

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 108**

51 Int. Cl.:

C08G 65/329 (2006.01)
C08B 37/16 (2006.01)
C08L 5/16 (2006.01)
C08G 65/332 (2006.01)
C08G 65/333 (2006.01)
C08G 83/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.09.2013 PCT/JP2013/074247**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.03.2014 WO14045921**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2013 E 13839485 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2017 EP 2899221**

54 Título: **Método de fabricación de polirrotaxano**

30 Prioridad:

19.09.2012 JP 2012205834

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

15.11.2017

73 Titular/es:

SUMITOMO SEIKA CHEMICALS CO., LTD. (50.0%)
346-1, Miyanishi Harima-cho Kako-gun
Hyogo 675-0145, JP y
ADVANCED SOFTMATERIALS INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

YAMASAKI TOMOAKI;
KIMURA AKIRA;
OKAZAKI HIROKI y
ZHAO CHANGMING

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 642 108 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

Método de fabricación de polirrotaxano

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un método para producir un polirrotaxano.

Antecedentes de la técnica

10

Los polirrotaxanos reticulados se producen mediante reticulación de polirrotaxanos en los cuales se introducen individualmente grupos protectores en cada extremo de un pseudopolirrotaxano. Por ejemplo, en los casos en los que un pseudopolirrotaxano comprende un compuesto que tiene una cadena de polietilenglicol (en lo sucesivo también denominada "PEG") (en lo sucesivo también denominada "compuesto PEG") y una ciclodextrina que incluye el compuesto PEG, el polirrotaxano reticulado resultante tiene una estructura en la cual una cadena de PEG del compuesto PEG penetra a través de la ciclodextrina quedando ensartada y pudiendo desplazarse la ciclodextrina a lo largo de la cadena de PEG por un efecto de polea. El efecto de polea permite que el polirrotaxano reticulado distribuya uniformemente la fuerza de tracción aplicada al mismo. Por lo tanto, el polirrotaxano reticulado no es probable que tenga grietas o defectos, es decir, tiene excelentes características que los polímeros reticulados convencionales no tienen.

20

25

La bibliografía de patente 1 divulga un método para producir un polirrotaxano que incluye: disolver por separado polietilenglicol carboxilado que tiene una cadena de PEG en la cual ambos grupos terminales son carboxilados y α -ciclodextrina en agua caliente a 70 °C, mezclando las soluciones y enfriando la mezcla para preparar una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano, liofilizar la dispersión acuosa para preparar un pseudopolirrotaxano y hacer reaccionar el pseudopolirrotaxano resultante con adamantanamina en dimetilformamida en presencia de un reactivo BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitris(dimetilamino)fosfonio) como agente de condensación y diisopropiletilamina como catalizador. El documento no patente 2 divulga un método para producir un polirrotaxano a partir de α -ciclodextrina y polietilenglicol protegido con 1-adamantamina y reticulado con cloruro cianúrico.

30

LISTA DE REFERENCIAS

- Bibliografía de patentes

35

Bibliografía de patentes 1:JP 2005-154675 A

Documento no de patente 2: Macromolecules 2006, 39, 7386-7391.

Sumario de la invención

40

- Problema técnico

45

Un pseudopolirrotaxano usado para la producción de un polirrotaxano, que se produce generalmente mezclando un compuesto PEG y una ciclodextrina en un medio acuoso, se obtiene en forma de una dispersión acuosa. La formación eficaz de un polirrotaxano mediante la introducción de grupos protectores individualmente en cada extremo de un pseudopolirrotaxano con un enlace químicamente estable puede lograrse por reacción entre extremos carboxilados de una cadena de PEG y grupos reactivos con un grupo carboxilo, tales como amino o hidroxilo, como grupos protectores.

50

Sin embargo, una reacción de este tipo para introducir grupos protectores individualmente en cada extremo de un pseudopolirrotaxano es inactivada por el agua del sistema. Por lo tanto, la reacción requiere la ausencia de agua o el contenido de agua debe estar controlado hasta una cantidad extremadamente pequeña en el sistema de reacción para un procedimiento eficiente de la misma. En otras palabras, la dispersión acuosa del pseudopolirrotaxano requiere una eliminación suficiente del agua mediante el secado de la dispersión acuosa después de la separación sólido-líquido, por ejemplo, por centrifugación o filtración o secado sin dicha separación.

55

En los métodos convencionales para producir polirrotaxanos, el agua, que inhibe la introducción de grupos protectores individualmente en cada extremo de una cadena de PEG, necesita ser eliminada suficientemente por secado. Por lo tanto, los métodos requieren un tiempo de secado extremadamente largo.

60

Otro problema es que si el agua está presente en el sistema, una ciclodextrina se separa por calentamiento prolongado incluso a una temperatura de secado de 70 °C o menos. Por lo tanto, la tasa de inclusión de un polirrotaxano se reduce.

65

Además, otro problema es que el proceso es complicado porque un pseudopolirrotaxano agregado por secado necesita ser triturado o clasificado en un polvo antes de la introducción de los grupos protectores individualmente en

cada extremo del polietilenglicol.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar un método para producir un polirrotaxano en el cual se pueda producir industrialmente de forma ventajosa un polirrotaxano con una alta tasa de inclusión.

5

- Solución al problema

La presente invención es un método para producir un polirrotaxano que incluye una ciclodextrina; un compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la siguiente fórmula (1) y que penetra a través de una cavidad de la ciclodextrina quedando ensartada y, por tanto, incluida en la ciclodextrina y grupos protectores colocados individualmente en cada extremo de una molécula del compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) para evitar que la ciclodextrina se separe, comprendiendo el método:

10

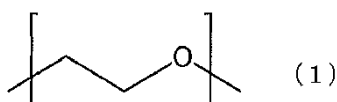
una etapa 1 de mezclar el compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) y la ciclodextrina en un medio acuoso para preparar una dispersión acuosa de partículas de pseudopolirrotaxano en la cual el compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) se incluye en una cavidad de una molécula de ciclodextrina quedando ensartada y

15

una etapa 2 de mezclar un compuesto de triazina representado por la fórmula (2), un compuesto que tiene al menos un grupo amino terciario, la dispersión acuosa de partículas de pseudopolirrotaxano preparada en la etapa 1 y un agente protector para introducir grupos protectores individualmente en cada extremo de una molécula del compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) en las partículas de pseudopolirrotaxano,

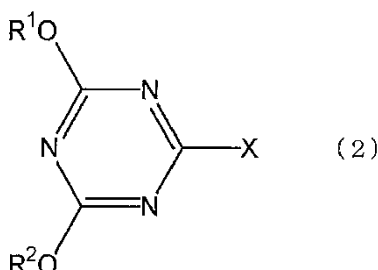
20

[Comp. 1]



25

[Comp. 2]



En la fórmula (2), R¹ y R² son cada uno independientemente un grupo alquilo C1-C4 o un grupo arilo C6-C8 y X representa un átomo de halógeno.

30

La presente invención se describe en detalle a continuación.

Los presentes inventores han descubierto que se puede producir industrialmente de forma ventajosa un polirrotaxano con una elevada tasa de inclusión sin secar una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano mezclando y haciendo reaccionar un compuesto de triazina representado por la fórmula (2), un compuesto que tiene al menos un grupo amino terciario, una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano y un agente protector e introduciendo grupos protectores individualmente en cada extremo de una cadena de polietilenglicol del pseudopolirrotaxano. De esta manera, se ha completado la presente invención.

35

El método para producir un polirrotaxano de la presente invención comprende una etapa 1 de mezclar el compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) y la ciclodextrina en un medio acuoso para preparar una dispersión acuosa de partículas de pseudopolirrotaxano en la cual el compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) está incluida en una cavidad de una molécula de ciclodextrina quedando ensartada.

40

El compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) tiene un peso molecular promedio en masa de preferiblemente de 1.000 a 500.000, más preferiblemente de 10.000 a 300.000 y aún más preferiblemente de 10.000 a 100.000. Si el compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) tiene un peso molecular medio en masa inferior a 1000, un polirrotaxano reticulado que se obtiene reticulando los polirrotaxanos resultantes puede no ejercer suficientemente las propiedades de ser menos probable que genere grietas o defectos Si el compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la

45

50

fórmula (1) tiene un peso molecular promedio en masa de más de 500.000, la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano tiene baja fluidez y puede ser difícil de mezclar uniformemente por agitación en la etapa 2.

5 El peso molecular promedio en masa usado en la presente memoria es un valor equivalente de polietilenglicol calculado sobre la base de la medición por cromatografía de permeación de gel (GPC). Una columna utilizada para la determinación de un peso molecular promedio en masa equivalente de polietilenglicol por GPC es, por ejemplo, TSKgel SuperAWM-H (producido por TOSOH CORPORATION).

10 El compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) preferiblemente tiene grupos reactivos individualmente en cada extremo del compuesto. Los grupos reactivos se pueden introducir individualmente en cada extremo del compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) por un método convencionalmente conocido.

15 El grupo reactivo se puede cambiar apropiadamente dependiendo del tipo del grupo de grupo protector que se vaya a utilizar. Ejemplos del grupo reactivo incluyen, pero no se limitan particularmente a, grupo hidroxilo, grupo amino, grupo carboxilo y grupo tiol. Se prefiere particularmente el grupo carboxilo. Además, los grupos reactivos individualmente en cada extremo son preferiblemente los mismos y grupos hidroxilo, grupos carboxilo o grupos amino y más preferiblemente grupos carboxilo.

20 Los grupos carboxilo se introducen en cada extremo del compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1), por ejemplo, por un método de oxidación de cada extremo de polietilenglicol usando TEMPO (2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi) e hipoclorito de sodio.

25 En la etapa 1, la relación de masa entre el compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) y la ciclodextrina (compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1):ciclodextrina) es preferiblemente de 1:2 a 1:5, más preferiblemente de 1:2,5 a 1:4,5 y aún más preferiblemente de 1:3 a 1:4. Una masa de la ciclodextrina de menos del doble de la masa del compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) puede reducir el número (es decir, la cantidad de inclusión) de moléculas de ciclodextrina incluyendo el compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1). Una masa de la ciclodextrina de más de cinco veces la masa del compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) puede no aumentar aún más la cantidad de inclusión y, por lo tanto, no es económica.

35 Ejemplos de la ciclodextrina incluyen α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina y derivados de éstas. En particular, se prefiere la α -ciclodextrina en términos de propiedades de inclusión. Cada una de estas ciclodextrinas se puede usar sola, o dos o más de éstas se pueden usar en combinación.

