

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2005-653

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 257/02

(2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **17.10.2005**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **10.01.2007**
(Věstník č. 2/2007)

(71) Přihlašovatel:

Azacycles s. r. o., Kladno, CZ

(72) Původce:

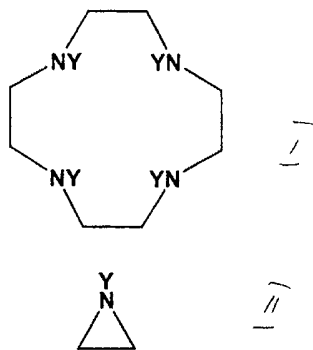
Cihelník Simon, Krupka, CZ
Drož Ladislav, Kladno, CZ
Šrámek Martin, Kladno, CZ

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob přípravy 1,4,7,10-
tetraazacyklododekanu a jeho N-acylderivátů**

(57) Anotace:

1,4,7,10-Tetraazacyklododekan neboli cyklen a jeho N-acylderiváty obecného vzorce I, kde Y je vodík, terc-butoxykarbonyl, methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, 9-fluorenylmethoxykarbonyl, se připraví elektrofilně katalyzovaným přesmykem (cyklotetramerací) N-acylaziridinů obecného vzorce II, kde Y je terc-butoxykarbonyl, methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl nebo 9-fluorenylmethoxykarbonyl.



CZ 2005 - 653 A3

5557

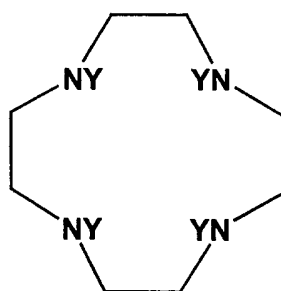
DSC -1-

10.09.08

PV 2008-653

Způsob přípravy 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu a jeho N-acylderivátůOblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu a jeho N-acylderivátů obecného vzorce I, kde Y je vodík, *tert*-butoxykarbonyl, methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, 9-fluorenylmethoxykarbonyl, v laboratorním i technologickém měřítku, elektrofilně katalyzovaným přesmykem.



(I)

Dosavadní stav techniky

Cyklen (1,4,7,10-tetraazacyklododekan; I, kde Y = H), je výchozí surovina[#] pro přípravu široké skupiny vysoce sofistikovaných chemických species s reálnými aplikacemi především v humánní medicíně (kancerostatika, radioimunoterapeutika, virostatika, diagnostika).[#]

Dosud využívané metody přípravy cyklu a jeho derivátů jsou založené jednak na vzniku kondenzačních produktů glyoxalových derivátů s triethyltetraminem (tzv. bisimidazolinová cesta: CZ 295713; WO 2005/000823; WO 00/32581; US 6653470; US 6156890; US 5886174; a dokumenty citované tamtéž), dále metodou Richmana a Atkinse (tzv. tosylamidová cesta: J. Amer. Chem. Soc. 96, 2268 (1974)), obtížně realizovatelnou metodou Weismanna a Reeda (J. Org. Chem. 61, 5186 (1996)) a nakonec metodou cílené tetramerace N-benzylaziridinu (tzv. aziridinová cesta: CZ 290128). Společným jmenovatelem uvedených metod přípravy cyklu je nutnost provedení v mnoha reakčních stupních, z ní plynoucí nízký úhrnný výtěžek cyklu (mezi 3⁴⁵ - 35 %), dále vysoký úbytek molární hmotnosti na použitých substrátech (typické pro tosylamidovou cestu) nebo

x

Kopie infektivita 2.10.2006

vysoké nároky na přísně empirické podmínky provedení (typické pro bis-imidazolinové cesty).

Z pohledu teoretické organické syntézy pochopitelně nejlépe vynívá metoda cílené cyklotetramerace aziridinu, která optimálně kombinuje faktory jak ze skupiny tzv. Chemistry Economy (tj. využitelnost atomů molekuly substrátu vůči skeletu produktu), tak tzv. Green Chemistry (ekologické aspekty, tj. bezodpadovost technologie). Aziridin se bohužel katalyticky cíleně a selektivně tetramerovat nedaří, neboť v procesu elektrofilního přesmyku vystupuje aktivně také sekundární aminoskupina. Výsledkem takové oligomerace je vznik terciárních polyaminů s různým stupněm zesíťování. Řešením je využití N-chráněných aziridinů. V praxi byla dosud uskutečněna a následně popsána cílená cyklotetramerace N-benzylaziridinu (CZ 290128 a literatura citovaná tamtéž) a N-tosylaziridinu. V prvním případě nepřevyšují výtěžky cyklu z N-benzylethanolaminu 37 % (CZ 290128 uvádí až 58 %), ve druhém je kritickým místem procesu odbourání N-tosylových chránicích skupin.

