



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **309567**

(13) B1

(51) Int Cl⁷ C 07 D 257/02, C 07 C 311/18

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19975039	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1996.04.23, PCT/IB96/00456
(22) Inng. dag	1997.10.31	(85) Videreføringssdag	1997.10.31
(24) Løpedag	1996.04.23	(30) Prioritet	1995.05.02, US, 434142
(41) Alm. tilgj.	1997.12.22		
(45) Meddelt dato	2001.02.19		

(71) Patenthaver	AnorMed Inc, 20353 64th Avenue, No. 200, Langley, BC V2Y 1N5, CA
(72) Oppfinner	Mahavir Prashad, Montville, NJ, US Prasad Koteswara Kapa, Parsippany, NJ, US
(74) Fullmektig	Bryn & Aarflot AS, 0104 Oslo

(54) **Benevnelse** Fremgangsmåte for fremstilling av 1,1'-[1,4-fenylenebis-(metylen)]-bis-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan

(56) **Anførte publikasjoner** Ingen

(57) **Sammendrag** En forbedret fremgangsmåte for fremstilling av 1,1'-[1,4-fenylenebis-(metylen)]bis-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan, som omfatter den selektive funksjonalisering av et acyklisk tetraamin, hvilket gir et acyklisk ditosyl-mellomprodukt og et acyklisk tritosyl-mellomprodukt i et første trinn, den uavhengige dimerisering/tosylering av ditosyl-mellomproduktet og dimerisering av tritosyl-mellomproduktet, hvilket gir en 1,4-fenylenebismetylen-brodannet heksatosyl-acyklisk forløper i et andre trinn, cyclisering av den nevnte forløperen, hvilket gir en heksatosylcyklamdimer i et tredje trinn, og detosylering av nevnte cyklamdimer i et fjerde trinn, fulgt av 10 basifisering, hvilket gir det ønskede 1,1'-[1,4-fenylenebis-(metylen)]bis-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan.

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

5 Oppfinnelsens område.

Foreliggende oppfinnelse vedrører området cyklamdimerer og, mer spesielt, vedrører en forbedret fremgangsmåte for fremstilling av en spesifikk, farmasøytisk aktiv 1,4-fenyl-bis(metylen)-bundet cyklamdimer.

10 Beskrivelse av teknikkens stand.

US-PS 5.021.409 er rettet mot en fremgangsmåte for å behandle retrovirale infeksjoner, som omfatter å administrere til et pattedyr som har behov for slik behandling, en terapeutisk effektiv mengde av en bicyklisk, makrocyklisk polyaminforbindelse. Selv om nytten av visse alkyl- og aryl-brodannede cyklamdimerer generisk er omfattet av det som læres i denne litteraturreferansen, er

15 ingen aryl-brodannede cyklamdimerer spesifikt beskrevet.

WO 93/12096 beskriver nytten av visse bundne, cycliske polyaminer i bekjempelsen av HIV og farmasøytiske preparater som er nyttige til det. Blant de spesifikt beskrevne forbindelsene er 1,1'-[1,4-fenylbis(metylen)]bis-1,4,8,11-

20 tetraazacyklotetradekan (og dets syreaddisjonssalter), idet denne forbindelsen er en meget kraftig inhibitor mot flere stammer av humant immunosviktivirus type 1 (HIV-1) og type 2 (HIV-2).

Europeisk patentsøknad 374.929 beskriver en fremgangsmåte for fremstilling av mono-N-alkylerte polyazamakrocykler, som omfatter å omsette den

25 ubeskyttede makrocyklusen med en elektrofil i et ikke-polart, relativt aprotisk løsningsmiddel i fravær av base. Selv om det antydes at den mono-substituerte makrocyklus fortrinnsvis dannes, er det ingen spesifikk omtale som antyder at bundne bicyklamer kan syntetiseres ved denne fremgangsmåten.

US-PS 5.047.527 er rettet mot en fremgangsmåte for fremstilling av et

30 monofunksjonalisert (f.eks. monoalkylert) cyclisk tetramin som omfatter: 1) å omsette den ubeskyttede makrocyklusen med kromheksakarbonyl for å oppnå en trippel-beskyttet tetraazacykloalkan-forbindelse, 2) å omsette den frie amingruppen i den trippel-beskyttede forbindelsen fremstilt i 1) med et organisk (f.eks. alkyl) halogenid for å oppnå en trippel-beskyttet, monofunksjonalisert (f.eks.

monoalkylert) tetraazacykloalkan-forbindelse, og 3) å avbeskytte forbindelsen fremstilt i 2) ved enkel luftoksydasjon ved sur pH, hvilken gir den ønskede forbindelse. I tillegg beskriver litteraturhenvisningen alternative fremgangsmåter for trippel-beskyttelse under anvendelse av bor- og fosfor-derivater og fremstilling av bundne forbindelser, innbefattende cyclamdimeren 1,1'-[1,4-fenylbis(metylen)]-bis-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan, ved å omsette trippel-beskyttet cyclam, fremstilt som beskrevet under 1) ovenfor, med et organisk dihalogenid i et molart forhold på 2:1, og avbeskytte den resulterende forbindelse, hvilket gir den ønskede cyclamdimer.

