



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 267 129**

51 Int. Cl.:
C07D 487/22 (2006.01)
C07D 207/32 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **97903180 .4**
86 Fecha de presentación : **25.02.1997**
87 Número de publicación de la solicitud: **0885228**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **23.12.1998**

54 Título: **Compuestos tripirrano meso-sustituídos, composiciones, y métodos para su preparación y utilización.**

30 Prioridad: **07.03.1996 US 612215**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2007

73 Titular/es: **The University of British Columbia
University-Industry Liaison Office
nº 103-6190 Agronomy Road
Vancouver, British Columbia V6T 1Z3, CA**

72 Inventor/es: **Bruckner, Christian;
Boyle, Ross, W. y
Dolphin, David**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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

Compuestos tripirrano meso-sustituídos, composiciones, y métodos para su preparación y utilización.

5 Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere a ciertos compuestos tripirrano meso-sustituídos, a composiciones que los contienen, a su preparación, y su uso como intermediarios clave en la síntesis de compuestos porfirina 5,10-disustituídos u otros macrociclos polipirrólicos 5,10-disustituídos. En particular, la invención se refiere al uso de una síntesis en una etapa de tripirranos meso-sustituídos, que ofrece ventajas considerables con respecto a la producción industrial a gran escala de porfirinas meso-sustituídas y otros macrociclos polipirrólicos. Muchas de la porfirinas meso-sustituídas y macrociclos polipirrólicos preparados de esta manera son útiles como:

- 15 - fotosensibilizadores para terapia fotodinámica;
- quelantes para radionúclidos;
- 20 - agentes de contraste de MRI (es decir, quelantes para metales paramagnéticos);
- otros usos biomédicos; y
- usos técnicos para tintes absorbentes de infrarrojos, tales como formación de imágenes, registro e impresión de
- 25 datos.

Descripción de la técnica relacionada

30 Los compuestos tripirrano sustituido con β -alquilo se han reconocido como bloques de construcción importantes para sintetizar una amplia diversidad de sistemas macrocíclicos polipirrólicos. Por ejemplo, en 1972, Broadhurst *et al.* condensaron un bis(pirrolilmetil)pirrol diácido con un componente de dos anillos similar, específicamente, un β -alquilo dipirrin dialdehído, para formar un macrociclo de 22 electrones π que contiene cinco anillos pirrólicos, que se llamó “safirina.” Broadhurst *et al.*, “The Synthesis of 22 π -Electron Macrocycles. Sapphyrins and Related Compounds”, *J. C. S. Perkin I*, 2111-16 en 2112 (1972). Otros especialistas hicieron contribuciones adicionales en la misma línea, de

35 la siguiente manera:

40 (Tabla pasa a página siguiente)

45

50

55

60

65

Año del Informe	Descripción	Fuente
1983	Condensaron un β -alquil tripirrano dialdehído con un dipirrilmetano para producir una pentaafirina.	Rexhausen <i>et al.</i> , "Synthesis of a New 22- π -Electron Macrocyclic Pentaphyrin", <u>J. Chem.Soc. Chem. Commun.</u> , 275.
1983	Acoplaron un biperroldicarboxaldehído con un β -alquil tripirrano diácido para sintetizar decametilsafirina.	Bauer <i>et al.</i> , "Sapphyrins: Novel Aromatic Pentapyrrolic Macrocycles", <u>J. Am. Chem. Soc.</u> , 105, 6429-36 en 6431.
1987	Usaron una condensación de o-fenilendiamina o 1,4-diaminobutano con un β -alquilo diformiltripirrano catalizada con ácido 1:1 base de Schiff para formar un macrociclo que tiene puentes de metileno saturados para unir las subunidades de pirrol.	Sessier <i>et al.</i> , "Synthesis and Crystal Structure of a Novel Tripyrrane-Containing Porphyrinogen-like Macrocycle", <u>J. Org. Chem.</u> , 52, 4394-97 en 4395

1990 y 1992	Condensaron un α -dicarboxialdehído, β -alquil tripirrano con o-fenilendiamina para formar una porfirina expandida conocida como una "texafirina".	Sessier <i>et al.</i> , Patentes de Estados Unidos N°. 4.935.498 y 5.162.509 (Véase Figura 26).
1992	Condensaron un ácido β -alquil tripirrano dicarboxílico con un diformil bipirrol en condiciones ácidas en presencia de oxígeno para dar una deca-alquilsafirina.	Sessier <i>et al.</i> , "Sapphyrins and Heterosapphyrins", <u>Tetrahedron</u> , 48:44, 9661-72 en 9663.
1992	Realizaron una condensación catalizada con ácido 1:1 de 1,8-diaminoantraceno y un β -alquilo diformil tripirrano para formar una porfirina expandida.	Sessier <i>et al.</i> , "A Nonaromatic Expanded Porphyrin Derived from Anthracene - A Macrocycle Which Unexpectedly Binds Anions", <u>Angew. Chem. Int. Ed. Engl.</u> , 31:4, 452-55 en 453
1992 y 1994	Condensaron 4,4'-dietil-5,5'-diformil-3,3'-dimetil-2,2'-bipirrol y 2,5-bis(5-carboxi-3-etil-4-metilpirrol-2-ilmetil)-3,4-dietilpirrol para producir 3,8,12,13,17,22-hexaetil-2,7,18,23-tetrametilsafirina	Sessier <i>et al.</i> , Patentes de Estados Unidos N°. 5.302.714 (Figuras 1C y 5D) y 5.159.065.

- 1993 Hicieron reaccionar un β -alquil tripirrano dialdehído con el tripirrano α,α' no sustituido correspondiente para producir, después de oxidación con yodo y p-benzoquinona, una β -peralquil-hexafirina. Charriere *et al.*, "The Chemistry of Polyphyrins 2, Synthesis of Hexaphyrins y their Metal Complexes", Heterocycles, 36:7, 1561-75 en 1562
- 1994 Condensaron piridina-2,6-dicarbaldehído con un ácido β -alquil tripirrano dicarboxílico, seguido de oxidación para formar un macrociclo 18- π denominado, "piriporfina." Berlin *et al.*, "New Porphyrinoid Macrocycles Containing Pyridine", Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 33:2, 219-20 en 219
- 1994 Descarboxilaron un ácido β -alquil tripirrano dicarboxílico, lo condensaron con isoftalaldehído, y oxidaron el producto in situ con p-cloranilo para dar un macrociclo que contiene benceno denominado "benciporfina." Berlin *et al.*, "Benziporphyrin, a Benzene-acid Containing, Nonaromatic Porphyrin Analogue", Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 33:12,1246-47 en 1246
- 1994 Realizaron una condensación de base de Schiff entre un β -alquil diformiltripirrano y una 1,2-diamina aromática, tal como un derivado o-fenilendiamina, para formar una porfirina expandida llamada "texafirina." Sessler *et al.*, "Texaphyrins Synthesis and Applications", Ace. Chem. Res., 27,43-50 en 46

Sin embargo, las síntesis de los β -alquil tripirranos como materiales de partida son generalmente largas e implican varias etapas de reacción. Específicamente, cuando se describen las síntesis de β -alquil tripirranos, típicamente implican: (1) la reacción de un α' -éster- β -tetraalquil dipirrometano sin α y un α -éster, α' -carboxaldehído- β -dialquilpirrol y la reducción posterior del resto dipirrometano formado en primer lugar (por ejemplo, véase Bauer *et al.* en 6431 y 6435) o (2) la reacción de un α -acetoximetil- α' -éster- β -dialquilpirrol con un β -dialquilpirrol sin α, α' , la retirada posterior de los ésteres, y la diformilación, si fuera necesario (por ejemplo, véase Sessler *et al.*, *J. Org. Chem.*, **52** en 4395; Patentes de Estados Unidos N°. 4.935.498, 5.162.509, 5.159.065 y 5.302.714; Sessler *et al.* *Tetrahedron*, **48**:44 en 9661-63; Charriere *et al.*, *Heterocycles*, **36**: 7 en 1567; y Sessler *et al.*, *Ace. Chem. Res.*, **27** en 45). Los propios materiales pirrólicos de partida deben sintetizarse también a partir de compuestos sencillos, lo que implica varias etapas de reacción más.

Un grupo de especialistas ha descrito la reacción a temperatura ambiente de un aldehído, tal como benzaldehído, con una cantidad excesiva de pirrol en ausencia de un disolvente para producir, fundamentalmente, un dipirrometano meso-sustituido, que se usa como bloque de construcción clave en la síntesis de series de porfirina lineal. Lee *et al.*, "One-Flask Synthesis of Meso-Substituted Dipyrromethanes and Their Application in the Synthesis of Trans-Substituted Porphyrin Building Blocks", *Tetrahedron*, **50**:39, 11427-40 (1994). Los análisis de la mezcla de reacción por cromatografía en capa fina ("TLC") mostraron, además del producto dipirrometano, "una cantidad minúscula (<5%) de un componente residual". Lee *et al.* intentaron aislar el componente residual y le asignaron "provisionalmente" la estructura de "el tripirrometano correspondiente" basándose en espectroscopia de RMN. Sin embargo, este compuesto se describió como menos estable que el producto primario de dipirrometano y como cambiante "de un sólido blanco a un material negro durante un día a temperatura ambiente". Lee *et al.* en 11429. No se hicieron más esfuerzos para aislar o confirmar la identidad de la impureza que se especulaba era un "tripirrometano", y Lee *et al.* no proporcionan contenidos con respecto a cómo fabricar y usar los tripirranos meso-sustituídos de la invención. Más bien, el centro de atención de Lee *et al.* está en el dipirrometano como producto deseado de la reacción, en oposición al tripirrano.

Rebek *et al.*, *J. Tetrahedron Lett.*, **35**, 6823 (1994) mencionan brevemente en la sección de referencias de su documento una preparación para meso-fenildipirrometano haciendo reaccionar benzaldehído y pirrol en el disolvente tolueno y en presencia de un catalizador ácido, un procedimiento originado a partir de una tesis Ph.D. (T.Carell, Ph.D. thesis, Ruprechts-Karl-Universitat Heidelberg (1994)). Sin embargo, no se describió la producción u otra aparición de cualquier tripirrano.

Cuando otros han intentado hacer reaccionar benzaldehído directamente con pirrol, han obtenido normalmente un compuesto de meso-tetrafenilporfirina invertida (específicamente, 2-aza-21-carba-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, también conocido con el nombre común "Porfirina N-confusa") o una mezcla de la tetrafenilporfirina invertida, tetra-fenilporfirina no invertida, y safirina. Véase Furuta *et al.*, "N-Confused porphyrin": A New Isomer of Tetrafenilporphyrin", *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 767-68 (1994); Chmielewski *et al.*, "Tetra-*p*-tolilporphyrin with an Inverted Porphyrin Ring: A Novel Isomer of Porphyrin", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **33**:7, 779-81 (1994); y Chmielewski *et al.*, "5, 10, 15, 20-tetra-fenilsapphyrin-Identification of a Pentapirrole Expanded Porphyrin in the Rothmund Synthesis", *Chem. Eur. J.*, **1**: 1, 68-73 (1995). Se produjo un dibenzofuranil pirrometano cuando se calentó o-acetoxibenzaldehído con pirrol en ácido acético caliente. Cavaleiro *et al.*, "An Anomalous Dipirrole Product from Attempted Synthesis of a Tetra-arilporphyrin", *J. Org. Chem.*, **53**: 5847-49 (1988). Cuando se hace reaccionar pirrol con 2,6-diclorobenzaldehído y acetato de cinc, se suponía que la fase sólida de la mezcla de reacción contenía el complejo de porfirina deseado, tetraquis(2,6-diclorofenil)porfirato de cinc(II), y se suponía que la fase sólida contenía otro producto, bis[(meso-2,6-diclorofenil)-5-(O,O'-diclorobencil)dipirrometano] de cinc II. Hill *et al.*, "Isolation and Characterization of the Principal Kinetic Product in the Preparation of a Sterically Hindered Tetra-Arylporphyrin: X-ray Structure of a Bis(dipyrromethene) Complex of Zinc, Zn^{II} ($C_{22}H_{13}Cl_4N_2$)₂-toluene", *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1228-29 (1985).

Heo *et al.* (*Tetrahedron Letters* **37**(2), 197-200 (1996)) describen un proceso para producir derivados de tripirrano modificados por condensación de derivados 2,5-bis (alfa-hidroximetil) pirrol, tiofeno y furano con pirrol en presencia de catalizadores ácidos.

Vigmond *et al.* (*Tetrahedron letters* **35**(16), 2455-2458 (1994)) describieron la síntesis de arildipirrometanos a partir de la condensación directa de pirroles con aldehídos aromáticos. Los rendimientos mejoran con sustituyentes electronegativos fuertes en el aldehído aromático.

Lee *et al.* (*Tetrahedron letters* **50**(39), 11427-11440 (1994)) describe una síntesis en una sola etapa de dipirrometanos meso-sustituídos y su aplicación en la síntesis de bloques de construcción de porfirina trans-sustituídos.

Se ha descubierto ahora que los tripirranos meso-sustituídos pueden fabricarse en lo que virtualmente es una síntesis de una etapa, algunas veces incluso sin requerir las separaciones cromatográficas necesarias normalmente para purificar materiales polipirrólicos. Esto significa que la síntesis posterior de macrociclos polipirrólicos puede simplificarse enormemente. Usando los compuestos y métodos de la invención, un macrociclo tal como meso-difenilpentapirrina, por ejemplo, puede prepararse en sólo tres etapas, en comparación con las 10-12 etapas necesarias para el análogo β -alquilado no meso-sustituído, partiendo de compuestos pirrólicos sencillos y benzaldehído como materiales de partida.

