



(12) PATENT

(19) NO

(11) 340308

(13) B1

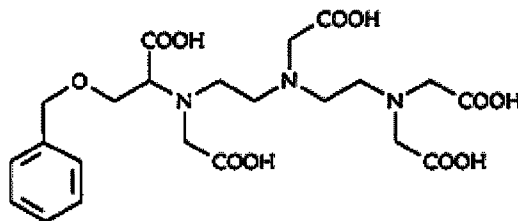
NORGE

(51) Int Cl.
C07C 227/08 (2006.01)
C07C 229/22 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20081655	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2006.08.24 PCT/EP2006/065634
(22)	Inng.dag	2008.04.03	(85)	Videreføringssdag	2008.04.03
(24)	Løpedag	2006.08.24	(30)	Prioritet	2005.09.13, EP, 05019852
(41)	Alm.tilgj	2008.04.09			
(45)	Meddelt	2017.03.27			
(73)	Innehaver	Bracco Imaging SpA, Via E Folli, 50, IT-20134 MILANO, Italia			
(72)	Oppfinner	Silvia Ceragioli, c/o Bracco Imaging SpA, Via Egidio Folli, 50, IT-20134 MILANO, Italia Giovanni Luca Ciarciello, c/o Bracco Imaging SpA, Via Egidio Folli, 50, IT-20134 MILANO, Italia Luciano Castiglia, c/o Bracco Imaging SpA, Via Egidio Folli, 50, IT-20134 MILANO, Italia			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for fremstilling av kontrastmidler			
(56)	Anførte publikasjoner	EP 0466200 A EP 0872479 A WO 0002847 A			
(57)	Sammendrag				

Det beskrives en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) ved en karboksymetyleringsreaksjon som skjer i nærvær av et egnet alkyleringsmiddel og en base, uten behov for å styre pH-verdien i reaksjonsomgivelsene. Forbindelsen med formel (I) er et brukbart mellomprodukt ved fremstilling av diagnostiske kontrastmidler for MRI teknikker.



Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av diagnostiske kontrastmidler for magnetiske resonansbilledopptak (MRI) og mer spesielt angår den en fremgangsmåte for fremstilling av et mellomprodukt i stand til å koordinere et paramagnetisk metallion.

5

MRI er en kjernemagnetisk resonansteknikk som finner anvendelse på området diagnose, for å visualisere og skille mellom forskjellige vev eller organer i det humane eller animalske legeme via spasio/romlig lokalisering av vannprotoner.

- 10 Flere MRI kontrastmidler er kjent i teknikken blant hvilken det finnes et paramagnetisk MRI kontrastmiddel kjent som gadobenatet dimegluminsalt, også angitt som GdBOPTA-Dimeg (MultiHance®, fra Bracco Imaging S.p.A).

- For en generell referanse til GdBOPTA-Dimeg skal det for eksempel henvises til EP-A-
 15 230893, Invest. Radiol., (1990), 25 /Suppl. 1), S59-S60; og C. de Haen et al. Journal of Computer Assisted Tomography 1999, 23 (Suppl.1):S161-168.

- Gadobenat dimeglumin er et paramagnetisk MRI kontrastmiddel der det paramagnetiske gadoliniumion er kompleksert av BOPTA, et chelateringsmiddel som danner en meget
 20 stabil, koordinerende sfære rundt gadoliniumionet Gd (III), videre saltdannet med *N*-metylglykamin, dette sistnevnte også angitt som meglumin.

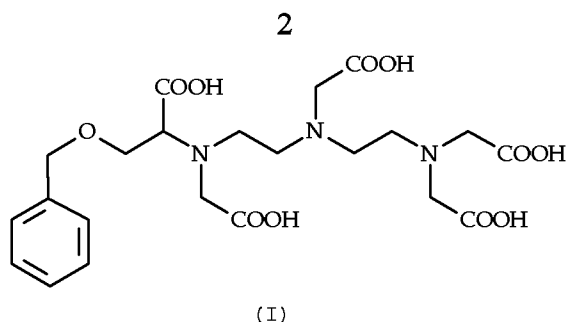
- Dette MRI kontrastmiddel karakteriseres, i forhold til andre kjente gadoliniumkomplekser, med relative egenskaper som gjør det spesielt fordelaktig på
 25 området diagnose.

- Det er for eksempel indikert for detektering av fokale leverlesjoner hos pasienter med kjent eller mistenkt primær leverkreft (f. eks. hepatocellulært karsinom) eller metastatiske sykdommer.

