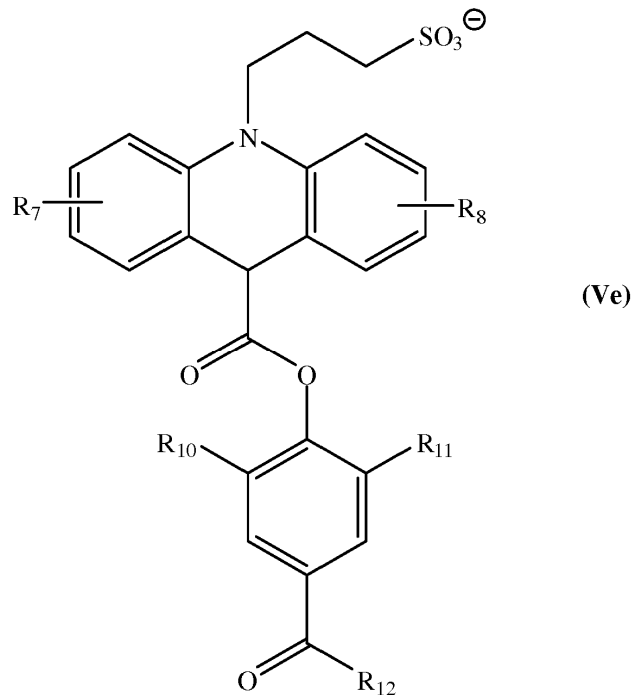


en la que R_7 , R_8 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son tal como se definieron anteriormente, con un agente reductor para convertir de ese modo dicho compuesto de acridina en un compuesto de acridano que tiene la estructura de fórmula (Vd):



en la que R₇, R₈, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ son tal como se definieron anteriormente;

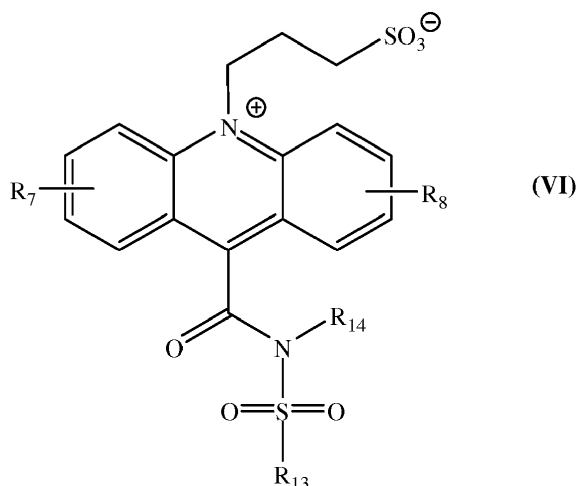
- 5 (b) hacer reaccionar dicho compuesto de acridano con un agente de alquilación en un disolvente líquido iónico para convertir de ese modo dicho compuesto de acridano en un N-alkilacridano que tiene la estructura de fórmula (Ve):



- 10 en la que R₇, R₈, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ son tal como se definieron anteriormente; y

(c) oxidar dicho N-alkilacridano para convertir de ese modo dicho N-alkilacridano en dicho éster de acridinio.

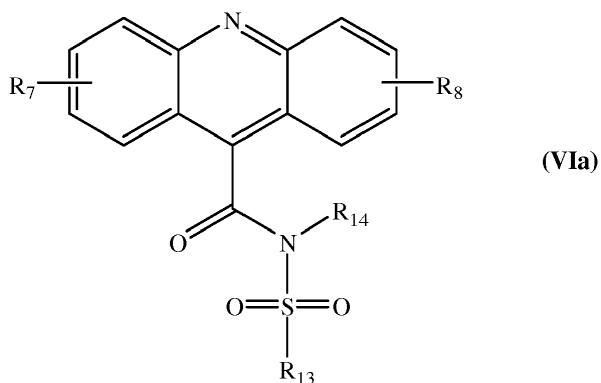
- 15 En un aspecto adicional, se proporciona un método para preparar un compuesto de éster de acridinio que tiene la estructura de fórmula (VI):



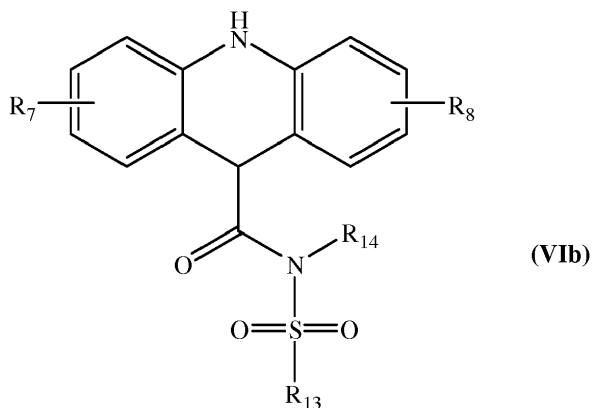
5 en la que R_7 y R_8 pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OR y R; en los que R es un grupo alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo o aralquilo que contiene hasta 20 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno; y en la que R_{13} y R_{14} pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo o aralquilo que contiene hasta 20 heteroátomos.

El método según este aspecto comprende:

10 (a) hacer reaccionar un compuesto de acridina que tiene la estructura de fórmula (VIa)

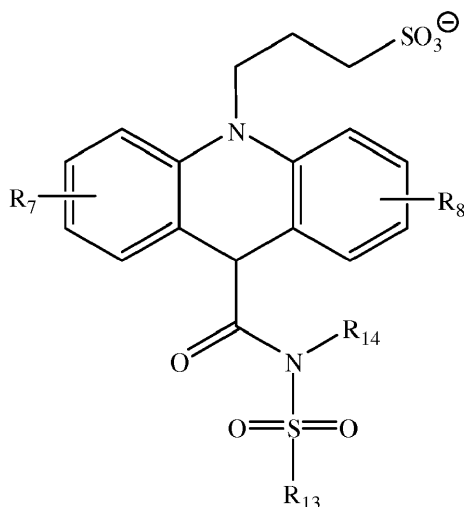


15 en la que R_7 , R_8 , R_{13} y R_{14} son tal como se definieron anteriormente, con un agente reductor para convertir de ese modo dicho compuesto de acridina en un compuesto de acridano que tiene la estructura de fórmula (VIb):



20 en la que R_7 , R_8 , R_{13} y R_{14} son tal como se definieron anteriormente;

(b) hacer reaccionar dicho compuesto de acridano con un agente de alquilación en un disolvente líquido iónico para convertir de ese modo dicho compuesto de acridano en un N-alquilacridano que tiene la estructura de fórmula (VIc):



(VIc)

5 en la que R_7 , R_8 , R_{13} y R_{14} son tal como se definieron anteriormente; y

(c) oxidar dicho N-alquilacridano para convertir de ese modo dicho N-alquilacridano en dicho éster de acridinio.

Estos y otros aspectos de la invención se entenderán mejor mediante referencia a la siguiente descripción detallada, figuras complementarias y reivindicaciones adjuntas.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 ilustra la preparación de un éster de acridano para aumentar la reactividad del nitrógeno de acridina para la N-alquilación con un reactivo de alquilación que presenta menos reactividad que 1,3-propanosulfona.

La figura 2 es un análisis por HPLC de la N-alquilación de 9-carboxilato de 2'-6'-dimetil-4'-etoxicarbonilfenil-acridano con 3-bromopropanosulfonato de sodio en líquido iónico seguida por oxidación que muestra un pico mayoritario que corresponde al éster de acridinio correspondiente, 9-carboxilato de 2'-6'-dimetil-4'-etoxicarbonilfenil-10-sulfopropilacridinio, y un pico minoritario para el material precursor de acridano oxidado.

La figura 3 es un análisis por HPLC del producto de reacción de la figura 2 después de purificación mediante cromatografía en sílice.

Descripción detallada

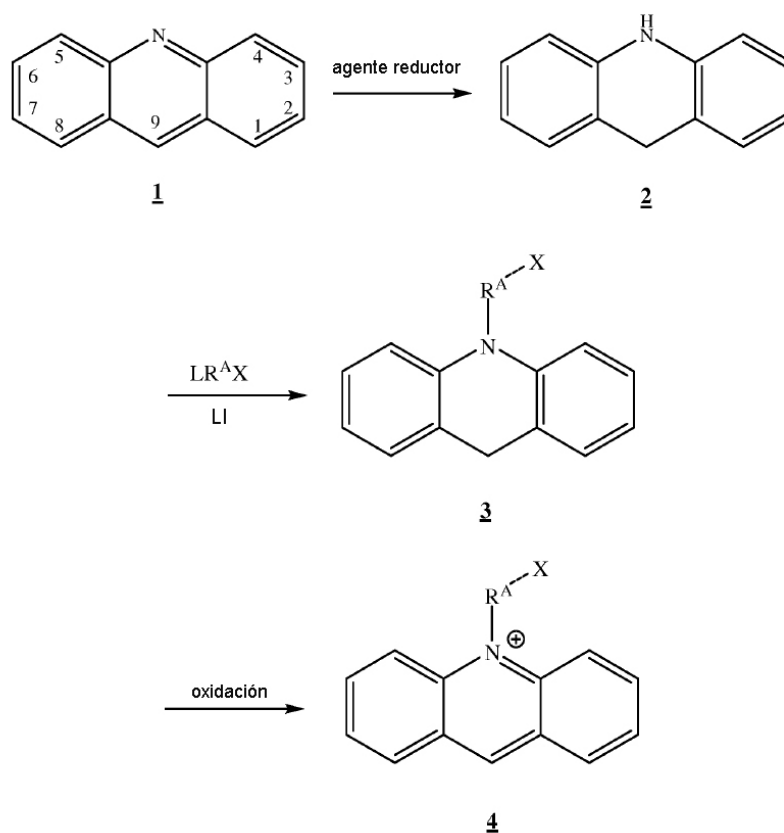
Todos los términos usados en el presente documento pretenden tener su significado habitual en la técnica a menos que se especifiquen de otro modo. El término "líquido iónico" se refiere a un líquido iónico (o sal fundida) a temperatura ambiente o cerca de la temperatura ambiente (por ejemplo, $\pm 20^\circ\text{C}$) que es un material que contiene sólo especies iónicas sin ninguna molécula neutra y que tiene un punto de fusión de menos de 298 K. Mediante la expresión "sin ninguna molécula neutra" quiere decirse que el líquido iónico consiste en un componente catiónico y aniónico en su nivel más fundamental, pero no pretende significar que el sistema de disolventes que comprende el disolvente líquido iónico no comprende especies neutras además del líquido iónico.

La presente invención se refiere en general a un procedimiento para la síntesis de compuestos de acridinio, en particular ésteres de acridinio y sulfonamidas de acridinio formados en la posición C-9 del núcleo de acridinio, mediante la conversión de los compuestos de acridina correspondientes en compuestos de acridano, la N-alquilación posterior en líquidos iónicos (LI) de los compuestos de acridano, y la oxidación de los compuestos de acridano N-alquilados para dar los compuestos de acridinio deseados. La conversión de un compuesto de acridina en un compuesto de acridano correspondiente mejora la reactividad del nitrógeno de acridina y se contempla que sea útil en general para la síntesis de compuestos de acridinio que tienen diversos grupos funcionales unidos al nitrógeno de acridinio.