Además, los macrociclos meso-sustituídos, tales como macrociclos pentapirrólicos, muestran un comportamiento espectroscópico considerablemente alterado en comparación con los equivalentes β -alquilo no meso-sustituídos, de-

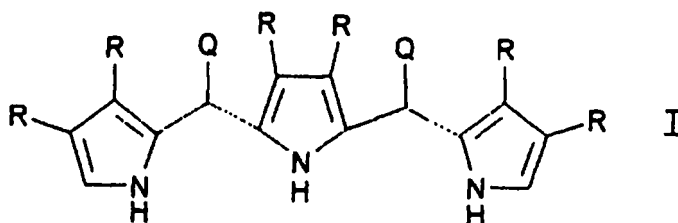
bido al menos en parte al diferente sitio de sustitución (J solamente vs. meso y, opcionalmente, también J). Cuando el meso-sustituyente es arilo o heteroarilo, por ejemplo, confiere también propiedades electrónicas significativamente diferentes. Más aún, la adición de sustituyentes grandes, verdaderamente rígidos y planos tales como grupos arilo cambia los requisitos estéricos de la molécula. Esto altera las propiedades biológicas de los macrociclos meso-sustituídos, en comparación con sus análogos beta-alquilo.

De forma más importante, los meso-sustituyentes de los compuestos de la invención proporcionan también una manera de manipular la distribución y farmacocinética de los macrociclos polipirrólicos fabricados a partir de los compuestos de la invención cambiando los patrones de sustitución periférica. Específicamente, los fotosensibilizadores más activos usados en terapia fotodinámica son típicamente de naturaleza altamente anfífila. Si los meso-sustituyentes en los compuestos tripirrano de la invención son grupos fenilo, por ejemplo, esto presenta una oportunidad para introducir sustituyentes en los grupos fenilo para ajustar aún con más precisión la anfifilicidad, las propiedades espectroscópicas, y/o las propiedades de unión a metal, del macrociclo resultante.

Para optimizar las propiedades biológicas de cualquier compuesto, es una enorme ventaja ser capaz de preparar "bibliotecas" completas de compuestos relacionados. Los sustituyentes alquilo- o arilo- de los tripirranos de la invención pueden hacerse reaccionar fácilmente con otros compuestos monocíclicos o policíclicos para sintetizar macrociclos polipirrólicos 5,10-disustituídos, dando acceso a macrociclos de una diversidad casi ilimitada. Además, estos extremos se realizan solamente en unas pocas etapas de síntesis y, potencialmente, a gran escala.

De esta manera, los procesos de la invención proporcionan métodos eficaces para producir bibliotecas de compuestos que tienen actividad biológica flexible, "ajustada con precisión", tal como capacidad fotosensibilizadora suministrada con precisión en protocolos convencionales de terapia de fotodinámica.

La presente invención proporciona a método para fabricar un compuesto de Fórmula I:



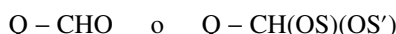
en la que:

Q representa grupos alquilo idénticos; que contienen de 1 a 18 átomos de carbono; grupos cicloalquilo que contienen de 5 a 7 átomos de carbono, grupos arilo que contienen de 5 a 14 átomos de carbono o grupos heteroarilo que contienen de 5 a 14 átomos en el anillo y

R representa grupos idénticos que contienen hidrógeno, alquilo, alcohol, o carbonilo;

comprendiendo dicho método las etapas de:

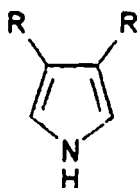
(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



en la que

S y S' son independientemente alquilo inferior, un grupo arilo que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo, o $-(\text{CH}_2)_n-$ donde $n = 2-4$;

con un exceso estequiométrico de un pirrol que tiene la fórmula:



en presencia de una cantidad catalítica de un ácido fuerte de Lewis o Bronsted;

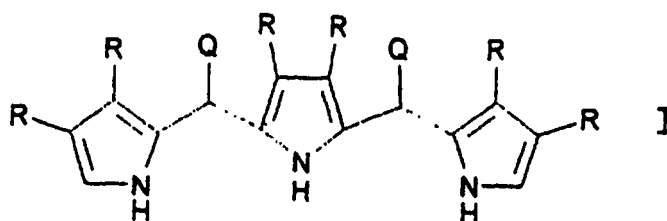
(b) retirar el pirrol no reaccionado o cualquier otro disolvente usado en (a) por evaporación para formar un residuo;

5 (c) tratar el residuo para retirar materiales poliméricos de alto peso molecular y el producto dipirrometano correspondiente, dejando el compuesto de Fórmula I.

Además, la invención proporciona procesos para fabricar compuestos porfirina 5,10-disustituídos u otros macrociclos polipirrólicos 5,10-disustituídos. Por “macrociclo polipirrólico 5,10-disustituído” se entiende un macrociclo polipirrólico que tiene al menos un meso-sustituyente en posiciones meso cercanas del macrociclo. El término pretende incluir macrociclos polipirrólicos que tienen más de dos meso-sustituyentes, tales como, por ejemplo, 5,10,15,20-tetrafenilsafirina.

Un proceso comprende las etapas de:

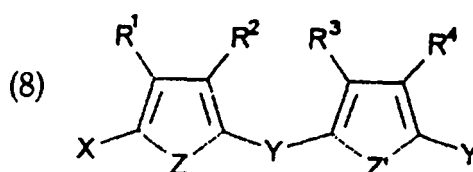
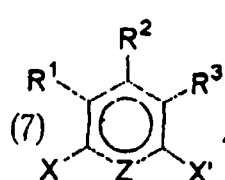
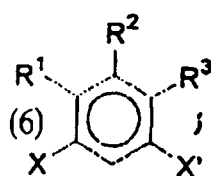
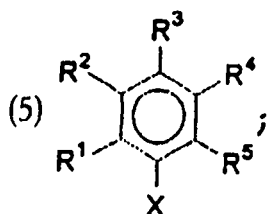
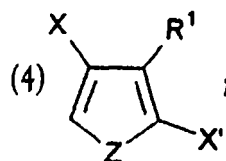
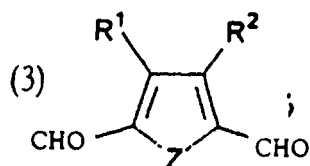
15 (a) ciclar, en presencia de un catalizador ácido, un compuesto de Fórmula I anterior, es un compuesto que tiene dos anillos pirrólicos terminales, cada uno con una posición α no sustituida:



(siendo Q y R como se han definido anteriormente) con un compuesto de fórmula:

30 (1) $Q'-CHO$ en la que Q' es un grupo alquilo que contiene de 1 a 18 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono, un grupo arilo que contiene de 5 a 14 átomos de carbono o un grupo heteroarilo que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo; o

35 (2) $Q'-CH(OS)(OS')$ en la que Q' es un grupo alquilo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono, un grupo arilo que contiene de 5 a 14 átomos de carbono o un grupo heteroarilo que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo;



en las que:

S y S' son independientemente alquilo inferior, un grupo arilo que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo, y $-(CH_2)_n-$ donde $n = 2-4$;

R¹-R⁵ son independientemente grupos que contienen hidrógeno, alquilo inferior, alcohol o carbonilo;

X y X' son grupos capaces de acoplarse con las posiciones α no sustituidas de los anillos pirrólicos terminales del compuesto de Fórmula I

Z y 'Z' son independientemente -N-, >NH, -O- o un átomo de azufre bivalente; y

Y es un enlace directo, alquileo, pirrolileno, furanileno, fenileno, tiofenileno, bencileno, o alquileo-pirroleno-alquileo,

para formar un intermediario ciclado; y

(b) oxidar el intermedio ciclado para formar el macrociclo polipirrólico sustituido correspondiente.

Breve descripción de las figuras

La presente invención se entenderá más claramente en referencia a las siguientes figuras, en las que:

La Figura 1 muestra la formación de varios compuestos tetrapirrólicos.

La Figura 2 muestra la formación de varios compuestos pentapirrólicos.

Figura 3 muestra la formación de varios compuestos macrocíclicos polipirrólicos diversos.

La Figura 4 muestra el espectro ¹H RMN de un residuo de sublimación que contiene 5,10-difeniltripirano en CDCl₃.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos tripirano meso-sustituídos de la invención tienen la Fórmula I, como se ha descrito y mostrado anteriormente. Q en la Fórmula I puede ser uno cualquiera de una gran cantidad de grupos alquilo, grupos cicloalquilo sustituidos o no sustituidos, anillos aromáticos sustituidos o anillos heterocíclicos sustituidos o no sustituidos, pero deben elegirse para que no tengan efectos negativos sobre la capacidad del compuesto de Fórmula I para experimentar las reacciones de ciclación y oxidación usadas para preparar los macrociclos polipirrólicos de la invención.

Cuando Q en la Fórmula I es un grupo alquilo, tiene preferiblemente de aproximadamente 1 a 18 átomos de carbono, más preferiblemente de aproximadamente 1 a 12 átomos de carbono e, incluso más preferiblemente, de aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono. Son ejemplos de grupos alquilo útiles metilo, etilo, isopropilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo y n-octilo.

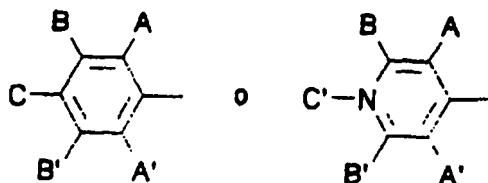
Cuando Q es un grupo cicloalquilo, contiene de 5 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos típicos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclohexilo y cicloheteroalquilo, tales como azúcares glucopiranosos o fructofuranosos. Cuando R es un grupo cicloalquilo, puede estar sustituido o no sustituido con cualquier grupo que no interfiera con la etapa de reacción (a), tal como un grupo aldehído, un acetal, o cualquier otro grupo inestable en ácido.

Cuando Q es un grupo arilo, Q contiene de 5 a 14 átomos de carbono, preferiblemente de aproximadamente 5 a 12 átomos de carbono y, opcionalmente, puede contener uno o más anillos que están condensados con la estructura de anillo pirrólico conjugado existente. Los ejemplos de anillos aromáticos particularmente adecuados incluyen fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, y similares.

Cuando Q es un grupo heteroarilo, Q contiene de 5 a 14 átomos en el anillo, preferiblemente de aproximadamente 5 a 12 átomos en el anillo, y uno o más heteroátomos. Los ejemplos de grupos heteroarilo adecuados incluyen furano, tiofeno, pirrol, isopirrol, 3-iso-pirrol, pirazol, 2-isoimidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, oxazol, tiazol, isotiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,3,4-oxatriazol, 1,2,3,5-oxatriazol, 1,2,3-dioxazol, 1,2,4-dioxazol, 1,3,2-dioxazol, 1,3,4-dioxazol, 1,2,5-oxatriazol, 1,3-oxatiol, 1,2-pirano, 1,4-pirano, 1,2-pirona, 1,4-pirona, 1,2-dioxina, 1,3-dioxina, piridina, N-alquilo piridinio, piridazina, pirimidina, pirazina, 1,3,5-triazina, 1,2,4-triazina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-oxazina, 1,3,2-oxazina, 1,3,5-oxazina, 1,4-oxazina, o-isoxazina, p-isoxazina, 1,2,5-oxatiazina, 1,4-oxazina, 1,2,6-oxatiazina, 1,4,2-oxadiazina, 1,3,5,2-oxadiazina, azepina, oxepina, tiepina, 1,2,4-diazepina, indeno, isoindeno, benzofurano, isobenzofurano, tionafteno, isotionafteno, indol, indolenina, 2-isobenzazol, 1,4-pirindina, pirando[3,4-b]-pirrol, isoindazol, indoxazina, benzoxazol, antrano, 1,2-benzopirano, 1,2-benzopirona, 1,4-benzopirona, 2,1-benzopirona, 2,3-benzopirona, quinolina, isoquinolina, 1,2-benzodiazina, 1,3-benzodiazina, naftiridina, pirido[3,4-b]-piridina, pirido[3,2-b]-piridina, pirido[4,3-b]-piridina, 1,3,2-benzoxazina, 1,4,2-benzoxazina, 2,3,1-benzoxazina, 3,1,4-benzoxazina, 1,2-bencisoxazina, 1,4-bencisoxazina, carbazol, xantreno, acridina, purina,

y similares. Preferiblemente, cuando Q es un grupo heteroarilo, se selecciona entre el grupo compuesto por furano, piridina, N-alquilpiridina, 1,2,3- y 1,2,4-triazoles, indeno, antraceno y purina.

Preferiblemente, Q es un grupo fenilo o piridinilo sustituido con uno o más sustituyentes no interferentes que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Incluso más preferiblemente, Q es un grupo fenilo o piridinilo que tiene la fórmula:



donde A, A', B, B', C y C pueden ser uno cualquiera de un gran número de sustituyentes que se usan generalmente para el "ajuste con precisión" de la actividad biológica, biodistribución, solubilidad, absorción, características de eliminación, y/o propiedades físicas del producto deseado.

Preferiblemente, los sustituyentes se seleccionan de tal manera que el compuesto macrocíclico polipirrólico que se va a preparar a partir del tripirrano de Fórmula I será una molécula "anfífila". Por "anfífila" se entiende que la molécula se ha hecho más asimétrica, tal como

(1) ambas tienen (a) una región altamente soluble en agua y (b) una región altamente hidrófoba, insoluble en agua.