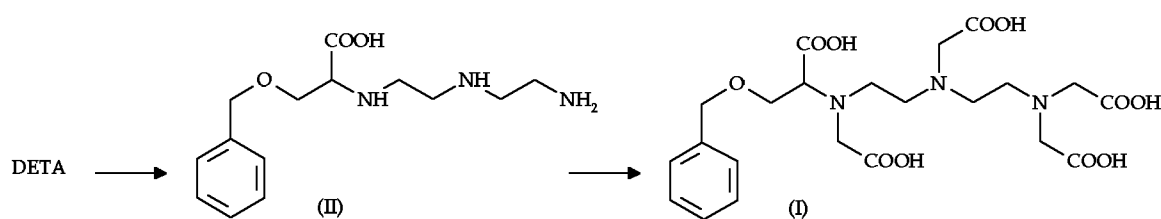
30

I tillegg er det også indikert for MRI i sentralnervesystemet hos voksne for å visualisere lesjoner med abnormal blod- hjernebarriere eller abnormal vaskularitet i hjernen, ryggraden og tilhørende vev.

- 35 Liganden som koordinerer gadoliniumionet, generelt angitt som BOPTA, er 4-karboksy-5,8,11-tris(karboksymetyl)-1-fenyl-2-oksa-5,8,11-triazatridecan-13-onsyre med en følgende formel (I):



Syntesen av det chelaterende middel BOPTA med formel (I) kan representeres i henhold til skjema nedenfor:



Denne syntesen omfatter i det vesentlige en selektiv monoalkylering av dietylenetriamin (DETA) med 2-klor-3-fenylmetoksypropionsyre, i nærvær av vann ved en temperatur på 50°C, fulgt av isolering og harpiksurensing av den resulterende forbindelse for å oppnå N-[2-[(2-aminoetyl)amino]etyl]-O-(fenylmetyl)serin med formel (II), som hydrokloridsalt.

I det etterfølgende trinn blir mellomproduktet (II) karboksymetylerert med bromeddiksyre i vann ved en temperatur på 50°C og pH lik 10. Det resulterende råprodukt blir så isolert og, etter rensing gjennom harpikser, oppnås den faste forbindelse med formel (I), BOPTA, i et totalt utbytte på 21 %.

Som generell referanse til den ovenfor angitte synteseprosess og operativ betingelse derav, se for eksempel EP-A-230893 og Inorg. Chem., 1995, 34(3), 633-42.

I henhold til en forbedret prosess beskriver WO 00/02847 fremstilling av BOPTA fra DETA omfattende alkylering av denne sistnevnte med 2-klor-3-(fenylmetoksy) propionsyrekaliumsalt.

Det etterfølgende karboksymetyleringsreaksjonstrinn av mellomprodukt (II) med bromeddiksyre gjennomføres ved basis pH-verdi og ved en temperatur på 55°C.

Bromeddiksyre blir spesielt langsomt satt til den vandige oppløsning av forløperen med formel (II), for eksempel til stede som et alkalisk karboksylatsalt, mens man opprettholder pH-verdiene innen området 11-12 via tilsetning av en base.

- 5 De ovenfor angitte arbeidsbetingelser tillater å fullføre reaksjonen for å komme til forbindelsen med formel (I) mens man unngår for stor dannelse av uønskede biprodukter.

- Ved lavere pH-verdier, kan således dannelsen av kvarternere ammoniumsalter
10 konkurrere med dannelsen av den ønskede sluttforbindelse med formel (I).

- På den annen side, krever høyere pH-verdier under karboksymetyleringstrinnet større mengder bromeddiksyre på grunn av konkurransen av hydroksy (OH⁻) grupper mot bromsubstituering. Videre kan, ved høyere pH-verdier, nedbrytning av
15 benzyloksypropionsyredelen inntre. Ved å variere pH-betingelsene kan derfor betydelige mengder biprodukter oppnås under reaksjonen og derved føre til en bemerkelsesverdi reduksjon uttrykt ved utbytter i prosessen og graden av renhet for sluttforbindelse (I).

- 20 På grunn av sensitiviteten ved reaksjonen overfor pH-verdier blir det ovenfor angitte karboksymetyleringstrinnet i WO 00/02847 gjennomført ved egnet dosering av tilsetningen av begge reaktanter, det vil si bromeddiksyren og basen, for å oppnå og opprettholde de ønskede, basiske pH-verdier under hele reaksjonsforløpet.

- 25 EP466200 og EP872479 beskriver metall-chelaterende midler og fremstilling derav.

Typisk er det i industriell målestokk kjent midler for egnet dosering av reaktanter som påvirker pH-reaksjonsomgivelsene som, for eksempel, bruken av pH-metere.

- 30 Med ønske om å unngå dannelsen av de ovenfornevnte biprodukter, kan derfor pH-metere benyttes for å kontrollere og styre tilsetningen av bromeddiksyre og basen i den ovenfor angitte karboksymetyleringsreaksjon.