10 J. Med. Chem., bind 38, nr. 2, s. 366-378 (1995) er rettet mot syntesen av og anti-HIV-aktiviteten til en serie nye fenylbis(metylen)-bundne bis-tetraazamakrocykliske analoger, innbefattende den kjente cyclamdimeren 1,1'-[1,4-fenylbis(metylen)]bis-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan. Cyclamdimerene beskrevet i denne litteraturreferansen, innbefattende den forannevnte cyclamdimeren, fremstilles ved: 1) å danne tritosylatet av tetraazamakrocyklusen, 2) å omsette den beskyttede tetraazamakrocyklusen med et organisk dihalogenid, f.eks. dibrom-p-xylen, i acetonitril i nærvær av en base, så som kaliumkarbonat, og 3) å avbeskytte bis-tetraazamakrocyklusen fremstilt i 2) under anvendelse av nytillaget natrium-amalgam, konsentrert svovelsyre eller en eddiksyre/hydrobromsyre-blanding, hvilket gir den ønskede cyclamdimer, eller et syreaddisjonssalt derav.

25 Selv om fremgangsmåtene som er beskrevet i litteraturhenvisningene US-PS 5.047.527 og J. Med. Chem. er egnet til å fremstille cyclamdimeren 1,1'-[1,4-fenylbis(metylen)]bis-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekanet, innebærer de anvendelsen av cyclam som et utgangsmateriale, en forbindelse som er dyr og ikke lett å få tak i. Følgelig, i betraktning av dets kraftige anti-HIV-aktivitet, er det blitt gjort mange forskningsmessige anstrengelser i et forsøk på å utvikle en mer praktisk fremgangsmåte for fremstilling av 1,1'-[1,4-fenylbis(metylen)]bis-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan.

30

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse vedrører en mer effektiv og økonomisk fremgangsmåte for fremstilling av 1,1'-[1,4-fenylbis(metylen)]bis-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan, under anvendelse av en billig og lett tilgjengelig acyklisk tetra-

aminforbindelse som utgangsmateriale. Mer spesielt innebærer foreliggende oppfinnelse den selektive funksjonaliseringen av et acyklisk tetraamin, hvilket gir et acyklisk ditosyl-mellomprodukt og et acyklisk tritosyl-mellomprodukt i et første trinn, den uavhengige dimerisering/tosylering av ditosyl-mellomproduktet og dimerisering av tritosyl-mellomproduktet, hvilket gir en 1,4-fenylenbismetylen-
 5 brodannet heksatosyl-acyklisk forløper i et andre trinn, cyclisering av den nevnte forløperen, hvilket gir en heksatosylcyklamdimer i et tredje trinn, og detosylering av den nevnte cyklamdimeren i et fjerde trinn, fulgt av basifisering, hvilket gir det ønskede 1,1'-[1,4-fenylenbis(metylen)]bis-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan.

10

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

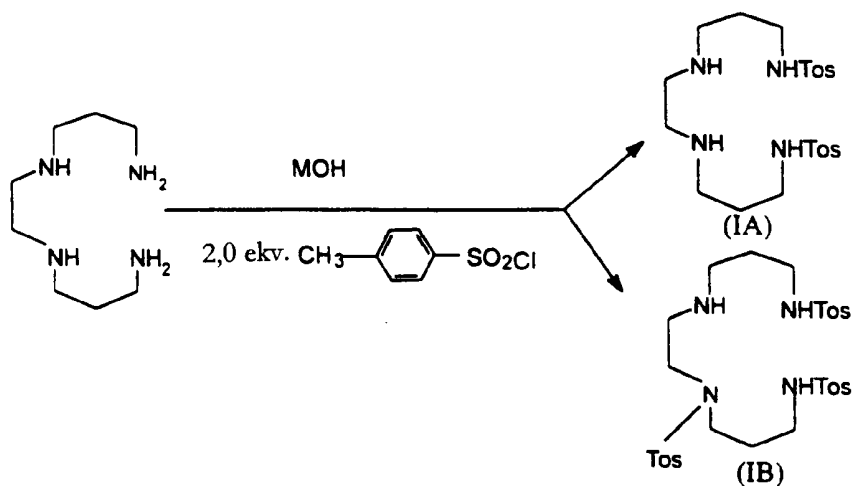
Foreliggende oppfinnelse vedrører en forbedret fremgangsmåte for fremstilling av 1,1'-[1,4-fenylenbis(metylen)]bis-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan ved hjelp av en tretrinns fremgangsmåte som vist nedenfor:

15

Trinn 1

20

25



hvor M er et alkalimetall.

Trinn 2ADel 1

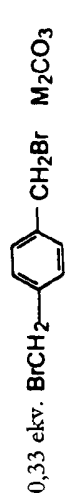
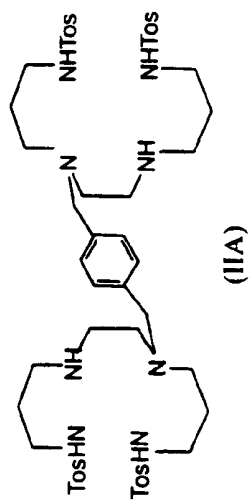
5

10

15

20

25



(IIA)

M₂CO₃

Del 2

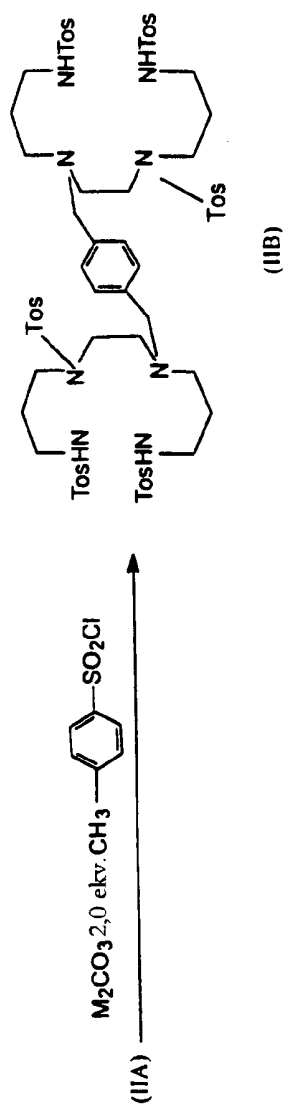
5

10

15

20

25



hvor M er som defineret ovenfor.