(2) ambas tienen (a) una región no iónica y (b) una región iónica; o

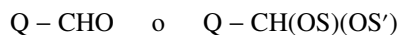
(3) ambas tienen (a) una porción aniónica y (b) una porción catiónica.

Preferiblemente, A, A', B, B', C y C son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, ácido carboxílico, ciano, nitro, o similares. Más preferiblemente, Q es un grupo fenilo que está sustituido o no sustituido con un átomo de halógeno.

R en Fórmula I puede ser cualquier sustituyente que no desactiva el material pirrólico de partida en la síntesis de un compuesto de Fórmula I. Por ejemplo, grupos aceptores de electrones tales como halógenos y oxígeno unidos directamente deberían evitarse normalmente en esta posición. Preferiblemente, R se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno; alquilo inferior tal como metilo, etilo, n-propilo, α -propilo, n-butilo, y terc-butilo; alcoholes tales como $-\text{CH}_2\text{OH}$ y $-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$; grupos carboxilo tales como $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOCH}_3$, y $-(\text{CH}_2)_2\text{COOC}_2\text{H}_5$; y amidas de la fórmula $-\text{CO}-\text{NR}'\text{R}''$ donde

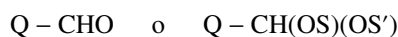
R' y R'' son independientemente hidrógeno, alquilo o arilo. En una realización particularmente preferida, R es hidrógeno o un grupo alquilo inferior. Además, se prefiere que todos los grupos R sean iguales para evitar cualquier confusión con regioisómeros, a menos que los sustituyentes confieran la misma selectividad regioquímica en el resultado de la condensación

En la formula anterior:



S y S' pueden ser uno cualquiera de un gran número de sustituyentes. Preferiblemente, S y S' son metilo, etilo, α -propilo, t-butilo y n-pentilo; un fenilo, naftilo, piridinilo, amidazolilo, furanilo, y similares.

En el proceso de preparación del compuesto de Fórmula I, la proporción molar del compuesto que tiene la fórmula



y el material de partida de pirrol puede variar en gran medida entre los intervalos de alrededor de 2:3 a aproximadamente 1:40, dependiendo de la solubilidad y la reactividad de los reactivos y productos. Preferiblemente, sin embargo, si el pirrol no está sustituido en la posición p, es decir, ambos grupos R son hidrógeno, se usa una cantidad en exceso del pirrol como disolvente y está, por lo tanto, presente en una cantidad molar mucho mayor que el compuesto $\text{Q}-\text{CHO}$ o $\text{Q}-\text{CH}(\text{OS})(\text{OS}')$. Por otra parte, si el pirrol tiene β -sustituyentes (diferentes de hidrógeno), se prefiere el uso de otro disolvente, además del pirrol, y la cantidad relativa del pirrol tenderá a ser menor, es decir, de aproximadamente 2:3 a aproximadamente 1:10. De esta manera, se puede usar una cantidad en exceso del material pirrólico de partida como disolvente, y esto es particularmente preferido cuando ambos grupos R de la molécula de pirrol son hidrógeno. Sin embargo, se puede usar un disolvente orgánico diferente del pirrol en combinación con la cantidad en exceso de

pirrol presente para formar un disolvente mixto, y esto es particularmente preferido cuando ambos grupos R no son hidrógeno.

Cuando se usa un disolvente además del material de partida de pirrol, puede ser cualquiera de una amplia variedad de disolventes orgánicos que son capaces de disolver al menos uno de los reactivos, y además, no interfieran con el transcurso de la reacción en un grado significativo. Preferiblemente, dicho disolvente debería tener un punto de ebullición suficientemente bajo para retirarse por evaporación con el exceso de pirrol presente en la etapa de evaporación (b). Los ejemplos de dichos disolventes incluyen alcoholes, tales como metanol, etanol, α -propanol, n-butanol, 2-etilhexanol, alcohol bencílico, y glicerol; éteres tales como éter dietílico, n-butil éter y dimetoxietano; disolventes aromáticos, tales como benceno, tolueno, y anilina; cetonas tales como acetona y metil etil cetona; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de butilo, y benzoato de etilo; y disolventes clorados tales como tetracloruro de carbono, cloroformo, diclorometano, y 1,1,1-tricloroetano.

El ácido fuerte de Lewis o Bronsted de la etapa (a) se usa generalmente sólo en cantidades catalíticas. Los ácidos de Lewis o Bronsted particularmente adecuados incluyen ácidos minerales tales como ácido bromhídrico (HBr), ácido clorhídrico (HCl), y ácido sulfúrico (H_2SO_4); ácidos orgánicos tales como ácido acético; ácidos halogenados tales como éterato de trifluoruro de boro ($\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$), ácido tricloroacético (CCl_3COOH), ácido trifluoroacético (CF_3COOH), y ácido trifílico ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$); y ácidos sulfónicos tales como ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. La fase sólida, está unida a ácidos tales como resinas de intercambio catiónico y otros ácidos poliméricos o arcillas, tales como montmorillonita, pueden ser también adecuados ácidos fuertes para catalizar la reacción. En una realización particularmente preferida, el ácido fuerte de Lewis o Bronsted de la etapa (a) es ácido p-toluenosulfónico o ácido trifluoroacético.

En una realización preferida, la reacción tiene lugar en una atmósfera inerte para evitar la oxidación o polimerización oxidativa de los componentes. Cuando se usa, la atmósfera inerte normalmente se proporciona por formación de una capa protectora de un gas inerte, tal como argón, helio, o N_2 , sobre la mezcla de reacción o burbujeando un gas inerte gas a través de la misma. Otros métodos para proporcionar una atmósfera inerte incluyen realizar la reacción a presión reducida para formar una atmósfera de vapor o vapores de disolvente.

La temperatura de reacción en la etapa (a) puede variar ampliamente dependiendo de la reactividad de los reactivos. Sin embargo, la temperatura no debería ser tan alta como para descomponer los reactivos o tan baja como para provocar la inhibición de la condensación o congelación del disolvente. En la mayoría de los casos, la reacción en la etapa (a) puede tener lugar a una temperatura que varía de aproximadamente temperatura ambiente, por razones de conveniencia a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, que típicamente varía de aproximadamente 25° a aproximadamente 150°C.

El tiempo requerido para la reacción del compuesto Q-CHO o Q-CH(OS)(OS') y del material pirrol de partida descrito anteriormente dependerá en gran medida de la temperatura usada y de la reactividad relativa de los materiales de partida. Particularmente cuando los meso-sustituyentes son un grupo arilo, cicloalquilo, o alquilo voluminoso tal como terc-butilo, el tiempo necesario para la reacción puede aumentar debido a los impedimentos estéricos. Por lo tanto, el tiempo de reacción puede variar ampliamente, por ejemplo, de aproximadamente cinco minutos a aproximadamente dos días. Típicamente, el tiempo requerido para la formación del compuesto de Fórmula I está en el intervalo de aproximadamente cinco minutos a dos horas, preferiblemente, de aproximadamente 15 minutos. Pueden usarse diversas técnicas conocidas, tales como diferentes tipos de cromatografía, especialmente cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía de gases (GC), o espectroscopía óptica para seguir el progreso de la reacción por la desaparición del compuesto de partida Q-CHO o Q-CH(OS)(OS').

En la etapa (b) del proceso de fabricación del compuesto Fórmula I de acuerdo con la invención, la porción de pirrol no reaccionada se retira por evaporación para dejar un residuo que contiene el producto. Preferiblemente, esta etapa de eliminación por evaporación tiene lugar a presión reducida para aumentar la proporción de evaporación y para reducir la temperatura necesaria para evaporar sustancialmente todo el pirrol no reaccionado.

Al terminar la etapa de evaporación (b), permanece un residuo, del que puede aislarse el tripirrano meso-disustituido por cualquier medio convencional, tal como por cromatografía, cristalización, re-cristalización, sublimación, diversas combinaciones de estos métodos y similares. Típicamente, se deben eliminar del residuo dos tipos fundamentales de impurezas: (1) materiales poliméricos de alto peso molecular; y (2) la molécula de dipirrometano correspondiente al producto tripirrano deseado, que se encuentra como un subproducto de la reacción descrita anteriormente.

Preferiblemente, la etapa de aislamiento (c) comprende una combinación de dos etapas - una para retirar la impureza principal. Para retirar los materiales poliméricos, se puede usar cualquier medio convencional. Se prefiere la eliminación del material polimérico, al menos en al menos algún grado, para aumentar la facilidad y/o velocidad de retirada del subproducto dipirrometano y para mejorar la pureza global del producto. Sin embargo, después de la etapa de evaporación (b), es posible retirar el subproducto dipirrometano sin que sea necesaria otra etapa para retirar los materiales poliméricos.

Cuando estos materiales se retiran del residuo, típicamente, la eliminación se realiza cromatográficamente. Preferiblemente, se usa una columna de sílice o alúmina. Se puede usar cualquier disolvente de elución que proporcione

una buena separación en la columna elegida. Los ejemplos de disolventes de elución particularmente útiles incluyen disolventes clorados tales como cloroformo, tetracloruro de carbono, mezclas de los mismos y similares

Para la retirada del subproducto dipirrometano, se puede emplear cualquier medio adecuado y eficaz. Sin embargo, la sublimación es el método preferido. Si se usa la sublimación para retirar el subproducto dipirrometano, el residuo de la etapa (b), que típicamente contiene el compuesto de Fórmula I y el subproducto dipirrometano correspondiente, se calienta lentamente (normalmente a una proporción de aproximadamente 0,1° a aproximadamente 2,0°C/minuto, preferiblemente de aproximadamente 0,5° a aproximadamente 1,00°C/minuto) hasta que la temperatura de sublimación del subproducto dipirrometano (normalmente de aproximadamente 120°-140°C a presión reducida) se haya alcanzado. Debe observarse que el compuesto deseado se encuentra en el residuo de sublimación y no en el sublimado, como se encuentra más a menudo en purificaciones por sublimación.

Dependiendo de diversos factores, tales como cuántas de las impurezas primarias, por ejemplo, el dipirrometano correspondiente, otros oligómeros y polímeros, se han eliminado ya del residuo y de la volatilidad del dipirrometano, el uso de la sublimación en la etapa (c) produce bastante rápidamente una composición de más del 5%, es decir, de 5-100%, del tripirrano deseado, que también contiene menos del 95%, es decir, del 0 al 95%, del dipirrometano contaminante correspondiente. Sin embargo, preferiblemente, la composición contiene más del 50%, es decir, de aproximadamente 50-100%, más preferiblemente 95-100%, del tripirrano deseado y menos del 50%, más preferiblemente menos de aproximadamente el 5%, del dipirrometano correspondiente.

Cuando se usa la sublimación en la etapa (c), preferiblemente tiene lugar a presión reducida más preferiblemente de 1333,22 a 1,33 Pa (10 a 0,01 mm de Hg) y, más preferiblemente, a aproximadamente 13,33 Pa (0,1 mm de Hg). La temperatura de sublimación debería ser suficientemente alta para asegurar una velocidad de sublimación aceptable, sin ser tan alta como para provocar la descomposición del producto o la sublimación del tripirrano deseado. La temperatura de sublimación estará afectada también por la presión a la que se realiza la sublimación, disminuyendo la temperatura necesaria para la sublimación generalmente al reducirse la presión. A aproximadamente 133,32 Pa (1 mm de Hg), la temperatura varía típicamente de aproximadamente 120° a 140°C y, preferiblemente, se mantiene a aproximadamente 130°C. Particularmente, cuando se usa el procedimiento de purificación por sublimación, el tripirrano se puede preparar en forma sólida a gran escala, puede caracterizarse totalmente y tiene una pureza excelente.

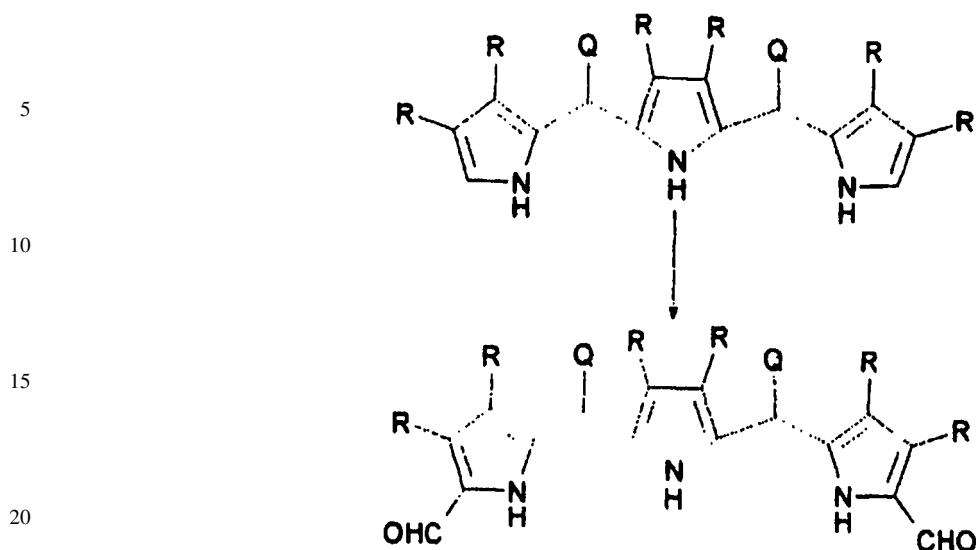
Generalmente, por ejemplo, se puede sintetizar un tripirrano meso-disustituido removiendo juntos el aldehído sustituido apropiadamente y el pirrol apropiado a una proporción molar de aproximadamente 1:20 con una cantidad catalítica de ácido trifluoroacético ("TFA") a temperatura ambiente en nitrógeno durante aproximadamente 10-20 minutos. El exceso de pirrol se evapora al vacío, dando como resultado normalmente un aceite.