- Imidlertid, ettersom mindre variasjoner i pH-verdien kan føre til fremstilling av
35 sluttproduktet i lavere utbytter, på grunn av dannelse av relevante mengder biprodukter og urenheter, vil en unøyaktig elektrode pH-måling, uansett når den benyttes for å

kontrollere tilsetning av reaktantene ovenfor, ganske klart representere en merkbar
mangel og begrensning.

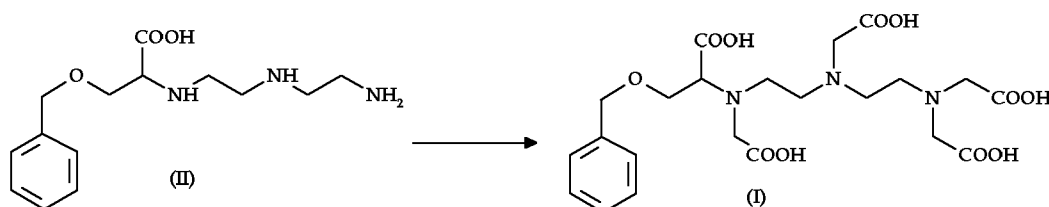
I denne forbindelse vil det være av stor betydning å tilveiebringe pH-elektroder som gir
5 riktige pH-målinger under hele reaksjonsforløpet, under de ovenfor angitte
driftsbetingelser for temperatur og alkalinitet.

Kravet ovenfor for en nøyaktig og pålitelig pH-måling for reaksjonsmediet kan være
sågar viktigere når det gjelder store mengder natriumioner, for eksempel på grunn av
10 bruken av natriumhydroksid, hvis nærvær er kjent å interfere med pH-
elektrodemålingen.

I henhold til foreliggende oppfinnelse er det nå funnet en forbedret fremgangsmåte for
fremstilling av BOPTA med formel (I) omfattende karboksymetyleringstrinnet for
15 mellomproduktet ovenfor med formel (II), uten behov for å overvåke pH-verdien i
reaksjonsmediet og derved dosering av tilsetningen av reaktanter, opptil ferdig reaksjon.

Det er derfor en første gjenstand for oppfinnelsen å tilveiebringe en fremgangsmåte for
fremstilling av forbindelsen med formel (I) ifølge skjema nedenfor, omfattende:

20



omsetning av N-[2-[(2-aminoethyl)amino]etyl]-O-(fenylmetyl)serin med formel (II), eller
et karboksylataalkalisalt derav, med en forbindelse med formel (III)

25



der X er et halogenatom, i nærvær av en base, og som karakteriseres ved at:

a) i et første trinn, tilsettes en eller flere alikvoter av forbindelser med formel (III)
eller av basen til en vandig oppløsning av forbindelsen med formel (II), i en
30 samtidig, konsekutiv eller alternerte tilsetningsmodus, ved en temperatur i
området fra 10°C til 30°C; og

- b) i et andre trinn, varmes reaksjonsblandingen opp til en temperatur i området fra 30°C til 60°C, og eventuelt tilsettes en eller flere alikvoter av forbindelsen med formel (III) og basen til reaksjonsblandingen på en samtidig, konsekutiv eller alternert tilsetningsmodus inntil ferdig reaksjon.

5

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er spesielt fordelaktig for den industrielle skala da alle trinnene gjennomføres ved en heller forenklet og standardisert prosedyre. I tillegg er muligheten for å arbeide uten behov for kontinuerlig overvåking av pH-verdien i reaksjonsblandingen under tilsetningen av forbindelsen med formel (III) og basen, for eksempel ved hjelp av pH-elektroder som er kjent for å redusere eller potensielt redusere ytelsen ved bruk, spesielt fordelaktig.

Det er viktig at foreliggende prosess tillater å oppnå chelateringsforbindelsen med formel (I) i spesielt høye utbytter og også med en høy grad av renhet.

15

Fremstillingen av forbindelsen med formel (I) ifølge foreliggende fremgangsmåte gjennomføres ved bruk av en forbindelse med formel (III) der X er et halogenatom, særlig et brom- eller kloratom. Særlig er forbindelsen med formel (III) bromeddiksyre.

- 20 Når dette sistnevnte alkyleringsmiddel benyttes, blir vandige oppløsninger av bromeddiksyre ved en konsentrasjon på minst 30 vekt-% fortrinns benyttet, helst på rundt 80 vekt-%.

Typisk er basen valgt fra gruppen bestående av alkali- eller jordalkalimetallhydroksider som natrium- eller kaliumhydroksid.

25

Fortrinnsvis gjennomføres karboksymetyleringsreaksjonen i nærvær av en vandig oppløsning av natriumhydroksid. Enda mer foretrukket benyttes vandige oppløsninger av natriumhydroksid i en mengde på rundt 30 vekt-%.