40 Ejemplos del medio acuoso incluyen disolventes orgánicos acuosos tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetona, metil etil cetona, metanol, etanol, isopropanol, etilenglicol, propilenglicol, glicerina y tetrahidrofurano; agua y mezclas de disolventes de agua y los disolventes orgánicos acuosos. En particular, se prefieren agua y mezclas de disolventes de agua y cada uno de los disolventes orgánicos acuosos. Se prefiere el agua en términos de propiedades de inclusión.

45 El compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) y la ciclodextrina se pueden mezclar en la etapa 1 con la condición de que se mezclen entre sí en el medio acuoso y se disuelvan preferiblemente en el medio acuoso. Específicamente, el compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) y la ciclodextrina se disuelven en el medio acuoso calentando generalmente de 50 a 100 °C, preferiblemente de 60 a 90 °C y más preferiblemente de 70 a 80 °C. De este modo, se puede obtener una solución mezclada básicamente transparente.

50 El enfriamiento de la solución mezclada del compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) y la ciclodextrina precipita partículas de pseudopolirrotaxano del compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) y la ciclodextrina, dando como resultado una dispersión acuosa básicamente blanca de partículas de pseudopolirrotaxano.

55 Las partículas de pseudopolirrotaxano precipitadas mediante el enfriamiento continuo o intermitente de la solución mezclada mientras que fluye la solución puede proporcionar una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano con una fluidez favorable que no se reduce con el tiempo. El uso de tal dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano permite una mezcla uniforme por agitación en la etapa 2. Por consiguiente, se puede completar fácilmente una reacción de protección.

60 Si las partículas de pseudopolirrotaxano precipitan enfriando la solución mezclada en un estado estacionario, la dispersión acuosa resultante de pseudopolirrotaxano está en forma de pasta o crema, que tiene una fluidez muy baja, o en forma de gel, que no tiene fluidez. Puesto que incluso tal dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano en forma de pasta o crema pierde su fluidez con el tiempo, es preferible fluidizar la dispersión acuosa agitando y mezclando en condiciones adecuadas antes de la etapa 2.

La solución mezclada se enfría a una temperatura de punto final preferiblemente de 0 a 30 °C, más preferiblemente de 1 a 20°C y aún más preferiblemente de 1 a 15 °C. Una temperatura de punto final de la solución mezclada de menos de 0 °C puede congelar la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano para disminuir la fluidez. Una temperatura de punto final de la solución mezclada superior a 30 °C puede no permitir una precipitación suficiente de partículas de pseudopolirrotaxano.

La solución mezclada se enfría a una velocidad de enfriamiento preferiblemente de 0,01 a 30 °C/min, más preferiblemente de 0,05 a 20 °C/min, y aún más preferiblemente de 0,05 a 10 °C/min. Si una velocidad de enfriamiento de la solución mezclada es inferior a 0,01 °C/min, precipitan partículas de pseudopolirrotaxano demasiado finas, dando como resultado una disminución de la fluidez de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano. Como resultado, la dispersión acuosa puede ser difícil de mezclar por agitación en la etapa 2. Si una velocidad de enfriamiento de la solución mezclada es superior a 30 °C/min, se producen partículas grandes de pseudopolirrotaxano, dando como resultado una disminución de la velocidad de reacción en la etapa 2. Como resultado, el rendimiento de un polirrotaxano puede disminuir.

Para una precipitación más completa de las partículas de pseudopolirrotaxano, se puede realizar el enfriamiento intermitente como se ha descrito anteriormente. También, el estado de fluidez de la solución mezclada se puede cambiar cambiando la velocidad de enfriamiento durante el enfriamiento o las condiciones de agitación de la solución mezclada.

El tiempo para retener el estado de flujo de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano después de que la solución mezclada se enfría a una temperatura deseada es generalmente de varios segundos a una semana, y preferiblemente de varias horas a tres días.

El método de flujo de la solución mezclada durante el enfriamiento puede ser un método conocido tal como agitación con una cuchilla de agitación e irradiación ultrasónica.

El grado de flujo de la solución mezclada no está particularmente limitado y puede seleccionarse opcionalmente del intervalo de flujo ligero de la solución mezclada provocado por agitación suave a un flujo fuerte provocado por agitación vigorosa usando un homogeneizador y similares. Un flujo excesivamente débil puede precipitar partículas grandes de pseudopolirrotaxano, lo que disminuye la velocidad de reacción en la etapa 2, dando lugar a una reducción en el rendimiento de polirrotaxano. Por el contrario, un flujo excesivamente fuerte puede precipitar partículas de pseudopolirrotaxano muy finas, dando lugar a una reducción de la fluidez de la dispersión acuosa resultante de pseudopolirrotaxano. Como resultado, la dispersión acuosa puede ser difícil de mezclar por agitación en la etapa 2.

Si la solución mezclada se enfría sin fluir, se obtiene una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano en forma de gel, que tiene muy poca o ninguna fluidez.

El tamaño de partícula promedio en volumen de las partículas de pseudopolirrotaxano en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano varía dependiendo de la velocidad de enfriamiento, de la temperatura final después del enfriamiento y del estado de fluidez de la solución mezclada durante el enfriamiento. El tamaño de partícula promedio en volumen es preferiblemente de 1 a 200 µm, más preferiblemente de 1 a 100 µm y aún más preferiblemente de 1 a 50 µm, en términos de la fluidez y la estabilidad de dispersión de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano. Si el tamaño de partícula promedio en volumen de las partículas de pseudopolirrotaxano es inferior a 1 µm, la dispersión puede mostrar una fluidez reducida o ninguna fluidez. Como resultado, la dispersión puede ser difícil de mezclar por agitación en la etapa 2. Si el tamaño de partícula promedio en volumen de las partículas de pseudopolirrotaxano es superior a 200 µm, la velocidad de reacción en la etapa 2 disminuye, lo que puede conducir a una reducción en el rendimiento de polirrotaxano.

El tamaño de partícula promedio en volumen de las partículas de pseudopolirrotaxano en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano de la presente memoria se puede analizar usando un analizador del tamaño de partícula de difracción láser.

La concentración de pseudopolirrotaxano de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano preparada en la etapa 1 (en lo sucesivo también denominada concentración de sólidos de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano) es preferiblemente del 5 % al 25 % en masa, más preferiblemente del 5 % al 20 % en masa y aún más preferiblemente del 10 % al 20 % en masa. Una concentración de sólidos de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano de menos del 5 % en masa no es económica. Una concentración de sólidos de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano superior al 25 % en masa puede disminuir la fluidez de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano.

El método para producir un polirrotaxano de la presente invención comprende una etapa 2 de mezclar un compuesto de triazina representado por la fórmula (2), un compuesto que tiene al menos un grupo amino terciario, la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano preparada en la etapa 1 y un agente protector e introducir grupos protectores individualmente en cada extremo del compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) en el pseudopolirrotaxano.

Al mezclar y hacer reaccionar el compuesto de triazina representado por la fórmula (2), teniendo el compuesto al menos un grupo amino terciario, la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano preparada en la etapa 1, y el agente protector, se puede omitir una etapa de secado, que se ha realizado convencionalmente. Además, se puede evitar la separación de ciclodextrina, que es probable que ocurra en una etapa de secado. Por lo tanto, se puede obtener un polirrotaxano que tiene una alta tasa de inclusión. Además, se puede evitar la aglomeración de un pseudopolirrotaxano debido a una etapa de secado y por lo tanto pueden omitirse etapas tales como la trituración y la clasificación. Por consiguiente, se puede producir un polirrotaxano que tiene una elevada tasa de inclusión mediante un procedimiento más sencillo.

En el compuesto de triazina representado por la fórmula (2), R^1 y R^2 son cada uno independientemente un grupo alquilo C1-C4 o un grupo arilo C6-C8.

Ejemplos de un grupo alquilo C1-C4 representado por R^1 o R^2 incluyen grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo y grupo n-butilo. Ejemplos de un grupo arilo C6-C8 incluyen grupo fenilo, grupo toliilo y grupo xililo.

En el compuesto de triazina representado por la fórmula (2), X representa un átomo de halógeno.

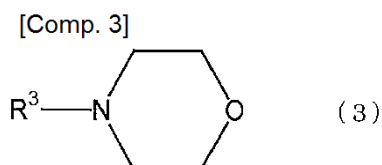
Ejemplos del átomo de halógeno incluyen flúor, cloro, bromo y yodo. En particular, se prefiere el cloro porque el compuesto de triazina se sintetiza fácilmente.

Ejemplos del compuesto de triazina representado por la fórmula (2) incluyen 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina, 2-cloro-4,6-dietoxi-1,3,5-triazina, 2-cloro-4,6-di-n-propoxi-1,3,5-triazina, 2-cloro-4,6-diisopropoxi-1,3,5-triazina, 2-cloro-4,6-di-n-butoxi-1,3,5-triazina y 2-cloro-4,6-difenoxi-1,3,5-triazina. En particular se prefieren 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina, 2-cloro-4,6-dietoxi-1,3,5-triazina y 2-cloro-4,6-difenoxi-1,3,5-triazina, ya que se sintetizan fácilmente.

En particular, se prefiere más 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina. Algunos de estos compuestos de triazina están disponibles como un material industrial. En general, se puede producir un compuesto de triazina haciendo reaccionar cloruro cianúrico con un alcohol correspondiente en presencia de carbonato de potasio (o hidrógenocarbonato de sodio o similar) y un catalizador de transferencia de fase.

La cantidad del compuesto de triazina representado por la fórmula (2) a utilizar puede determinarse apropiadamente dependiendo del tipo de grupo terminal del compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) y el tipo de agente protector. El compuesto de triazina se usa en una cantidad preferiblemente de 0,7 a 50 veces el número de moles de los grupos terminales del compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1), más preferiblemente 0,9 a 50 veces y aún más preferiblemente 1,5 a 40 veces. Si se usa el compuesto de triazina representado por la fórmula (2) en una cantidad de menos de 0,7 veces el número de moles de los grupos terminales del compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1), una reacción de condensación incompleta posiblemente reducirá el rendimiento del polirrotaxano. Por otro lado, el uso del compuesto de triazina representado por la fórmula (2) incluso en una cantidad de más de 50 veces el número de moles de los grupos terminales del compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) no ofrece un efecto más fuerte, y por lo tanto no es económico.