El procedimiento de la presente invención proporciona un procedimiento limpio desde un punto de vista ambiental con excelente conversión. Se cree que la reactividad mejorada del nitrógeno de acridina, convirtiendo en primer lugar la acridina en un acridano correspondiente, permite el uso de reactivos de menor reactividad, que son normalmente menos tóxicos, al unir diversos grupos funcionales al nitrógeno de acridinio. Este procedimiento no sólo ofrece una oportunidad para reducir el uso del carcinógeno propanosulfona, sino que la reactividad mejorada del nitrógeno de acridina proporciona una tasa de conversión mejorada y ofrece un protocolo que es adecuado para

la síntesis a escala ampliada comercial de una variedad de compuestos de acridinio.

La transformación inventiva puede ilustrarse en general de la siguiente manera:



5

en la que el compuesto de acridina 1 se convierte en el compuesto de acridano 2 mediante tratamiento con un agente reductor. El compuesto de acridano 2 se convierte entonces en los compuestos de N-alkilacridano 3 mediante tratamiento con un reactivo de alquilación $LR^A X$ en un disolvente líquido iónico, preferiblemente en presencia de una base. El compuesto de N-alkilacridano 3 se convierte posteriormente en compuestos de N-alkilacridinio 4 mediante oxidación. El reactivo de alquilación $LR^A X$ comprende una parte de alquilo R^A , un grupo saliente L , y X puede ser cualquier grupo funcional adecuado. Además, el agente de alquilación puede ser un complejo iónico que comprende además un catión adecuado (no mostrado). R^A puede ser un radical divalente y ese X puede incluirse ventajosamente en el compuesto de acridinio 4 para conferir la funcionalidad (por ejemplo, aumento de la hidrofiliidad o como punto de partida para transformaciones adicionales) o un grupo funcional para transformaciones químicas adicionales. Aunque este esquema ilustra el caso sencillo de un compuesto de acridina no sustituido, las ventajas de la invención pueden materializarse plenamente cuando el compuesto de acridina porta grupos funcionales de adición, tales como grupos éster o sulfonamida en la posición C-9 y/o grupos electrodonadores en las posiciones C2 y/o C7 del núcleo de acridina.

20

Las ventajas del procedimiento inventivo incluyen conversión química mejorada, y no requiere el uso de agentes de alquilación altamente tóxicos, tales como sultonas, incluyendo el potente carcinógeno 1,3-propanosultona. El presente procedimiento también ofrece un procedimiento general para la síntesis de alto rendimiento de ésteres de acridinio hidrófilos que contienen grupo N-sulfoalquilo, tales como grupos N-sulfopropilo, al menos a escala de gramos, y puede ser adecuado para la síntesis a escala comercial. La diferencia en cuanto a reactividad entre el nitrógeno de acridina y el nitrógeno de acridano correspondiente hacia un agente de alquilación en líquidos iónicos se ilustra a continuación en los ejemplos 1 y 2.

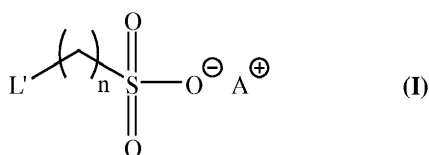
25

El agente reductor puede ser cualquier compuesto adecuado para hidrogenar una acridina para dar un acridano. Normalmente, el agente reductor es un hidruro de metal o un complejo de borano de una amina. Más normalmente, el agente reductor es un hidruro de boro o un hidruro de boro y nitrógeno o un complejo de borano-amina heterocíclica. El hidruro de boro o el hidruro de boro y nitrógeno puede estar sustituido opcionalmente con un grupo ciano. Más normalmente, el agente reductor es un complejo de borano o un complejo de cianoborohidruro que comprende un catión de metal alcalino. Preferiblemente, el agente reductor se selecciona del grupo que consiste en borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de potasio, cianoborohidruro de sodio o cianoborohidruro de potasio o picolina-borano.

35

En otra realización, el agente reductor puede ser cualquier catalizador adecuado para la hidrogenación catalítica del nitrógeno de acridina. El catalizador puede ser un catalizador homogéneo o uno heterogéneo. Por ejemplo, el agente reductor puede ser un catalizador de metal, tal como platino, paladio, rodio o rutenio. Normalmente, el catalizador de metal es platino o paladio. Preferiblemente, el catalizador es un catalizador heterogéneo de metal sobre carbono. Más preferiblemente, el catalizador es o bien paladio sobre carbono o bien platino sobre carbono.

El agente de alquilación puede ser cualquier resto orgánico que comprende un grupo saliente, tal como sulfonatos, ésteres de ácido haloacético (por ejemplo, bromoacetato de metilo), y compuestos de fórmula $R^A X'$ en la que R^A es cualquier radical hidrocarbonado C_{1-20} adecuado, tal como un alquilo, preferiblemente un alquilo C_{1-6} , sustituido opcionalmente con uno o más heteroátomos, normalmente de uno a seis heteroátomos, tales como oxígeno, nitrógeno y/o azufre, y que incluye opcionalmente enlaces insaturados, y X' es cualquier grupo saliente tal como halógeno (preferiblemente yodo) o triflato. Preferiblemente, el agente de alquilación excluye reactivos altamente tóxicos, tales como sultonos. Los sulfonatos tendrán la estructura general:



en la que n es un número entero desde 1 hasta 20, normalmente desde 1 hasta 10, más normalmente de 1-5, y preferiblemente es 3.

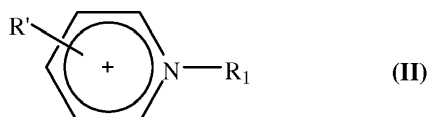
L' puede ser cualquier grupo saliente adecuado, normalmente, L' es un halógeno u $-\text{OR}^L$, en el que R^L es un grupo acetilo o sulfonilo, sustituido opcionalmente con uno o más radicales hidrocarbonados C_{1-20} , tales como un alquilo, tal como un alquilo C_{1-10} o C_{1-6} , en el que los radicales hidrocarbonados pueden ser lineales, ramificados o cíclicos y están cada uno independientemente sustituidos opcionalmente con uno o más heteroátomos, preferiblemente de uno a seis heteroátomos, tales como oxígeno, nitrógeno y/o azufre, y que incluyen opcionalmente enlaces insaturados. Más normalmente, L' es cloruro, bromuro u $-\text{OR}^L$, en el que R^L se selecciona del grupo que consiste en grupos acetilo, metanosulfonilo o p-toluenosulfonilo.

A puede ser cualquier contraión adecuado, tal como un catión, normalmente A es un catión de metal alcalino, más normalmente, A es un catión de sodio o potasio.

En algunas realizaciones, el agente de alquilación presenta menos reactividad que 1,3-propanosulfona. Preferiblemente, el agente de alquilación es 3-bromopropanosulfonato de sodio.

Después de reducirse el compuesto de acridina 1 para dar un compuesto de acridano 2, el compuesto de acridano 2 se hace reaccionar en una mezcla que comprende un líquido iónico. El líquido iónico es líquido a o cerca de la temperatura ambiente. Los líquidos iónicos comprenden normalmente un catión orgánico y un anión, siendo a veces el anión pero no siempre, una especie netamente inorgánica. El catión orgánico es normalmente un compuesto de amonio cuaternario, incluyendo tetra-alquilamonio, y más normalmente es una especie de N-alquilo heteroaromática, por ejemplo, N-alquilpiridinio, 1,3-dialquilimidazolio, N-dialquilpirrolidinio, o similar. Además, también pueden ser adecuados líquidos iónicos basados en fosfonio y sulfonio, aunque estos son cationes menos preferidos según la invención.

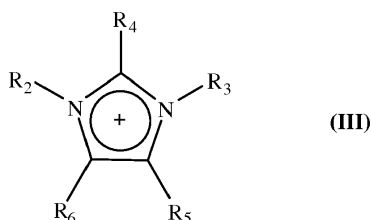
De los diversos cationes de N-alquilo heteroaromáticos, puede hacerse una mención especial de cationes de N-alquilpiridinio y 1,3-dialquilimidazolio. Los cationes de N-alquilpiridinio pueden representarse en general mediante la fórmula (II):



en la que R_1 es un radical hidrocarbonado C_{1-20} , tal como alquilo, alqueno, alquino, arilo y aralquilo (por ejemplo, bencilo), incluyendo cada uno opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de halógeno, oxígeno, azufre, y combinaciones de los mismos, con la condición de que los heteroátomos no formen restos que presenten reactividad con el reactivo de alquilación o con el compuesto de acridina; y en la que se pretende que R' represente una sustitución opcional en uno o más átomos de carbono del anillo, y se seleccionará normalmente de hidrógeno, halógeno o alquilo (metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, etc.), y que también puede comprender uno o más heteroátomos, sujeto a la misma condición que antes. A menudo R_1 será un grupo alquilo C_{1-20} , más normalmente un grupo alquilo C_{1-10} , preferiblemente un grupo alquilo C_{1-6} , siendo ilustrativos metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo, neopentilo e isopentilo. R' representa un sustituyente en cualquier átomo de carbono y es

habitualmente hidrógeno, pero también puede ser metilo, etilo, propilo, y similares. Son representativos de los diversos cationes de N-alquilpiridinio de fórmula (I) N-metilpiridinio, N-etilpiridinio, N-propilpiridinio, N-butilpiridinio, N-pentilpiridinio y N-hexilpiridinio, sin limitación.

- 5 En una realización preferida, el líquido iónico comprenderá un catión de 1,3-dialquilimidazolio. Tales cationes tendrán normalmente la estructura mostrada en la fórmula (III):



- 10 en la que R₂ y R₃ representan independientemente radicales hidrocarbonados C₁₋₂₀, tales como alquilo, alqueno, alquino, arilo y aralquilo (por ejemplo, bencilo), incluyendo cada uno opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de halógeno, oxígeno, azufre, y combinaciones de los mismos, con la condición de que los heteroátomos no formen restos que presenten reactividad con el reactivo de alquilación o con el compuesto de acridina; y R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo, (metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, etc.), y que también puede comprender uno o más heteroátomos, sujeto a la misma condición que antes. En realizaciones preferidas, R₂ y R₃ serán independientemente grupos alquilo C₁₋₂₀, más normalmente grupos alquilo C₁₋₁₀, grupos alquilo preferiblemente C₁₋₆, siendo ilustrativos metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo, neopentilo e isopentilo. Pueden ejemplificarse los radicales que incluyen uno o más heteroátomos, que no presentan reactividad en las condiciones de la invención, por ejemplo, mediante grupos alquilo que tiene sustitución oxa (es decir, éteres), y sustituyentes fluoroalquilo o perfluoroalquilo.
- 15
- 20

Los cationes de 1,3-dialquilimidazolio representativos de fórmula (II) incluyen, pero no se limitan a, los facilitados en la tabla 1.