Trinn 2B

5

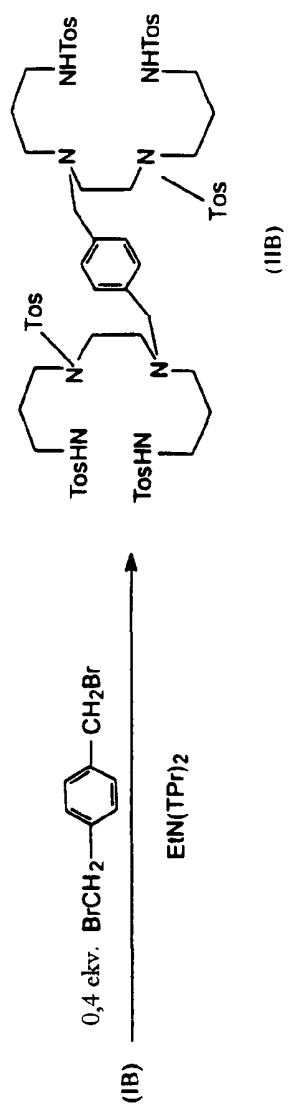
10

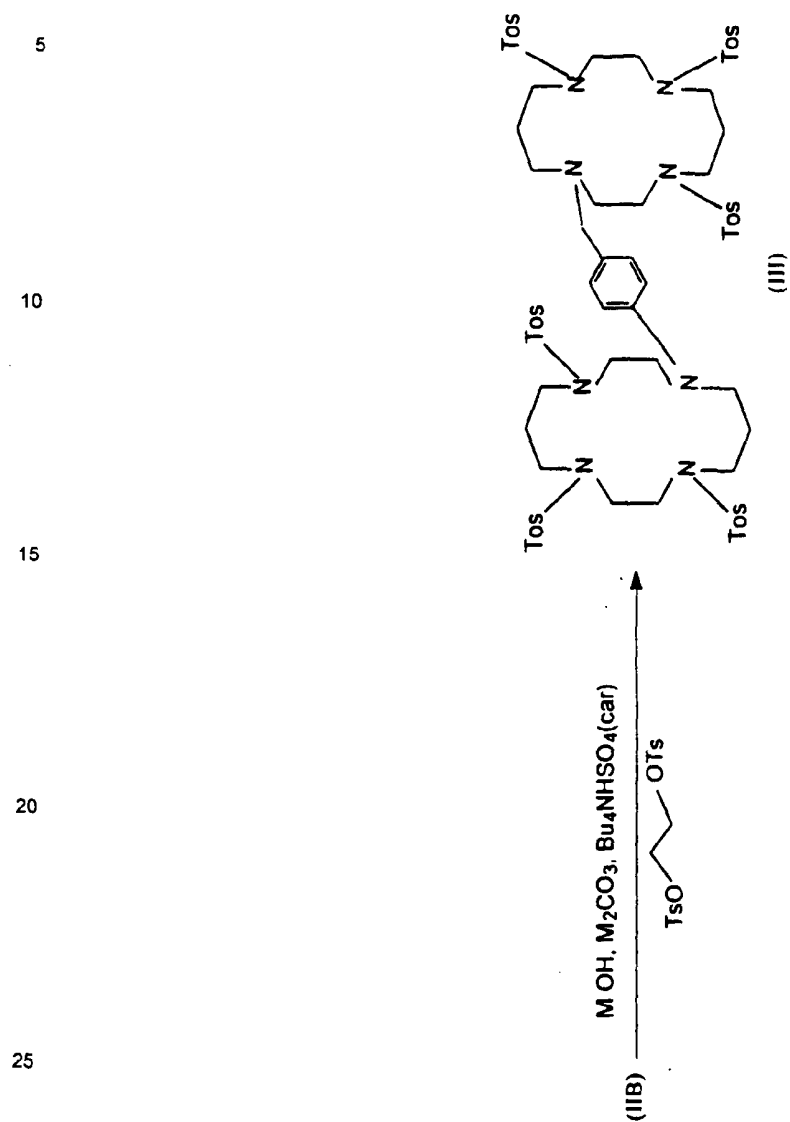
15

20

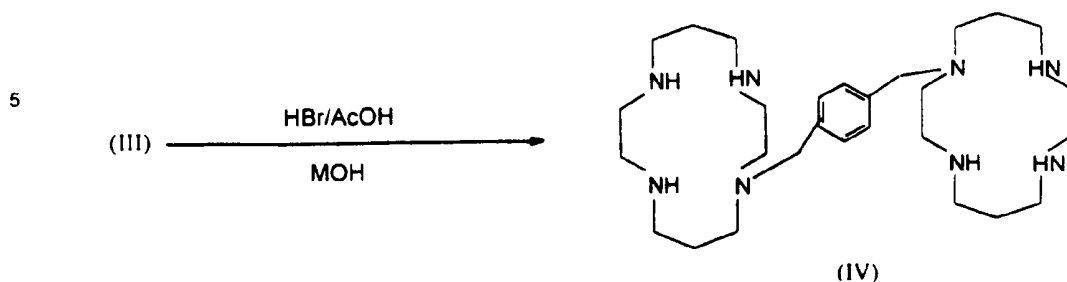
25

30



Trinn 3

hvor M er som definert ovenfor.

Trinn 4

hvor M er som definert ovenfor.