Ejemplos del compuesto que tiene al menos un grupo amino terciario incluyen aminas terciarias alifáticas tales como un compuesto de morfolina representado por la siguiente fórmula (3), N-metilpirrolidina, N-etilpirrolidina, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, N-metilindolina, N-metilisoindolina, trietilamina, tributilamina, N,N-dimetilisopropilamina, N,N-dimetilciclohexilamina, N,N-diisopropilmetilamina, N,N-diisopropiletilamina, y N,N,N',N'-tetrametiletildiamina; diaminas terciarias alifáticas tales como N,N,N',N'-tetrametilpropanodiamina, N,N,N',N'-tetrametilbutanodiamina, 1,4-dimetilpiperazina y 1,4-dietilpiperazina; aminas terciarias aromáticas tales como piridina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, N,N-dimetilbencilamina, N,N-dietilbencilamina, N-metilindol, N-metilisoindol, N-metilpirrol, indolizina y N-metilcarbazol; y diaminas terciarias aromáticas.



En la fórmula (3), R^3 representa un grupo alquilo C1-C4.

Ejemplos de un grupo alquilo C1-C4 representado por R^3 incluyen grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo y grupo n-butilo.

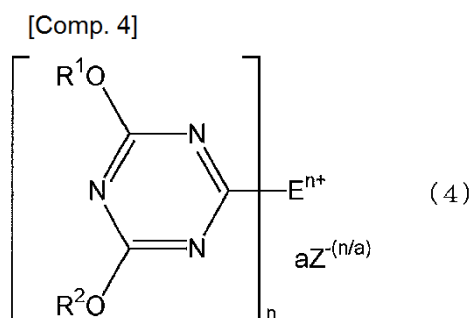
Entre los compuestos que tienen al menos un grupo amino terciario, se prefieren un compuesto de morfolina representado por la fórmula (3), N,N-diisopropiletilamina y 1,4-dimetilpiperazina porque están fácilmente disponibles industrialmente y proporcionan un polirrotaxano con un alto rendimiento. La N-metilmorfolina representada por la fórmula (3) en la cual R^3 es metilo es más preferida.

En la etapa 2, el compuesto que tiene al menos un grupo amino terciario se usa en una cantidad preferiblemente de 0,1 a 3 moles por mol del compuesto de triazina representado por la fórmula (2), más preferiblemente de 0,5 a 2 moles y aún más preferiblemente de 0,7 a 1,5 moles. Si el compuesto que tiene al menos un grupo amino terciario se usa en una cantidad de menos de 0,1 mol por mol del compuesto de triazina representado por la fórmula (2), la reacción de condensación puede no completarse. El uso del compuesto que tiene al menos un grupo amino terciario incluso en una cantidad de más de 3 moles por mol del compuesto de triazina representado por la fórmula (2) no proporciona un efecto más fuerte, y por lo tanto no es económico.

En la etapa 2, el compuesto de triazina representado por la fórmula (2), el compuesto que tiene al menos un grupo amino terciario, la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano y el agente protector se pueden mezclar por cualquier método. El agente protector, el compuesto de triazina representado por la fórmula (2) y el compuesto que tiene al menos un grupo amino terciario pueden añadirse tal cual a la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano preparada en la etapa 1 y mezclarse, o pueden ser cada uno preliminarmente dispersado o disuelto en agua o un disolvente antes de la adición a la dispersión acuosa. Además, el agente protector, el compuesto de triazina representado por la fórmula (2) y el compuesto que tiene al menos un grupo amino terciario pueden añadirse por separado o como una mezcla a la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano.

En la etapa 2, se puede añadir en cualquier orden la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano, el agente protector, el compuesto de triazina representado por la fórmula (2) y el compuesto que tiene al menos un grupo amino terciario. Para la preparación fácil de un polirrotaxano con alto rendimiento, se prefiere el método en el que el compuesto de triazina representado por la fórmula (2) y el compuesto que tiene al menos un grupo amino terciario se añaden a la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano para convertir el extremo del compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) en un éster activo y después se añade de una vez el agente protector, intermitentemente o gradualmente a la dispersión acuosa.

La etapa 2 puede incluir una etapa 2-1 de preparar una sal de amonio cuaternario representada por la fórmula (4) mezclando y haciendo reaccionar el compuesto de triazina representado por la fórmula (2) y el compuesto que tiene al menos un grupo amino terciario y una etapa 2-2 de mezclar la sal de amonio cuaternario representada por la fórmula (4), la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano preparada en la etapa 1, y el agente protector.



En la fórmula (4), E es un grupo orgánico que contiene uno o dos grupos amino terciarios y un grupo orgánico monovalente o divalente unido a un anillo de triazina por medio de un átomo de nitrógeno de uno o dos grupos amino terciarios; n es 1 cuando E contiene un grupo amino terciario, o es 2 cuando E contiene dos grupos amino terciarios; R¹ y R² cada uno independientemente representa un grupo alquilo C1-C4 o un grupo arilo C6-C8; a es 1 o 2, y es 1 cuando n es 1 y Z^(n/a) representa un contra-anión que tiene una valencia de (n/a).

La sal de amonio cuaternario representada por la fórmula (4) tiene una o dos estructuras químicas, en una molécula, en la cual un anillo de triazina está unido a un átomo de nitrógeno cuaternario. El anillo de triazina es un anillo de 1,3,5-triazina que tiene una estructura química en la cual la posición 4 y la posición 6 están sustituidas con un grupo alcoxi o un grupo ariloxi y el anillo está unido al átomo de nitrógeno cuaternario en la posición 2.

Al átomo de nitrógeno cuaternario se unen el anillo de triazina y tres átomos de carbono (o dos átomos de carbono cuando un átomo de carbono está unido al átomo de nitrógeno cuaternario con un doble enlace). Estos átomos de carbono pueden estar contenidos cada uno en tres grupos orgánicos diferentes, o pueden estar contenidos en uno o dos grupos orgánicos.

En la sal de amonio cuaternario representada por la fórmula (4), R¹ y R² son cada uno independientemente un grupo alquilo C1-C4 o un grupo arilo C6-C8.

Ejemplos de un grupo alquilo C1-C4 representado por R¹ o R² incluyen grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo y grupo n-butilo. Ejemplos de un grupo arilo C6-C8 incluyen grupo fenilo, grupo toliilo y grupo xililo.

Entre las sales de amonio cuaternario representadas por la fórmula (4), las sales de amonio cuaternario en las que

cada uno de R¹ y R² es un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo fenilo.

En la fórmula (4), n es 1 cuando E contiene un grupo amino terciario o es 2 cuando E contiene dos grupos amino terciarios; a es 1 o 2, y es 1 cuando n es 1 y Z^(n/a) representa un contra-anión que tiene una valencia de (n/a), es decir, un contra-anión monovalente o divalente.

En la fórmula (4), los ejemplos del contra-anión monovalente o divalente representado por Z^(n/a) incluyen iones haluro, un ion perclorato, un anión tetrafluoroborato, un anión sulfato y un anión carbonato. Ejemplos de iones haluro incluyen iones fluoruro, iones cloruro, iones bromuro e iones yoduro. En la fórmula (4), a es 2 cuando n es 2 y el contra-anión es monovalente. Los dos contra-aniones pueden ser de tipo diferente entre sí.

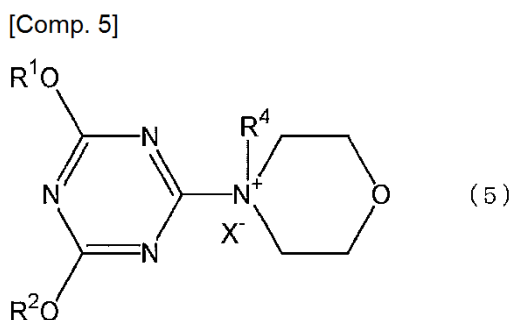
La sal de amonio cuaternario representada por la fórmula (4) se puede producir por un método conocido. Por ejemplo, se puede producir una sal de amonio cuaternario representada por la fórmula (4) en la cual Z es un ion cloruro haciendo reaccionar el compuesto de triazina representado por la fórmula (2) en la cual X es un átomo de cloro con el compuesto que tiene al menos un grupo amino terciario en un disolvente orgánico y separar cristales precipitados por filtración.

La sal de amonio cuaternario representada por la fórmula (4) en la cual Z es un anión perclorato puede producirse añadiendo perclorato de sodio simultáneamente cuando se hace reaccionar el compuesto de triazina representado por la fórmula (2) en la cual X es un átomo de cloro con el compuesto que tiene al menos un grupo amino terciario en un disolvente orgánico.

Además, la sal de amonio cuaternario representada por la fórmula (4) en la cual Z es un anión tetrafluoroborato puede producirse añadiendo tetrafluoroborato de sodio simultáneamente cuando el compuesto de triazina representado por la fórmula (2) en la cual X es un átomo de cloro se hace reaccionar con el compuesto que tiene al menos un grupo amino terciario en un disolvente orgánico.

El uso de perclorato de sodio y tetrafluoroborato de sodio produce cloruro de sodio como subproducto. Dicho cloruro de sodio está contenido en un producto separado por filtración. Sin embargo, en la presente invención, el cloruro de sodio puede estar presente en el sistema de reacción.

Ejemplos específicos de la sal de amonio cuaternario representada por la fórmula (4) incluyen cloruro de 1-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-1-metilpiperidinio, perclorato de 1-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-1-metilpiperidinio, tetrafluoroborato de 1-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-1-metilpiperidinio, cloruro de 1-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-1-etilpiperidinio, perclorato de 1-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-1-etilpiperidinio, tetrafluoroborato de 1-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-1-etilpiperidinio, cloruro de 1-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-1-metilpirrolidonio, perclorato de 1-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-1-metilpirrolidinio, tetrafluoroborato de 1-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-1-metilpirrolidinio, cloruro de 1-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-1-etilpirrolidinio, perclorato de 1-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-1-etilpirrolidinio, tetrafluoroborato de 1-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-1-etilpirrolidinio, perclorato de (4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)trietilamonio, tetrafluoroborato de (4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)trietilamonio, perclorato de (4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)dimetilciclohexilamonio, tetrafluoroborato de (4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)dimetilciclohexilamonio, perclorato de (4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)piridinio, tetrafluoroborato de (4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)piridinio, perclorato de (4,6-dietoxi-1,3,5-triazina-2-il)piridinio, tetrafluoroborato de (4,6-dietoxi-1,3,5-triazina-2-il)piridinio, perclorato de (4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)dimetilfenilamonio, tetrafluoroborato de (4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)dimetilfenilamonio, perclorato de (4,6-dietoxi-1,3,5-triazina-2-il)dimetilfenilamonio, tetrafluoroborato de (4,6-dietoxi-1,3,5-triazina-2-il)dimetilfenilamonio, perclorato de (4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)dimetilbencilamonio, tetrafluoroborato de (4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)dimetilbencilamonio, perclorato de (4,6-dietoxi-1,3,5-triazina-2-il)dimetilbencilamonio, tetrafluoroborato de (4,6-dietoxi-1,3,5-triazina-2-il)dimetilbencilamonio, 1,4-di(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-1,4-dimetilpiperazinio, dicloruro de 1,4-di(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-1,4-dimetilpiperazinio, diperclorato de 1,4-di(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-1,4-dimetilpiperazinio, ditetrafluoroborato de 1,4-di(4,6-dietoxi-1,3,5-triazina-2-il)-1,4-dimetilpiperazinio, dicloruro de 1,4-di(4,6-dietoxi-1,3,5-triazina-2-il)-1,4-dimetilpiperazinio, diperclorato de 1,4-di(4,6-dietoxi-1,3,5-triazina-2-il)-1,4-dimetilpiperazinio, ditetrafluoroborato de 1,4-di(4,6-dietoxi-1,3,5-triazina-2-il)-1,4-dimetilpiperazinio, dicloruro de 1,4-di(4,6-difenoxi-1,3,5-triazina-2-il)-1,4-dimetilpiperazinio, diperclorato de 1,4-(4,6-difenoxi-1,3,5-triazina-2-il)-1,4-dimetilpiperazinio y sales de amonio cuaternario representadas por la fórmula (5). En particular, se prefieren las sales de amonio cuaternario representadas por la siguiente fórmula (5) porque son fácilmente sintetizadas.