Tabla 1. Cationes de 1,3-dialquilimidazolio a modo de ejemplo de fórmula (II)				
R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
CH ₃	CH ₃	H	H	H
CH ₃	CH ₃ CH ₂	H	H	H
CH ₃	CH ₃ CH ₂	CH ₃	H	H
CH ₃	CH ₃ CH ₂	H	CH ₃	H
CH ₃	CH ₃ CH ₂	H	H	CH ₃
CH ₃	CF ₃ CH ₂	H	H	H
CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	H	H
CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	H
CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	CH ₃	H
CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	H	CH ₃
CH ₃	CH ₃ OCH ₂ CH ₂	H	H	H
CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	H	H
CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	H
CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	CH ₃	H
CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	H	CH ₃
CH ₃	(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂	H	H	H
CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	H	H
CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	H	H
CH ₃	(C ₆ H ₅)CH ₂	H	H	H
CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	H	H	H
CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	CH ₃	H	H
CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	H	H
CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	H	H
(C ₆ H ₅)CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	H
(C ₆ H ₅)CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	H
(C ₆ H ₅)CH ₂	(CH ₃ CH ₂)(CH ₃)CH	CH ₃	H	H
(C ₆ H ₅)CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	H

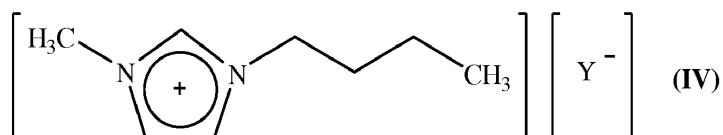
- 25 Puede hacerse una mención especial del catión 1-etil-3-metilimidazolio, 1-propil-3-metilimidazolio, 1-butil-3-metilimidazolio, 1-pentil-3-metilimidazolio, 1-hexil-3-metilimidazolio, 1-heptil-3-metilimidazolio y 1-octil-3-metilimidazolio. El 1-butil-3-metilimidazolio, que se designa frecuentemente como [BMIM] en la bibliografía, es el catión preferido actualmente en los líquidos iónicos útiles en la práctica de la invención.
- 30

Otros cationes contemplados como que son adecuados incluyen, sin limitación, cationes de pirrolidinio, tales como 1-butil-1-metilpirrolidinio, cationes de alquil-amonio, incluyendo tri(etil)hexilamonio y etil-dimetil-propil-amonio y cationes fosfonio, por ejemplo, tri(hexil)tetradecilfosfonio.

5 Una amplia variedad de aniones, que pueden ser especies inorgánicas u orgánicas, puede emplearse como
 10 contraíón en el líquido iónico, incluyendo sin limitación aniones de haluro de metal o metaloide, tales como tetracloroaluminato (AlCl_4^-), tetrabromoaluminato (AlBr_4^-), hexafluoroantimoniato (SbF_6^-), hexafluoroarseniato (AsF_6^-), por nombrar algunos. Otros aniones adecuados incluyen, sin limitación, iones de haluro (Cl^- , Br^- e I^-), perclorato, hidróxido, $\text{F}(\text{HF})_n^-$, tetrafluoroborato (BF_4^-), tetracloroborato, hexafluorofosfato (PF_6^-), nitrato, trifluorometanosulfonato (triflato), metilsulfonato (mesilato), p-toluenosulfonato (tosilato), dicianamida, perfluorobutil-sulfonato, trifluoroacetato (CF_3COO^-), $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_2\text{COO}^-$, dibutil-fosfato, carbonato, lactato, tris(pentafluoroetil)trifluorofosfato $[(\text{C}_2\text{F}_5)_3\text{PF}_3]^-$, bis(trifluorometilsulfonyl)imida $[(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}]^-$, bis(perfluoroetilsulfonyl)imida, hidrogenosulfato, metil-carbonato, (alquil C_{1-16})-sulfato, incluyendo por ejemplo, metil-sulfato, etil-sulfato y octil-sulfato, 2-(2-metoxietoxi)etil-sulfato, tiocianato, tris(trifluorometilsulfonyl)metanuro $[(\text{CF}_3\text{SO}_2)_3\text{C}]^-$, y similares.

15 En una realización, el anión es un anión que contiene flúor. En otra realización, el anión es un ion que contiene flúor inorgánico. Preferiblemente, el anión es tetrafluoroborato (BF_4^-) o hexafluorofosfato (PF_6^-). Aunque se contempla que cualquier líquido iónico que está fundido a temperatura ambiente sea útil según la invención, los líquidos iónicos preferidos serán sales de tetrafluoroborato (BF_4^-) o hexafluorofosfato (PF_6^-) de los cationes según las formulas (II) y (III).

Los líquidos iónicos más preferidos según la invención pueden describirse en general mediante la fórmula (IV):



25 que se abrevia en el presente documento como [BMIM][Y], en la que Y^- representa cualquiera de los aniones enumerados en el presente documento, dándose preferencia a tetrafluoroborato [BF_4^-] y hexafluorofosfato [PF_6^-] en vista de los excelentes resultados obtenidos con estos compuestos. Los líquidos iónicos de estos dos aniones se designan, por tanto, como tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio [BMIM][BF_4^-] y hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolio [BMIM][PF_6^-], respectivamente.

Los líquidos iónicos a modo de ejemplo según la fórmula (IV) incluyen, sin limitación:

- 35 tetracloroaluminato de 1-butil-3-metilimidazolio;
 hexafluoroantimoniato de 1-butil-3-metilimidazolio;
 dicianamida de 1-butil-3-metilimidazolio;
 40 tiocianato de 1-butil-3-metilimidazolio;
 nitrato de 1-butil-3-metilimidazolio;
 cloruro de 1-butil-3-metilimidazolio;
 45 yoduro de 1-butil-3-metilimidazolio;
 trifluoroacetato de 1-butil-3-metilimidazolio;
 50 tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio;
 hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolio;
 metilsulfonato de 1-butil-3-metilimidazolio;
 55 trifluorometilsulfonato de 1-butil-3-metilimidazolio;
 tris(pentafluoroetil)trifluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolio;
 60 bis(trifluorometilsulfonyl)imida de 1-butil-3-metilimidazolio.

Otros ejemplos no limitativos de líquidos iónicos que se contempla que son útiles en la práctica de los métodos de

síntesis descritos en el presente documento son aquellos en los que el grupo butilo de los líquidos iónicos anteriores se reemplaza por otras cadenas de alquilo C₁₋₁₀, tales como metilo, etilo, propilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo o decilo. Ejemplos no limitativos adicionales de líquidos iónicos son aquellos distintos a los líquidos iónicos de fórmula (IV), tales como:

- 5 tetrafluoroborato de tri(etil)hexilamonio;
hexafluorofosfato de tri(etil)hexilamonio;
- 10 hexafluoroantimoniato de tri(etil)hexilamonio;
bis(trifluorometilsulfonil)imida de tri(etil)hexilamonio;
- 15 tetrafluoroborato de tri(hexil)tetradecilfosfonio;
hexafluorofosfato de tri(hexil)tetradecilfosfonio;
hexafluoroantimoniato de tri(hexil)tetradecilfosfonio;
- 20 bis(trifluorometilsulfonil)imida de tri(hexil)tetradecilfosfonio;
tetracloroaluminato de 1-butil-1-metilpirrolidinio;
hexafluoroantimoniato de 1-butil-1-metilpirrolidinio;
- 25 tetrafluoroborato de 1-butil-1-metilpirrolidinio;
hexafluorofosfato de 1-butil-1-metilpirrolidinio;
- 30 metilsulfonato de 1-butil-1-metilpirrolidinio;
trifluorometilsulfonato de 1-butil-1-metilpirrolidinio;
- 35 tris(pentafluoroetil)trifluorofosfato de 1-butil-1-metilpirrolidinio;
bis(trifluorometilsulfonil)imida de 1-butil-1-metilpirrolidinio;
tetracloroaluminato de *N*-butilpiridinio;
- 40 hexafluoroantimoniato de *N*-butilpiridinio;
tetrafluoroborato de *N*-butilpiridinio;
- 45 dicianamida de *N*-butilpiridinio;
tiocianato de *N*-butilpiridinio;
nitrato de *N*-butilpiridinio;
- 50 cloruro de *N*-butilpiridinio;
yoduro de *N*-butilpiridinio;
- 55 hexafluorofosfato de *N*-butilpiridinio;
trifluoroacetato de *N*-butilpiridinio;
metilsulfonato de *N*-butilpiridinio;
- 60 trifluorometilsulfonato de *N*-butilpiridinio;
tris(pentafluoroetil)trifluorofosfato de *N*-butilpiridinio;
- 65 bis(trifluorometilsulfonil)imida de *N*-butilpiridinio; y
bis(trifluorometilsulfonil)imida de etil-dimetil-propil-amonio.

hexafluorofosfato de etil-dimetil-propil-amonio;

tetrafluoroborato de etil-dimetil-propil-amonio; y

hexafluoroantimoniato de etil-dimetil-propil-amonio.

Líquidos iónicos preferidos para la reacción de N-alquilación son tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio [BMIM][BF₄] o hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolio [BMIM][PF₆].

Los líquidos iónicos son preferiblemente de alta pureza, mediante lo cual se quiere decir una pureza mayor del 95%, más preferiblemente una pureza mayor del 97%, y más preferido todavía una pureza mayor del 98%, y de manera óptima será mayor del 99% pura. Se entenderá que la referencia a la pureza en el presente documento significa la ausencia de materiales de partida sin reaccionar y subproductos de las reacciones empleadas normalmente para formar los líquidos iónicos, pero no excluye necesariamente la presencia de codisolventes, por ejemplo acetonitrilo, para modificar la viscosidad y conductividad iónica del sistema de disolventes, aunque en la práctica no se prefiere el uso de codisolventes.

La temperatura de reacción útil para lograr la reacción de N-alquilación de compuestos de acridano 2 estará normalmente entre aproximadamente 150°C y aproximadamente 200°C, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 160°C a aproximadamente 165°C. Puede realizarse calentamiento térmicamente tal como en un baño de aceite o mediante calentamiento por microondas. Los tiempos de reacción más útiles para lograr una buena conversión química (es decir, > 50%) pueden abarcar el intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 24 horas, aunque es preferible de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 horas.

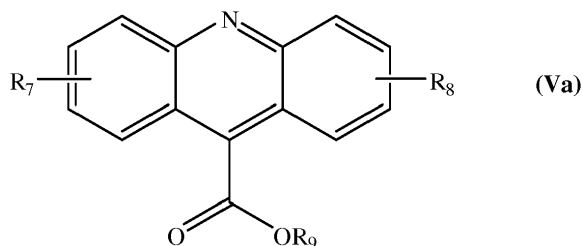
En determinadas realizaciones, la reacción puede proporcionar una conversión química mayor del 50%. Preferiblemente, la reacción proporciona una conversión química $\geq 60\%$. En determinadas realizaciones a modo de ejemplo, la reacción proporciona una conversión química de desde el 60% hasta el 70%.