30

- Utgangsmaterialer med formel (II) er velkjent og kan lett fremstilles i henhold til kjente metoder, for eksempel som rapportert tidligere ved alkylering av DETA med 2-klor-3-(fenylmetoksy)propionsyrekaliumsalt (se for eksempel det ovenfornevnte WO 00/02847). I det sistnevnte tilfellet kan den vandige oppløsning av forbindelsen med formel (II) som oppnås på denne måte benyttes per se i foreliggende prosess uten behov for isolering og ytterligere rensing.

35

Som tidligere angitt blir karboksymetyleringsreaksjonen gjennomført på en vandig oppløsning av (II), fortrinnsvis som et karboksylatalkalimetallsalt og aller helst et karboksylatnatriumsalt.

- 5 Hvis ikke annet er sagt, er den vandige oppløsningen av (II) av denne forbindelsen til stede i en hvilken som helst egnet konsentrasjon. Som eksempel er enhver egnet konsentrasjon minst 10 vekt-% og sågar aller helst 20 til 50 vekt-% der prosentandelen for eksempel er basert og beregnet som i WO 00/02847, uttrykt som trihydrokloridsalt.
- 10 Ut fra det ovenfor anførte er det klart for fagmannen at konsentrasjonen av utgangsmaterialet med formel (II), så vel som en hvilken som helst annen reaktant, er av største betydning under oppskalering av prosessen da det hele henger nøye sammen med dimensjonerbarheten for anlegget, og derved også produktiviteten.
- 15 Det molare forhold mellom forbindelsene med formel (III) og (II) ifølge foreliggende prosess er minst 4 mol alkyleringsforbindelser (III) pr mol substrat (II).

Fortrinnsvis ligger nevnte molare forhold (III):(II) mellom 4:1 til 10:1 og helst mellom 7:1 til 9:1.

20

Mengden av base som benyttes i karboksymetyleringsreaksjonen henger sammen med reaksjonens støkiometri og særlig mengden alkyleringsmiddel med formel (III) som benyttes.

- 25 Beregnet på substratet med formel (II) kan nevnte molare forhold ligge fra 8 til 20 mol base pr. mol forbindelse (II).

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen karakteriseres ved de to distinkte trinn (a) og (b), som gjennomføres etter hverandre.

30

Det første omfatter tilsetning av forbindelsen med formel (III) og basen til en vandig oppløsning av en forbindelse med formel (II), ved en temperatur i området fra 10°C til 30°C.

- 35 De nevnte tilsetninger av reaktanter i trinn (a) kan omfatte en gitt alikvot eller alikvoter av forbindelsen med formel (III) og en gitt alikvot eller alikvoter av baser som enten kan tilsettes samtidig, konsekutivt eller alternativt i en hvilken som helst rekkefølge.

Kun som et eksempel kan, hvis en enkel alikvot av forbindelse med formel (III) og en enkel alikvot av base har blitt tilsatt til en vandig oppløsning av utgangsmateriale (II) i trinn (a), begge reaktanter tilsettes samtidig eller konsekutivt i hvilken som helst rekkefølge, det vil si forbindelse med formel (III) fulgt av basen, eller omvendt.

For enkel referanse kan en slik plan for tilsetning av begge reaktanter i trinn (a) representeres som følger:

A og B samtidig; eller
 10 A fulgt av B, eller B fulgt av A,
 der, hvis ikke annet er sagt, A står for alkyleringsmiddel med formel (III) og B står for base.

I henhold til et ytterligere eksempel kan forbindelsen med formel (III) og basen tilsettes til utgangsmateriale med formel (II) i trinn (a) via et antall tilsetninger som enten skjer samtidig, konsekutivt eller via en alternativ vei, i en hvilken som helst rekkefølge.

Særlig, for eksempel ved tilfellet av fire alikvoter av forbindelsen med formel (III) og fire alikvoter av base for tilsetning, kan i trinn (a), en hvilken som helst av oppsettene nedenfor følges:

4 x A og 4 x B samtidig; eller
 4 x A fulgt av 4 x B, eller også 4 x B fulgt av 4 x A; eller
 A alternert med B eller B alternert med A, der hvert par av tilsetninger repeteres fire ganger, det vil si 4 x (AB) eller 4 x (BA).

25 Fortrinnsvis blir begge reaktanter i foreliggende prosess i trinn (a) tilsatt via et antall tilsetninger som inntre på en alternerende måte. Enda mer foretrukket kan tilsetningen omfatte fra 3 til 8 alikvoter av både forbindelse (III) og av baser tilsatt på alternerende måte [f. eks. fra 3 x (AB) til 8 x (AB) eller fra 3 x (BA) til 8 x (BA)].