Podstata vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu je příprava 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu a jeho N-acylderivátů obecného vzorce I, kde Y je vodík, *tert*-butoxykarbonyl (BOC), methoxykarbonyl (MOC), ethoxykarbonyl (EOC), benzyloxykarbonyl (Z), 9-fluorenylmethoxykarbonyl (Fmoc), elektrofilně katalyzovaným přesmykem aziridinových N-acylderivátů obecného vzorce II,



(II)

kde Y je *tert*-butoxykarbonyl, methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, 9-fluorenylmethoxykarbonyl.

N-acylované (tj. deaktivované) aziridiny jsou vůči elektrofilně katalyzovanému přesmyku znevýhodněny ve stadiu ataku reaktivního intermediátu (elektrofilní částice) na další molekulu substrátu (N-acylovaný aziridin). Acidita dusíku N-acylaminoskupiny však mimořádně usnadňuje vznik reaktivního intermediátu účinkem katalyzátoru elektrofilního

přesmyku (elektrofilní částice) na N-acylovaný aziridin do té míry, že lze použít i pro jiné případy výrazně méně účinný katalyzátor. Předmětem tohoto vynálezu je využití elektrofilní katalýzy lithného kationu, který je jednak iniciátorem procesu cyklotetramerace a jednak řídicím elementem procesu cyklooligomerace, kde iniciuje tzv. templátový efekt. Využití lithného kationu dále umožňuje provádět cyklotetrameraci s N-acyly zvláště citlivými na přítomnost kationu vodíku (*tert*-butoxykarbonyl) a nebo kyselé protické prostředí obecně (methoxykarbonyl). Lithný kation je tvrdá kyselina s vysokou hustotou povrchového náboje a jeho katalytická účinnost je proto silně závislá na reakčním prostředí. Předmětem tohoto vynálezu je využití protických nebo aprotických prostředí, v nichž katalyzátor nabývá různého stupně účinnosti.

suchého
vzduchu

Vlastní cyklotetramerace se provede dle tohoto vynálezu zahřevem N-acylderivátu aziridinu II při teplotách v rozmezí 45 až 280 °C bez nebo za přítomnosti rozpouštědla a v přítomnosti katalyzátoru. Katalyzátoru se dle tohoto vynálezu volí v rozmezí 0,2 až 300 mol% v reakční směsi. Je-li koncovým produktem syntézy cyklen (ve vzorci I je Y = H), provede se *in situ* odbourání příslušného N-acylu za použití obvyklých procedur.

Cyklotetramerace ~~II~~ je dle tohoto vynálezu skončena v rozmezí od 10 minut do 48 hodin v závislosti na chemismu provedení, koncentraci reaktantu, typu katalyzátoru, teplotě a makroskopickém uspořádání reakční směsi.

Optimalizované výtěžky cyklotetramerací se pohybují podle složení reakční směsi a podmínek kondenzace mezi 29 až 84 %.

Příznivé výtěžky, provedení cyklotetramerace v jednom reakčním stupni ve vysokých koncentracích reaktantů v reakční směsi a krátké reakční časy minimalizují ekologickou zátěž produkce a výrazně zlepšují ekonomickou bilanci provedení oproti stávajícím metodám.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1: Cyklen

Do 15 litrového reakčního kotle se nasadí 9,3 litru suchého dioxanu a 0,555 kg dobře

vysušeného N-*tert*-butoxykarbonylaziridinu (N-BOC-aziridinu; obsah min. 98,6 % hmotn.; HPLC). Ke směsi se přidá 0,35 l suchého *tert*-butanolu (obsah vody max. 0,02 % hmotn.) a po vyhřátí na 40 °C se přidá při udržování této teploty během jedné hodiny celkem 0,505 kg bromidu lithného rozpuštěného v 1,8 l suchého *tert*-butanolu (obsah vody max. 0,02 % hmotn.). Směs se vyhřeje na 80 °C a při této teplotě se udržuje 26 hodin. Po skončení zahřívání se reakční směs odpaří za vakua do sucha (< 70 °C) a destilační zbytek se extrahuje 6 x 500 ml dichlormethanu. Dichlormethanové roztoky se odpaří za vakua a zbytek ^{se} rozpustí ve směsi 5,5 l methanolu a 1830 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové (obsah HCl min. 35 % hmotn.). Roztok se míchá při 35 °C po dobu 14 hodin a následně ^{se} silně zalkalizuje přidávkem hydroxidu sodného. Tato směs se ochladí na -5 °C a po šestihodinovém stání se rychle filtruje na fritě S3. Filtrát se zahustí na vakuové odparce (< 40 °C) a koncentrát se eluuje sloupcem katexu Dowex-50W (400 mesh, H⁺ cyklus; 240 x 930 mm). Po promytí kolony vodou se surový cyklen vymyje vodně methanolickým amoniakem (12 % hmotn.; acidimetricky). Po odpaření získá se 0,358 kg (69,3 %) surového cyklu o obsahu základní látky 99,4 % (HPLC; 99,6 % acidimetricky). Lithné soli se regenerují rekrystalizací.