Después de la N-alquilación del compuesto de acridano 2, el compuesto de N-alquilacridano 3 puede oxidarse usando cualquier agente adecuado para obtener un compuesto de N-alquil-acridinio 4 mediante oxidación. Preferiblemente, el compuesto de N-alquilacridano 3 se oxida en presencia de oxígeno gaseoso. Normalmente, la etapa de oxidación se realiza en presencia de oxígeno puro o aire.

Se prefiere incluir una base en la mezcla de reacción con líquido iónico, no presentando dicha base reactividad con el agente de alquilación en las condiciones de reacción descritas anteriormente. La base puede ser una base inorgánica o una orgánica. La base inorgánica es preferiblemente una sal de ácido carbónico, y más preferiblemente la base inorgánica se selecciona del grupo que consiste en carbonato de potasio, carbonato de sodio o carbonato de cesio. La base orgánica es preferiblemente un derivado de piridina, y más preferiblemente un derivado de piridina impedido estéricamente que no reaccionará con el reactivo de alquilación. Las bases orgánicas preferidas son 2,6-di-t-butilpiridina (DtBP) o 2,6-di-t-butil-4-metilpiridina (DtMP), o una combinación de las mismas. En algunas realizaciones, la razón molar de base con respecto a reactivo de alquilación es de 1:2, aunque también es probable que sean útiles otras razones.

La reacción en dos etapas inventiva dada a conocer en el presente documento es extremadamente versátil. No existe esencialmente ninguna limitación en la estructura de los compuestos de acridina que pueden N-alquilarse según la invención, con la posible excepción de que deben evitarse grupos funcionales fuertemente nucleófilos que pueden reaccionar con el agente de alquilación o deben protegerse con un grupo protector adecuado antes de llevar a cabo la reacción de N-alquilación.

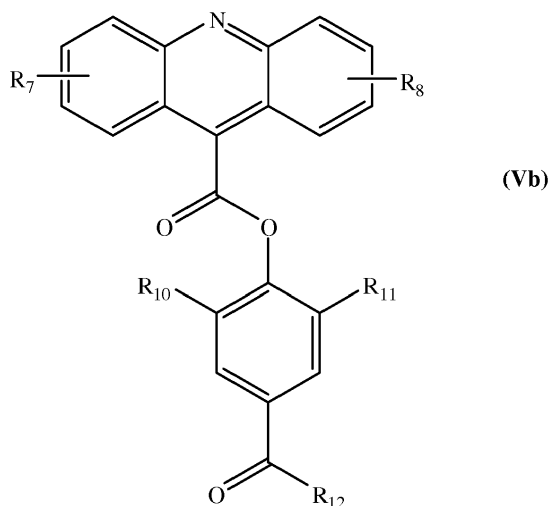
En una realización, los compuestos de acridina de partida usados en la presente invención son ésteres de acridina que tienen la siguiente estructura:



en la que R₇ y R₈ pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OR y R; en los que R es un grupo alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo o aralquilo que contiene hasta 20 heteroátomos; y R₉ es un resto alquilo o arilo sustituido o no sustituido, normalmente un resto arilo sustituido que tiene grupos

funcionales para formar conjugados con analitos, análogos de analito o anticuerpos para tales analitos. En algunas realizaciones, R es un grupo C₁₋₆, alqueniilo, alquinilo, arilo o aralquilo, que contiene opcionalmente de 1 a 6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre. En una realización, R₇ y R₈ representan cada uno hidrógeno. En otra realización, R₇ y R₈ son sustituyentes en los átomos de carbono C2 y C7 del núcleo de acridina, respectivamente. En una variante particularmente interesante del caso en el que R₇ y R₈ son de la forma -OR, R puede comprender una o más unidades de etilenglicol de la forma -(O-CH₂-CH₂)_n- (n=1-5) o puede comprender grupos sulfopropilo (-CH₂-CH₂-CH₂-SO₃⁻), o combinaciones de los mismos, tales como por ejemplo -(OCH₂-CH₂)_n-CH₂-CH₂-CH₂-SO₃⁻ o -CH₂-CH₂-CH₂-SO₂-NH-(O-CH₂-CH₂)_n-, o similares, y R puede ser opcionalmente un sustituyente ramificado.

Estructuras preferidas de los ésteres de acridina según esta realización tendrán la estructura:



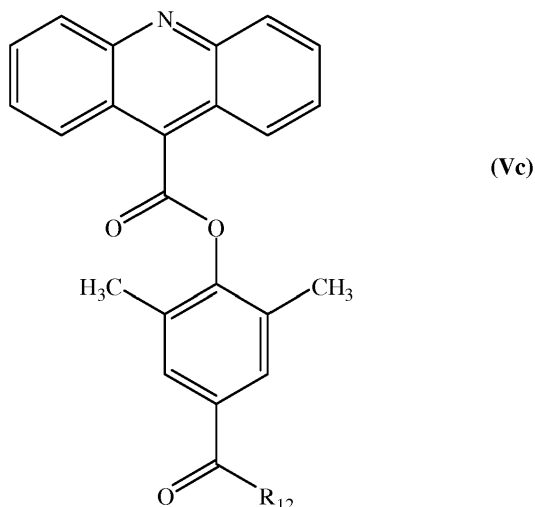
en la que R₇ y R₈ son tal como se definieron anteriormente,

R₁₀ y R₁₁ pueden ser iguales o diferentes y representan hidrógeno, un grupo alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo o aralquilo que contiene hasta 20 heteroátomos,

y R₁₂ es -OR (en el que R se define como anteriormente).

Preferiblemente, R₁₂ es -OR, en el que R es metilo, etilo, propilo o isopropilo.

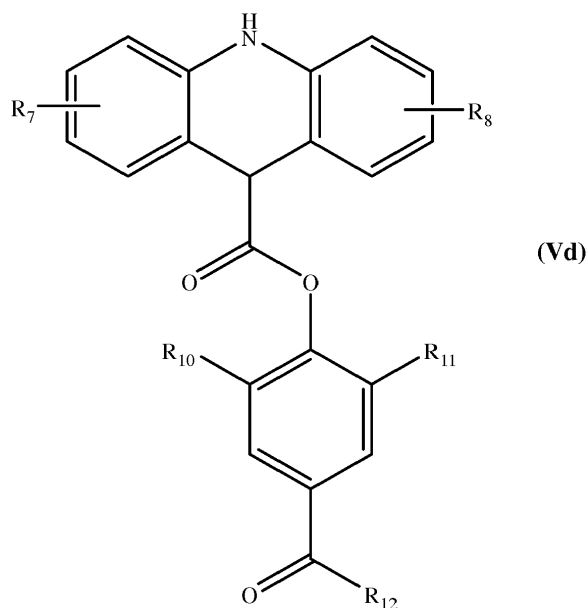
Otras estructuras preferidas de los compuestos de éster de acridina tienen la forma:



en la que R₁₂ es tal como se definió anteriormente.

Preferiblemente, R₁₂ es -OR y R se selecciona del grupo que consiste en sustituyentes metilo, etilo o isopropilo.

Las acridinas de partida pueden hacerse reaccionar con un agente reductor para convertir el compuesto de acridina que tiene la estructura de fórmula (Vb) en un compuesto de acridano que tiene la estructura de fórmula (Vd):

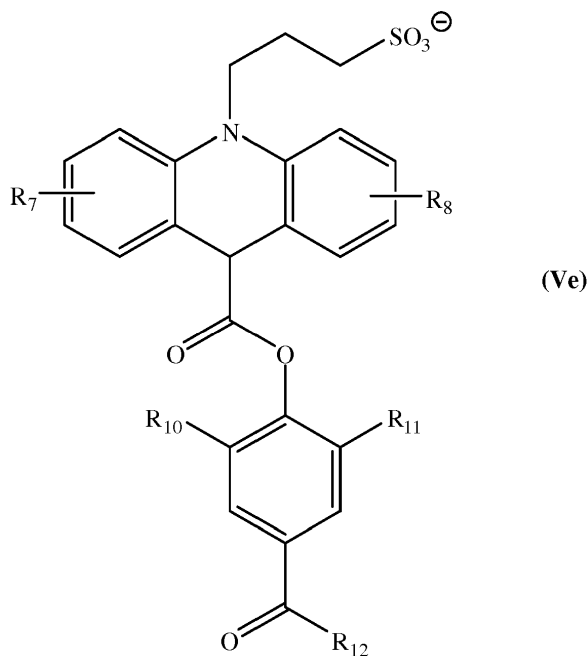


5

en la que R₇, R₈, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ son tal como se definieron anteriormente;

El compuesto de acridano que tiene la estructura de fórmula (Vd) puede hacerse reaccionar con un agente de alquilación en un disolvente líquido iónico para convertir de ese modo el compuesto de acridano en un N-alquilacridano que tiene la estructura de fórmula (Ve):

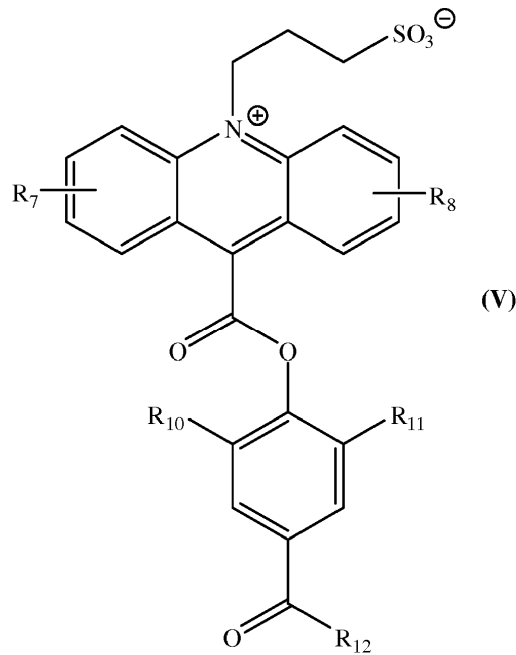
10



15

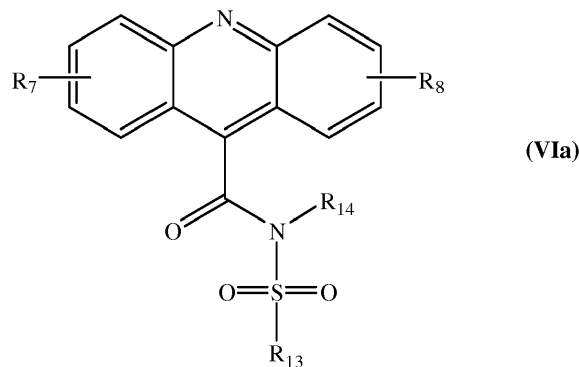
en la que R₇, R₈, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ son tal como se definieron anteriormente.