En una realización preferida, el producto se aísla en algún grado, tal como por disolución en un disolvente de elución y se cromatógrafió a través de una columna corta de gel de sílice para retirar el material polimérico. Si está presente, el disolvente de elución se evapora después y el residuo se calienta para sublimar el dipirrometano no deseado, dejando el tripirrano meso-disustituido deseado a aproximadamente un nivel de pureza del 95%. Este procedimiento está particularmente favorecido cuando el tripirrano se fabrica a partir de un pirrol β -insustituido (donde ambos grupos R son hidrógeno) y está basado en el procedimiento descrito por Lee *et al.*, *Tetrahedron*, **50**: 39-, 11427-40 (1994).

Como alternativa, se puede fabricar un tripirrano meso-disustituido calentando a reflujo juntos el aldehído sustituido apropiadamente y una cantidad en exceso del pirrol apropiado en un disolvente orgánico con una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico. Este método se basa en un procedimiento mencionado en la sección de notas y referencias de Rebek *et al.*, *Tetrahedron Letters*, **35**: 37, 6823 (1994), que se refiere a T. Carell, Ph.D. thesis, Ruprechts-Karl-Universität Heidelberg (1994). La mezcla de reacción se filtra a través de sílice, y el disolvente se evapora. El residuo se calienta después para separar los dos productos principales: el dipirrometano y el tripirrano meso-disustituido. Como se ha descrito anteriormente, es el dipirrometano no deseado el que se sublima, dejando atrás el tripirrano deseado.

Este segundo método es particularmente adecuado para preparar tripirranos que están hechos a partir de un pirrol β -sustituido, ya que, en estos casos, generalmente el pirrol no se considera como el único disolvente. Usando el primer o segundo método, sin embargo, se logra un rendimiento que demuestra excelente pureza y mediante un proceso que es susceptible de síntesis a gran escala de cantidades multi-gramo.

Los compuestos tripirrano meso-disustituidos de Fórmula I pueden convertirse fácilmente en el dialdehído correspondiente en condiciones convencionales de Vilsmeier-Haak, como se muestra a continuación:



Por "condiciones convencionales de Vilsmeier-Haak" se entiende el uso de un exceso de dimetilformamida (DMF)/cloruro de fosforilo (POCl_3) o DMF/cloruro de benzoilo, a 80°C durante 1-6 horas, seguido de hidrólisis en acetato sódico acuoso y, si fuera necesario, cromatografía, de acuerdo con A. Haussner *et al.*, *Organic Syntheses Based on Name Reactions and Unnamed Reactions*, Pergamon, Oxford, 1ª reimpresión, 399 (1995).

Los compuestos tripirano meso-disustituídos de la invención pueden reaccionar con una amplia variedad de anillos carbocíclicos y heterociclos funcionalizados apropiadamente para producir un gran número de porfirinas 5,10-disustituídas posibles, porfirinas expandidas, y otros macrociclos polipirrólicos diversos, todos los cuales pueden ser difíciles de preparar por cualquier otro procedimiento conocido. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula I puede ciclarse con un compuesto de Fórmula II, o dos moles de un compuesto de Fórmula I se pueden condensar con dos moles Q-CHO, visto anteriormente.

En la Figura 1 se ilustran Ejemplos específicos de reacciones del compuesto de la Fórmula I con un número considerable de reactivos heterociclos monopirrólicos diferentes para formar una serie de productos polipirrólicos. Los compuestos tripirano meso-disustituídos de la invención pueden reaccionar también con compuestos bi-heterociclos de 5 miembros apropiadamente funcionalizados para producir una amplia variedad de safirinas 5,10-disustituídas y pentafrinas posibles. En la Figura 2 se ilustran ejemplos específicos de reacciones posibles con estos reactivos bicíclicos para producir productos macrocíclicos.

Todavía otros compuestos carbocíclicos mono-, bi- o heterocíclicos diversos pueden reaccionar con los compuestos tripirano meso-disustituídos para producir una gran variedad de pentafrinas, hexafrinas y texafrinas. En la Figura 3 se ilustran ejemplos específicos de estos reactivos y productos. De esta manera, el tripirano meso-disustituído de Fórmula I puede usarse como un intermedio clave para preparar una gran biblioteca de otros compuestos polipirrólicos, la mayoría de los cuales son útiles en las áreas descritas anteriormente.

Hablando en general, la preparación de porfirinas 5,10-disustituídas y otros macrociclos 5,10-disustituídos incluye dos etapas básicas:

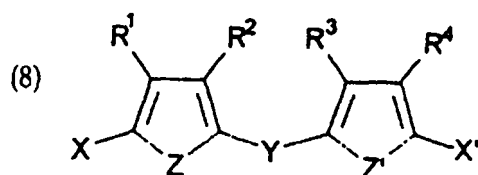
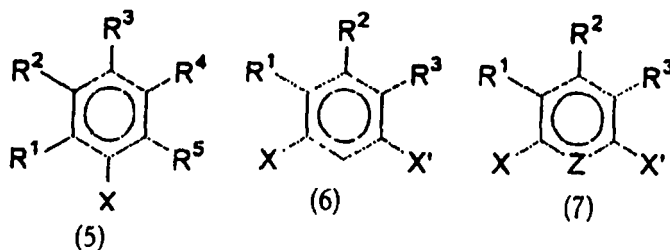
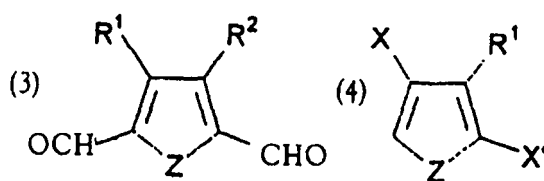
(a) una etapa de ciclación catalizada por ácido; y

(b) una etapa de oxidación, típicamente, para formar un macrociclo totalmente conjugado, que a menudo puede realizarse *in situ*.

Típicamente, se usa también una etapa adicional (c) para aislar el producto en algún grado.

En una realización, la etapa de ciclación (a) implica la reacción del compuesto tripirano de Fórmula I que tiene dos anillos pirrólicos terminales, cada uno con una posición α no sustituida, con un reactivo cíclico plano que tiene una fórmula seleccionada entre el grupo compuesto por:





donde Q', S y S' son como se han definido anteriormente, y Z y Z' son independientemente -N-, >NH, -O- o un átomo de sulfuro bivalente, preferiblemente -N- o >NH.

R¹-R⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo inferior, grupos que contienen alcohol o carbonilo. Preferiblemente, R¹-R⁵ se seleccionan entre el grupo compuesto por hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, α-propilo, n-butilo, terc-butilo, -C₈H₁₇, -OCH₃, -O(CH₂CH₂O)₃CH₂CH₃, -CH₂OH, -(CH₂)₄OH, -O(CH₂)₃OH, -(CH₂)₂COOH, -(CH₂)₂COOCH₃, y -(CH₂)₂COOC₂H₅.

X y X' en las fórmulas anteriores son grupos capaces de acoplarse con las posiciones α no sustituidas de los anillos de pirrol terminales del compuesto de Fórmula I. De lo contrario, X y X' preferiblemente tienen la fórmula -CHO o -CHR'-L donde R' es hidrógeno, alquilo tal como metilo o etilo, o arilo tal como fenilo, piridilo, o fenantrenilo; y L es un buen grupo saliente. Por "grupo saliente" se entiende un resto, tal como -NH₂, -OH o -OAc, que se pierde fácilmente en la catálisis ácida para formar un intermedio catiónico, es decir, un grupo "-CH₂⁺". Este intermedio catiónico ataca después de una manera nucleófila la posición α del tripirano. En una realización particularmente preferida, X y X' se seleccionan entre el grupo compuesto por -CHO, -CH₂OH, -CH₂NH₂, y -CH(Ar)-OH donde Ar es arilo que tiene de 5 a 7 carbonos en el anillo.

Y en la fórmula anterior puede ser un enlace directo, alquileno, pirrolileno, furanileno, fenileno, tiofenileno, bencileno, o alquileno-pirroleno-alquileno. Sin embargo, preferiblemente, Y se selecciona entre el grupo compuesto por un enlace directo, -CH₂-, pirroleno, furanileno, tiofenileno, bencileno y -CH₂-pirroleno-CH₂-.

En la etapa de ciclación (a), la proporción molar del tripirano de Fórmula I con el reactivo plano complementario puede variar grandemente entre los intervalos de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:50, preferiblemente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2, dependiendo de la reactividad de los reactivos.

Típicamente, se usa un disolvente orgánico no reactivo para disolver al menos uno de los materiales de partida, facilitando de esta manera la reacción de ciclación. Cuando se usa un disolvente, puede ser uno cualquiera de una gran variedad de disolventes orgánicos capaces de disolver al menos uno de los reactivos y, aún que no interfiera con el transcurso de la reacción en un grado significativo. Preferiblemente, dicho disolvente debería tener también un punto de ebullición suficientemente bajo para evaporarse rápidamente durante el proceso de aislamiento y/o purificación del producto.

Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen alcoholes, tales como metanol, etanol, i-propanol, n-butanol, 2-etilhexanol, alcohol bencílico, glicerol, y dimetoxietano; éteres tales como éter dietílico y n-butil éter; disolventes aromáticos, tales como benceno, tolueno, y anilina; cetonas tales como acetona y metil etil cetona; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de butilo, y benzoato de etilo; y disolvente clorados tales como tetracloruro de carbono, cloroformo, diclorometano, y 1,1,1-tricloroetano.

Puede usarse un agente de ciclación en la etapa (a) y, típicamente, es un ácido de Lewis o Bronsted. Los ejemplos de agentes de ciclación adecuados incluyen ácidos mineral tales como ácido bromhídrico (HBr), ácido clorhídrico (HCl) y ácido sulfúrico (H₂SO₄); otros ácidos tales como eterato de trifluoruro de boro (BF₃Et₂O), ácido acético, ácido tricloroacético (CCl₃COOH), ácido trifluoroacético (CF₃COOH), y ácido trifílico (CF₃SO₃H); ácidos sulfónicos tales como ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido trifluorometano sulfónico; haluros metálicos tales como SnCl₄, AlCl₃, FeCl₃, y cloruro de cinc condensado; ácidos unidos en fase sólida, tales como resinas de intercambio catiónico y otros ácidos o arcillas poliméricas, tales como montmorillonita; y mezclas de dichos reactivos de ciclación. En una realización particularmente preferida, el agente de ciclación es ácido p-toluenosulfónico, el eterato BF₃Et₂O o ácido trifluoroacético.

El agente de ciclación puede estar presente en cantidades ampliamente variables desde cantidad catalíticas hasta 0,01 a 10 veces la cantidad molar de tripirano presente. Preferiblemente, el ácido está presente en una concentración molar que varía desde catalítica a aproximadamente 5 veces la cantidad molar del tripirano.

Los ejemplos de combinaciones particularmente adecuadas de agente de ciclación y disolvente no reactivo incluyen ácido p-toluenosulfónico en etanol; el eterato BF₃Et₂O o ácido trifluoroacético en diclorometano; y ácido p-toluenosulfónico en tolueno.

La temperatura de ciclación de la reacción en la etapa (a) puede variar ampliamente dependiendo de la solubilidad de los reactivos en el disolvente que se está usando, la reactividad de los reactivos y la estabilidad térmica de los reactivos. La temperatura no debe ser tan alta como para descomponer los reactivos o tan baja como para inhibir la reacción o congelar la solución. En la mayoría de los casos, la reacción de la etapa (a) puede tener lugar convenientemente a temperatura ambiente, y se prefiere temperatura ambiente por razones de conveniencia. Sin embargo, ocasionalmente, es ventajoso algo de calor, principalmente para facilitar la disolución de los materiales de partida que se están usando en el disolvente orgánico empleado.

La reacción de ciclación puede realizarse a presiones tanto por encima como por debajo de la presión atmosférica. Preferiblemente, sin embargo, la reacción se realiza a una presión aproximadamente igual a la presión atmosférica. La reacción puede realizarse en presencia de una mezcla de gases que se aproxima al aire pero, cuando están implicados reactivos particularmente reactivos, la mezcla gaseosa puede enriquecerse con un gas inerte, tal como gas nitrógeno, argón y similares.

El tiempo necesario para la reacción de ciclación del tripirano de Fórmula I y el reactivo plano complementario descrito anteriormente dependerá en un alto grado, de la temperatura usada y las reactividades relativas de los materiales de partida. Particularmente, cuando los meso-sustituyentes del compuesto tripirano son un grupo arilo, heteroarilo, o alquilo voluminoso tal como terc-butilo, el tiempo necesario para que tenga lugar la reacción puede aumentar debido al impedimento estérico. Por lo tanto, el tiempo de reacción puede variar enormemente, por ejemplo, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas. Preferiblemente, el tiempo necesario para la ciclación del tripirano de Fórmula I con el reactivo plano complementario está en el intervalo de aproximadamente 30 a 60 minutos, salvo que la etapa de ciclación (a) se combine con la etapa de oxidación (b), secuencialmente o simultáneamente. Cuando (a) y (b) se combinan o suceden simultáneamente, el tiempo de reacción se controlará por el tiempo necesario para que se completen ambas reacciones y, típicamente, serán algo más largas, por ejemplo, de aproximadamente 8 a 25 horas, más preferiblemente aproximadamente 12 horas.