En la fórmula (5), R^1 y R^2 son cada uno independientemente un grupo alquilo C1-C4 o un grupo arilo C6-C8, R^4 es un grupo alquilo C1-C4 y X representa un átomo de halógeno.

5 En la fórmula (5), los ejemplos de un grupo alquilo C1-C4 representado por R^1 o R^2 incluyen grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo y grupo n-butilo.

10 En la fórmula (5), los ejemplos de un grupo arilo C6-C8 representado por R^1 o R^2 incluyen grupo fenilo, grupo toliilo y grupo xililo.

En la fórmula (5), los ejemplos de un grupo alquilo C1-C4 representado por R^4 incluyen grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo y grupo n-butilo.

15 En particular, en las sales de amonio cuaternario representadas por la fórmula (5), un grupo alquilo C1-C4 representado por R^1 o R^2 es preferiblemente un grupo metilo o un grupo etilo, un grupo arilo C6-C8 es preferiblemente un grupo fenilo y un grupo alquilo C1-C4 representado por R^4 es preferiblemente grupo metilo o grupo etilo en términos de una alta tasa de inclusión.

20 Ejemplos específicos de la sal de amonio cuaternario representada por la fórmula (5) incluyen cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-4-metilmorfolinio, perclorato de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-4-metilmorfolinio, tetrafluoroborato de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-4-metilmorfolinio, perclorato de 4-(4,6-dietoxi-1,3,5-triazina-2-il)-4-metilmorfolinio, tetrafluoroborato de 4-(4,6-dietoxi-1,3,5-triazina-2-il)-4-metilmorfolinio, perclorato de 4-(4,6-di-n-propoxi-1,3,5-triazina-2-il)-4-metilmorfolinio, tetrafluoroborato de 4-(4,6-di-n-propoxi-1,3,5-triazina-2-il)-4-metilmorfolinio, perclorato de 4-(4,6-difenilo-1,3,5-triazina-2-il)-4-metilmorfolinio, tetrafluoroborato de 4-(4,6-difenilo-1,3,5-triazina-2-il)-4-metilmorfolinio, perclorato de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-4-etilmorfolinio, tetrafluoroborato de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-4-etilmorfolinio, perclorato de 4-(4,6-dietoxi-1,3,5-triazina-2-il)-4-etilmorfolinio, tetrafluoroborato de 4,6-dietoxi-1,3,5-triazina-2-il)-4-etilmorfolinio, perclorato de 4-(4,6-di-n-propoxi-1,3,5-triazina-2-il)-4-etilmorfolinio, tetrafluoroborato de 4-(4,6-di-n-propoxi-1,3,5-triazina-2-il)-4-etilmorfolinio, perclorato de 4-(4,6-difenilo-1,3,5-triazina-2-il)-4-etilmorfolinio y tetrafluoroborato de 4-(4,6-difenilo-1,3,5-triazina-2-il)-4-etilmorfolinio.

La cantidad de la sal de amonio cuaternario representada por la fórmula (4) a utilizar puede determinarse apropiadamente dependiendo del tipo del grupo terminal del compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) y del tipo de agente protector. La sal de amonio cuaternario se utiliza en una cantidad preferiblemente de 0,7 a 50 veces el número de moles de los grupos terminales del compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1), más preferiblemente de 0,9 a 50 veces y aún más preferiblemente de 1,5 a 40 veces. Si se usa la sal de amonio cuaternario representada por la fórmula (4) en una cantidad de menos de 0,7 veces el número de moles de los grupos terminales del compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1), puede producirse una reacción de condensación incompleta que posiblemente reducirá el rendimiento del polirrotaxano. Por otro lado, el uso de la sal de amonio cuaternario representada por la fórmula (4) incluso en una cantidad de más de 50 veces el número de moles de los grupos terminales del compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) no proporciona un efecto más fuerte, y por lo tanto no es económico.

45 En la etapa 2-2, la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano, el agente protector y la sal de amonio cuaternario representada por la fórmula (4) se pueden mezclar por cualquier método. El agente protector y la sal de amonio cuaternario representada por la fórmula (4) preparada en la etapa 2-1 se pueden añadir tal cual a la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano preparada en la etapa 1 y mezclarse, o pueden ser dispersados o disueltos previamente en agua o un disolvente antes de la adición a la dispersión acuosa. Además, el agente protector y la sal de amonio cuaternario representada por la fórmula (4) se pueden añadir por separado o en mezcla a la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano.

55 En la etapa 2-2, el agente protector y la sal de amonio cuaternario representada por la fórmula (4) se pueden añadir en cualquier orden. Para la preparación de un polirrotaxano con un alto rendimiento, se prefiere el método en el cual

la sal de amonio cuaternario representada por la fórmula (4) preparada en la etapa 2-1 se añade a la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano para convertir el extremo del compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) en un éster activo y a continuación el agente protector se añade de una vez, intermitentemente o gradualmente a la dispersión acuosa.

5 Para llevar a cabo la reacción suavemente en la etapa 2-2, se añade preferiblemente el compuesto que tiene al menos un grupo amino terciario como catalizador y se añade preferiblemente un compuesto de morfolina representado por la fórmula (3).

10 En la etapa 2-2, el compuesto que tiene al menos un grupo amino terciario se usa en una cantidad de preferiblemente de 0,01 a 3 moles por mol de la sal de amonio cuaternario representada por la fórmula (4), más preferiblemente de 0,05 a 2 moles y aún más preferiblemente de 0,1 a 1 mol. Si el compuesto que tiene al menos un grupo amino terciario se usa en una cantidad de menos de 0,01 moles por mol de la sal de amonio cuaternario representada por la fórmula (4), la reacción de condensación puede no completarse. Por otro lado, el uso del
15 compuesto que tiene al menos un grupo amino terciario incluso en una cantidad de más de 3 moles por mol de la sal de amonio cuaternario representada por la fórmula (4) no proporciona un efecto más fuerte y, por tanto, no es económico.

20 El agente protector puede ser cualquier compuesto, siempre que tenga un grupo reactivo que reaccione con los grupos terminales del compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) y grupos protectores mediante los cuales se protege una ciclodextrina del polirrotaxano resultante para que no se separe del compuesto incluido en la ciclodextrina de forma ensartada. El agente protector se puede seleccionar apropiadamente dependiendo del tipo de los grupos terminales del compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1). Por ejemplo, en los casos donde el grupo terminal del compuesto que
25 tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) es un grupo carboxilo, el grupo reactivo del agente protector es preferiblemente un grupo amino o un grupo hidroxilo.

Ejemplos de grupo de protector del agente protector incluyen grupo dinitrofenilo, grupo adamantano, grupo antraceno, grupo tritilo, ciclodextrinas, fluoresceínas, pirrenos y derivados de éstos.

30 Ejemplos específicos del agente protector incluyen 2,4-dinitrofenilamina, 1-adamantanamina, una sal de 1-adamantanamina, 1-hidroxiadamantano y 1-aminoantraceno. Se prefieren sales de 1-adamantanamina y adamantanamina tales como hidrocloreuro de adamantanamina en términos de reactividad y estabilidad de los enlaces químicos.

35 La cantidad del agente protector que se va a usar se determina dependiendo de las condiciones de una reacción para introducir grupos protectores individualmente en cada grupo terminal del compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) del pseudopolirrotaxano. El agente protector se utiliza en una cantidad de preferiblemente 1 a 50 veces el número de moles de los grupos terminales del compuesto que tiene una
40 unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1), más preferiblemente de 2 a 50 veces, y aún más preferiblemente de 2 a 40 veces. Si se usa el agente protector en una cantidad de menos de 1 vez el número de moles de los grupos terminales del compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1), posiblemente la introducción de un grupo protector es insuficiente para reducir el rendimiento del polirrotaxano. Por otro lado, el uso del agente protector incluso en una cantidad de más de 50 veces el número de
45 moles de los grupos terminales del compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) no proporciona un efecto más fuerte y, por tanto, no es económico.

La temperatura de la etapa 2 es preferiblemente de 5 a 80 °C, más preferiblemente de 10 a 80 °C, y aún más preferiblemente de 20 a 80 °C. Si la temperatura es inferior a 5 °C, los grupos terminales pueden introducirse
50 insuficientemente. Si la temperatura es superior a 80 °C, una ciclodextrina del pseudopolirrotaxano se separa del pseudopolirrotaxano, lo que puede conducir a una reducción de la tasa de inclusión.

Los grupos protectores se pueden introducir normalmente bajo presión atmosférica y también pueden introducirse a presión baja, presión ordinaria o presión aumentada.

55 Dependiendo de las condiciones, la etapa 2 normalmente requiere de 1 a 20 horas para completar la introducción de los grupos protectores. Si la cantidad de tiempo gastada en la etapa 2 es demasiado pequeña, la introducción de grupos protectores en cada extremo (grupo) del compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) posiblemente es insuficiente para reducir el rendimiento del polirrotaxano.