30 Som angitt i forsøksdelen kan forskjellige variasjoner i oppsettet av tilsetningen av begge reaktanter også inntre inkludert for eksempel i initialalternatet tilsetning eller tilsetninger av A og B fulgt av en etterfølgende alternattilsetning eller tilsetninger av de samme reaktanter i omvendt rekkefølge, det vil si B og A.

35 Som angitt i forsøksdel, kan eventuelle variasjoner i tilsetningsplanen for begge reaktanter også forekomme, inkludert for eksempel en første alternerende tilsetning eller

tilsetninger av A og B etterfulgt av en påfølgende tilsetning eller tilsetninger av disse reaktantene i den omvendte rekkefølge, dvs. av B og A.

I det vesentlige analoge betraktninger kan gjelde for trinn (b), kun i det tilfellet en
5 ytterligere mengde alkyleringsmiddel med formel (III) eller en base må tilsettes til reaksjonsblandingen som er oppnådd fra trinn (a).

Fortrinnsvís omfatter trinn (b) også at begge reaktanter (III) og basen tilsettes til reaksjonsblandingen i henhold til trinn (a) ovenfor.

10

Også i dette tilfellet kan begge reaktanter enten tilsettes samtidig, konsekutivt eller via en alternerende tilsetningsvei, i en hvilken som helst rekkefølge.

Mens imidlertid tilsetningen av reaktantene i trinn (a) og opp til fullføring av trinn (a)
15 per se inntreffer ved en temperatur i området fra 10°C til 30°C, gjennomføres trinn (b) under den eventuelle tilsetning av reaktanter og uansett opptil fullføring av karboksymetyleringsreaksjoner, ved en temperatur i området fra 30°C til 60°C.

I denne forbindelse og som angitt i forsøksdelen er rekkefølgen for tilsetning av
20 reaktantene i trinn (b), uansett når den skjer, valgt uavhengig av rekkefølgen for tilsetning av reaktantene i det foregående trinn (a).

Hvis således trinn (a) for eksempel gjennomføres ved tilsetning av 5 alikvoter
forbindelse (III) og 5 alikvoter base på alternerende måte, for eksempel 5 x (AB), kan
25 den eventuelle tilsetning av reaktanter i trinn (b), for eksempel 3 alikvoter forbindelse (III) og base på alternerende måte, skje som følger: 3 x (AB) eller 3 x (BA).

I henhold til ytterligere, foretrukne utførelsesformer av oppfinnelsen kan trinn (a)
gjennomføres ved romtemperatur, det vil si en temperatur som ligger fra 20 til 25°C, og
30 trinn (b) kan gjennomføres ved en temperatur i området fra 50°C til 55°C, uansett eller ikke omfattende eventuelt tilsetning av forbindelse med formel (III) og base.

Enda mer foretrukket er det at hele prosessen gjennomføres ved å arbeide ved temperaturer i området fra 20°C til 25°C i trinn (a), og fra 50°C til 55°C i trinn (b).

35

I henhold til denne sistnevnte utførelsesform av oppfinnelsen blir derfor, ved slutten av tilsetningen av reaktantene i trinn (a), reaksjonsmediet varmet opp til temperaturen for trinn (b).

- 5 Utfra det ovenfor anførte er det klart for fagmannen at i henhold til det valgte tilsetningsopplegg for reaktantene i både trinnene (a) og (b) kan den totale mengde forbindelse av formel (III) og base som tilsettes fordeles blant de enkelte tilsetninger som forekommer i et hvilke som helst av trinnene.
- 10 Fortrinnsvis, om ikke nødvendigvis, kan den totale mengde forbindelse av formel (III) og av basen som benyttes i den foreliggende prosess likeledes fordeles blant de enkelte alikvoter for tilsetning.

Ved siden av å være meget reproduserbar blir den foreliggende fremgangsmåte videre
15 karakterisert ved en høy robusthet da mulige variasjoner i tidspunktet for tilsetning av reaktantene i trinnene (a) og (b), ikke i vesentlig grad påvirker den foreliggende prosess.

Da således karboksymetyleringsreaksjonen som foreliggende fremgangsmåte henviser til kan fullføres i et tidsrom egnet for industriell målestokk, for eksempel i løpet av noen
20 timer og fortrinnsvis innen tolv timer, skulle det være klart for fagmannen at tidspunktet som inntreffer for tilsetning av alikvotene av reaktant, av en hvilken som helst eventuell pause mellom tilsetningene per se og opptil fullføring av reaksjonen, bør settes opp tilsvarende.

25 Typisk blir i industriell målestokk, hver tilsetning av reaktant gjennomført i løpet av et tidsrom fra 1 minutt til 60 minutter. Avhengig av antallet alikvoter av reaktanter som tilsettes kan på samme måte tiden mellom tilsetningene, tidligere angitt som pause, være null og opptil eller rundt 45 minutter.