Opcionalmente, pueden usarse diversas técnicas tales como diferentes tipos de cromatografía, especialmente cromatografía en capa fina (TLC) o cromatografía de gases (GC), y espectroscopía óptica, para seguir el progreso de la reacción por la desaparición de los materiales de partida.

Al concluir la reacción de ciclación, se produce una mezcla de reacción, que típicamente se usa directamente en la etapa de oxidación (b) sin que intervenga aislamiento o purificación del intermedio o intermedios presentes en la mezcla de reacción.

La oxidación de la mezcla de reacción de ciclación para formar la porfirina 5,10-disustituida u otro compuesto macrocíclico tetrapirrólico 5,10-disustituido puede realizarse por cualquier agente oxidante habitual generalmente adecuado para conseguir este tipo de aromatización. Los ejemplos de dichos agentes oxidantes útiles incluyen diclorodicianobenzoquinona ("DDQ"), o- y p-cloranilo, gas O₂, yodo (I₂) y similares. La mayoría de los agentes oxidantes se usan en combinación con el disolvente orgánico no reactivo usado durante la etapa de ciclación. Las combinaciones particularmente preferidas de agentes oxidantes y disolventes para la etapa (b) se seleccionan entre el grupo compuesto por DDQ o p-cloranilo en diclorometano o tolueno, o gas O₂ burbujeado a través de un disolvente alcohólico tal como metanol o etanol.

La velocidad de la reacción a menudo está influida por el tipo y combinación de agente oxidante y disolvente, tenga lugar como una etapa secuencia diferente o suceda simultáneamente con la etapa de ciclación. La ciclación y oxidación simultáneas pueden tener lugar con, por ejemplo, el uso simultáneo de un disolvente alcohólico tal como metanol o etanol, un reactivo ácido aromático tal como ácido p-toluenosulfónico, y gas oxígeno que burbujea a través de la mezcla de reacción. Otros ejemplos incluyen la combinación de un disolvente tal como cloroformo con aire que se está usando como agente oxidante.

ES 2 267 129 T3

La temperatura de la mezcla de reacción durante la etapa de oxidación (b) puede variar ampliamente dependiendo del agente oxidante que se esté usando. Por ejemplo, cuando se está usando DDQ en tolueno, generalmente es apropiada una temperatura de reflujo. Por otro lado, cuando se está usando gas oxígeno como agente oxidante con un disolvente de etanol, la temperatura ambiente es una temperatura adecuada. Cuando se usan otros agentes oxidantes, la temperatura típicamente se mantiene en el intervalo de aproximadamente 1 a 100°C y, preferiblemente se deja permanecer a aproximadamente temperatura ambiente o a temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

El tiempo necesario para la reacción de oxidación de la etapa (b) dependerá hasta un alto grado, de la temperatura usada y las reactividades relativas de los materiales de partida que se estén usando. Sin embargo, el tiempo típicamente varía de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 24 horas, habitualmente de aproximadamente 20 minutos a una hora para reacciones a temperatura ambiente. Si la oxidación tiene lugar simultáneamente con la reacción de ciclación, como se ha descrito anteriormente, el tiempo necesario para ambas reacciones puede ser de hasta dos días pero, habitualmente, es aproximadamente de 10 a 15 horas.

La reacción de oxidación de la etapa (b) puede realizarse en presencia de gases a una presión tanto por encima como por debajo de la presión atmosférica. Más frecuentemente, sin embargo, la reacción se realiza a una presión aproximadamente igual a la presión atmosférica.

El producto resultante, una porfirina 5,10-disustituida u otro compuesto macrocíclico polipirrólico 5,10-disustituido, puede aislarse por cualquier método convencional, tal como sumergiéndolo en un no disolvente, precipitándolo, por extracción con cualquier líquido inmiscible, evaporación de un disolvente, o alguna combinación de estos u otros métodos convencionales. Típicamente, después de aislarlo, se purifica el producto por uno cualquiera, o una combinación, de técnicas de purificación conocidas, tales como recristalización, diversas formas de cromatografía, trituración con un no disolvente o un disolvente parcial, destilación al vacío, técnicas de extracción en contracorriente, y similares.

Es preferible aislar y/o purificar la porfirina 5,10-disustituida u otro macrociclo polipirrólico 5,10-disustituido por el uso de cromatografía. Por ejemplo, el aceite resultante o producto sólido obtenido después de la etapa de oxidación (b) (habitualmente por evaporación de cualquier disolvente usado en la ciclación y/u oxidación) se disuelve en un disolvente de elución y se somete a cromatografía a través de una columna de gel de sílice o alúmina para retirar impurezas. Las fracciones apropiadas se recogen, y el disolvente de elución después se retira por evaporación, dejando el producto como residuo.

Opcionalmente, pueden usarse diversas técnicas tales como diferentes tipos de cromatografía, especialmente cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía de gases (GC) o espectroscopía óptica, puede usarse para seguir el progreso de la reacción por la desaparición de los materiales de partida. Los macrólidos formados inicialmente, si es aplicable, se oxidarán fácilmente en el compuesto aromático correspondiente. Los procedimientos de aislamiento y purificación para esta realización son equivalentes a los descritos para el macrólido resultante anterior.

Los ejemplos de macrociclos que puede prepararse por uno de los métodos anteriores incluyen:

3,22-dietil-2,23-dimetil-10,15-difenilsafirina;

5,10-difenilsafirina;

5,10,15,20-tetrafenilsafirina;

5,10, 15,20,25,30-hexafenilhexaafirina;

17,23-dietil-18,22-dimetil-5,10-difenilpentaafirina; y

18,22-dietil-17,22-dimetil-5,10-difenilpentaafirina.

La invención aclarará adicionalmente por los siguientes ejemplos, que se pretenden que sean meramente ilustrativos de la invención.

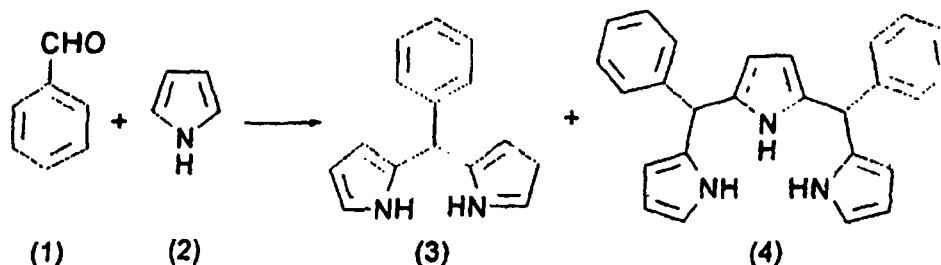
Ejemplo 1

Preparación de 5,10-Difeniltripirrano (4)

5

10

15



Método A

20

Particularmente aplicable a un material de partida de pirrol no sustituido

25

30

35

Se mezclaron 6,0 ml de benzaldehído (1) (59 mmol) con 150 ml de pirrol (2) (2,16 mol), y la mezcla resultante se desoxigenó burbujeando N_2 seco a través de la misma durante 15 minutos. Aún en atmósfera de nitrógeno, se añadieron 0,45 ml de ácido trifluoroacético (5,8 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente (aproximadamente 20°C). Después de esto, se evaporó al vacío la mezcla de reacción (666,61 Pa (5 torr)) con calentamiento ligero en un rotavapor para producir un aceite oscuro. El aceite se recogió en una cantidad mínima de cloruro de metileno y se cargó en una columna de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 5,5 x 30 cm., cloruro de metileno). Se recogieron las fracciones incoloras que contienen el dipirrometano (3), el tripirrano (4), y algunas pequeñas cantidades (< 1%) de un material no definido. Se usó cromatografía en capa fina ("TLC") para seguir el proceso de esta manera: Las placas de TLC usadas eran láminas de aluminio para TLC de sílice Merck disponibles en el mercado (gel de sílice 60 F₂₅₄). Después del tratamiento con Br₂ fumante, la mancha de TLC que corresponde al dipirrometano (3) se volvió naranja fuerte, y la mancha correspondiente al tripirrano deseado (4) se volvió beige. Las fracciones recogidas se colocaron en un rotavapor para retirar por evaporación el disolvente, produciendo un aceite marrón.

40

Se descubrió que el dipirrometano (3) y el tripirrano (4) podían separarse en lotes muy pequeños (100 mg) del aceite marrón por el uso de placas de TLC preparadas fabricadas con un recubrimiento de sílice de 1,0 mm y usando CH_2Cl_2/CCl_4 (1:1) como disolvente de elución. Específicamente, las placas de TLC usadas eran placas de gel de sílice Whatman o Merck pre-recubiertas (disponibles con o sin indicador de fluorescencia), 20 x 20 cm; de 0,5, 1,0 o 2,5 mm de espesor. El valor de R_f para el tripirrano deseado (4) fue 0,63; el valor de R_f para el dipirrometano (3) fue 0,78. Sin embargo, este método cromatográfico no sería útil para preparar cantidades incluso a nivel multi-gramo, permitiendo sólo cantidades a escala industrial.

45

50

El resto del aceite marrón se transfirió a un aparato de sublimación y se sometió a alto vacío (13,33 Pa (0,1 torr)). Se mantuvo una baja velocidad de calentamiento (aproximadamente 0,75°C/minuto) hasta que comenzó una sublimación visible a 130°C. Después de que parara del todo la sublimación, se recogió un producto de sublimación cristalino blanco, constituido por 7,20 g del dipirrometano (3) (rendimiento del 54,6%), dejando 2,45 g (rendimiento del 11%) de un residuo de sublimación vítreo naranja, que constaba principalmente del tripirrano deseado 4. El nivel de pureza fue >95%, en base a un espectro 1H RMN del residuo en $CDCl_3$, como se muestra en la Figura 4.

Método B

55

Particularmente aplicable a materiales de partida de pirrol β -sustituido

60

65

Se disolvieron 12,0 ml de benzaldehído (1) (0,118 mol) en 750 ml de tolueno con 52 ml de pirrol (2) (0,745 mol). Se añadió una cantidad catalítica (100 mg) de ácido p-toluenosulfónico monohidrato ($4,9 \times 10^{-4}$ mol) a la solución, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo en atmósfera de N_2 durante una hora. Después de esto, la mezcla de reacción se evaporó en un rotavapor para dar un aceite oscuro. El aceite se sometió a casi el mismo tratamiento de cromatografía/sublimación como se ha descrito anteriormente para el Método A. Específicamente, la mezcla de reacción se filtró a través de sílice, y el disolvente se retiró por evaporación. Después se calentó el residuo para separar los dos productos: el fenildipirrometano y el meso-difeniltripirano. El dipirrometano se retiró por sublimación, dejando el tripirrano detrás en forma de un material vítreo marrón claro. Esto dio un rendimiento del 44% del dipirrometano (3) y del 9,8% del tripirrano deseado a los mismo niveles de pureza producidos anteriormente en el Método A (aproximadamente 98%).

Datos Analíticos para Tripirrano:

pf: 75-80°C;

¹H RMN (200 MHz, CD₂Cl₂):

5,35 (s, 2H)

5,78 (d, J=4 Hz, 2H)

5,89 (s, 2H)

6,14 (dd, segundo orden, J=4,4 Hz, 2H)

6,66 (dd, segundo orden, J=4,4 Hz, 2H)

7,15-7,38 (m, 10H)

7,75 (s a, 1H)

7,88 (s a, 2H)

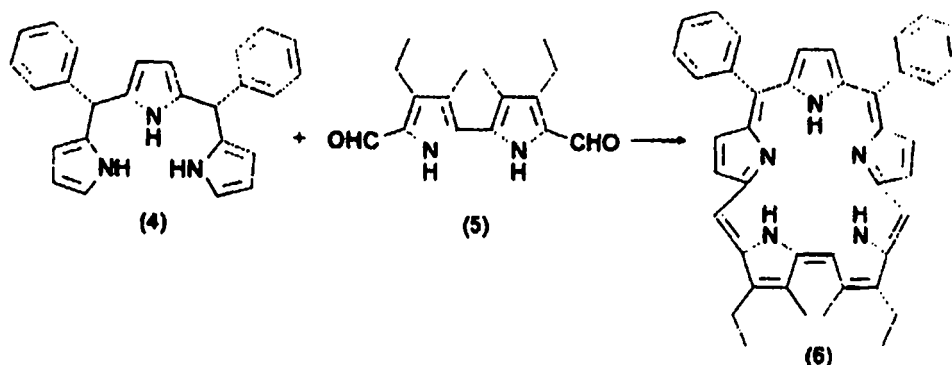
¹³H RMN (50 MHz. CDCl₃):

44,1, 107,2, 107,4, 108,4, 117,2, 127,0, 128,4, 128,6, 132,3, 132,5, 142,1

HR-MS (EI, 2000C): Esperado para ¹²C₂₆H₂₃N₃: 377,1892; encontrado 377,1881.Análisis Elemental para C₂₆H₂₃N₃ (377,49 g/mol)

Elemento:	C	H	N
Calculado:	82,73	6,14	11,13
Encontrado:	82,16	6,03	10,72

Ejemplo 2

Preparación de 3,22-Dietil-2,23-dimetil-10-15-difenilsafirina (6)

Se disolvieron 22,6 mg del tripirrano (4) ($6,0 \times 10^5$ mol) y 16,3 mg de bipirrol bis(aldehído) (5) ($6,0 \times 10^5$ mol) en 60 ml de etanol absoluto, y se burbujó O₂ a través de la solución. Se añadieron 45,6 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidrato ($2,4 \times 10^{-4}$ mol), y se continuó el burbujeo de O₂ durante 12 horas. Después se evaporó la solución en un rotavapor hasta sequedad. El sólido resultante se sometió a cromatografía en alúmina (neutra, actividad I, 2 x 12 cm) con MeOH/CH₂Cl₂ al 2,5%. Se recogió la fracción principal amarilla-verde, y se retiró por evaporación el disolvente para dar 14,3 mg del producto (6) como base libre (rendimiento del 39%). La base libre se convirtió cuantitativamente en su bis-clorhidrato verde oscuro correspondiente agitando una solución en CHCl₃ del producto (6) con una solución acuosa de HCl al 20%, seguido de la adición y separación de una fase orgánica, secando sobre Na₂SO₄ anhidro, y evaporando hasta sequedad.