Med hensyn til de individuelle trinnene, angår trinn 1 omsetningen av N,N'-bis(3-aminopropyl)etylendiamin med 2 ekvivalenter p-toluensulfonylchlorid i nærvær av et alkalimetallhydroksyd så som natriumhydroksyd, hvilket gir den acykliske ditosylat-forbindelsen med formel IA og den acykliske tritosylat-forbindelsen med formel IB.

15 Tosyleringen utføres i nærvær av et aromatisk hydrokarbon så som toluen, ved en temperatur på fra 5°C til 40°C, i en periode på mellom 2 og 5 timer.

Trinn 2A innebærer, i en første del, å utsette ditosylat-forbindelsen fremstilt i trinn 1, dvs. forbindelsen med formel IA, for dimerisering, ved å omsette den med 0,33 ekvivalenter av α,α' -dibrom-p-xylen i nærvær av et alkalimetallkarbonat, så som kaliumkarbonat, hvilket gir den 1,4-fenylbismetylen-brodannede tetratosylacykliske dimer med formel IIA.

20 Dimeriseringen utføres i en blanding av en cyklisk eter så som tetrahydrofuran og en lavere alkanol så som metanol, ved en temperatur på fra 0°C til 45°C, i en periode på mellom 2 og 6 timer.

Den andre delen av trinn 2A vedrører tosyleringen av forbindelsen fremstilt i den første delen, dvs. den tetratosylacykliske dimer med formel IIA, ved å omsette den med 2 ekvivalenter av p-toluensulfonylchlorid i nærvær av et alkalimetallkarbonat så som kaliumkarbonat, hvilket gir den 1,4-fenylbismetylen-brodannede heksatosylacykliske dimer med formel IIB.

25 Tosyleringen utføres i nærvær av en cyklisk eter så som tetrahydrofuran, ved en temperatur på fra 15°C til 35°C, i en periode på mellom 1 og 4 timer.

Trinn 2B innebærer å utsette tritosylat-forbindelsen fremstilt i trinn 1, dvs. forbindelsen med formel IB, for dimerisering, ved å omsette den med 0,4 ekvi-

30

valenter av α,α -dibrom-p-xylen i nærvær av diisopropyletylamin, hvilket gir den 1,4-fenylbismetylen-brodannede heksatosyl-acykliske dimer med formel II. Dimeriseringen utføres i nærvær av en cyklisk eter så som tetrahydrofuran, ved en temperatur på fra 10°C til 45°C, i en periode på mellom 6 og 20 timer.

5 Trinn 3 vedrører cycliseringen av forbindelsen fremstilt i den andre delen av trinn 2A og i trinn 2B, dvs. den brodannede heksatosyl-acykliske dimer med formel IIB, ved å omsette den med 3 ekvivalenter av etylenglykol-ditosylat i nærvær av en blanding av et alkalimetallhydroksyd så som natriumhydroksyd (i perleform) og et alkalimetallkarbonat så som kaliumkarbonat (i vannfri form) og en katalytisk
10 mengde av t-butylammoniumsulfat, hvilket gir heksatosylcyklamdimeren med formel III. Cycliseringen utføres i nærvær av dimetylformamid ved en temperatur på fra 75°C til 125°C, i en periode på mellom 4 og 7 timer.

Alternativt kan den brodannede heksatosyl-acykliske dimer med formel IIB omsettes med 3 ekvivalenter etylenglykol-ditosylat i nærvær av cesiumkarbonat i
15 dimetylformamid ved en temperatur på fra 75°C til 125°C, i en periode på mellom 4 og 7 timer, hvilket gir heksatosylcyklamdimeren med formel III.

Trinn 4 angår detosyleringen av forbindelsen fremstilt i trinn 3, dvs. heksatosylcyklamdimeren med formel III, ved å omsette den med en blanding av hydrobromsyre (48% løsning) og iseddik. Produktet gjøres deretter basisk med
20 en alkalimetallhydroksydløsning (f.eks. en 3N natriumhydroksydløsning), hvilket gir den ønskede forbindelse med formel IV. Detosyleringen utføres ved tilbakeløps-temperatur i en periode på mellom 30 timer og 3 dager. Alternativt kan detosyleringen utføres ved å omsette forbindelsen fremstilt i trinn 3 med konsentrert svovelsyre eller med en blanding av natriumfosfat og nytillaget natriumamalgam i argon-
25 atmosfære. Detosyleringen med konsentrert svovelsyre kan utføres ved en temperatur på fra 80°C til 120°C, i en periode på mellom 2 og 5 timer, mens detosyleringen med en blanding av natriumfosfat og natriumamalgam kan utføres ved en temperatur på fra 80°C til 120°C, i en periode på mellom 1 og 4 dager.

Som antydnet ovenfor er den acykliske tetraamin-forbindelsen anvendt oven-
30 for som utgangsmateriale i trinn 1, kjent og kommersielt tilgjengelig.

Selv om produktet fra hver omsetning beskrevet ovenfor i trinn 1, de to delene i trinn 2A, trinn 2B og trinn 3, om ønskelig kan renses ved konvensjonelle teknikker, så som omkrySTALLISERING (hvis det er et faststoff), anvendes det rå produktet fra én omsetning fordelaktig i den følgende omsetningen uten rensing.

Det skal forstås at selv om foreliggende fremgangsmåte er rettet mot fremstillingen av den meget kraftige anti-HIV cyklamdimeren 1,1'-[1,4-fenylbis-(metylen)]bis-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan i fri baseform, kan den nevnte forbindelse lett omdannes til farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalt-former, om 5 ønskelig, på konvensjonell måte. F.eks. kan den frie basen omsettes med hydrobromsyre, hvilket gir cyklamdimeren i oktahydrobromid-dihydratform. Likeledes gir tilsetningen av mettet saltsyre til den frie basen cyklamdimeren i oktahydroklorid-dihydratform.