Además, el N-alquilacridano que tiene la estructura de fórmula (Ve) puede oxidarse para convertir de ese modo dicho N-alquilacridano en un éster de acridinio que tiene la estructura de fórmula (V):



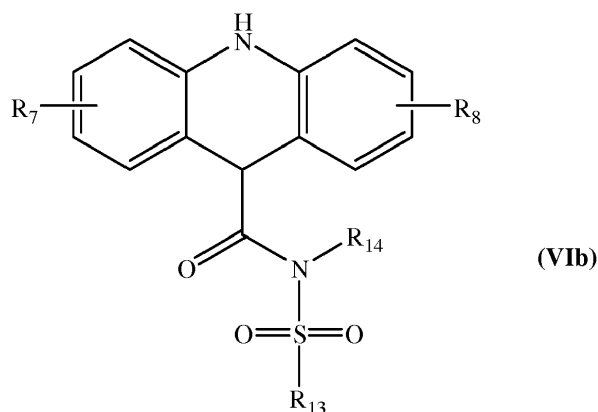
en la que R_7 , R_8 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son tal como se definieron anteriormente.

- 5 En otra realización, pueden usarse compuestos de sulfonamida de acridina como el compuesto de acridina de partida en la transformación en sulfonamidas de acridinio. Normalmente, las sulfonamidas de acridina tendrán la siguiente estructura:



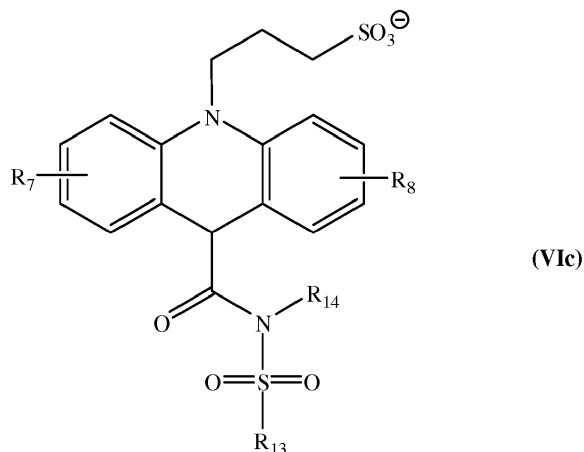
- 10 en la que R_7 y R_8 se seleccionan independientemente y son tal como se definieron anteriormente, y R_{13} y R_{14} pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o aralquilo que contiene hasta 20 heteroátomos.

- 15 Las acridinas de partida pueden hacerse reaccionar con un agente reductor para convertir el compuesto de acridina que tiene la estructura de fórmula (VIa) en un compuesto de acridano que tiene la estructura de fórmula (VIb):



en la que R₇, R₈, R₁₃ y R₁₄ son tal como se definieron anteriormente;

- 5 El compuesto de acridano que tiene la estructura de fórmula (VIb) puede hacerse reaccionar con un agente de alquilación en un disolvente líquido iónico para convertir de ese modo el compuesto de acridano en un N-alquilacridano que tiene la estructura de fórmula (VIc):

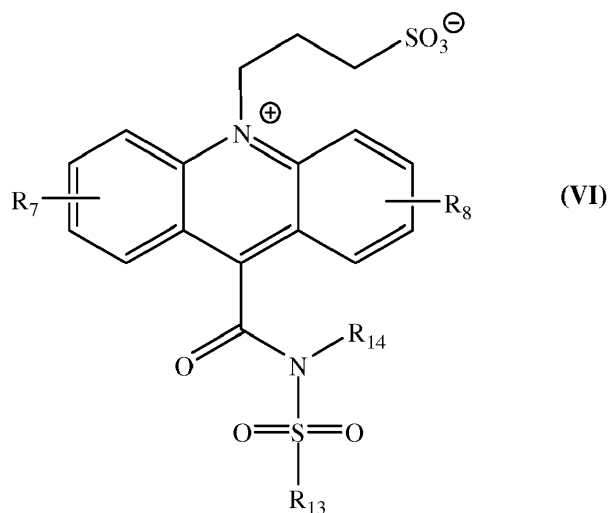


10

en la que R₇, R₈, R₁₃ y R₁₄ son tal como se definieron anteriormente.

Además, el N-alquilacridano que tiene la estructura de fórmula (VIc) puede oxidarse para convertir de ese modo dicho N-alquilacridano en un éster de acridinio que tiene la estructura de fórmula (VI):

15



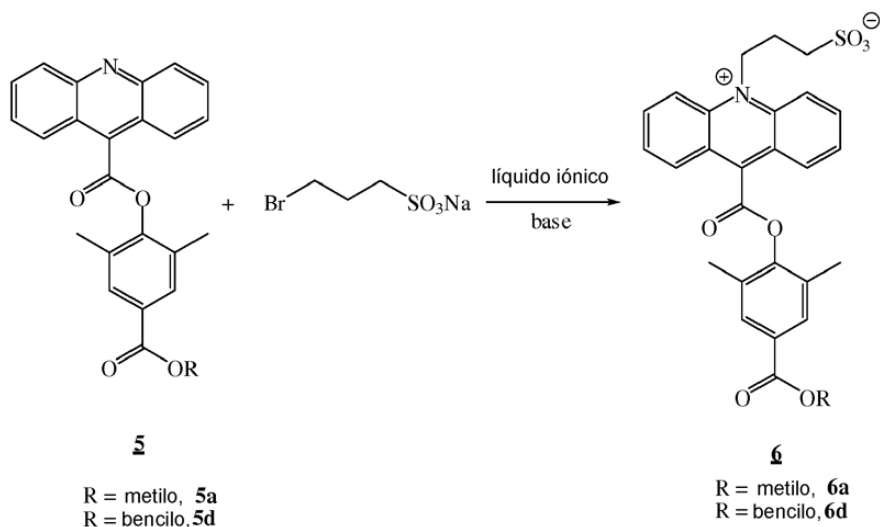
Los ejemplos adicionales de compuestos que pueden prepararse según los métodos de la invención incluyen todos los ésteres y las sulfonamidas de acridinio de acridinio dados a conocer en la publicación de patente estadounidense

2005/0221390 y la publicación de patente estadounidense 2004/0063147.

EJEMPLO I

5 N-Alquilación de ésteres de acridina con 3-bromopropanosulfonato de sodio en líquidos iónicos

Se investigó el procedimiento para la N-alquilación de un éster dimetilfenílico de acridina 5 directamente para dar un éster dimetilfenílico de N-sulfopropil-acridinio 6 en líquidos iónicos siguiendo los métodos generales de síntesis descritos por Natrajan y Wen, en Green Chem., 2011, 13, 913-921 y la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2010/0256380. Se ilustra el procedimiento de N-alquilar directamente el éster dimetilfenílico de acridina 5, en un líquido iónico con 3-bromopropanosulfonato de sodio de la siguiente manera:



15 Se llevaron a cabo varias reacciones a modo de ejemplo diferentes, ejemplos 1 a 10, para determinar el grado de conversión de los ésteres dimetilfenílicos de acridina 5, directamente en los ésteres dimetilfenílicos de N-sulfopropil-acridinio 6 en líquidos iónicos. Cada mezcla de reacción comprende ésteres dimetilfenílicos de acridina 5 0,065 M, en los que R es o bien metilo 5a o bien bencilo 5d, en un líquido iónico, que puede ser tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio [BMIM][BF₄], hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolio [BMIM][PF₆] o triflato de tetraetilamonio [TEA][OTf], tal como se especifica a continuación en la tabla 2. La mezcla de reacción también incluye dos equivalentes (en comparación con la cantidad de éster de acridina) de una base, tal como se especifica en la tabla 2. En determinados ejemplos descritos en la tabla 2 en los que no se especifica una base, la base está ausente de la mezcla de reacción. La mezcla de reacción comprende además 3-bromopropanosulfonato de sodio como agente de alquilación no tóxico. La cantidad de agente de alquilación se especifica en la tabla 2 en equivalentes de la cantidad de éster de acridina presente en la mezcla de reacción.

Tabla 2.

Ejemplo	Éster de acridina	Líquido iónico	Base	3-bromopropanosulfonato de sodio (equivalentes)
1	Éster metílico de acridina, 5a	[BMIM][BF ₄]	-	10
2	Éster metílico de acridina, 5a	[BMIM][BF ₄]	2,6-di-t-butilpiridina	10
3	Éster metílico de acridina, 5a	[BMIM][BF ₄]	Carbonato de potasio	10
4	Éster metílico de acridina, 5a	[BMIM][BF ₄]	Carbonato de potasio	20
5	Éster metílico de acridina, 5a	[BMIM][PF ₆]	-	10
6	Éster metílico de acridina, 5a	[TEA][OTf]	-	10
7	Éster metílico de acridina, 5a	[TEA][OTf]	Carbonato de potasio	10
8	Éster bencílico de acridina, 5d	[BMIM][BF ₄]	-	10

9	Éster bencílico de acridina, 5d	[BMIM][BF ₄]	2,6-di-t-butilpiridina	10
10	Éster bencílico de acridina, 5d	[BMIM][BF ₄]	Carbonato de potasio	10

Se calentaron cada una de las mezclas de reacción de los ejemplos 1 a 10 a 160-165°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Se midió el porcentaje de conversión para cada una de las reacciones a modo de ejemplo mediante análisis por HPLC basándose en la cantidad de éster dimetilfenílico de acridinio 6 producido en comparación con la cantidad de éster dimetilfenílico de acridina 5 que queda en la mezcla de reacción. Los datos para cada una de estas reacciones a modo de ejemplo se proporcionan a continuación en la tabla 3.

Tabla 3.

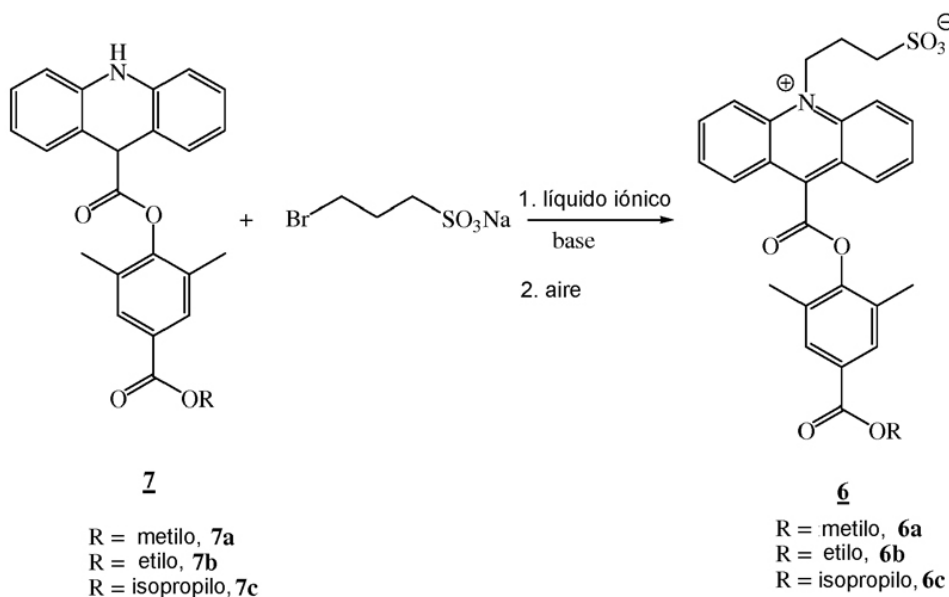
Ejemplo	% de conversión
1	14
2	16
3	13
4	16
5	<10
6	<10
7	<10
8	16
9	<10
10	<10

Tal como se muestra en la tabla 3, N-alquilar directamente un éster dimetilfenílico de acridina 5 con 3-bromopropanosulfonato de sodio para producir un éster dimetilfenílico de N-sulfopropil-acridinio 6 en un líquido iónico dio como resultado una escasa conversión. Tal como puede observarse a partir de los ejemplos 1 a 10, el porcentaje de conversión para todos estos ejemplos es inferior al 20%. Esta escasa conversión puede atribuirse a una combinación de escasa reactividad del nitrógeno de acridina así como a reactividad atenuada del reactivo de alquilación 3-bromopropanosulfonato de sodio.