Datos Analíticos:pf: $\geq 250^{\circ}\text{C}$;

HR-MS (EI, 2100C):

Calculado para $^{12}\text{C}_{42}\text{H}_{39}\text{N}_5$: 613,32056;

encontrado: 613,31842

 ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) del diclorhidrato:

-4,48 (s, 2H)

-4,36 (s, 2H)

-3,87 (s, 1H)

2,20 (tr, $J=5,2$ Hz, 6H)

4,18 (s, 6H)

4,58 (c, $J=5,2$ Hz, 4H)

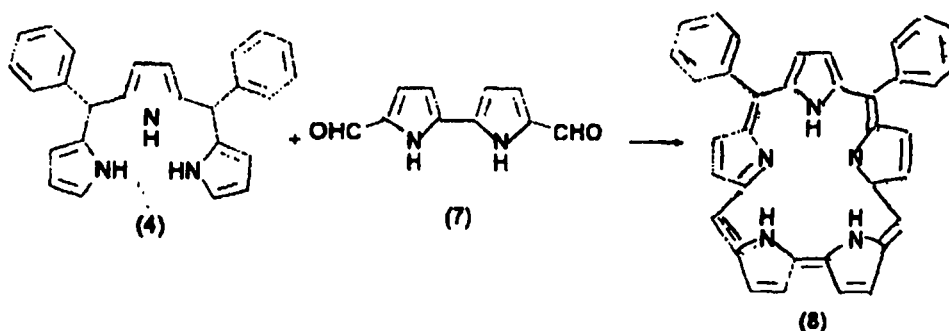
7,90-8,05 (m, 6H)

8,61 (d, $J=4,4$ Hz, 4H)9,28 (d, $J=0,8$ Hz, 2H)9,57 (dd, $J=3,2, 0,8$ Hz, 2H)10,20 (dd, $J=3,2, 0,8$ Hz, 2H)

11,78 (s, 2H)

UV-Vis [CH_2Cl_2 , trazas de Et_3N] $S_{\text{máx}}$ (intensidad rel.): 458(1,0), 626(0,43), 652(0,45), 684(0,54), 718(0,49), 802(0,14)UV-Vis [CH_2Cl_2 , trazas de TFA] $S_{\text{máx}}$ (intensidad rel.): 486(1,0), 772(0,28)

Ejemplo 3

Preparación de 5,10-difenilsafirina (8)

Se disolvieron 188 mg del tripirano (4) ($4,99 \times 10^{-4}$ mol) y 94 mg de bipirrolbis(aldehído) (7) ($5,0 \times 10^{-4}$ mol) con el uso de una pistola de calor en 450 ml de etanol absoluto, y se burbujeó O_2 a través de la solución. Se añadieron 95 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidrato ($2,0 \times 10^{-3}$ mol) disuelto en 3 ml de etanol, y la mezcla de reacción se burbujeó con O_2 durante 12 horas adicionales. Después de esto, se evaporó la mezcla de reacción en un rotavapor hasta sequedad. El residuo negro resultante se trituró con CHCl_3 . Se evaporaron hasta sequedad los extractos verde oscuro combinados y se sometieron a cromatografía en una placa de TLC preparada (0,5 mm de alúmina) con $\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ al 0,1%. Se recogió la banda verde-amarilla y se eluyó con $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ al 0,5%. El disolvente se retiró por evaporación para dar 14,8 mg del producto (8) (rendimiento del 5,5%). El producto (8) se convirtió cuantitativamente en su

ES 2 267 129 T3

dihidro-p-toluenosulfato correspondiente añadiendo un ligero exceso de ácido p-toluenosulfónico a una solución en CHCl_3 del producto (8), seguido de precipitación de la sal por difusión lenta de hexano en esta solución.

Datos Analíticos:

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) de la sal bis(p-toluenosulfato):

-4,68 (s, 2H)

-4,46 (s, 2H)

-3,85 (s, 1H)

2,45 (s, 6H)

7,26 (d, $J=8$ Hz, 4H)

7,79 (d, $J=8$ Hz, 4H)

7,95-8,05 (m, 6H)

8,66 (d, $J=7$ Hz, 4H)

9,32 (d, $J=0,8$ Hz, 2H)

9,64 (dd, $J=3,9, 0,9$ Hz, 2H)

10,25 (dd, $J=4,7, 0,9$ Hz, 2H)

10,47 (dd, $J=4,7, 0,7$ Hz, 2H)

10,78 (dd, $J=4,4, 0,8$ Hz, 2H)

11,92 (s, 2H)

HR-MS (EI, 1800C):

Calculado para $^{12}\text{C}_{36}\text{H}_{25}\text{N}_5$: 527,21100;

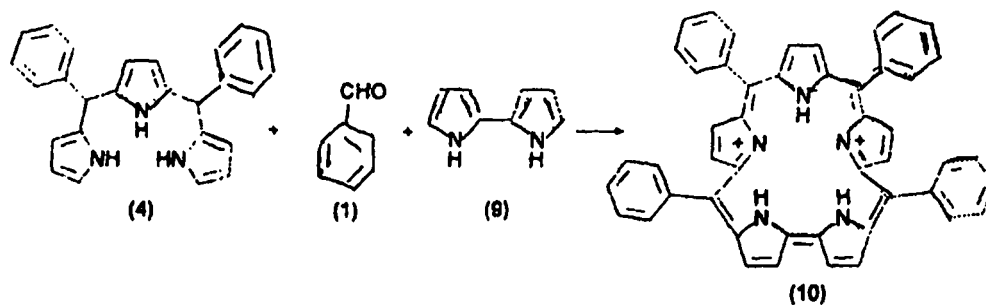
encontrado: 527,21015

UV-Vis [CH_2Cl_2 , trazas de Et_3N] $S_{\text{máx}}$ (intensidad rel.): 384, 478(1,0), 506(0,69), 626, 686, 708, 786

UV-Vis [CH_2Cl_2 , trazas de TFA] $S_{\text{máx}}$ (intensidad rel.): 494(1,0), 656, 682, 724(sh), 758(0,21)

Ejemplo 4

Preparación de 5,10,15,20-tetrafenilsafirina (10)



Se disolvieron 75 mg del tripirrano (4) ($2,00 \times 10^{-4}$ mol), 42,4 mg de benzaldehído (7) ($4,0 \times 10^{-4}$ mol), y 26,4 mg del bipirrol (9) ($2,0 \times 10^{-4}$), en 20 ml de CH_2Cl_2 , y se burbujeó N_2 a través de la solución durante 15 minutos. Se añadió una gota de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$, y la solución se agitó durante una hora en atmósfera de N_2 . Después de esto, se añadieron 100 mg de p-cloranilo ($4,0 \times 10^{-4}$), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 minutos. La solución se cargó en un lecho de alúmina (básico, actividad 1, 2×5 cm) y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad, y el sólido

resultante se cromatografió en una placa de TLC preparada (0,5 mm de alúmina) con $\text{CCl}_4/\text{CHCl}_3$ 1:1. La banda verde se recogió y se eluyó con CH_2Cl_2 . El disolvente se retiró por evaporación para dar 7,4 mg del producto (10) en forma de un material microcristalino verde brillante (rendimiento del 5,5%). Por UV-Vis, MS, y RMN de las formas protonadas y no protonadas, se demostró que el material era idéntico a 5,10,15,20-tetrafenilsafirina, como se describe en Chmielewski *et al.*, *Eur. J. Chem.*, 1:1,68-73 (1995).

Datos Analíticos:

HR-MS (EI, 2500C):

Calculado para $^{12}\text{C}_{48}\text{H}_{33}\text{N}_5$: 679,27362;

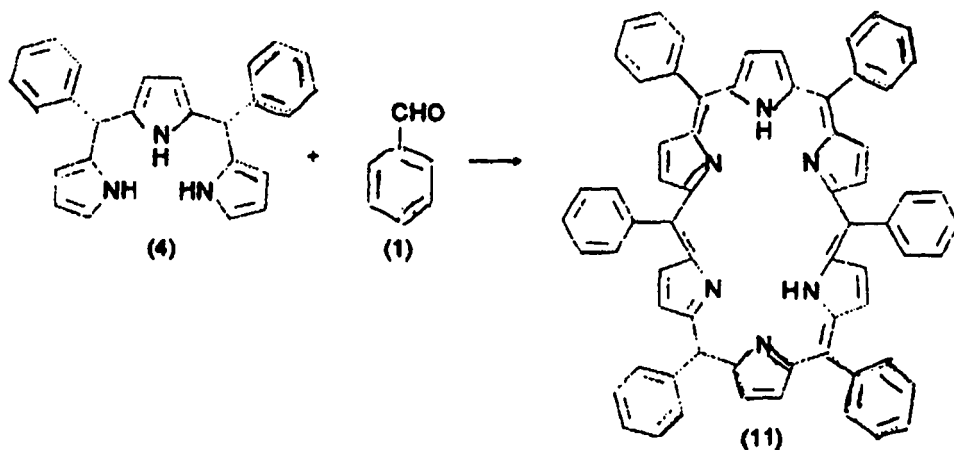
encontrado: 679,27357

UV-Vis [CH_2Cl_2 , trazas de Et_3N] $S_{\text{máx}}$ (log ϵ): 492(4,01), 518(3,80), 638(3,90), 698(3,16), 718(sh), 798(3,88)

UV-Vis (CH_2Cl_2 , trazas de TFA) $S_{\text{máx}}$ (intensidad rel.): 488(1,0), 410(sh), 672(0,06), 736(0,11), 790(0,18)

Ejemplo 5

Preparación de 5,10,15,20,25,30-hexafenilhexafirina (11)



Se disolvieron 75 mg de the tripirrano (4) ($2,00 \times 10^{-4}$ mol) y 20 ml de benzaldehído (1) ($2,0 \times 10^{-4}$ mol) en 50 ml de CH_2Cl_2 . Después de purgar la solución con N_2 durante 10 minutos, se inyectaron 15 ml de ácido trifluoroacético, y la mezcla se agitó durante 50 minutos. Se añadieron 91 mg de diclorodiciano-p-quinona ($4,0 \times 10^{-4}$ mol), y la mezcla se agitó durante una hora adicional. El disolvente se retiró evaporando en un rotavapor, y el sólido resultante se cromatografió repetidamente en placas de TLC preparadas (0,5 mm de sílice). El disolvente de elución era EtOAc al 20% en CH_2Cl_2 añadiendo unas pocas gotas de Et_3N . La banda azul, constituida por el producto (11), se aisló y se eluyó.

Datos Analíticos:

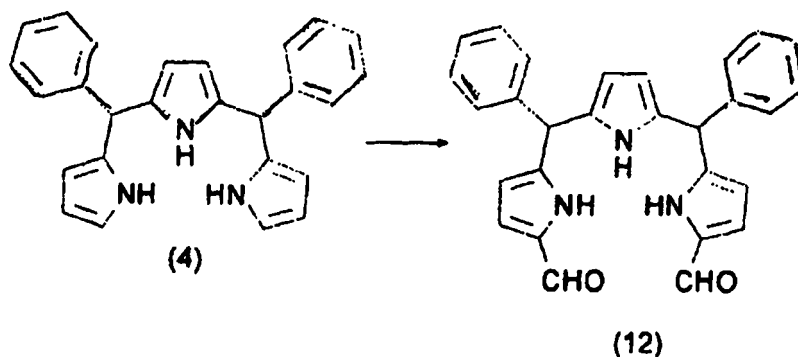
HR-MS (EI, 3500C):

Calculado para $^{12}\text{C}_{66}\text{H}_{44}\text{N}_6$: 920,36273,

encontrado: 920,36550

UV-Vis [CH_2Cl_2] $S_{\text{máx}}$ (intensidad rel.): 385(0,95), 466(0,46), 520(0,50), 636(1,0). El espectro de ^1H RMN era complejo, lo que puede reflejar una confirmación no estática. Esto se ha observado también para β -alquil hexafirinas (véase Charriere *et al.*, *Heterociclos*, 36:7, 1561 (1993)) y la safirina (10) (véase Chmielewski *et al.*, *Eur. J. Chem.*, 1:1, 68-73 (1995)). Debido a que el compuesto (11) incorpora algunos elementos estructurales de cada una de estas clases de compuestos, es probable una conformación dinámica.

Ejemplo 6

Preparación de 5,10-difeniltripirano-1,14-dicarboxaldehído

212 mg de the tripirano (4) (56 mmol) se disolvieron en 5 ml de DMF, y la solución se agitó en una atmósfera de nitrógeno. Se inyectaron 71 ml de cloruro de fosforilo, y la mezcla se calentó a 80°C durante una hora. Se añadieron 20 ml de agua y 250 mg de carbonato potásico, y la mezcla se calentó durante 30 minutos más a 80°C. La mezcla bruta se vertió en 50 ml de agua y se extrajo tres veces con 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se evaporaron al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno/acetato de etilo 1:1 que contenía trietil amina al 1%. Se obtuvieron 50 mg de dialdehído (12) analíticamente puro por cromatografía en capa fina preparativa (gel de sílice; 2 mm), eluyendo con acetato de etilo al 40% en cloruro de metileno que contenía trietil amina al 1% (rendimiento del 21%).