30 Analoge betraktninger kan også gjelde for en mulig pause som inntreffer mellom trinnene (a) og (b), i løpet av hvilke tidsrom reaksjonsmediet varmes opp til temperaturen i trinn (b), for eksempel i løpet av 10 til 30 minutter.

I denne forbindelse er det verdt å merke seg at den eventuelle tilsetning av reaktanter i
35 trinn (b) enten kan starte på tidspunktet for oppvarming av reaksjonsblandingen, det vil si etter fullføring av trinn (a) eller også deretter, det vil si etter et egnet tidsrom, [for

eksempel en mulig pause mellom den siste tilsetning av en reaktantane i trinn (a), og den første eventuelle tilsetning av en av reaktantene i trinn (b)].

For en generell referanse til driftsbetingelsene som adopteres i foreliggende prosess,
5 sammen med detaljer for dette, skal det vises til forsøksdelen.

Ved fullføring av karboksymetyleringsreaksjonen blir blandingen opparbeidet i henhold til konvensjonelle metoder, for eksempel som angitt i WO 00/02847.

10 Typisk blir reaksjonsblanding avkjølt til romtemperatur (dvs. fra 20°C til 25°C) og pH-verdien justert til 5 ved tilsetning av saltsyre, for eksempel av en 34 vekt-% vandig oppløsning, for å gi en vandig oppløsning inneholdende forbindelsen med formel (I).

15 Den etterfølgende rensing og gjenvinning av (I) gjennomføres som angitt i WO 00/02847, i det vesentlige som følger:

- a) perkolering og eluering på en kromatografisk harpiks;
- b) konsentrering og avsalting ved nanofiltrering;
- c) surgjøring og etterfølgende krystallisering av (I).

20

Sluttforbindelsen (I) som oppnås ifølge oppfinnelsen, i sin krystallinske form, karakteriseres ved en høykvalitetsprofil og håndterbarhet da den lett kan sentrifugeres og tørkes.

25 Som angitt i forsøksdelen er flere prøver gjennomført i henhold til foreliggende oppfinnelse, for å fremstille forbindelsen med formel (I).

Som angitt der støtter alle de oppnådde data klart konsistensen og påliteligheten for metoden på tross av de forskjellige variasjoner for gjennomføring, for eksempel
30 modaliteten for tilsetning av alkyleringsmiddel og base, mengden av reaktanter per se, område for temperaturene i trinnene (a) og (b) og også for tidspunktet for tilsetning av reaktantene.

I alle disse tilfeller ble forbindelsen med formel (I) oppnådd i spesielt høye utbytter,
35 beregnet på utgangsmaterialer med formel (II). I tillegg ble denne samme forbindelse (I) konstant karakterisert ved en høy renhetsgrad i henhold til HPLC data [se % arealet for (I)] som oppnås i henhold til konvensjonelle metoder.

Uventet resulterte både utbytter og renhet av forbindelsen med formel (I) som oppnådd i henhold til foreliggende prosess i signifikant overlegne resultater i forhold til det som blir oppnådd i eksempel 1, med hensikt angitt som sammenligningseksempel.

5

I henhold til eksempel 1, ble således forbindelsen med formel (I) fremstilt ved først oppvarming av en oppløsning av utgangsmaterialet (II) til 55°C, ved langsom tilsetning av alkyleringsmidler og ved egnet dosering av base for å overholde de ønskede pH-verdier.

10

Ved siden av det faktum at fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen tillater å arbeide i industriell målestokk uten behov for å overvåke pH-verdien for reaksjonsblandingen under tilsetningen av reaktanten og hele reaksjonsforløpet oppnås det videre en bemerkelsesverdig forbedring i syntesen av mellomproduktet med formel (I) for anvendelse på diagnoseområdet.

15

For bedre å illustrere oppfinnelsen uten å begrense den på noe måte skal det vises til de følgende eksempler.

20 **Eksempel 1**

Fremstilling av forbindelsen med formel (I): 4-karboksy-5,8,11-tris(karboksymetyl)-1-fenyl-2-oksa-5,8,11-triazatridecan-13-onsyre (I).

Sammenligningseksempel

25

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved å arbeide i analogi med det som er beskrevet i den tidligere nevnte WO 00/02847 (se eksempel 5 i dette dokument).

30

452 g av en vandig oppløsning av karboksylatnatriumsaltet av (II) (37 vekt-% som trihydroklorid og tilsvarende 0,43 mol) ble fylt i en 3 l beholder med 92 ml vann. Oppløsningen ble varmet opp til 55°C og omsatt med 536 g av en 80% vandig bromeddiksyreoppløsning som langsomt ble tilsatt. pH-verdien ble holdt ved 11-12 med en 30 vekt-% natriumhydroksidoppløsning. Reaksjonen var ferdig i løpet av 5 timer ved 45°C og pH 11-12.