60 En la presente invención, la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano preparada en la etapa 1 puede hacerse reaccionar, sin controlar su concentración de sólidos, con el agente protector, el compuesto de triazina representado por la fórmula (2) y el compuesto que tiene al menos un grupo amino terciario o con el agente protector y la sal de amonio cuaternario representada por la fórmula (4) preparada mezclando el compuesto de triazina representado por
65 la fórmula (2) y el compuesto que tiene al menos un grupo amino terciario. Antes de la reacción con el agente protector, el compuesto de triazina representado por la fórmula (2), y el compuesto que tiene al menos un grupo

amino terciario; o la reacción con el agente protector, la sal de amonio cuaternario representada por la fórmula (4) preparada mezclando el compuesto de triazina representado por la fórmula (2) y el compuesto que tiene al menos un grupo amino terciario, la concentración de sólidos de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano puede ser adecuadamente controlada diluyendo la dispersión acuosa con un medio acuoso, o condensando la dispersión acuosa por centrifugación, filtración o similar.

La concentración de sólidos de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano en la etapa 2 es preferiblemente del 5 % al 40 % en masa, más preferiblemente del 5 % al 35 % en masa, y aún más preferiblemente del 10 % al 30 % en masa. Una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano que tiene una concentración de sólidos inferior al 5 % en masa no es económica. Una dispersión acuosa de un pseudopolirrotaxano que tiene una concentración de sólidos superior al 40 % en masa es difícil de mezclar uniformemente por agitación en la etapa 2. Como resultado, la introducción de grupos protectores puede no completarse.

Si la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano se condensa o se seca eliminando el medio acuoso por calentamiento, se puede separar una ciclodextrina, lo que puede dar como resultado una reducción de la velocidad de inclusión.

En el método para producir un polirrotaxano de la presente invención, la etapa 2 se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una sal inorgánica y/o un disolvente orgánico acuoso. La separación de la ciclodextrina se suprime adicionalmente durante la reacción en la etapa 2 en presencia de una sal inorgánica y/o un disolvente orgánico acuoso. Por lo tanto, se consigue una producción industrialmente ventajosa de un polirrotaxano con una alta tasa de inclusión.

La sal inorgánica y/o el disolvente orgánico acuoso pueden añadirse durante la etapa 1 o la etapa 2. En la etapa 2, se lleva a cabo una reacción en el estado donde se encuentra la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano; el agente protector; una combinación del compuesto de triazina representado por la fórmula (2) y el compuesto que tiene al menos un grupo amino terciario o la sal de amonio cuaternario representada por la fórmula (4) preparada mezclando el compuesto de triazina representado por la fórmula (2) y teniendo el compuesto al menos un grupo amino terciario y la sal inorgánica y/o el disolvente orgánico acuoso se mezclan. La sal inorgánica y/o el disolvente orgánico acuoso se añaden preferiblemente durante la etapa 2 en términos de una producción más eficiente de un polirrotaxano con una elevada tasa de inclusión.

Ejemplos de la sal inorgánica incluyen sales de metales alcalinos de ácidos inorgánicos tales como sulfato de potasio, sulfato de sodio, nitrato de potasio, nitrato de sodio, cloruro de potasio, cloruro de sodio, hidrógenofosfato dipotásico e hidrógenofosfato sódico; sales de metales alcalinotérreos de ácidos inorgánicos tales como cloruro de calcio; sulfato de magnesio; sulfato de aluminio y cloruro de aluminio. Cada una de estas sales inorgánicas se puede usar sola, o dos o más de éstas se pueden usar en combinación.

Entre las sales inorgánicas se prefieren cloruro de potasio, cloruro de sodio, sulfato de potasio y sulfato sódico porque su eficacia suprime la separación de la ciclodextrina. Son más preferidos el cloruro de sodio y el sulfato sódico.

La cantidad de la sal inorgánica que se va a utilizar no está particularmente limitada y puede determinarse apropiadamente dependiendo de los tipos del agente protector, del compuesto de triazina representado por la fórmula (2) o de la sal de amonio cuaternario representada por la fórmula (4) y teniendo el compuesto al menos un grupo amino terciario. La concentración de la sal inorgánica en el total del medio acuoso entero y la sal inorgánica en la etapa 2 es preferiblemente 1 % en masa o más, y más preferiblemente 10 % en masa o más. Si la concentración de la sal inorgánica es inferior al 1 % en masa, no se puede evitar la separación de la ciclodextrina.

La concentración de la sal inorgánica preferiblemente no es superior a la concentración de saturación de la sal inorgánica a la temperatura de la etapa 2. El uso de la sal inorgánica en una cantidad tal que exceda su concentración de saturación a la temperatura de la etapa 2 no proporciona un efecto más fuerte, y por lo tanto no es económico.

El "medio acuoso entero" significa, cuando se usa un disolvente orgánico acuoso junto con una sal inorgánica, un medio acuoso que incluye el disolvente orgánico acuoso.

Ejemplos del disolvente orgánico acuoso preferiblemente presente en la etapa 2 incluyen, pero no están particularmente limitados a, disolventes orgánicos acuosos enumerados como el medio acuoso en la etapa 1. Cada uno de estos disolventes orgánicos acuosos puede usarse solo, o dos o más de estos pueden usarse en combinación.

Entre los disolventes orgánicos acuosos, se prefiere un disolvente orgánico acuoso que disuelve como máximo 10 g de la ciclodextrina en 100 g de la misma a 25 °C porque dicho disolvente suprime eficientemente la separación de la ciclodextrina. Se prefieren más dimetilacetamida, acetona, metil etil cetona y tetrahidrofurano.

La cantidad del disolvente orgánico acuoso que se va a utilizar no está particularmente limitada y puede determinarse apropiadamente en función de los tipos del agente protector, del compuesto de triazina representado por la fórmula (2) o de la sal de amonio cuaternario representada por la fórmula (4), y teniendo el compuesto al menos un grupo amino terciario. La concentración del disolvente orgánico acuoso el medio acuoso entero en la etapa 2 es preferiblemente del 5 % al 95 % en masa, más preferiblemente del 10 % al 90 % en masa, y aún más preferiblemente del 20 % al 80 % en masa. Si la concentración del disolvente orgánico acuoso en medio acuoso entero es inferior al 5 % en masa, es probable que se produzca la separación de la ciclodextrina. Por otro lado, el uso de un disolvente orgánico acuoso con una concentración de más del 95 % en masa no provoca un efecto más fuerte, y por lo tanto no es económico.

Dependiendo de la aplicación o del uso pretendido del polirrotaxano o del polirrotaxano reticulado resultante, puede producirse un polirrotaxano que tiene una tasa de inclusión de 6 a 60 % por el método para producir un polirrotaxano de la presente invención. Si la tasa de inclusión es inferior al 6 %, puede que no exista un efecto de polea. Por otro lado, si la tasa de inclusión es superior al 60 %, las moléculas de ciclodextrina, que son moléculas cíclicas, están densamente dispuestas, lo que puede conducir a una reducción de la movilidad. Para una movilidad apropiada de las moléculas de ciclodextrina, la tasa de inclusión es preferiblemente de 15 a 40 % y más preferiblemente de 20 a 40 %.

La "tasa de inclusión" utilizada en la presente memoria se refiere a un porcentaje de la cantidad de inclusión de moléculas de ciclodextrina que incluye el compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) basada en la cantidad máxima de inclusión de moléculas de ciclodextrina incluyendo el compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1). La tasa de inclusión es opcionalmente controlable cambiando la relación de mezcla entre el compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) y las moléculas de ciclodextrina o el tipo de medio acuoso. La cantidad máxima de inclusión se refiere al número de moléculas de ciclodextrina en el caso del estado muy empaquetado en el cual una molécula de ciclodextrina incluye dos unidades repetitivas del compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1).

La tasa de inclusión se puede medir mediante RMN de ^1H . Específicamente, se disuelve un polirrotaxano preparado introduciendo grupos protectores individualmente en cada extremo de un pseudopolirrotaxano en DMSO- d_6 y la solución resultante se mide utilizando un dispositivo de medición de RMN (por ej., VARIAN Mercury-400BB fabricado por Varian Technologies Japan Ltd.). Se puede calcular una tasa de inclusión comparando el valor integrado de un pico de ciclodextrina de 4 a 6 ppm y el valor integrado de un pico de ciclodextrina y el compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por el pico de fórmula (1) de 3 a 4 ppm.

- Efectos ventajosos de la invención

La presente invención puede proporcionar un método para producir un polirrotaxano que permita la producción industrialmente ventajosa de un polirrotaxano con una alta tasa de inclusión.

DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES

La presente invención se describe a continuación con más detalle basada en ejemplos que, sin embargo, no pretenden limitar el alcance de la presente invención. A continuación se describe un método para producir un compuesto que tiene grupos carboxilo introducidos individualmente en cada extremo de una cadena de PEG por oxidación de un PEG. El método se realizó de acuerdo con el método descrito en el documento WO 05/052026.

(Ejemplo de Producción 1)

En un matraz de 1 l, se disolvieron en 1 litro de agua 100 g de un PEG (peso molecular promedio en masa 35.000), 1 g de TEMPO (radical 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi) y 10 g de bromuro de sodio. A la solución se le añadieron 50 ml de una solución acuosa de hipoclorito sódico (concentración de cloro disponible 5 %). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió una cantidad de 50 ml de etanol para descomponer el exceso de hipoclorito sódico y se terminó la reacción.

Se aisló una capa orgánica repitiendo la extracción con 500 ml de cloruro de metileno tres veces usando un embudo de separación y el cloruro de metileno se separó por destilación usando un evaporador. La sustancia resultante se disolvió en 2 l de etanol caliente, y se dejó reposar la solución en un congelador (-4 °C) durante la noche, de modo que precipitó un compuesto que tenía grupos carboxilo individualmente en cada extremo de una cadena de PEG. El compuesto se recogió y se secó a presión reducida. De esta manera, se obtuvieron 100 g de un compuesto que tenía grupos carboxilo individualmente en cada extremo de una cadena de PEG.

(Ejemplo de Producción 2)

En un matraz de 1 l, se disolvieron en 1 litro de agua 100 g de un PEG de alto peso molecular (peso molecular promedio en masa 100.000), 1 g de TEMPO (radical 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi) y 10 g de bromuro de sodio. A

la solución se le añadieron 50 ml de una solución acuosa de hipoclorito sódico (concentración de cloro disponible 5 %). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió una cantidad de 50 ml de etanol para descomponer el exceso de hipoclorito sódico y se terminó la reacción.

- 5 Se aisló una capa orgánica repitiendo la extracción con 500 ml de cloruro de metileno tres veces usando un embudo de separación y el cloruro de metileno se separó por destilación usando un evaporador. La sustancia resultante se disolvió en 2 l de etanol caliente, y se dejó reposar la solución en un congelador (-4 °C) durante la noche, de modo que precipitó un compuesto que tenía grupos carboxilo individualmente en cada extremo de una cadena de PEG. El compuesto se recogió y se secó a presión reducida. De esta manera, se obtuvieron 100 g de un compuesto que tenía grupos carboxilo individualmente en cada extremo de una cadena de PEG.