Datos Analíticos:¹H RMN (CDCl₃): L

9,8 (s a, 2H)

9,0 (s, 2H)

8,65 (s a, 1H)

7,2-7,1 (m, 10H)

6,75 (m, 2H)

6,0 (m, 2H)

5,8 (s, 2H)

5,4 (s, 2H)

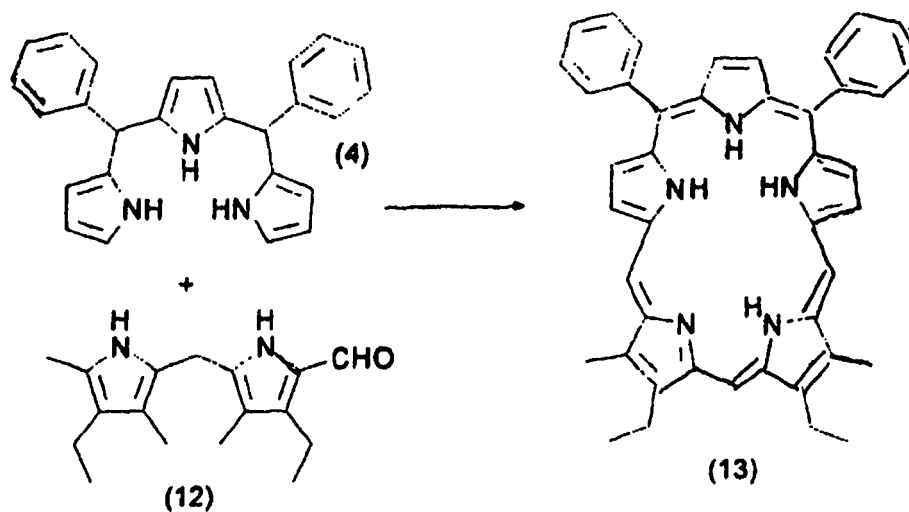
HR-MS (EI):

Calculado para ¹²C₂₈H₂₃N₃O₂: 433,1790;

encontrado: 433,1794

Ejemplo 7

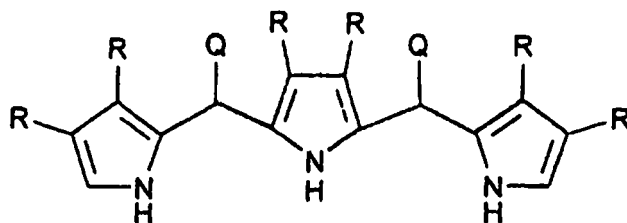
Preparación de 18,22-dietil-17,22-dimetil-5,10-difenilpentaafirina (13)



Se disuelven 37 mg de the tripirrano (4) ($1,00 \times 10^{-4}$ mol) y una cantidad estequiométrica de dipirrometano dialdehído (12) en 20 ml de etanol. La mezcla se agita, y se añaden 50 mg de ácido p-toluenosulfónico. Después de aproximadamente dos horas, se añaden tres equivalentes de dicloro-dicianobenzoquinona ("DDQ"). Después de una agitación adicional durante dos horas, el espectro óptico de la mezcla se caracterizó mediante una banda Soret fuerte a 450 nm y bandas secundarias a 528, 90 y 760 nm, todas las cuales indicaban la formación de la pentaafirina deseada con altos rendimientos.

REIVINDICACIONES

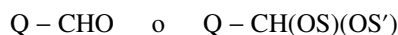
1. Un método para preparar un compuesto de Fórmula I:



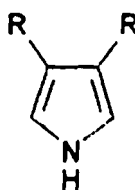
en la que:

Q representa grupos alquilo idénticos que contienen de 1 a 18 átomos de carbono, grupos cicloalquilo, que contienen de 5 a 7 átomos de carbono, grupos arilo que contienen de 5 a 14 átomos de carbono o grupos heteroarilo que contienen de 5 a 14 átomos en el anillo y R representa hidrógeno, alquilo, grupos que contienen alcohol o carbonilo idénticos; comprendiendo dicho método las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



en la que S y S' son independientemente alquilo inferior, un grupo arilo que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo, o $-(\text{CH}_2)_n-$ donde $n = 2-4$; con un exceso estequiométrico de un pirrol que tiene la fórmula:



en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis o de Bronsted fuerte;

(b) retirar el pirrol no reaccionado o cualquier otro disolvente usado en (a) por evaporación para formar un residuo:

(c) tratar el residuo para retirar los materiales poliméricos y el subproducto dipirrometano correspondiente, dejando el compuesto de Fórmula 1.

2. El método de la reivindicación 1 en el que se usa una cantidad molar en exceso de dicho pirrol como disolvente.

3. El método de la reivindicación 1 ó 2 en el que se usa un disolvente orgánico distinto de dicho pirrol en combinación con el exceso de dicho pirrol para formar un disolvente mixto.

4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que la reacción de la etapa (a) tiene lugar a temperatura ambiente.

5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la porción no reaccionada de dicho pirrol y cualquier otro disolvente usado en (a) se retiran por evaporación en la etapa (b) a presión reducida para formar un residuo.

6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el residuo se trata en la etapa (c) para retirar dichos materiales poliméricos cromatográficamente.

7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que el residuo de la etapa (b) se sublima en la etapa (c).

8. El método de la reivindicación 7 en el que la etapa de sublimación se realiza a presión reducida.

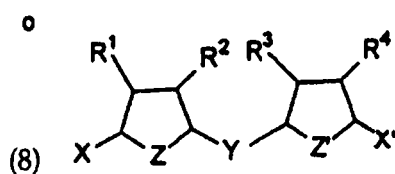
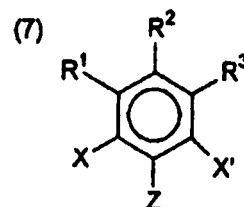
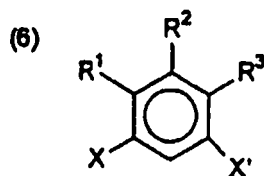
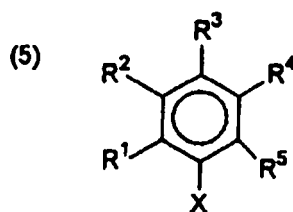
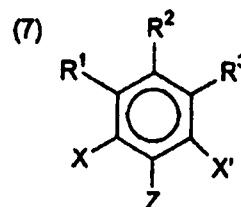
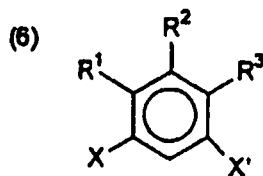
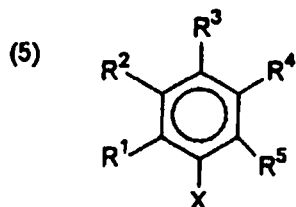
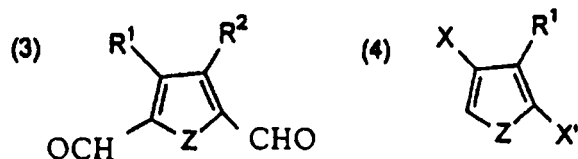
9. Un proceso para preparar un macrociclo polipirrólico meso-sustituido, comprendiendo dicho proceso las etapas de:

(a) producir mediante un método de acuerdo con la reivindicación 1 un compuesto de dicha fórmula I

(b) ciclar dicho compuesto de Fórmula I con un compuesto de fórmula

(1) Q'-CHO en la que Q' es un grupo alquilo que contiene de 1 a 18 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono, un grupo arilo que contiene de 5 a 14 átomos de carbono o un grupo heteroarilo que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo; o

(2) Q'-CH(OS)(OS') en la que Q' es un grupo alquilo que contiene de 1 a 18 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono, un grupo arilo que contiene de 5 a 14 átomos de carbono o un grupo heteroarilo que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo;



en las que:

S y S' son independientemente alquilo inferior, un grupo arilo que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo, y $-(CH_2)_n$ - donde $n = 2$ a 4 ;

R¹-R⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo inferior, grupos que contienen alcohol o carbonilo;

X y X' son grupos capaces de acoplarse con las posiciones α no sustituidas de los anillos de pirrol terminales del compuesto de Fórmula I;

Z y Z' son independientemente -N-, >NH-, -O- o un átomo de azufre bivalente; y

Y es un enlace directo, alquilenos, pirrolileno, furanileno, fenileno, tiofenileno, bencileno, o alquilenos-pirroleno-alquilenos, para formar un intermedio ciclado; y

(c) oxidar el intermedio ciclado para formar el macrociclo polipirrólico sustituido correspondiente.

ES 2 267 129 T3

10. El proceso de la reivindicación 9 que comprende además, como etapa (d), purificar el compuesto o macrociclo resultante.

5 11. El proceso de la reivindicación 9 o 10 en el que R^1 - R^5 se seleccionan entre el grupo compuesto por hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, terc-butilo, $-C_8H_{17}$, $-OCH_3$, $-O(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_4OH$, $-O(CH_2)_3OH$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_2COOCH_3$, y $-(CH_2)_2COOC_2H_5$.

10 12. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 en el que Y se selecciona entre el grupo compuesto por un enlace directo, $-CH_2-$, pirroleno, furanileno, tiofenileno, bencileno y $-CH_2$ -pirroleno- CH_2- .

13. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12 en el que cada uno de X y X' tiene la fórmula $-CHO$ o $-CHR'-L$ donde R' es H, alquilo o arilo, y L es un grupo saliente.

15 14. El proceso de la reivindicación 13 en el que cada uno de X y X' se selecciona entre el grupo compuesto por $-CHO$, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, y $-CH(Ar)-OH$ donde Ar es arilo que tiene de 5 a 7 carbonos en el anillo.

15. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, en el que dicho macrociclo polipirrólico resultante es un compuesto 5,10-meso-disustituido.

20 16. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15, en el que el grupo Q en la Fórmula I o Q' es arilo o heteroarilo.

25 17. El proceso de la reivindicación 16, en el que el grupo Q en la Fórmula I o Q' es un grupo arilo o heteroarilo que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo.

18. El proceso de la reivindicación 17 en el que el grupo Q en la fórmula I o Q' es fenilo o piridinilo que tiene uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, ciano, nitro y un ácido carboxílico.

30 19. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15 en el que el grupo Q en la Fórmula I o Q' es un grupo alquilo que contienen de 1 a 18 átomos de carbono.

35 20. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15, en el que el grupo Q en la Fórmula I o Q' es un grupo cicloalquilo que contienen de 5 a 7 átomos de carbono.

40 21. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15 en el que el grupo Q' en $Q'-CHO$ o $Q'-CH(OS)(OS')$ se selecciona entre el grupo compuesto por: un grupo arilo o heteroarilo que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo; un grupo alquilo que contiene de 1 a 18 átomos de carbono; y un grupo cicloalquilo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono.

22. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 21 en el que R en la Fórmula I es hidrógeno, alquilo inferior, un alcohol, un grupo que contiene carboxi, o una amida de fórmula $-CO-NR'R''$ en la que cada uno de R' y R'' son independientemente hidrógeno, alquilo, o arilo.

45 23. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 22 en el que cada uno de X y X' tienen la fórmula $-CHO$ o $-CHR'L$ donde R' es hidrógeno, alquilo, o arilo y L es un grupo saliente que se pierde fácilmente en las condiciones de catálisis ácida.