EJEMPLO II

N-Alquilación de ésteres dimetilfenílicos de acridano con 3-bromopropanosulfonato de sodio en líquidos iónicos

También se investigó el grado de conversión para la N-alquilación de un éster dimetilfenílico de acridano 7 en un éster dimetilfenílico de N-sulfopropil-acridinio 6 en líquidos iónicos según el procedimiento inventivo de la presente invención. El procedimiento de N-alquilar directamente un éster dimetilfenílico de acridano 7, en un líquido iónico se ilustra de la siguiente manera:



Se llevaron a cabo varias reacciones a modo de ejemplo diferentes, ejemplos 11 a 19, para determinar el grado de conversión del éster dimetilfenílico de acridano 7, en el éster dimetilfenílico de N-sulfopropil-acridinio 6 mediante N-

alquilación del éster dimetilfenílico de acridano 7 en líquidos iónicos y oxidación del producto resultante para producir el éster dimetilfenílico de N-sulfopropil-acridinio 6. Cada mezcla de reacción de los ejemplos 11 a 15 y 17 a 19 comprende éster dimetilfenílico de acridano 7 0,129 M, en el que R es o bien metilo 7a, o bien etilo 7b o bien isopropilo 7c, en el líquido iónico tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio [BMIM][BF₄], tal como se especifica a continuación en la tabla 3. El ejemplo 16 mostrado a continuación en la tabla 3 comprende éster dimetilfenílico de acridano 7 0,065 M, en el que R es metilo 7a, en el líquido iónico tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio [BMIM][BF₄]. Se llevó a cabo el ejemplo 20 mostrado en la tabla 3 en sulfolano, en ausencia de un líquido iónico. La mezcla de reacción del ejemplo 20 comprende éster dimetilfenílico de acridano 7 0,129 M, en el que R es isopropilo 7c.

Las reacciones también pueden incluir una base, tal como se especifica en la tabla 4. En el ejemplo 11 en el que no se especifica una base, la base está ausente de la mezcla de reacción. En los ejemplos 12 y 14-20, la mezcla de reacción también incluye dos equivalentes (en comparación con la cantidad de éster de acridano) de una base, tal como se especifica en la tabla 4. En el ejemplo 13, la mezcla de reacción incluye cuatro equivalentes de la base 2,6-di-t-butilpiridina. La mezcla de reacción comprende además 3-bromopropanosulfonato de sodio como agente de alquilación. La cantidad de agente de alquilación se especifica en la tabla 4 en equivalentes de la cantidad de éster de acridano presente en la mezcla de reacción.

Tabla 4.

Ejemplo	Éster de acridano	Líquido iónico o disolvente	Base	3-bromopropanosulfonato de sodio (equivalentes)
11	Éster metílico de acridano, 7a	[BMIM][BF ₄]	-	10
12	Éster metílico de acridano, 7a	[BMIM][BF ₄]	2,6-di-t-butilpiridina	10
13	Éster metílico de acridano, 7a	[BMIM][BF ₄]	2,6-di-t-butilpiridina	20
14	Éster metílico de acridano, 7a	[BMIM][BF ₄]	Carbonato de potasio	10
15	Éster metílico de acridano, 7a	[BMIM][BF ₄]	Carbonato de potasio	10
16	Éster metílico de acridano, 7a	[BMIM][BF ₄]	Carbonato de potasio	20
17	Éster metílico de acridano, 7a	[BMIM][BF ₄]	Carbonato de potasio	10
18	Éster etílico de acridano, 7b	[BMIM][BF ₄]	Carbonato de potasio	10
19	Éster isopropílico de acridano, 7c	[BMIM][BF ₄]	Carbonato de potasio	10
20	Éster isopropílico de acridano, 7c	sulfolano	Carbonato de potasio	10

Se calentaron cada una de las mezclas de reacción de los ejemplos 11 a 15 y 18 a 20 a 160-165°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas, seguido por oxidación al aire. El ejemplo 16 estaba a 160-165°C bajo una atmósfera de argón durante 3 horas, seguido por oxidación al aire. Se calentó el ejemplo 17 a 190°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas, seguido por oxidación al aire. Entonces se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se disolvió en metanol (20 ml). Se realizó análisis por HPLC usando una columna Phenomenex C₁₈, de 10 micrómetros, 3,9 x 300 mm y un gradiente de 30 minutos de MeCN al 10 → 100%/agua (cada uno con el 0,05% de ácido trifluoroacético) a una velocidad de flujo de 1,0 ml/minuto y detección UV a 260 nm.

Se midió el porcentaje de conversión para cada una de las reacciones a modo de ejemplo mediante análisis por HPLC basándose en la cantidad de éster dimetilfenílico de acridinio 6 producido en comparación con la cantidad de éster dimetilfenílico de acridano 7 que queda en la mezcla de reacción. Los datos para cada una de estas reacciones a modo de ejemplo se proporcionan a continuación en la tabla 5.

Tabla 5.

Ejemplo	% de conversión
11	22
12	52
13	44
14	48
15	44

16	45
17	48
18	47
19	51
20	<10

A diferencia de los resultados del ejemplo I, la N-alkilación del éster dimetilfenílico de acridano 7 con 10-20 equivalentes de 3-bromopropanosulfonato de sodio en el líquido iónico [BMIM][BF₄] proporcionó una conversión de aproximadamente ~50% en el éster dimetilfenílico de N-sulfopropil-acridinio 6 tras oxidación al aire del producto intermedio de N-sulfopropilacridano (no mostrado). Tanto bases inorgánicas (carbonato de potasio) como orgánicas (di-terc-butilpiridina) fueron eficaces en estas reacciones de N-alkilación. En ausencia de base (ejemplo 11), la conversión del éster dimetilfenílico de acridano 7 en el éster dimetilfenílico de N-sulfopropil-acridinio 6 fue significativamente menor.

El ejemplo 20 muestra que el uso de un líquido iónico en la etapa de N-alkilación es crítico para obtener una alta tasa de conversión. La ausencia de un líquido iónico en el ejemplo 20 dio como resultado una escasa tasa de conversión, inferior al 10%, y produjo varios productos de descomposición no deseados diferentes.

Comparando el grado de conversión para las reacciones de los ejemplos I y II, puede observarse que la presente invención, que requiere una primera etapa de reducir una acridina para dar un acridano, se aprovecha del aumento de reactividad de los acridanos en líquidos iónicos hacia 3-bromopropanosulfonato de sodio y elimina el uso del reactivo carcinogénico 1,3-propanosulfona. Este procedimiento novedoso proporciona un método de N-alkilación eficaz y más seguro desde el punto de vista ambiental para la introducción del grupo hidrófilo N-sulfopropilo en marcadores de ésteres de acridinio quimioluminiscentes útiles comercialmente.

EJEMPLO III

Síntesis de 9-carboxilato de 2'-6'-dimetil-4'-metoxicarbonilfenil-acridano 7a

La figura 1 proporciona una síntesis a modo de ejemplo de un compuesto de acridano útil para el procedimiento novedoso para la presente invención. La síntesis a modo de ejemplo se describe a continuación con respecto a la producción de 9-carboxilato de 2'-6'-dimetil-4'-metoxicarbonilfenil-acridano (7a), se entiende que esta síntesis es igualmente aplicable para la preparación de compuestos que tienen la estructura de 7, en la que R puede ser un grupo alquilo, alqueno, alquino, arilo o aralquilo que contiene hasta 20 heteroátomos.

a) 3,5-Dimetil-4-hidroxibenzoato de metilo, compuesto 9a

Se enfrió una disolución de ácido 3,5-dimetil-4-hidroxibenzoico (5 g, 0,030 moles) en metanol (75 ml) en un baño de hielo y se añadió gota a gota cloruro de tionilo (8 ml). Entonces se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Entonces se añadió bicarbonato de sodio sólido para neutralizar el ácido y se concentró la suspensión resultante a presión reducida. Se repartió el residuo entre agua y acetato de etilo (75 ml de cada uno). Se separó la fase de acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se concentró a presión reducida para proporcionar un polvo de color tostado. Rendimiento = 5,49 g (cuantitativo).

Se prepararon de manera similar los compuestos 9b (3,5-dimetil-4-hidroxibenzoato de etilo, rendimiento del 97%) y 9c (3,5-dimetil-4-hidroxibenzoato de isopropilo, rendimiento del 93%).

b) 9-Carboxilato de 2'-6'-dimetil-4'-metoxicarbonilfenil-acridina, compuesto 5a

Se trató una suspensión de ácido acridin-9-carboxílico (5 g, 0,0224 moles) en piridina anhidra (100 ml) con cloruro de p-toluenosulfonilo (8,5 g, 0,0446 moles). Se agitó la reacción bajo una atmósfera de nitrógeno durante 15-20 minutos y luego se añadió 3,5-dimetil-4-hidroxibenzoato de metilo (4 g, 0,0222 moles). Se agitó la reacción a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas y luego se concentró a presión reducida. Se disolvió la mezcla de reacción en bruto en cloroformo (150 ml) y se lavó con carbonato de sodio al 5% (400 ml), agua (100 ml), HCl al 10% (200 ml) y agua (100 ml) en ese orden. Entonces se secó la disolución en cloroformo sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto (10,8 g) mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando el 70% de hexanos, el 25% de cloroformo, el 5% de acetato de etilo como eluyente. Rendimiento = 5,9 g (68%); polvo de color amarillo brillante.