35

Oppløsningen ble så avkjølt til 25°C og pH-verdien justert til rundt 5,5 med en 34 vekt-% saltsyreoppløsning for å gi en vandig oppløsning av tittelforbindelsen.

Titre HPLC Arealet %: 63 (BOPTA innhold)

Utbytte: 66% i oppløsning beregnet på forbindelse (II).

Eksempel 2

- 5 **Fremstilling av 4-karboksy-5,8,11-tris(karboksymetyl)-1-fenyl-2-oksa-5,8,11-triazatridecan-13-onsyre (I) i henhold til alternerende, sekvensiell tilsetning av reaktanter**

Trinn (a)

- 10 I en 3 l beholder ble 417 g av en vandig oppløsning av karboksylatnatriumsaltet av (II) (40 vekt-% som trihydroklorid og tilsvarende 0,43 mol), holdt ved romtemperatur (20-25°C), omsatt med 74 g (0,43 mol) av en vandig 80% bromeddiksyreoppløsning som ble tilsatt i løpet av 15 minutter. Ved slutten av tilsetningen ble 114 g, 30% vandig oppløsning av natriumhydroksid (0,85 mol) tilsatt i løpet av 15 minutter, mens den
- 15 samme temperatur på 20-25°C ble opprettholdt.
- Deretter ble tre ytterligere alikvoter på 74 g hver av en 80% bromeddiksyreoppløsning og tre ytterligere alikvoter på 114 g hver av en 30 % natriumhydroksidoppløsning tilsatt etterhverandre alternerende til reaksjonsblandingen. Hver tilsetning ble gjennomført i løpet av 15 minutter.

20

Trinn (b)

- Deretter ble det ved slutten av trinn (a) påbegynt enten tilsetning av alikvoter av natriumhydroksid eller av bromeddiksyre som angitt nedenfor og også ble oppvarmingen påbegynt av reaksjonsblanding opp til en temperatur mellom 50-55°C.
- 25 Oppvarming av reaksjonsblandingen skjedde i løpet av 30 minutter.

- Via tilsetninger av natriumhydroksid fulgt av tilsetninger av bromeddiksyre ble fire alikvoter på 114 g hver av en 30% natriumhydroksidoppløsning og fire alikvoter på 74 g hver av en 80% bromeddiksyreoppløsning tilsatt reaksjonsblandingen, alternerende.
- 30 Hver tilsetning ble utført i løpet av 15 minutter.

- Ved slutten av tilsetningen av reaktantene ble oppløsningen holdt ved en temperatur mellom 50 og 55°C i 3 timer. Deretter ble den avkjølt til romtemperatur og pH-verdien justert til 5,5 med en 34 vekt-% saltsyreoppløsning for å gi en vandig oppløsning av
- 35 tittelforbindelsen.

Titre HPLC areal %: 70 (BOPTA innhold)

Utbytte: 76% i oppløsning beregnet på forbindelse (II).

Eksempel 3

- 5 **Fremstilling av forbindelse med formel (I) via forskjellige utførelsesformer av prosessen.**

Forbindelsen med formel (I) ble fremstilt i henhold til foreliggende prosess ved på egnet måte å variere noen av driftsbetingelsene som er angitt i eksempel 2 som: temperatur, sekvens for tilsetning av alikvoter av reaktanter, mengde av reaktantene per se samt tilsetningstid.

Prøvene fra 1 til 2 og 4 til 6 ble gjennomført ved bruk av 417 g av en vandig oppløsning av karboksylatnatriumssaltet av (II) (40 vekt-% som trihydroklorid og tilsvarende 0,43 mol). Prøve 3 ble gjennomført ved å benytte en vandig oppløsning av karboksylatnatriumssaltet av (II) som 34 vekt-%, beregnet som trihydrokloridsalt, og tilsvarende 0,43 mol.

I alle prøvene ble det tilsatt alikvoter av en 80 vekt-% bromeddiksyreoppløsning og en 30 vekt-% natriumhydroksidoppløsning. Resultatene er angitt i tabell I.

I hver prøve:

- A tilsvarende en 80% bromeddiksyreoppløsning (74 g; 0,43 mol);
A' tilsvarende halve mengden av A (37 g; 0,213 mol);
25 B tilsvarende en 30% natriumhydroksidoppløsning (114 g; 0,85 mol);
B' tilsvarende halve mengden B (57 g; 0,425 mol);
B'' tilsvarende en 30% natriumhydroksidoppløsning (89 g; 0,65 mol).