(Ejemplo 1)

(1) Preparación de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano

- 15 En un matraz de 1 l equipado con un agitador, se disolvieron 20 g del compuesto que tenía grupos carboxilo individualmente en cada extremo de una cadena de PEG preparado por el método del Ejemplo de producción 1 y 80 g de α -ciclodextrina en 650 ml de agua calentando a 70 °C.

- 20 La solución se enfrió a 5 °C a una velocidad de enfriamiento de 0,4 °C/min mientras se agitaba con una cuchilla de agitación a una velocidad de rotación de 700 rpm y se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante 10 horas. De esta manera, se obtuvo una dispersión acuosa lechosa de pseudopolirrotaxano que tenía una fluidez favorable (concentración de sólidos del 13,3 % en masa).

- 25 La medición utilizando un analizador de tamaño de partícula de difracción láser mostró que las partículas de pseudopolirrotaxano en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano tenían un tamaño medio de partícula de 10 μ m.

(2) Protección de pseudopolirrotaxano

- 30 A 750 g de la dispersión acuosa preparada de pseudopolirrotaxano (concentración de sólidos 13,3 % en masa) se añadieron 5,1 g (20 veces el número de moles de los extremos del compuesto que tenía grupos carboxilo individualmente en cada extremo de una cadena de PEG) de hidrocloreto de adamantanamina como agente protector, 4,8 g (20 veces el número de moles de los extremos del compuesto que tiene grupos carboxilo individualmente en cada extremo de una cadena de PEG) de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina y 3,5 g (1,27 veces los moles de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina) de N-metilmorfolina mientras se agita a una velocidad de rotación de 700 rpm usando una cuchilla de agitación. La solución se calentó a 60 °C y se hizo reaccionar durante 4 horas a la misma temperatura. La mezcla preparada se centrifugó para eliminar un sobrenadante para preparar un polirrotaxano en forma de torta que contenía líquido. Al polirrotaxano se añadieron 300 g de agua. Se calentaron a 70 °C mientras se agitaba y se agitaron durante 60 min a la misma temperatura. La mezcla se centrifugó de nuevo para eliminar el sobrenadante. Se realizaron otras dos operaciones de lavado más de este tipo para dar un polirrotaxano purificado en forma de torta que contiene líquido. El polirrotaxano se liofilizó (se secó a -10 a 20 °C durante 48 horas). De esta manera, se obtuvieron 36 g de un polirrotaxano.

(Ejemplo 2)

- 45 Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, excepto que en la etapa de "(2) Protección del pseudopolirrotaxano", la cantidad de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina fue 2,4 g (10 veces el número de moles de los extremos del compuesto que tiene grupos carboxilo individualmente en cada extremo de una cadena de PEG). De esta manera, se obtuvieron 18 g de un polirrotaxano.

(Ejemplo 3)

- 55 Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, con la excepción de que en la etapa de "(2) Protección del pseudopolirrotaxano", la cantidad de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina se cambió a 0,17 g (0,7 veces el número de moles de los extremos del compuesto que tiene grupos carboxilo individualmente en cada extremo de una cadena de PEG), y la cantidad de N-metilmorfolina se cambió a 0,25 g (2,55 veces los moles de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina). De esta manera, se obtuvieron 16 g de un polirrotaxano.

(Ejemplo 4)

- 60 Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, excepto que, en la etapa de "(2) Protección del pseudopolirrotaxano", la cantidad de N-metilmorfolina se cambió a 5,5 g (dos veces los moles de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina). De esta manera, se obtuvieron 20 g de un polirrotaxano.

(Ejemplo 5)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, excepto que, en la etapa de "(2) Protección del pseudopolirrotaxano", la cantidad de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina se cambió a 14,4 g (60 veces el número de moles de los extremos del compuesto que tiene grupos carboxilo individualmente en cada extremo de una cadena de PEG), y la cantidad de N-metilmorfolina se cambió a 12,6 g (1,5 veces los moles de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina). De esta manera, se obtuvieron 42 g de un polirrotaxano.

(Ejemplo 6)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, excepto que en la etapa de "(2) Protección del pseudopolirrotaxano", la cantidad de hidrocloruro de adamantamina se cambió a 10,2 g (40 veces el número de moles de los extremos del compuesto que tiene grupos carboxilo en cada extremo de una cadena de PEG), se cambió la cantidad de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina a 9,6 g (40 veces el número de moles de los extremos del compuesto que tiene grupos carboxilo individualmente en cada extremo de una cadena de PEG), la cantidad de N-metilmorfolina se cambió a 7,0 g (1,27 veces los moles de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina) y la temperatura de reacción se cambió a 80 °C. De esta manera, se obtuvieron 42 g de un polirrotaxano.

(Ejemplo 7)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 6, excepto que, en la etapa de "(2) Protección del pseudopolirrotaxano", se añadieron adicionalmente 245 g (24,0 % en masa de la cantidad de ingredientes totales cargados en las etapas de "(1) Preparación de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano" y "(2) Protección de pseudopolirrotaxano") de cloruro de sodio y después se realizó una reacción. De esta manera, se obtuvieron 58 g de un polirrotaxano.

(Ejemplo 8)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, excepto que, en la etapa de "(2) Protección del pseudopolirrotaxano", se añadieron adicionalmente 100 g (11,6 % en masa de la cantidad de ingredientes totales cargados en las etapas de "(1) Preparación de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano" y "(2) Protección de pseudopolirrotaxano") de sulfato de sodio y después se realizó una reacción. De esta manera, se obtuvieron 52 g de un polirrotaxano.

(Ejemplo 9)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, excepto que, en la etapa de "(1) Preparación de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano", la dispersión acuosa preparada de pseudopolirrotaxano se centrifugó para eliminar un sobrenadante, se añadió agua al pseudopolirrotaxano preparado en la forma de la torta que contiene líquido de manera que la concentración (concentración de sólidos) del pseudopolirrotaxano en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano se controló hasta el 30 % en masa y la solución se mezcló por agitación para preparar 330 g de una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano que tenía una concentración de sólidos del 30 % en masa y en la etapa de "(2) Protección del pseudopolirrotaxano", se utilizaron 330 g de la dispersión acuosa preparada de pseudopolirrotaxano (concentración de sólidos del 30 % en masa) en lugar de 750 g de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano (concentración de sólidos del 13,3 % en masa). De esta manera, se obtuvieron 41 g de un polirrotaxano.

El tamaño medio de partícula en volumen de las partículas de pseudopolirrotaxano en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano fue de 11 µm.

(Ejemplo 10)

Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, excepto que, en la etapa de "(1) Preparación de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano", se centrifugó la dispersión acuosa preparada de pseudopolirrotaxano para eliminar un sobrenadante, se añadieron agua y acetona al pseudopolirrotaxano preparado en forma de torta que contiene líquido, de modo que la concentración de pseudopolirrotaxano (concentración de sólidos) en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano se controló hasta el 25 % en masa y la relación de masa entre la acetona y el agua se fijó en 1:1 y la solución se mezcló por agitación para preparar 400 g de una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano que tenía una concentración de sólidos del 25 % en masa y en la etapa de "(2) Protección del pseudopolirrotaxano", se utilizaron 400 g de la dispersión acuosa preparada de pseudopolirrotaxano (concentración de sólidos del 25 % en masa) en lugar de 750 g de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano (concentración de sólidos del 13,3 % en masa). De esta manera, se obtuvieron 48 g de un polirrotaxano.

El tamaño medio de partícula en volumen de las partículas de pseudopolirrotaxano en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano fue de 11 µm.

(Ejemplo 11)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 10, excepto que en la etapa de "(2) Protección del pseudopolirrotaxano", la cantidad de hidrocloreto de adamantanamina se cambió a 0,31 g (1,2 veces el número de moles de los extremos del compuesto que tiene grupos carboxilo individualmente en cada extremo de una cadena de PEG) y la cantidad de N-metilmorfolina se cambió a 2,8 g (cantidad equivalente a 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina). De esta manera, se obtuvieron 40 g de un polirrotaxano.

(Ejemplo 12)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 10, excepto que en la etapa de "(1) Preparación de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano" se añadieron agua y dimetilacetamida en lugar de agua y acetona al pseudopolirrotaxano preparado en forma de torta que contiene líquido. De esta manera, se obtuvieron 48 g de un polirrotaxano.

El tamaño medio de partícula en volumen de las partículas de pseudopolirrotaxano en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano fue de 11 µm.

(Ejemplo 13)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 6, excepto que, en la etapa de "(1) Preparación de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano", se usó el compuesto que tiene grupos carboxilo individualmente en cada extremo de una cadena de PEG preparada por el método del Ejemplo de producción 2 en lugar del compuesto que tiene grupos carboxilo individualmente en cada extremo de una cadena de PEG preparada por el método del Ejemplo de producción 1 y en la etapa de "(2) Protección del pseudopolirrotaxano", la cantidad de hidrocloreto de adamantanamina se cambió a 3,5 g (40 veces el número de moles de los extremos del compuesto que tiene grupos carboxilo individualmente en cada extremo de una cadena de PEG), la cantidad de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina se cambió a 3,5 g (40 veces el número de moles de los extremos del compuesto que tiene grupos carboxilo individualmente en cada extremo de una cadena de PEG), y la cantidad de N-metilmorfolina se cambió a 2,5 g (1,25 veces los moles de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina). De esta manera, se obtuvieron 42 g de un polirrotaxano.

El tamaño medio de partícula en volumen de las partículas de pseudopolirrotaxano en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano fue de 12 µm.

(Ejemplo 14)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 10, excepto que, en la etapa de "(2) Protección del pseudopolirrotaxano", se añadieron 5,1 g (30 veces el número de moles de los extremos del compuesto que tiene grupos carboxilo individualmente en cada extremo de una cadena de PEG) de 1-hidroxiadamantano en lugar del hidrocloreto de adamantanamina como agente protector. De esta manera, se obtuvieron 26 g de un polirrotaxano.

(Ejemplo 15)**(1) Preparación de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano**

Se obtuvo una dispersión acuosa lechosa de pseudopolirrotaxano con una fluidez favorable (concentración de sólidos del 13,3 % en masa) de la misma manera que en el Ejemplo 1.

La medición utilizando un analizador del tamaño de partícula de difracción láser mostró que las partículas en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano tenían un tamaño medio de partícula de 10 µm.