Se prepararon de manera similar los compuestos 5b (rendimiento cuantitativo) y 5c (rendimiento del 91%).

c) 9-Carboxilato de 2'-6'-dimetil-4'-metoxicarbonilfenil-acridano, compuesto 7a: Reducción con cianoborohidruro de sodio

Se mezcló una disolución de 9-carboxilato de 2'-6'-dimetil-4'-metoxicarbonilfenil-acridina (1 g, 0,0026 moles, 5a) en

tetrahidrofurano (100 ml) con HCl 1 M (40 ml). Se trató la disolución de color amarillo resultante con cianoborohidruro de sodio (0,82 g, 0,0130 moles) en una porción. El color amarillo de la disolución desapareció instantáneamente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se extinguió la reacción con acetona (10 ml) y se agitó durante 5 minutos. Entonces se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se repartió el residuo entre agua (30 ml) y cloroformo (50-60 ml). Se separó la fase de cloroformo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso. Entonces se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El análisis por CCF (sílice, el 25% de acetato de etilo, el 75% de hexanos) indicó producto limpio sin trazas de material de partida. Rendimiento del compuesto 7a = 0,95 g (95%, sólido pulverulento blanco).

Se prepararon de manera similar los compuestos 7b (rendimiento cuantitativo) y 7c (rendimiento cuantitativo).

d) 9-Carboxilato de 2'-6'-dimetil-4'-etoxicarbonilfenil-acridano, compuesto 7b: Reducción con picolina-borano

Se mezcló una disolución de 9-carboxilato de 2'-6'-dimetil-4'-etoxicarbonilfenil-acridina (0,84 g, 0,0021 moles, 5b) en tetrahidrofurano (40 ml) con HCl 1 M (4 ml). Se trató la disolución de color amarillo resultante con picolina-borano (0,27 g, 0,0025 moles) en una porción. Se agitó la reacción a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se extinguió la reacción con HCl al 10% (10 ml) y se agitó durante 3 horas. Entonces se concentró la mezcla de reacción a presión reducida hasta 10-15 ml y se extrajo con acetato de etilo (70 ml). Se separó la fase de acetato de etilo y se lavó dos veces con agua (2 x 25 ml) seguido por bicarbonato de sodio acuoso (25 ml) y salmuera (25 ml). Entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El análisis por CCF (sílice, el 25% de acetato de etilo, el 75% de hexanos) indicó producto limpio sin trazas de material de partida. Rendimiento del compuesto 7b = 0,84 g (cuantitativo, sólido pulverulento de color amarillo claro).

Se preparó de manera similar el compuesto 7c (rendimiento cuantitativo).

EJEMPLO IV

Procedimiento general para la N-alkilación de ésteres dimetilfenílicos de acridina 5 con 3-bromopropanosulfonato de sodio en líquidos iónicos

Se calentó una mezcla de 9-carboxilato de 2'-6'-dimetil-4'-metoxicarbonilfenil-acridina 5a (25 mg, 0,065 mmol), 3-bromopropanosulfonato de sodio (0,146 g, 0,65 mmol) y carbonato de potasio (18 mg, 0,13 mmol) en [BMIM][BF₄] (1 ml) a 160-165°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Entonces se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se disolvió en metanol (20 ml). Se realizó análisis por HPLC usando una columna Phenomenex C₁₈, de 10 micrómetros, 3,9 x 300 mm y un gradiente de 30 minutos de MeCN al 10 → 100%/agua (cada uno con el 0,05% de ácido trifluoroacético) a una velocidad de flujo de 1,0 ml/minuto y detección UV a 260 nm. Se observó una escasa conversión en el producto 9-carboxilato de 2'-6'-dimetil-4'-metoxicarbonilfenil-10-sulfopropilacridinio 6a (~13%) que eluía a los 17 minutos. Se observó material de partida que eluía a los 24 minutos.

EJEMPLO V

Procedimiento general para la N-alkilación de ésteres dimetilfenílicos de acridano 7 con 3-bromopropanosulfonato de sodio en líquidos iónicos

Se calentó una mezcla de 9-carboxilato de 2'-6'-dimetil-4'-metoxicarbonilfenil-acridano 7a (25 mg, 0,065 mmol), 3-bromopropanosulfonato de sodio (0,146 g, 0,65 mmol) y carbonato de potasio (18 mg, 0,13 mmol) en [BMIM][BF₄] (1 ml) a 160-165°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas, luego abierta al aire durante una hora. Entonces se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se disolvió en metanol (20 ml). Se realizó análisis por HPLC usando una columna Phenomenex C₁₈, de 10 micrómetros, 3,9 x 300 mm y un gradiente de 30 minutos de MeCN al 10 → 100%/agua (cada uno con el 0,05% de ácido trifluoroacético) a una velocidad de flujo de 1,0 ml/minuto y detección UV a 260 nm. Se observó una conversión del 48% en el producto 9-carboxilato de 2'-6'-dimetil-4'-metoxicarbonilfenil-10-sulfopropilacridinio 6a que eluía a los 17 minutos. Se observó material de partida oxidado 5a que eluía a los 24 minutos.

EJEMPLO VI

N-alkilación a escala de gramos de ésteres dimetilfenílicos de acridano con 3-bromopropanosulfonato de sodio en líquidos iónicos

Se calentó una mezcla de 9-carboxilato de 2'-6'-dimetil-4'-etoxicarbonilfenil-acridano 7b (1 g, 2,491 mmol), 3-bromopropanosulfonato de sodio (2,8 g, 12,45 mmol) y carbonato de potasio (0,689 g, 4,98 mmol) en [BMIM][BF₄] (10 ml) a 165°C bajo una atmósfera de argón durante 5 horas. Entonces se calentó abierta al aire durante unas 3 horas más. Luego se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se disolvió una pequeña porción en metanol y se analizó por HPLC usando una columna C₁₈ de 3 micrómetros, YMC, de 4,0 x 50 mm y un gradiente de 10 minutos de MeCN al 10 → 90%/agua (cada uno con el 0,05% de TFA) a una velocidad de flujo de 1 ml/minuto y detección UV a 260 nm. El producto 6b eluía a los 7,1 minutos (conversión del 69%) y material de partida oxidado 5b eluía a los

11,3 minutos (figura 2). Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción que luego se extrajo con acetato de etilo (4 x 100 ml). Se concentró la disolución en acetato de etilo a presión reducida para dar un aceite de color marrón que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo para eluir el material de partida sin reaccionar seguido por el 40% de metanol, el 60% de acetato de etilo para eluir el producto. Se recuperó el producto como un aceite viscoso. Rendimiento = 0,91 g (rendimiento del 62%, pureza del 89% mediante análisis por HPLC, figura 3). Rendimiento del material de partida oxidado 5b = 0,24 g (24%).

Una reacción similar a escala de 1 g proporcionó una conversión del 71%. Rendimiento del producto = 0,87 g (rendimiento del 67%, pureza del 90% mediante análisis por HPLC). Rendimiento del material de partida oxidado 5b = 0,31 g (31%). (Se recupera el material de partida oxidado en el intervalo del 25-30% que puede recircularse potencialmente para la reacción de reducción).

REIVINDICACIONES

1. Método para la N-alkilación de un compuesto de acridina, comprendiendo el método:

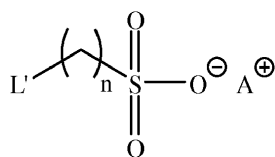
5 (a) hacer reaccionar dicho compuesto de acridina con un agente reductor para convertir de ese modo dicho compuesto de acridina en un compuesto de acridano;

10 (b) hacer reaccionar dicho compuesto de acridano con un agente de alquilación en un disolvente líquido iónico para convertir de ese modo dicho compuesto de acridano en un N-alkilacridano; y

(c) oxidar dicho N-alkilacridano para convertir de ese modo dicho N-alkilacridano en un compuesto de N-alkilacridinio.

15 2. Método según la reivindicación 1, en el que dicho agente de alquilación es un sulfonato.

3. Método según la reivindicación 2, en el que dicho sulfonato tiene la estructura:



20 en la que n es un número entero desde 1 hasta 20, preferiblemente desde 1 hasta 10, más preferiblemente desde 1 hasta 5

25 L' es un halógeno u -OR^L, en el que R^L es un grupo acetilo o sulfonilo, sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo lineales, ramificados o cíclicos, en los que dichos grupos alquilo comprenden opcionalmente uno o más heteroátomos e incluyen opcionalmente uno o más enlaces insaturados, o en los que L' es cloruro, bromuro u -OR^L, en el que R^L se selecciona del grupo que consiste en grupos acetilo, metanosulfonilo o p-toluenosulfonilo y

30 A es un contraión, preferiblemente un catión de sodio o potasio.

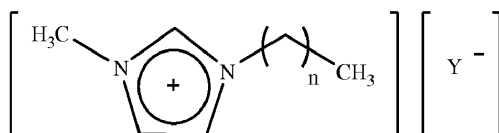
4. Método según la reivindicación 2, en el que dicho agente de alquilación es 3-bromopropanosulfonato de sodio.

35 5. Método según la reivindicación 1, en el que dicho agente reductor es un hidruro de metal, preferiblemente un complejo de borano de una amina o un complejo de cianoborohidruro que comprende un catión de metal alcalino, más preferiblemente dicho agente reductor se selecciona del grupo que consiste en borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de potasio, cianoborohidruro de sodio, cianoborohidruro de potasio o picolina-borano y lo más preferiblemente dicho agente reductor es cianoborohidruro de sodio o picolina-borano.

40 6. Método según la reivindicación 1, en el que dicho agente reductor es un catalizador de metal.

7. Método según la reivindicación 6, en el que dicho agente reductor comprende platino o paladio.

45 8. Método según la reivindicación 1, en el que dicho disolvente líquido iónico es de la forma:



50 en la que n es un número entero desde uno hasta nueve; e

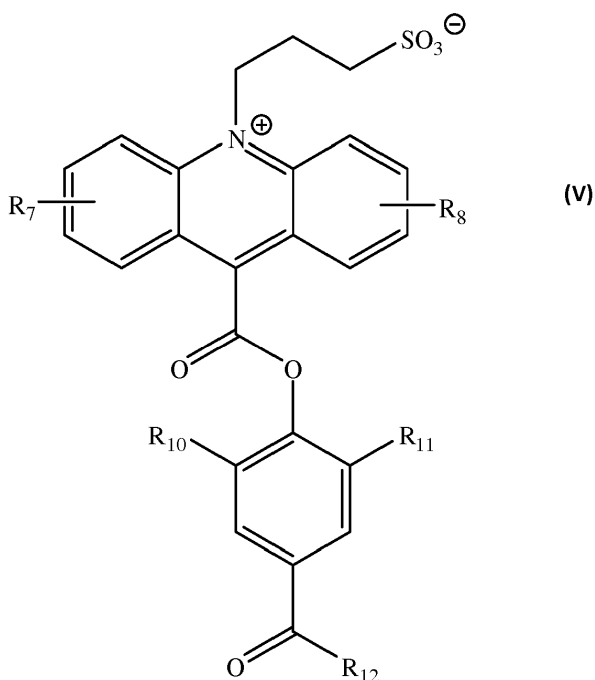
Y se selecciona del grupo que consiste en tetracloroaluminato; hexafluoroantimoniato; dicianamida; tiocianato; nitrato; cloruro; yoduro; trifluoroacetato; tetrafluoroborato; hexafluorofosfato; metilsulfonato; trifluorometilsulfonato; tris(pentafluoroetil)trifluorofosfato; bis(trifluorometilsulfonil)imida;

55 y combinaciones de los mismos, preferiblemente el disolvente iónico comprende [BMIM][PF₆] (hexafluorofosfato de 1-butyl-3-metilimidazolio) o [BMIM][BF₄] (tetrafluoroborato de 1-butyl-3-metilimidazolio).