Den brodannede tetratosyl-acykliske forløperen med formel IIA er en ny forbindelse og utgjør som sådan også endel av denne oppfinnelsen. 10

De følgende eksemplene er kun for det formål å illustrere, og er ikke på noen måte ment å skulle begrense rammen for foreliggende oppfinnelse.

EKSEMPEL 1

15 a) Fremstilling av den acykliske ditosylatforbindelsen med formel IA.

I en firehalset, rundbunnet kolbe, utstyrt med en mekanisk røreinnretning, kjølebad, internt termometer og dråpetrakt, avkjøles en suspensjon av 69,7 g (0,4 mol) N,N'-bis-(3-aminopropyl)etylendiamin, 400 ml toluen og 640 ml (8,0 mol) av en 50% hydroksydøsning til 13°C. Til den avkjølte suspensjonen tilsettes deretter, i løpet av en periode på 45 min., mens temperaturen holdes på mellom 13°C 20 og 15°C, en løsning av 152,52 g (0,8 mol) p-toluensulfonylklorid i 250 ml toluen. Reaksjonsblandingen varmes deretter til 22°C i løpet av en periode på 90 min., hvorefter 1 liter vann tilsettes mens temperaturen holdes på mellom 22°C og 24°C. Til den resulterende blandingen tilsettes 1,5 liter n-butanol, og pH-verdien 25 justeres til 8 fra 12 med konsentrert saltsyre, mens temperaturen holdes på mellom 22°C og 24°C. Det organiske sjiktet fraskilles så, og det vandige sjiktet ekstraheres med 250 ml n-butanol. Det sammenslåtte, organiske sjiktet vaskes med 500 ml vann, tørkes over vannfritt magnesiumsulfat og inndampes under vakuum. Den resulterende, tykke pastaen gnis deretter med 650 ml acetonitril, og 30 faststoffet oppsamles ved filtrering. Faststoffet vaskes deretter med to 50 ml porsjoner acetonitril og tørkes ved 70°C under vakuum (20-25 mm Hg), hvilket gir den ønskede ditosylat-forbindelsen.

b) Fremstilling av den acykliske tritosylat-forbindelsen med formel IB.

Filtratet fra a) ovenfor inndampes, hvilket gir en sirup i rå form. Den rå sirupen kromatograferes deretter på kiselgel under anvendelse av en blanding av diklormetan og metanol (i et forhold på 95:5) som elueringsmiddel. Fraksjonene som inneholder tritosylatet slås sammen og inndampes under vakuum, hvilket gir den ønskede tritosylat-forbindelsen i form av en sirup.

c) Fremstilling av den 1,4-fenylenbismetylen-brodannede tetratosyl-acykliske dimer med formel IIA.

I en 4-halset, rundbunnet kolbe, utstyrt med en magnetisk røreinnretning, avkjølingsbad, internt termometer og dråpetrakt, oppløses 1,8 g (3,73 mmol) av ditosylat-forbindelsen fremstilt i a) ovenfor i 20 ml tetrahydrofuran og 10 ml metanol ved lett oppvarming. Løsningen avkjøles deretter i et isbad, og til den avkjølte løsningen tilsettes 0,69 g (5,0 mmol) kaliumkarbonat og 0,33 g (1,25 mmol) α,α' -dibrom-p-xylene. Reaksjonsblandingen oppvarmes deretter til romtemperatur og holdes, under omrøring, ved romtemperatur i 3 ½ time. Løsningsmidlene inndampes, hvilket gir den ønskede forbindelse i form av en rå rest.

d) Fremstilling av den 1,4-fenylenbismetylen-brodannede hekatosyl-acykliske dimer med formel IIB.

Den rå resten oppnådd i c) ovenfor behandles med 25 ml tetrahydrofuran, hvorefter 1,03 g (7,47 mmol) kaliumkarbonat og 1,424 g (7,47 mmol) p-toluen-sulfonylchlorid tilsettes. Den resulterende blandingen omrøres deretter ved romtemperatur i 2 timer, og inndampes deretter under vakuum. Den rå resten behandles deretter med 50 ml vann og ekstraheres med 70 ml etylacetat. Det organiske sjiktet tørkes deretter over vannfritt magnesiumsulfat og inndampes under vakuum. Den resulterende resten renses deretter ved kiselgelkromatografi under anvendelse av en blanding av heksan og etylacetat (i et forhold i området 50:50 til 30:70) som det første elueringsmiddel, og deretter rent etylacetat som det andre elueringsmidlet. De sammenslåtte fraksjonene inndampes deretter under vakuum, hvilket gir den ønskede forbindelse.

EKSEMPEL 2

Fremstilling av den 1,4-fenylenebismetylen-brodannede heksatosyl-acykliske dimer med formel IIB, under anvendelse av tritosylat-fobindelsen med formel IB.

En løsning av 3,18 g (5,0 mmol) av forbindelsen fremstilt i eksempel 1b) ovenfor og 0,78 g (6,0 mmol) N,N-diisopropyletylamin i 20 ml tetrahydrofuran avkjøles i et isbad, og til den avkjølte løsningen tilsettes 0,594 g (2,25 mmol) α,α' -dibrom-p-xylen. Den resulterende blandingen oppvarmes til romtemperatur, og holdes ved denne temperaturen i 15 timer. Reaksjonsblandingen avkjøles deretter under vakuum, og den rå resten behandles med 100 ml etylacetat. Den resulterende løsningen vaskes deretter etter tur med 60 ml vann, 60 ml 1N saltsyre og 60 ml vann. Det organiske sjiktet tørkes deretter over vannfritt magnesiumsulfat og inndampes under vakuum. Den rå resten renses deretter ved kiselgel-kromatografi under anvendelse av en blanding av heksan og etylacetat (i et forhold i området fra 50:50 til 30:70) som elueringsmiddel. De sammenslåtte fraksjonene inndampes deretter under vakuum, hvilket gir den ønskede forbindelsen.

