

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

297 577

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
C07D 257/02 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2005-653**
(22) Přihlášeno: **17.10.2005**
(40) Zveřejněno: **10.01.2007**
(**Věstník č. 1/2007**)
(47) Uděleno: **13.12.2006**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **10.01.2007**
(**Věstník č. 2/2007**)

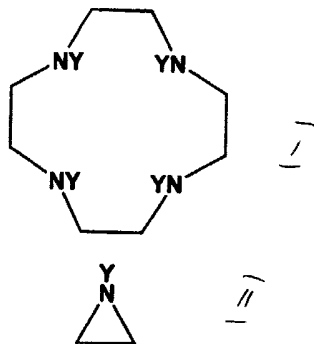
(56) Relevantní dokumenty:
US 6 048 979 A; DE 19608307 C.

(73) Majitel patentu:
Azacycles s. r. o., Kladno, CZ

(72) Původce:
Cihelník Simon, Krupka, CZ
Drož Ladislav, Kladno, CZ
Šrámek Martin, Kladno, CZ

(54) Název 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.



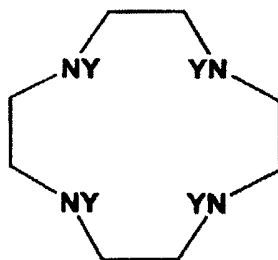
CZ 297577 B6

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

Oblast techniky

5

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, benzyl-oxykarbonyl, 9-fluorenylmethoxykarbonyl, v laboratorním i technologickém měřítku, elektrofilně katalyzovaným přesmykem.



(I)

10

Dosavadní stav techniky

15

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

20

Dosud využívané metody přípravy cyklenu a jeho derivátů jsou založené jednak na vzniku kondenzačních produktů glyoxalových derivátů s triethylentetraminem (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 Weismana a Reeda (J. Org. Chem. 61, 5186(1996)), a nakonec metodou cílené tetramerace N-benzylaziridinu (tzv. aziridino-vá cesta: CZ 290128). Společným jmenovatelem uvedených metod přípravy cyklenu je nutnost provedení v mnoha reakčních stupních, z ní plynoucí nízký úhrnný výtěžek cyklenu (mezi 3 až 35 %), dále vysoký úbytek molární hmotnosti na použitých substrátech (typické pro tosylamido-vou cestu) nebo vysoké nároky na přísně empirické podmínky provedení (typické pro bis-imidazolinové cesty).

30

35

Z pohledu teoretické organické syntézy pochopitelně nejlépe vynívá metoda cílené cyklotetra-merace aziridinu, která optimálně kombinuje faktory jak je ze skupiny tzv. Chemistry Economy (tj. využitelnost atomů molekuly substrátu vůči skeletu produktu), tak tzv. Green Chemistry (eko-logické aspekty, tj. bezodpadovost technologie). Aziridin se bohužel katalyticky cíleně a selektiv-ně tetramerovat nedaří, neboť v procesu elektrofilního přesmyku vystupuje aktivní také sekundár-ní 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 cyklenu z N-benzylethanol-aminu 37 % (CZ 290128 uvádí až 58 %), ve druhém je kritickým místem procesu odbourávání N-tosylových chránících skupin.

40

Podstata vynálezu

- 5 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)

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

- 15 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
20 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 přítomnosti kationtu vodíku (*tert*-butoxykarbonyl) a nebo kyselého protického prostředí obecně (methoxykarbonyl). Lithný kation je tvrdá kyselina s vysokou hustotou povrchového náboje a jeho katalytická účinnost je proto silně závislá na
25 reakčním prostředí. Předmětem tohoto vynálezu je využití protických nebo aprotických prostředí, v nichž katalyzátor nabývá různého stupně účinnosti.

- Vlastní cyklotetramerace se provede dle tohoto vynálezu zahřevem N-acylderivátu aziridinu obecného vzorce II při teplotách v rozmezí 45 až 280 °C bez nebo za přítomnosti rozpouštědla a
30 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.

- 35 Cyklotetramerace 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 %.

- 40 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

5

Do 15litrového reakčního kotle se nasadí 9,3 litru suchého dioxanu a 0,555 kg dobře vysušeného N-*terc*-butoxykarbonylaziridinu (N-BOC-azidinu; obsah min. 98,6 % hmotn.; HPLC). Ke směsi se přidá 0,35 l suchého *terc*-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 *terc*-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.; acidimetrycky). Po odpaření se získá 0,358 kg (69,3 %) surového cyklu o obsahu základní látky 99,4 % (HPLC; 99,6 % acidimetrycky). Lithné soli se regenerují rekrystalizací.

10

15

20

Příklad 2: N,N',N'',N'''-Tetra-*terc*-butoxykarbonyl-1,4,7,10-tetraazacyklododekan

25

28,6 g dobře vysušeného N-*terc*-butoxykarbonylaziridinu (N-BOC-aziridinu; obsah min. 98,6 % hmotn.; HPLC) se rozpustí ve 230 ml suchého dimethylformamidu (obsah vody max. 0,05 % hmotn.) 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 l vody extrahuje 8 x 100 ml dichlormethanu. Dichlormethanové extrakty se spojí, vytřepou se 150 ml vodného nasyceného roztoku síranu amonného, s 200 ml vody a po vysušení se odpaří za vakua. Rekrystalizací ze směsi ethylacetát - ethanol (3:1) se získá 14,6 g (51 %) čistého N,N',N'',N'''-tetra-*terc*-butoxykarbonyl-1,4,7,10-tetraazacyklododekanu. Pro C₂₈H₅₂N₄O₈ (572,7) vypočteno: C 58,72%; H 9,15%; nalezeno: C 58,60%; H 9,33%.

30

35

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

40

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 C₄₀H₄₄N₄O₈ (708,3) vypočteno: C 76,78%; H 6,26%; nalezeno: C 67,70%; H 6,38%.

45

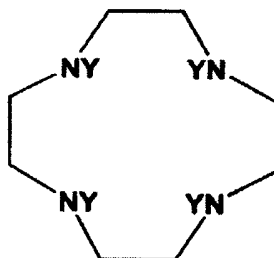
Příklad 4: Cyklen

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 styrendivinylbenzenového 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 %.

55

PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Způsob přípravy 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu, cyklu a jeho N-acylderivátů obecného vzorce I



(I)

- 10 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)

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

- 20 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, v lithném cyklu.
- 25 3. Způsob podle nároku 1 **se vyznačuje tím**, že elektrofilně katalyzovaný přesmyk se provádí v přítomnosti protických či aprotických rozpouštědel, popřípadě jejich směsí.
4. Způsob podle nároku 1 **se vyznačuje tím**, že elektrofilně katalyzovaný přesmyk se provádí se sloučeninami obecného vzorce II s N-acyly zvláště citlivými na přítomnost kationu vodíku, jako je *tert*-butoxykarbonyl.
- 30 5. Způsob podle nároku 1 **se vyznačuje tím**, že cyklotetramerace sloučeniny obecného vzorce II se provádí po dobu od 10 minut do 48 hodin.

 Konec dokumentu