(2) Protección del pseudopolirrotaxano

A 750 g de la dispersión acuosa preparada de pseudopolirrotaxano (concentración de sólidos 13,3 % en masa) se añadieron 5,1 g (20 veces el número de moles de los extremos del compuesto que tiene grupos carboxilo individualmente en cada extremo de una cadena de PEG) de hidrocloreto de adamantanamina como agente protector y 7,6 g (20 veces el número de moles de los extremos del compuesto que tiene grupos carboxilo individualmente en cada extremo de una cadena de PEG) de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-4-metilmorfolinio preparado preliminarmente mezclando y haciendo reaccionar 4,8 g de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina y 2,8 g de N-metilmorfolina mientras se agitaba a una velocidad de rotación de 700 rpm usando una cuchilla de agitación. La solución se calentó a 60 °C y se hizo reaccionar durante 4 horas a la misma temperatura. La mezcla preparada se centrifugó para eliminar un sobrenadante para preparar un polirrotaxano en forma de torta que contiene líquido. Al polirrotaxano se añadieron 300 g de agua. Se calentaron a 70 °C mientras se agitaba y se agitaron durante 60 min a la misma temperatura. La mezcla se centrifugó de nuevo para eliminar el sobrenadante. Se realizaron otras dos operaciones más de lavado de este tipo para dar un polirrotaxano purificado en forma de torta que contiene líquido. El polirrotaxano se liofilizó (se secó a -10 a 20 °C durante 48 horas). De esta manera, se

obtuvieron 14 g de un polirrotaxano.

(Ejemplo 16)

5 Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 15, excepto que en la etapa de "(2) Protección del pseudopolirrotaxano", la cantidad de hidrocloreto de adamantanamina se cambió a 10,2 g (40 veces el número de moles de los extremos del compuesto que tiene grupos carboxilo individualmente en cada extremo de una cadena de PEG), la cantidad de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-4-metilmorfolinio se cambió a 15,2 g (40 veces el número de moles de los extremos del compuesto que tiene grupos carboxilo individualmente en cada extremo de una cadena de PEG). De esta manera, se obtuvieron 18 g de un polirrotaxano.

(Ejemplo 17)

15 Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 16, excepto que, en la etapa de "(2) Protección del pseudopolirrotaxano", la cantidad de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-4-metilmorfolinio a 0,27 g (0,7 veces el número de moles de los extremos del compuesto que tiene grupos carboxilo individualmente en cada extremo de una cadena de PEG). De esta manera, se obtuvieron 15 g de un polirrotaxano.

(Ejemplo 18)

20 Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 15, excepto que, en la etapa de "(2) Protección del pseudopolirrotaxano", se añadieron adicionalmente 0,7 g (0,25 veces los moles de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-4-metilmorfolinio) de N-metilmorfolina. De esta manera, se obtuvieron 39 g de un polirrotaxano.

(Ejemplo 19)

25 Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 16, excepto que, en la etapa de "(2) Protección del pseudopolirrotaxano", se añadieron adicionalmente 1,4 g (0,25 veces los moles de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-4-metilmorfolinio) de N-metilmorfolina. De esta manera, se obtuvieron 50 g de un polirrotaxano.

(Ejemplo 20)

30 Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 18, excepto que, en la etapa de "(2) Protección del pseudopolirrotaxano", la cantidad de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-4-metilmorfolinio se cambió a 3,8 g (10 veces el número de moles de los extremos del compuesto que tiene grupos carboxilo individualmente en cada extremo de una cadena de PEG) y la cantidad de N-metilmorfolina añadida adicionalmente se cambió a 0,35 g (0,25 veces los moles de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-4-metilmorfolinio). De esta manera, se obtuvieron 20 g de un polirrotaxano.

(Ejemplo 21)

40 Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 16, excepto que, en la etapa de "(2) Protección del pseudopolirrotaxano", se añadieron adicionalmente 2,8 g (0,5 veces los moles de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-4-metilmorfolinio) de N-metilmorfolina. De esta manera, se obtuvieron 42 g de un polirrotaxano.

(Ejemplo 22)

45 Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 18, excepto que, en la etapa de "(2) Protección del pseudopolirrotaxano", la cantidad de N-metilmorfolina añadida adicionalmente se cambió a 2,8 g (cantidad equivalente a la de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-4-metilmorfolinio). De esta manera, se obtuvieron 20 g de un polirrotaxano.

(Ejemplo 23)

50 Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 19, excepto que, en la etapa de "(1) Preparación de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano", se añadieron adicionalmente 245 g de cloruro de sodio (24,6 % en masa de la cantidad total de ingredientes cargados en "(1) Preparación de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano") y en la etapa de "(2) Protección del pseudopolirrotaxano", la temperatura de reacción se cambió a 80 °C. De esta manera, se obtuvieron 58 g de un polirrotaxano.

60 El tamaño medio de partícula en volumen de las partículas de pseudopolirrotaxano en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano fue de 10 µm.

(Ejemplo 24)

65 Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 18, excepto que, en la etapa de "(1) Preparación de la

dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano”, se añadieron adicionalmente 100 g de sulfato de sodio (11,8 % en masa de la cantidad total de ingredientes cargados en “(1) Preparación de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano”). De esta manera, se obtuvieron 52 g de un polirrotaxano.

- 5 El tamaño medio de partícula en volumen de las partículas de pseudopolirrotaxano en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano fue de 10 µm.

(Ejemplo 25)

- 10 Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 18, excepto que, en la etapa de “(1) Preparación de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano”, la dispersión acuosa preparada de pseudopolirrotaxano se centrifugó para eliminar el sobrenadante, se añadió agua al pseudopolirrotaxano preparado en la forma de la torta que contiene líquido, de modo que la concentración (concentración de sólidos) del pseudopolirrotaxano en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano se controló hasta el 30 % en masa y la solución se mezcló por agitación para preparar 330 g de una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano que tiene un concentración de sólidos del 30 % en masa y en la etapa de “(2) Protección del pseudopolirrotaxano”, se utilizaron 330 g de la dispersión acuosa preparada de pseudopolirrotaxano (concentración de sólidos del 30 % en masa) en lugar de 750 g de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano (concentración de sólidos del 13,3 % en masa). De esta manera, se obtuvieron 41 g de un polirrotaxano.

- 20 El tamaño medio de partícula en volumen de las partículas de pseudopolirrotaxano en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano fue de 11 µm.

(Ejemplo 26)

- 25 Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 18, excepto que, en la etapa de “(1) Preparación de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano”, la dispersión acuosa preparada de pseudopolirrotaxano se centrifugó para eliminar el sobrenadante, se añadieron agua y acetona al pseudopolirrotaxano preparado en forma de una torta que contiene líquido, de modo que la concentración (concentración de sólidos) de un pseudopolirrotaxano en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano se controló hasta un 25 % en masa y la relación de masa entre la acetona y el agua se ajustó a 1:1 y la solución se mezcló por agitación para preparar 400 g de una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano que tiene una concentración de sólidos del 25 % en masa y en la etapa de “(2) Protección del pseudopolirrotaxano”, se utilizaron 400 g de la dispersión acuosa preparada de pseudopolirrotaxano (concentración de sólidos del 25 % en masa) en lugar de 750 g de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano (concentración de sólidos 13,3 % en masa). De esta manera, se obtuvieron 46 g de un polirrotaxano.

(Ejemplo 27)

- 40 Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 18, excepto que, en la etapa de “(2) Protección del pseudopolirrotaxano”, la cantidad de hidrocioruro de adamantamina se cambió a 0,31 g (1,2 veces el número de moles de los extremos del compuesto que tiene grupos carboxilo individualmente en cada extremo de una cadena de PEG). De esta manera, se obtuvieron 38 g de un polirrotaxano.

(Ejemplo 28)

- 45 Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 26, excepto que en la etapa de “(1) Preparación de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano”, se añadieron agua y dimetilacetamida en lugar de agua y acetona al pseudopolirrotaxano preparado en forma de torta que contiene líquido. De esta manera, se obtuvieron 46 g de un polirrotaxano.

- 50 El tamaño medio de partícula en volumen de las partículas de pseudopolirrotaxano en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano fue de 11 µm.

(Ejemplo 29)

- 55 Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 19, excepto que, en la etapa de “(1) Preparación de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano”, se usó el compuesto que tiene grupos carboxilo individualmente en cada extremo de una cadena de PEG preparado por el método del Ejemplo de producción 2 en lugar del compuesto que tiene grupos carboxilo individualmente en cada extremo de una cadena de PEG preparada por el método del Ejemplo de producción 1 y en la etapa de “(2) Protección del pseudopolirrotaxano”, la cantidad de hidrocioruro de adamantamina se cambió a 3,5 g (40 veces el número de moles de los extremos del compuesto que tiene grupos carboxilo individualmente en cada extremo de una cadena de PEG), la cantidad de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-4-metilmorfolinio se cambió a 5,5 g (40 veces el número de moles de los extremos del compuesto que tiene grupos carboxilo individualmente en cada extremo de una cadena de PEG) y se cambió la cantidad de N-metilmorfolina añadida adicionalmente a 0,5 g (0,25 veces los moles de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-4-metilmorfolinio). De esta manera, se obtuvieron 42 g de un polirrotaxano.

El tamaño medio de partícula en volumen de las partículas de pseudopolirrotaxano en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano fue de 12 µm.

(Ejemplo 30)

5 Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 19, excepto que, en la etapa de "(2) Protección del pseudopolirrotaxano", se usaron 5,1 g (30 veces el número de moles de los extremos del compuesto que tiene grupos carboxilo individualmente en cada extremo de una cadena PEG) de 1-hidroxiadamantano en lugar de hidrocloreuro de adamantamina como agente protector. De esta manera, se obtuvieron 26 g de un polirrotaxano.

(Ejemplo 31)

10 Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, con la excepción de que en la etapa de "(2) Protección del pseudopolirrotaxano", se añadieron 3,95 g (1,27 veces los moles de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina) de 1,4-dimetilpiperazina en lugar de N-metilmorfolina como una amina terciaria. De esta manera, se obtuvieron 24 g de un polirrotaxano.

(Ejemplo 32)

15 Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 18, excepto que, en la etapa de "(2) Protección del pseudopolirrotaxano", se añadieron 0,79 g (0,25 veces los moles de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-4-metilmorfolinio) de 1,4-dimetilpiperazina en lugar de N-metilmorfolina como una amina terciaria. De esta manera, se obtuvieron 30 g de un polirrotaxano.

(Ejemplo 33)

20 Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 18, excepto que en la etapa de "(2) Protección del pseudopolirrotaxano", se añadieron 0,89 g (0,25 veces los moles de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-4-metilmorfolinio) de N,N-diisopropiletilamina en lugar de N-metilmorfolina como una amina terciaria. De esta manera, se obtuvieron 31 g de un polirrotaxano.