EKSEMPEL 3

a) Fremstilling av heksatosylcyclamdimeren med formel III.

Til en 4-halset, rundbunnet kolbe, utstyrt med en magnetisk røreinnretning, oppvarmingsbad, internt termometer og dråpetrakt, tilsettes 1,98 g (0,00144 mol) av forbindelsen fremstilt i eksempel 1d) og eksempel 2 ovenfor, og 50 ml dimetylformamid. Etter at systemet er avgasset tilsettes 0,40 g (0,010 mol) NaOH-perler, 0,47 g (0,0034 mol) vannfritt kaliumkarbonat og 0,09 g (0,00027 mol) t-butylammoniumsulfat til 10-løsningen, og den resulterende blandingen oppvarmes til 100°C og holdes på denne temperaturen i 2,5 time. En løsning av 0,19 g (0,0051 mol) etylenglykolditosylat i 25 ml dimetylformamid tilsettes deretter, i løpet av en periode på 2 timer, mens temperaturen holdes på 100°C. Etter avkjøling av reaksjonsblandingen til romtemperatur helles den i 75 ml vann under omrøring. Suspensjonen filtreres deretter, og filterkaken vaskes med 25 ml vann. Filterkaken blandes deretter grundig med 25 ml vann og 50 ml etylacetat. Løsningsmidlet fjernes deretter fra etylacetatløsningen, og resten gjenoppløses i 15 ml varm acetonitril. Utfellingsproduktet som dannes ved henstand oppsamles ved filtrering og tørkes deretter, hvilket gir den ønskede forbindelsen i form av et hvitt faststoff.

b) Fremstilling av 1,1'-[1,4-fenylenebis(metylen)]bis-1,4,8,11-tetraazacyklotetra-dekan.

I en 4-halset, rundbunnet kolbe, utstyrt med en magnetisk røreinnretning, oppvarmingsbad, internt termometer og dråpetrakt, tilsettes 0,46 g (0,00034 mol) av forbindelsen fremstilt i a) ovenfor, 10 ml 48% hydrobromsyre og 5 ml iseddik. Den resulterende blandingen oppvarmes deretter til tilbakeløpskoking og holdes ved tilbakeløpstemperatur, under omrøring, i 42 timer. Reaksjonsblandingen avkjøles deretter til mellom 22°C og 23°C i løpet av en periode på 4 timer, hvor-etter den omrøres i ytterligere 12 timer. Faststoffene oppsamles deretter ved å benytte vakuumfiltrering og tilsettes til 15 ml av-ionisert vann. Den resulterende løsningen omrøres deretter i 25-30 min. ved en temperatur på mellom 22°C og 23°C, og filtreres ved å benytte vakuumfiltrering. Etter vasking av filterputen med en liten mengde av-ionisert vann, avkjøles løsningen til mellom 10°C og 15°C. 4,3 g av en 50% vandig løsning av natriumhydroksyd tilsettes deretter, i løpet av en periode på 30 min., mens temperaturen holdes på mellom 5°C og 15°C. Den resulterende suspensjonen omrøres i 10-15 min., mens temperaturen holdes på mellom 10°C og 15°C. Suspensjonen oppvarmes deretter til mellom 22°C og 23°C, og til den oppvarmede suspensjonen tilsettes 35 ml diklormetan. Blandingen omrøres deretter i 30 min., sjiktene fraskilles, og det organiske sjiktet oppslemmes med 2 g natriumsulfat i 1 time. Løsningen filtreres deretter under anvendelse av vakuumfiltrering, og filtratet inndampes under redusert trykk (40°C-45°C bad-temperatur, 70-75 mm Hg), inntil tilnærmet 30 ml av løsningsmidlet er oppsamlet. Til oppslemmingen tilsettes så 30 ml aceton, og filtratet inndampes under reduser trykk (40°C-45°C bad-temperatur, 70-75 mm Hg), inntil tilnærmet 30 ml av løsningsmidlet er oppsamlet. Oppslemmingen avkjøles deretter til mellom 22°C og 23°C, og faststoffene oppsamles under anvendelse av vakuumfiltrering. Faststoffene vaskes deretter med tre 2 ml porsjoner aceton og tørkes 15 i en vakuum-ovn, hvilket gir den ønskede forbindelsen i form av et hvitt faststoff.

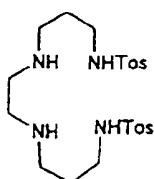
P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av 1,1'-[1,4-fenylenebis(metylen)]bis-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan, karakterisert ved at den omfatter trinnene:

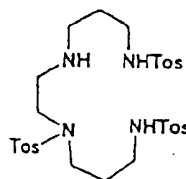
- 1) selektiv tosylering av N,N'-bis(3-aminopropyl)etylendiamin, hvilket gir et acyklisk ditosyl-mellomprodukt og et acyklisk tritosyl-mellomprodukt i et første trinn,
- 2) uavhengig dimerisering/tosylering av ditosyl-mellomproduktet fremstilt i det første trinnet og dimerisering av tritosyl-mellomproduktet fremstilt i det første trinnet,
- 3) cyclisering av den brodannede heksatosyl-acykliske forløperen fremstilt i det andre trinnet, og
- 4) detosylering av heksatosylcyklamdimeren fremstilt i det tredje trinnet.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at den omfatter trinnene:

- 1) omsetning av N,N'-bis(3-aminopropyl)etylendiamin med 2 ekvivalenter av p-toluensulfonylchlorid, hvilket gir den acykliske ditosylatforbindelsen med formel IA og den acykliske tritosylatforbindelsen med formel IB

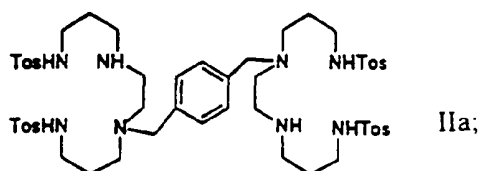


I A



I B

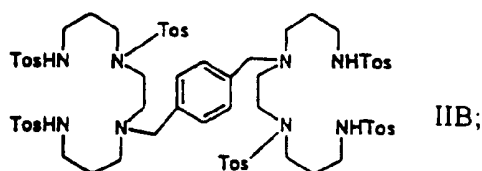
- 2a) i en første del a), dimerisering av ditosylatforbindelsen fremstilt i det første trinnet ved å omsette den med 0,33 ekvivalenter av α,α' -dibrom-p-xylene, hvilket gir den 1,4-fenylenebismetylen-brodannede tetratosyl-acykliske dimer med formel IIA



5

og i en andre del b), tosylering av den brodannede tetratosyl-acykliske dimer fremstilt i del a) ved å omsette den med 2 ekvivalenter av p-toluensulfonylchlorid, hvilket gir den 1,4-fenylenbismetylen-brodannede heksatosyl-acykliske dimer med formel IIB

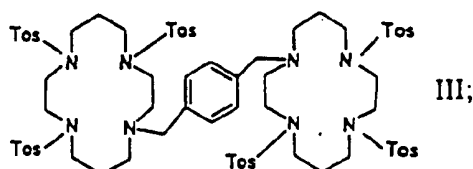
10



15

- 2b) dimerisering av tritosylatforbindelsen fremstilt i det første trinnet ved å omsette den med 0,4 ekvivalenter av α,α' -dibrom-p-xylen, hvilket gir den heksatosyl-acykliske dimer med formel IIB ovenfor,
- 3) cyclisering av den brodannede heksatosyl-acykliske dimer fremstilt i det andre trinnet i trinn 2a) og i trinn 2b) ved å omsette den med 3 ekvivalenter av etylenglykolditosylat, hvilket gir heksatosylcyclam-dimeren med formel III

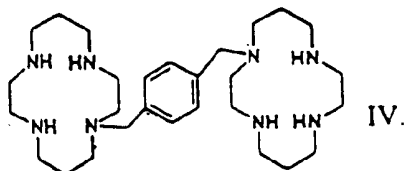
20



25

- 4) og detosylering av heksatosylcyclamdimeren fremstilt i det tredje trinnet og gjøre reaksjonsblandingen basisk, hvilket gir 1,1'-[1,4-fenylenbis(metylen)]bis-1,4,8,11-tetraazacyclotetradekan med formel IV

30



3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, karakterisert ved at det første trinnet utføres i nærvær av et alkalimetallhydroksyd og et aromatisk hydrokarbon ved en temperatur på fra 5°C til 40°C, i et tidsrom på mellom 2 og 5 timer.

10

4. Fremgangsmåte ifølge krav 2, karakterisert ved at den første delen av trinn 2a) utføres i nærvær av et alkalimetallkarbonat ved en temperatur på fra 0°C til 45°C, i et tidsrom på mellom 2 og 6 timer.

15

5. Fremgangsmåte ifølge krav 4, karakterisert ved at den første delen av trinn 2a) videre utføres i nærvær av en blanding av en cyklisk eter og en lavere alkanol.

20

6. Fremgangsmåte ifølge krav 2, karakterisert ved at den andre delen av trinn 2a) utføres i nærvær av et alkalimetallkarbonat og en cyklisk eter ved en temperatur på fra 15°C til 35°C, i et tidsrom på mellom 1 og 4 timer.

25

7. Fremgangsmåte ifølge krav 2, karakterisert ved at trinn 2b) utføres i nærvær av diisopropyletylamin og en cyklisk eter ved en temperatur på fra 10°C til 45°C, i et tidsrom på mellom 6 og 20 timer.

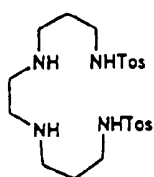
30

8. Fremgangsmåte ifølge krav 2, karakterisert ved at cycliseringsreaksjonen i det tredje trinnet utføres i nærvær av en blanding av et alkalimetallhydroksyd og et alkalimetallkarbonat og en katalytisk mengde av t-butylammoniumsulfat.