9. Método según la reivindicación 1, en el que la etapa (b) se hace reaccionar en presencia de una base, en el

que dicha base no presenta reactividad con dicho agente de alquilación en las condiciones de reacción.

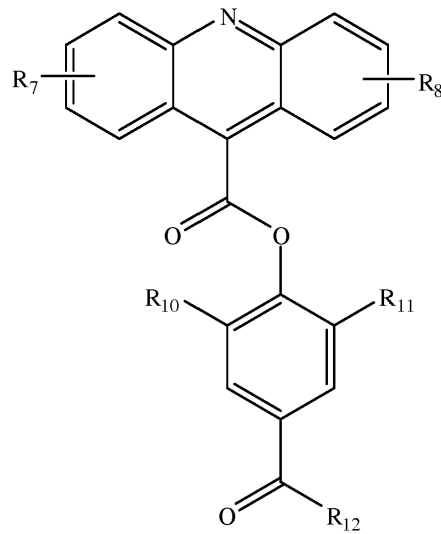
- 5
10. Método según la reivindicación 9, en el que dicha base se selecciona del grupo que consiste en carbonato de potasio, carbonato de sodio y carbonato de cesio.
11. Método según la reivindicación 9, en el que dicha base es un derivado de piridina impedido estéricamente.
12. Método según la reivindicación 11, en el que dicha base comprende 2,6-di-t-butilpiridina (DtBP) o 2,6-di-t-butil-4-metilpiridina (DtBMP), o una combinación de las mismas.
- 10
13. Método según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de acridina es un éster de acridina.
14. Método según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de acridina es una sulfonamida de acridina.
- 15
15. Método para la N-alquilación de un compuesto de acridina según la reivindicación 1 para preparar un compuesto de éster de acridinio que tiene la estructura de fórmula (V):



20 en la que R_7 y R_8 pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OR y R; en los que R es un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o aralquilo que contiene hasta 20 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno; en la que R_{10} y R_{11} pueden ser iguales o diferentes y representan hidrógeno, un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo o aralquilo que contiene hasta 20 heteroátomos; y en la que R_{12} es -OR;

25 comprendiendo el método:

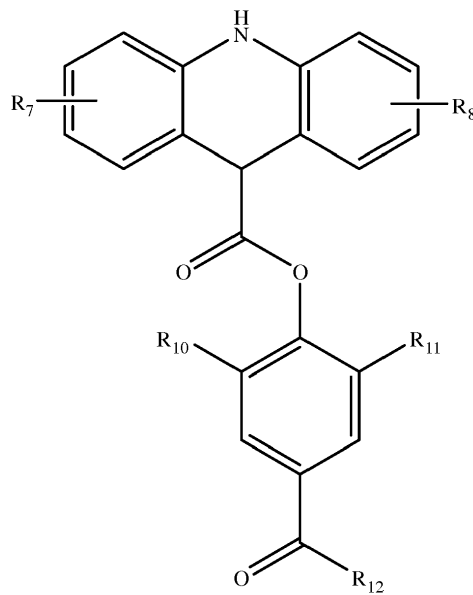
- (a) hacer reaccionar un compuesto de acridina que tiene la estructura de fórmula (Vb)



(Vb)

5

en la que R₇, R₈, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ son tal como se definieron anteriormente, con un agente reductor para convertir de ese modo dicho compuesto de acridina en un compuesto de acridano que tiene la estructura de fórmula (Vd):

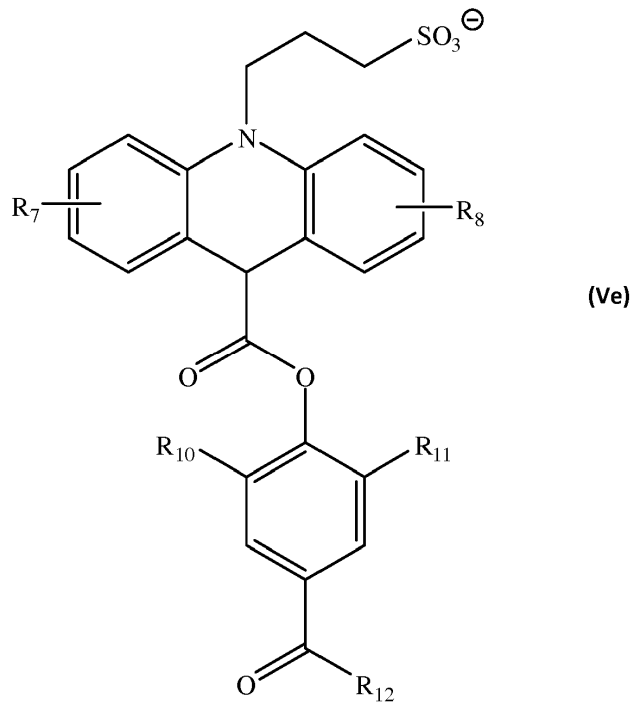


(Vd)

10

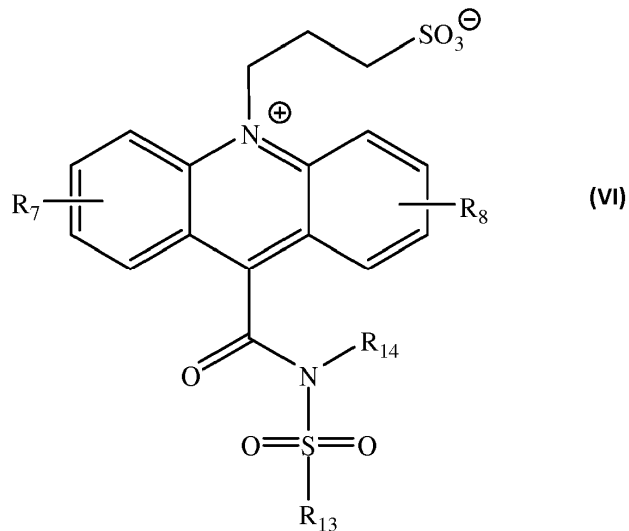
en la que R₇, R₈, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ son tal como se definieron anteriormente;

(b) hacer reaccionar dicho compuesto de acridano con un agente de alquilación en un disolvente líquido iónico para convertir de ese modo dicho compuesto de acridano en un N-alquilacridano que tiene la estructura de fórmula (Ve):



en la que R_7 , R_8 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son tal como se definieron anteriormente; y

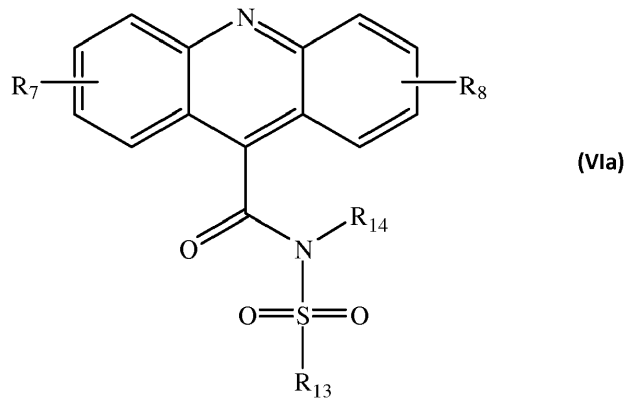
- 5 (c) oxidar dicho N-alkilacridano para convertir de ese modo dicho N-alkilacridano en dicho éster de acridinio.
16. Método para la N-alkilación de un compuesto de acridina según la reivindicación 1 para preparar un
 10 compuesto de sulfonamida de acridinio que tiene la estructura de fórmula (VI):



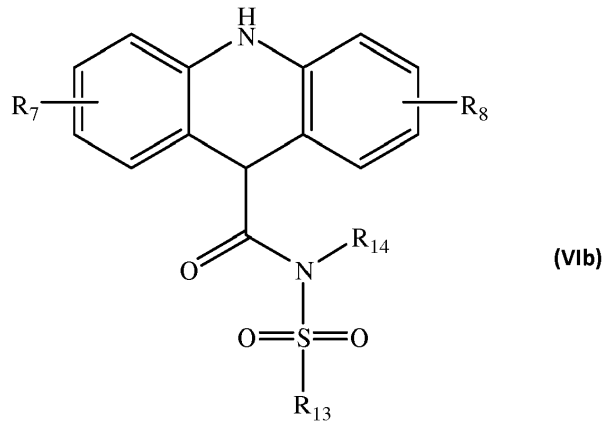
15 en la que R_7 y R_8 pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OR y R; en los que R es un grupo alquilo, alqueno, alquino, arilo o aralquilo que contiene hasta 20 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno; y en la que R_{13} y R_{14} pueden ser iguales o diferentes y representan un grupo alquilo, alqueno, alquino, arilo o aralquilo que contiene hasta 20 heteroátomos;

comprendiendo el método:

- 20 (a) hacer reaccionar un compuesto de acridina que tiene la estructura de fórmula (VIa)

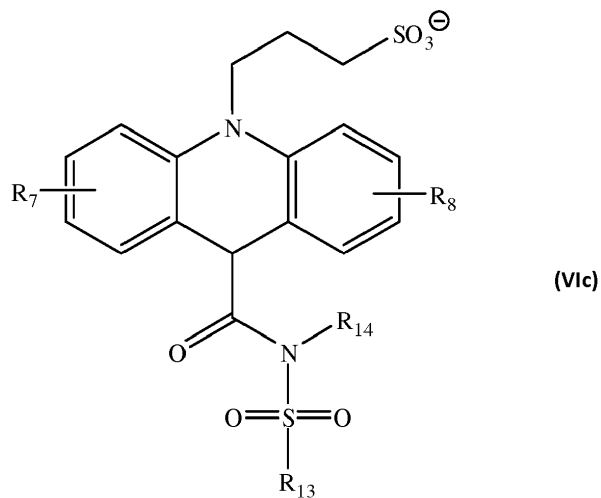


5 en la que R₇, R₈, R₁₃ y R₁₄ son tal como se definieron anteriormente, con un agente reductor para convertir de ese modo dicho compuesto de acridina en un compuesto de acridano que tiene la estructura de fórmula (VIb):



10 en la que R₇, R₈, R₁₃ y R₁₄ son tal como se definieron anteriormente;

(b) hacer reaccionar dicho compuesto de acridano con un agente de alquilación en un disolvente líquido iónico para convertir de ese modo dicho compuesto de acridano en un N-alquilacridano que tiene la estructura de fórmula (VIc):



15 en la que R₇, R₈, R₁₃ y R₁₄ son tal como se definieron anteriormente; y

20 (c) oxidar dicho N-alquilacridano para convertir de ese modo dicho N-alquilacridano en dicho éster de acridinio.