(Ejemplo 34)

25 Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, excepto que, en la etapa de "(2) Protección del pseudopolirrotaxano", la cantidad de N-metilmorfolina se cambió a 2,8 g (cantidad equivalente a la de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina) y se añadieron adicionalmente 0,79 g (0,22 veces los moles de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina) de 1,4-dimetilpiperazina. De esta manera, se obtuvieron 24 g de un polirrotaxano.

(Ejemplo comparativo 1)

30 La protección de un pseudopolirrotaxano se realizó como en el Ejemplo 1, excepto que, en la etapa de "(2) Protección del pseudopolirrotaxano", se usaron 4,8 g de un reactivo BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio) y 3,5 g de diisopropiletilamina en lugar de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina y N-metilmorfolina. Sin embargo, no se produjo una reacción de protección, por lo que no se obtuvo polirrotaxano.

(Ejemplo comparativo 2)

35 Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, excepto que en la etapa de "(1) Preparación de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano", la dispersión acuosa preparada de pseudopolirrotaxano se liofilizó (se secó a -10 a 20 °C durante 48 horas) para dar un pseudopolirrotaxano aglomerado, se molió el pseudopolirrotaxano aglomerado para dar 100 g de un pseudopolirrotaxano en forma de polvo, se añadieron 650 ml de dimetilformamida al pseudopolirrotaxano y la solución se mezcló por agitación para dar una dispersión acuosa y en la etapa de "(2) Protección del pseudopolirrotaxano", se usaron 4,8 g de un reactivo BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio) y 3,5 g de diisopropiletilamina en lugar de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina y N-metilmorfolina. De esta manera, se obtuvieron 56 g de un polirrotaxano.

(Ejemplo comparativo 3)

40 La protección de un pseudopolirrotaxano se realizó como en el Ejemplo 1, excepto que, en la etapa de "(2) Protección del pseudopolirrotaxano", no se usó N-metilmorfolina. Sin embargo, no se produjo una reacción de protección, por lo que no se obtuvo polirrotaxano.

(Ejemplo comparativo 4)

45 La protección de un pseudopolirrotaxano se realizó como en el Ejemplo 1, excepto que, en la etapa de "(2) Protección del pseudopolirrotaxano", no se usó 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina. Sin embargo, no se produjo una

reacción de protección, por lo que no se obtuvo polirrotaxano.

<Evaluación>

- 5 Los polirrotaxanos obtenidos en los ejemplos y en los ejemplos comparativos se midieron para una tasa de inclusión de mediante RMN de ¹H usando un dispositivo de medición de RMN (VARIAN Mercury-400BB producido por Varian Technologies Japan Ltd.). La Tabla 1 muestra los resultados.

[Tabla 1]

	Ejemplo															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
Tasa de inclusión (%)	32	32	32	32	33	32	36	35	32	36	35	36	30	31	31	
	Ejemplo															
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
Tasa de inclusión (%)	32	32	32	33	32	32	32	36	35	32	36	35	36	30	31	
	Ejemplo				Ejemplo comparativo											
	31	32	33	34	1	2	3	4								
Tasa de inclusión (%)	30	31	30	32	-	19	-	-								

10 **Aplicabilidad industrial**

La presente invención puede proporcionar un método para producir un polirrotaxano que permita la producción industrialmente ventajosa de un polirrotaxano con una alta tasa de inclusión.

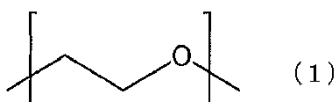
REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un polirrotaxano que incluye una ciclodextrina; un compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la siguiente fórmula (1) y que penetra a través de una cavidad de la ciclodextrina quedando ensartada y, por tanto, incluida en la ciclodextrina y grupos protectores colocados individualmente en cada extremo de una molécula del compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) para evitar que la ciclodextrina se separe, comprendiendo el método:

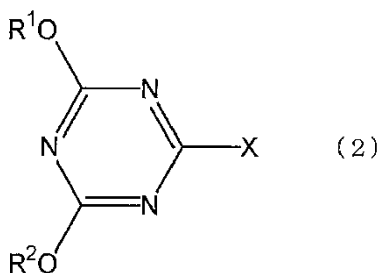
una etapa 1 de mezclar el compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) y la ciclodextrina en un medio acuoso para preparar una dispersión acuosa de partículas de pseudopolirrotaxano en la cual el compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) está incluido en una cavidad de una molécula de ciclodextrina quedando ensartada y

una etapa 2 de mezclar un compuesto de triazina representado por la siguiente fórmula (2), un compuesto que tiene al menos un grupo amino terciario, la dispersión acuosa de partículas de pseudopolirrotaxano preparada en la etapa 1 y un agente protector para introducir grupos protectores individualmente en cada extremo de una molécula del compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) en las partículas de pseudopolirrotaxano,

[Comp. 1]



[Comp. 2]



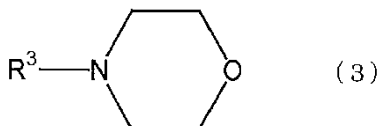
en donde en la fórmula (2), R¹ y R² son cada uno independientemente un grupo alquilo C1-C4 o un grupo arilo C6-C8 y X representa un átomo de halógeno.

2. El método para producir un polirrotaxano de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de triazina representado por la fórmula (2) es 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina.

3. El método para producir un polirrotaxano de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que el compuesto de triazina representado por la fórmula (2) se utiliza en una cantidad de 0,7 a 50 veces el número de moles de grupos terminales del compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1).

4. El método para producir un polirrotaxano de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que el compuesto que tiene al menos un grupo amino terciario es un compuesto de morfolina representado por la siguiente fórmula (3):

[Comp. 3]



en donde, en la fórmula (3), R³ representa un grupo alquilo C1-C4.

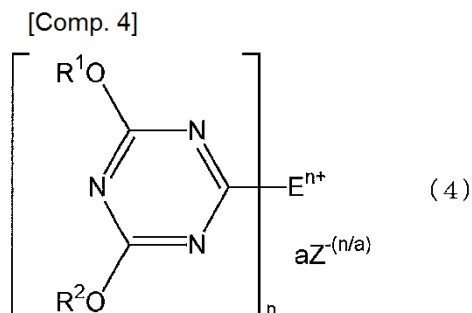
5. El método para producir un polirrotaxano de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el compuesto de morfolina representado por la fórmula (3) es N-metilmorfolina.

6. El método para producir un polirrotaxano de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5, en donde el compuesto que tiene al menos un grupo amino terciario se usa en una cantidad de 0,1 a 3 moles por

mol del compuesto de triazina representado por la fórmula (2).

7. El método para producir un polirrotaxano de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 o 6,

- 5 en el que la etapa 2 incluye una etapa 2-1 de preparar una sal de amonio cuaternario representada por la siguiente fórmula (4) mezclando y haciendo reaccionar el compuesto de triazina representado por la fórmula (2) y el compuesto que tiene al menos un grupo amino terciario, y una etapa 2-2 de mezclar la sal de amonio cuaternario representada por la fórmula (4), la dispersión acuosa de partículas de pseudopolirrotaxano preparada en la etapa 1 y el agente protector,



10

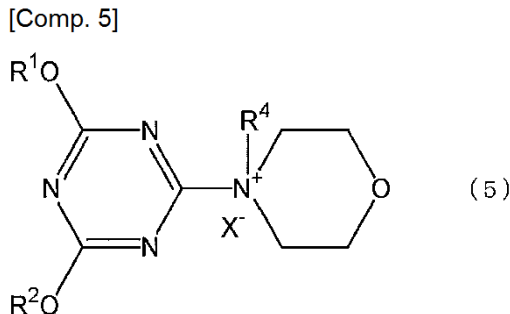
en donde, en la fórmula (4), E es un grupo orgánico que contiene uno o dos grupos amino terciarios y un grupo orgánico monovalente o divalente unido a un anillo de triazina a través de un átomo de nitrógeno del uno o los dos grupos amino terciarios; n es 1 cuando E contiene un grupo amino terciario o es 2 cuando E contiene dos grupos amino terciarios; R¹ y R² cada uno independientemente representa un grupo alquilo C1-C4 o un grupo arilo C6-C8; a

15 es 1 o 2 e y es 1 cuando n es 1 y Z^{-(n/a)} representa un contra-anión que tiene una valencia de (n/a).

15

8. El método para producir un polirrotaxano de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la sal de amonio cuaternario representada por la fórmula (4) es una sal de amonio cuaternario representada por la siguiente fórmula (5):

20



25

en donde, en la fórmula (5), R¹ y R² son cada uno independientemente un grupo alquilo C1-C4 o un grupo arilo C6-C8, R⁴ es un grupo alquilo C1-C4 y X representa un átomo de halógeno.

9. El método para producir un polirrotaxano de acuerdo con las reivindicaciones 7 u 8,

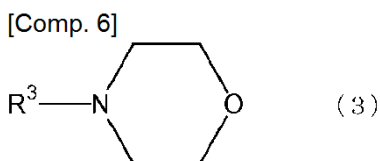
en el que la sal de amonio cuaternario representada por la fórmula (4) se utiliza en una cantidad de 0,7 a 50 veces el número de moles de grupos terminales del compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1).

30

10. El método para producir un polirrotaxano de acuerdo con las reivindicaciones 7, 8, o 9,

en el que, en la etapa 2-2, se añade adicionalmente el compuesto de morfolina representado por la siguiente fórmula (3)

35



en la que R³ representa un grupo alquilo C1-C4.

40

11. El método para producir un polirrotaxano de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, en el que el compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) a utilizar en la

ES 2 642 108 T3

etapa 1 tiene un peso molecular promedio en masa de 1.000 a 500.000, en donde el peso molecular promedio en masa es un valor equivalente al polietilenglicol medido por cromatografía de permeación en gel .

5 12. El método para producir un polirrotaxano de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o 11, en el que tanto los grupos terminales del compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) a utilizar en la etapa 1 son los mismos y son grupos hidroxilo, grupos carboxilo o grupos amino.

10 13. El método para producir un polirrotaxano de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12, en el que una proporción en masa entre el compuesto que tiene una unidad estructural repetitiva representada por la fórmula (1) y la ciclodextrina a utilizar en la etapa 1 es de 1:2 a 1:5.

15 14. El método para producir un polirrotaxano de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13, en el que el medio acuoso a utilizar en la etapa 1 es agua o una mezcla de disolventes de un disolvente orgánico acuoso y agua.

20 15. El método para producir un polirrotaxano de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14, en el que la etapa 2 se lleva a cabo en presencia de una sal inorgánica.

16. El método para producir un polirrotaxano de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15, en el que la etapa 2 se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico acuoso.