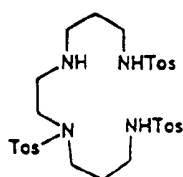
9. Fremgangsmåte ifølge krav 8, karakterisert ved at cycliseringsreaksjonen utføres i nærvær av dimetylformamid ved en temperatur på fra 75°C til 125°C, i et tidsrom på mellom 4 og 7 timer.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 2, karakterisert ved at
cykliseringsreaksjonen i det tredje trinnet utføres i nærvær av cesiumkarbonat.
- 5 11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, karakterisert ved at
cykliseringsreaksjonen utføres i nærvær av dimetylformamid ved en temperatur på
fra 75°C til 125°C, i et tidsrom på mellom 4 og 7 timer.
12. Fremgangsmåte ifølge krav 2, karakterisert ved at
10 detosyleringsreaksjonen i det fjerde trinnet utføres med en blanding av
hydrobromsyre og iseddik.
13. Fremgangsmåte ifølge krav 12, karakterisert ved at
detosyleringsreaksjonen utføres ved tilbakeløpstemperatur i et tidsrom på mellom
15 30 timer og 3 dager.
14. Fremgangsmåte ifølge krav 2, karakterisert ved at
basifiseringen i det fjerde trinnet utføres med et alkalimetallhydroksyd.
- 20 15. Fremgangsmåte for fremstilling av 1,1'-[1,4-fenylenebis(metylen)]bis-
1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan, karakterisert ved at den omfatter
trinnene:
- 1) omsetning av N,N'-bis(3-aminopropyl)etylendiamin med 2
ekvivalenter av p-toluensulfonylchlorid i nærvær av et
25 alkalimetallhydroksyd og et aromatisk hydrokarbon ved en
temperatur på fra 5°C til 40°C, i et tidsrom på mellom 2 og 5 timer,
hvilket gir den acykliske ditosylatforbindelsen med formel IA og den
acykliske tritosylatforbindelsen med formel IB

30

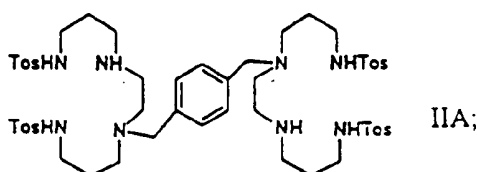


IA

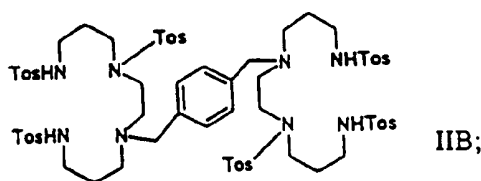


IB

- 2a) i en første del a), dimerisering av ditosylatforbindelsen fremstilt i det første trinnet ved å omsette den med 0,33 ekvivalenter av α,α' -dibrom-12-xylen i nærvær av et alkalimetallkarbonat og en blanding av en cyklisk eter og en lavere alkanol ved en temperatur på fra 0°C til 45°C, i et tidsrom på mellom 2 og 6 timer, hvilket gir den 1,4-fenylenbismetylen-brodannede tetratosyl-acykliske dimer med formel IIA



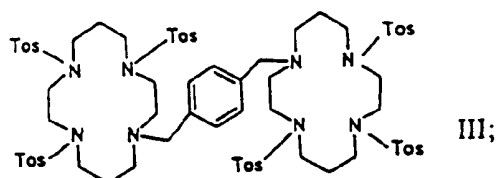
- og i en andre del b), tosylering av den brodannede tetratosyl-acykliske dimer fremstilt i del a) ved å omsette den med 2 ekvivalenter av 2-toluensulfonylchlorid i nærvær av et alkalimetallkarbonat og en cyklisk eter ved en temperatur på 5 fra 15°C til 35°C, i et tidsrom på mellom 1 og 4 timer, hvilket gir den 1,4-fenylenbismetylen-brodannede heksatosyl-acykliske dimer med formel IIB



- 2b) dimerisering av tritosylatforbindelsen fremstilt i det første trinnet ved å omsette den med 0,4 ekvivalenter av α,α' -dibrom-p-xylen i nærvær av diisopropyletylamin og en cyklisk eter ved en temperatur på fra 10°C til 45°C, i et tidsrom på mellom 6 og 20 timer, hvilket gir den heksatosyl-acykliske dimer med formel IIB ovenfor,
- 3) cyclisering av den brodannede heksatosyl-acykliske dimer fremstilt i det andre trinnet i trinn 2a) og i trinn 2b) ved å omsette den med 3 ekvivalenter av etylenglykolditosylat i nærvær av en blanding av et alkalimetallhydroksyd og et alkalimetallkarbonat, en katalytisk mengde av t-butyl-ammoniumsulfat og dimetylformamid ved en

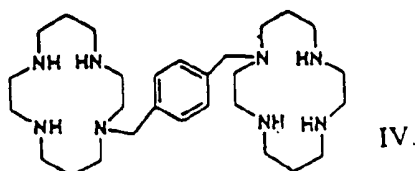
temperatur på fra 75°C til 125°C, i et tidsrom på mellom 4 og 7 timer, hvilket gir heksatosylcyklamdimeren med formel III

5



- 4) detosylering av heksatosylcyklamdimeren fremstilt i det tredje trinnet ved å omsette den med en blanding av hydrobromsyre og iseddik ved tilbakeløpstemperatur, i et tidsrom på mellom 30 timer og 3 dager, og deretter gjøre reaksjonsblandingen basisk med et alkalimetallhydroksyd, hvilket gir 1,1'-[1,4-fenylenbis(metylen)]bis-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan med formel IV

15



20

16. Fremgangsmåte ifølge krav 2, karakterisert ved at detosyleringsreaksjonen i det fjerde trinnet utføres med konsentrert svovelsyre.

25 17. Fremgangsmåte ifølge krav 16, karakterisert ved at detosyleringsreaksjonen utføres ved en temperatur på fra 80°C til 120°C, i et tidsrom på mellom 2 og 5 timer.

30 18. Fremgangsmåte ifølge krav 2, karakterisert ved at detosyleringsreaksjonen i det fjerde trinnet utføres med en blanding av natriumfosfat og nylig fremstilt natriumamalgam i argonatmosfære.

19. Fremgangsmåte ifølge krav 18, karakterisert ved at detosyleringsreaksjonen utføres ved en temperatur på fra 80°C til 120°C, i et tidsrom på mellom 1 og 4 dager.

- 5 20. Tetratosyl-acyklisk forbindelse, karakterisert ved at den har formelen