T

Příklad 2: N,N',N'',N'''-tetra-*tert*-butoxykarbonyl-1,4,7,10-tetraazacyklododekan

28,6 g dobře vysušeného N-*tert*-butoxykarbonylaziridinu (N-BOC-aziridinu; obsah min. 98,6 % hmotn.; HPLC) se rozpustí ve 230 ml suchého dimethylformamidu (obsah vody max. 0,05 % hmotn.) a k roztoku se přidá celkem 3,6 g p-toluensulfonanu lithného rozpuštěného v 50 ml suchého dimethylformamidu (obsah vody max. 0,05 % hmotn.). Směs se vyhřeje na 125 °C v atmosféře dusíku a při této teplotě se udržuje 9 hodin. Po skončení zahřívání se reakční směs odpaří za vakua do sucha (< 55 °C) a destilační zbytek se po rozpuštění ve 200 ml vody extrahuje 8 x 100 ml dichlormethanu. Dichlormethanové extrakty se spojí, vytřepou ^{se} s 150 ml vodného nasyceného roztoku síranu amonného, s 200 ml vody a po vysušení odpaří za vakua. Rekrystalizací ze směsi ethylacetát – ethanol (3:1) se získá 14,6 g (51 %) čistého N,N',N'',N'''-tetra-*tert*-butoxykarbonyl-1,4,7,10-tetraazacyklododekanu. Pro C₂₈H₅₂N₄O₈ (572,7) vypočteno: C 58,72%; H 9,15%; nalezeno: C 58,60%; H 9,33%.

T

Příklad 3: N,N',N'',N'''-tetrabenzyloxykarbonyl-1,4,7,10-tetraazacyklododekan

Připraví se analogicky příkladu 2 s tím rozdílem, že se vyjde z N-benzyloxykarbonylaziridinu, jako rozpouštědlo se použije pyridin a jako katalyzátor chlorid lithný (25 mol%). Získá se N,N',N'',N'''-tetrabenzyloxykarbonyl-1,4,7,10-tetraazacyklododekan ve výtěžku 81 %. Pro $C_{40}H_{44}N_4O_8$ (708,3) vypočteno: C 67,78%; H 6,26%; nalezeno: C 67,70%; H 6,38%.

Příklad 4: Cyklen

Připraví se analogicky příkladu 1 s tím rozdílem, že se vychází z N-benzyloxykarbonylaziridinu a jako katalyzátor se použije Dowex-50W v Li^+ cyklu (tj. lithná sůl sulfonovaného styrendivinybenzenového kopolymeru; 200 mesh; 300 mol% Li^+). Odstranění chránicí skupiny se provede účinkem hydrazin hydrátu a palladia na aktivním uhlí (5 % hmotn.) v isopropanolu. Získá se cyklen ve výtěžku 31 %.

53097

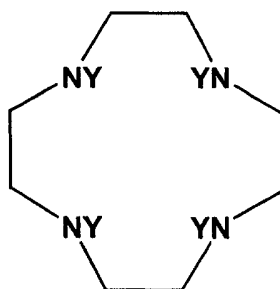
1198-6

10.09.08

71 205-653

Patentové nároky

1. Způsob přípravy 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu, (cyklenu), a jeho N-acylderivátů obecného vzorce I,



(I)

kde Y je vodík, *tert*-butoxykarbonyl, methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, 9-fluorenylmethoxykarbonyl, **se vyznačuje tím**, že se provádí elektrofilně katalyzovaným přesmykem aziridinových N-acylderivátů obecného vzorce II



(II)

množství přesmykem aziridinových N-acylderivátů obecného vzorce II, kde Y je *tert*-butoxykarbonyl, methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, 9-fluorenylmethoxykarbonyl, účinkem lithného kationu v rozmezí 0,2 až 300 mol% vůči aziridinovému reaktantu II, při teplotách v rozmezí 45 až 280 °C. #2 obecného vzorce

2. Způsob podle nároku 1 **se vyznačuje tím**, že elektrofilně katalyzovaný přesmyk se provádí účinkem rozpustných lithných solí nebo polymerně vázaného kationu lithia, ve výhodném provedení účinkem katexu ve formě lithné soli, *tzv.* lithném cyklu.

3. Způsob podle nároku 1 **se vyznačuje tím**, že elektrofilně katalyzovaný přesmyk se provádí ~~bez nebo~~ v přítomnosti protických či aprotických rozpouštědel, popřípadě jejich směsí.

4. Způsob podle nároku 1 **se vyznačuje tím**, že elektrofilně katalyzovaný přesmyk se provádí také s N-acyly zvláště citlivými na přítomnost kationu vodíku ([#]terc-butoxykarbonyl):

jako je

se sloučeninami obecného vzorce II

#

5. Způsob podle nároku 1 **se vyznačuje tím**, že cyklotetramerace II se provádí po dobu od 10 minut do 48 hodin.

sloučenin:
ny obac-
ného
vzorce