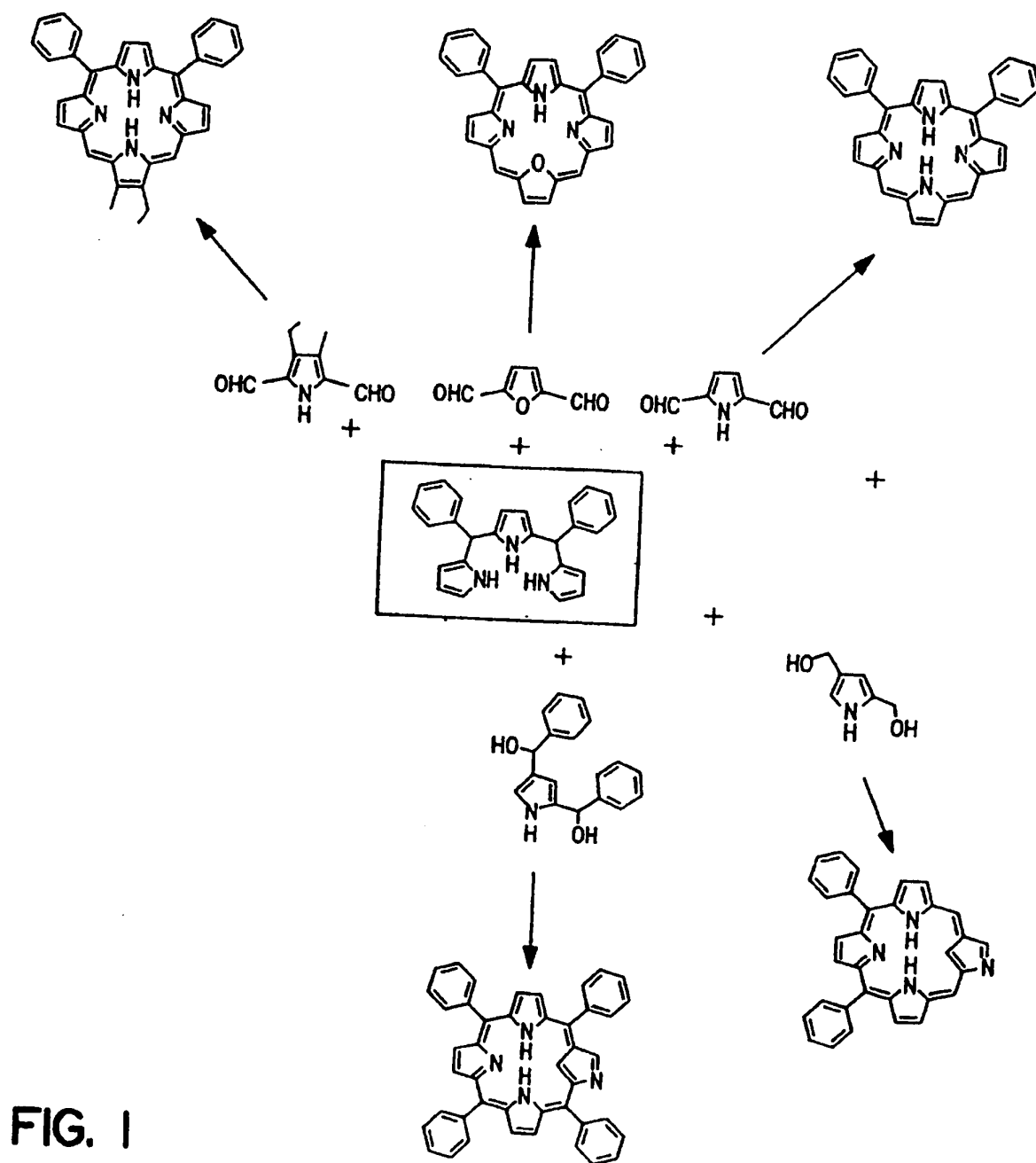


FIG. 1

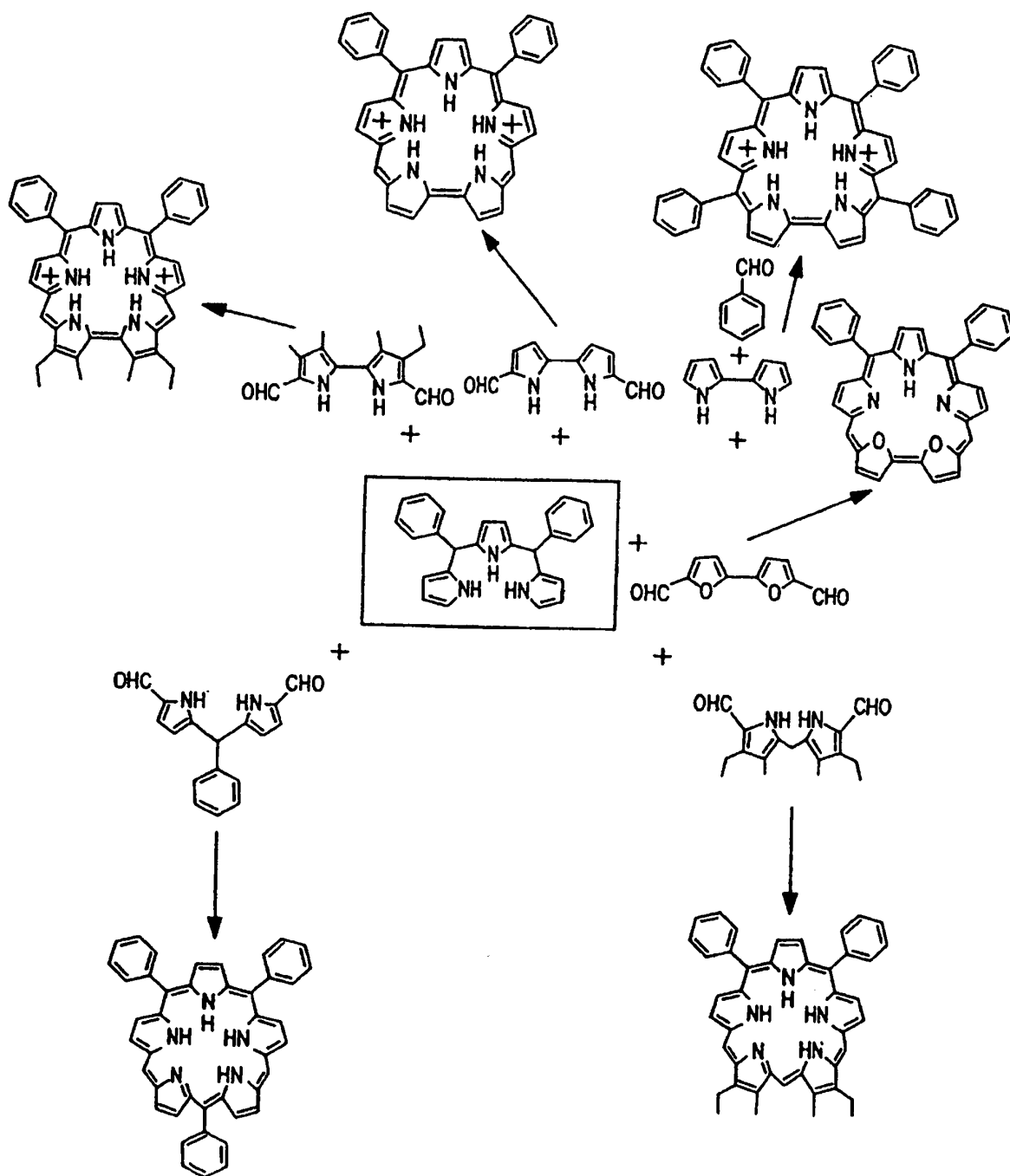
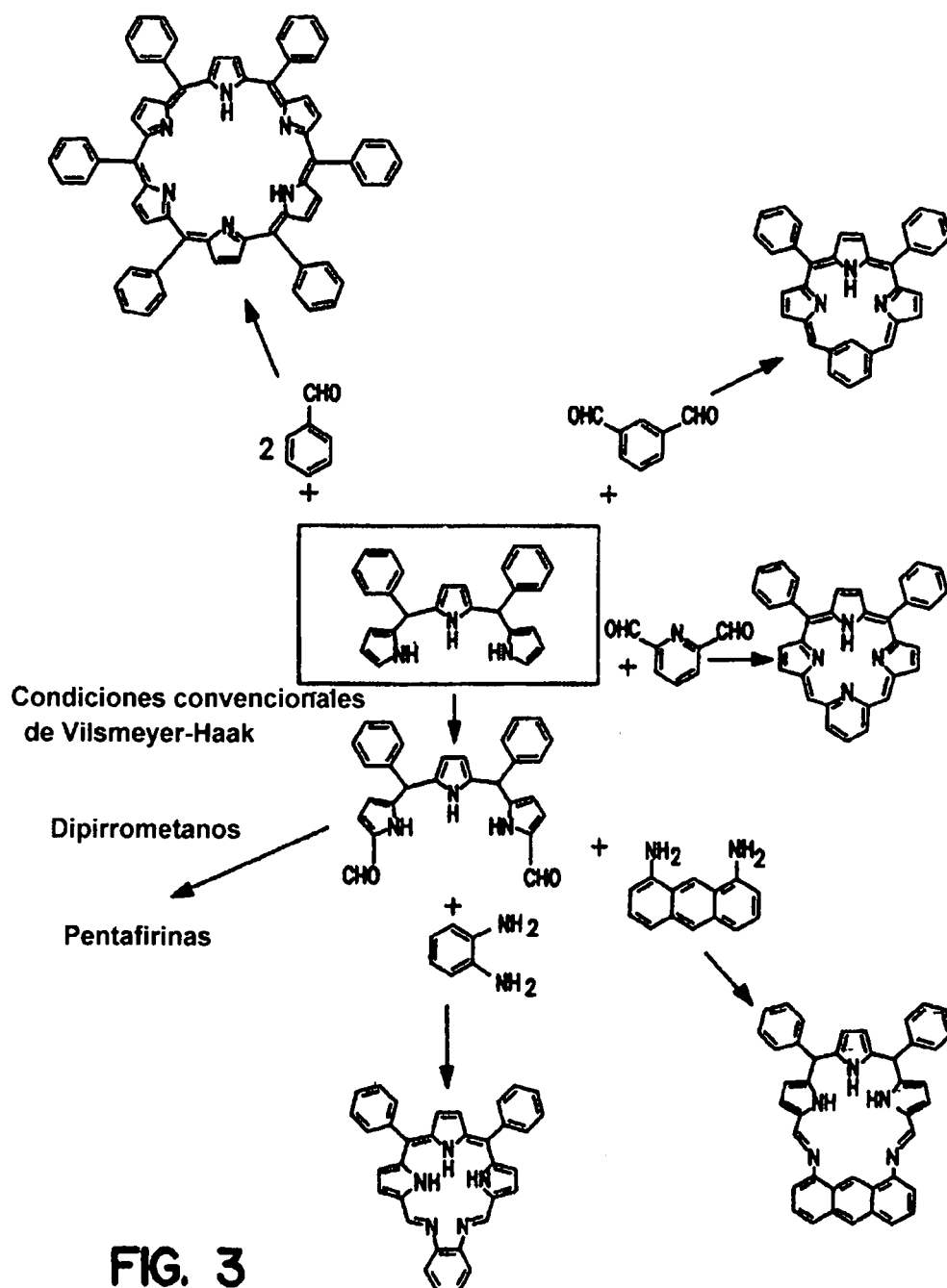


FIG. 2



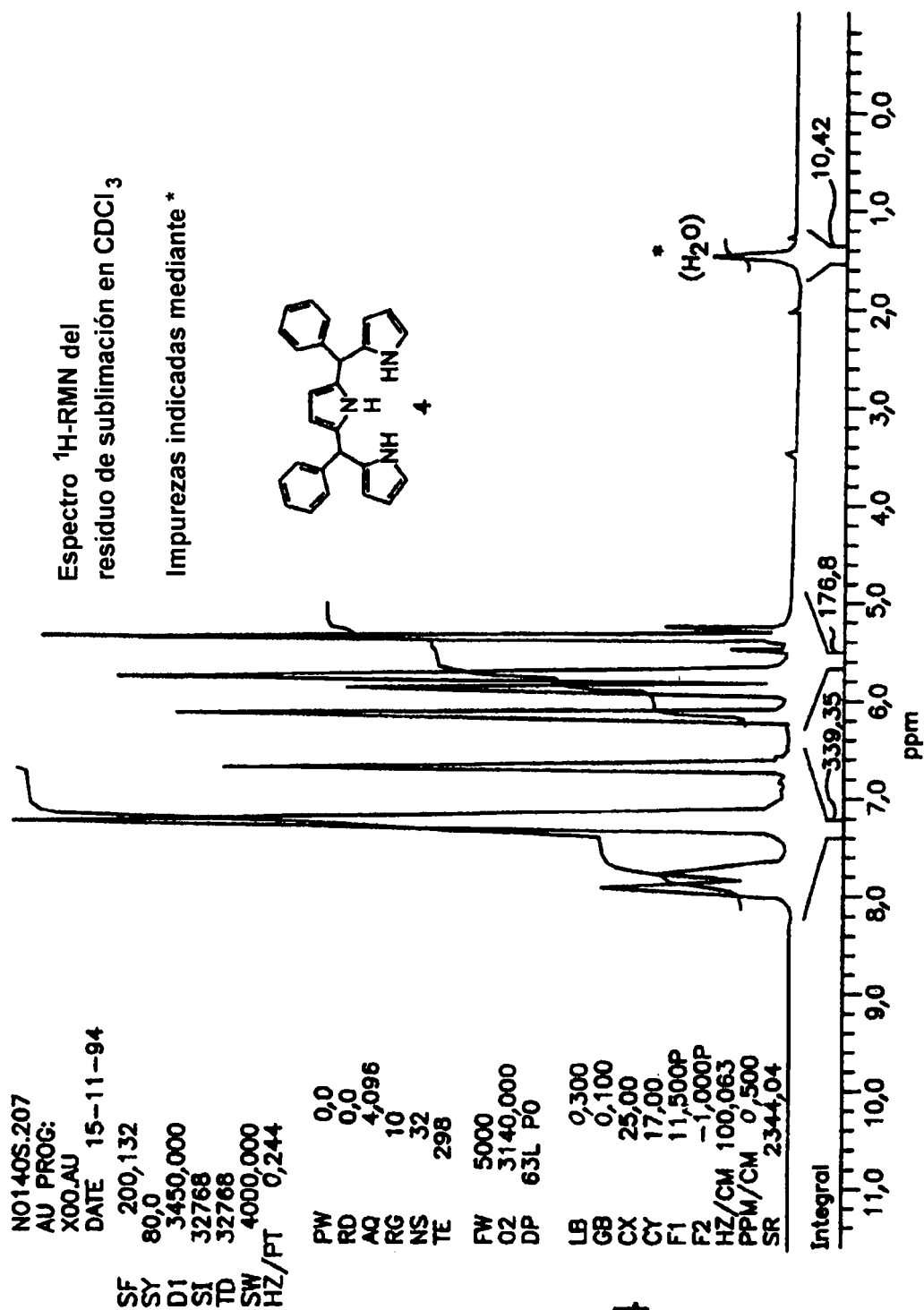


FIG. 4