Tidspunktet for å bringe reaksjonsblandingen fra temperaturen i trinn (a) til temperaturen i trinn (b) er rundt 30 minutter. Enhver tilsetning av reaktanter i trinn (b), startet enten umiddelbart etter fullføring av trinn (a), det vil si på tidspunktet for oppvarming, eller deretter i henhold til den valgte tidspause.

Tabell I

	Trinn (a)	Trinn (b)	Tid Tilsetning Pause Fullføring	Areal HPLC (%)	Ut- bytter (%)
1	20-25°C 4 x (AB)	50-55°C 4 x (BA)	Tilsetninger: 15 min Pause: 0 mellom konsekutive tilsetninger av A og B eller av B og A eller av alle konsekutive tilsetninger av (AB) eller (BA) og mellom trinnene (a) og (b) Fullføring: 3 timer	70	76
2	20-25°C i) 3 x (AB) ii) 1 x (AB)	50-55°C i) 1 x (AB) ii) 3 x (BA)	Tilsetninger: 15 min Pause: 0 mellom konsekutive tilsetninger av A og B eller av B og A, i begge trinn (a) og (b); 0 mellom konsekutive tilsetninger (i) av (AB) i trinn (a); 30 min mellom (i) og (ii) i trinn (a); 30 min mellom trinnene (a) og (b); 30 min mellom (i) og (ii) i trinn (b); 30 min mellom konsekutive tilsetninger (ii) av (BA) i trinn (b) Fullføring: 3 timer	73	79
3 *	10-25°C 4 x (AB)	50-55°C i) AB, ii) 2 x (BA), iii) AB, iv) B"	Tilsetninger: 30 min Pause: 0 mellom konsekutive tilsetninger av A og B eller av B og A eller konsekutive tilsetninger av (AB) eller av (BA) i trinn (a) og (i) og (ii) i trinn (b); 60 min mellom A og B i (iii) i trinn (b); 0 mellom trinnene (a) og (b); 0 mellom (i) og (ii), (ii) og (iii), og (iii) og (iv) i trinn (b); Fullføring: 1 time	72	78
4	20-25°C 8 x (A'B')	50-55°C 8 x (A'B')	Tilsetninger: 15 min Pause: 0 mellom konsekutive tilsetninger av A' og B' eller av konsekutive tilsetninger av (A'B') i begge trinn (a) og (b); 0 mellom trinnene (a) og (b) Fullføring: 15 min	73	79
5	15-25°C 4A + 4B samtidig	50-55°C 2A + 2B samtidig	Tilsetninger: 1 time i trinn (a) og 1 time i trinn (b) Pause: 30 min mellom trinnene (a) og (b) Fullføring: 5 timer	70	76
6	20-25°C i) 4 x (AB) ii) 4 x (BA)	50-55°C -----	Tilsetninger: 15 min Pause: 0 mellom konsekutive tilsetninger av A og B eller av B og A; 30 min mellom konsekutive tilsetninger av (AB) eller av (BA) og mellom (i) og (ii) Fullføring: 3 timer	71	77

De data som er angitt i tabell I viser klart de ovenfornevnte fordeler ved den foreliggende prosess og også robustheten ved selve metoden med sin reproduserbarhet og pålitelighet ved variasjoner av de benyttede arbeidsbetingelser.

- 5 Særlig tilsvarer prøve (1) det ovenfor angitte eksempel 2 der de uventede resultater uttrykt ved utbytte og renhet for forbindelse (I) i forhold til den kjente teknikks metode allerede er rapportert.

- 10 Videre må muligheten for å variere tidspunktet for tilsetning av reaktanter, sekvensen og modaliteten for tilsetningene per se og også mulighetene for å variere i temmelig stor grad mengden reaktanter som tilsettes, på tross av sensitiviteten for reaksjonen mot mulige pH-variasjoner, virkelig ansees som uventet fordelaktig.

- 15 Det sistnevnte aspekt støttes videre ved en sammenligning mellom prøvene 1 og 3, begge som fører til sammenlignbare resultater uttrykt ved (I) på tross av det faktum at en totale mengde base er to ganger den totale mengde alkyleringsmiddel i prøve 1 og den tilsvarende totale mengde av base overskrides i stor grad (ved B") to ganger den totale mengde av alkyleringsmiddel i prøve 3.

20 **Eksempel 4**

Fremstilling av forbindelse med formel (I) ved å variere temperaturområdet i trinnene (a) og (b)

- 25 Forbindelsene med formel (I) ble fremstilt som angitt i eksempel 3 ved tilsetning av bromeddiksyre og base i henhold til den følgende plan: (i) 3 x (AB) og (ii) 1 x (AB) i trinn (a); og (i) 1 x (AB) og (ii) 3 x (BA) i trinn (b), og ved å følge tidsplanen for prøve 2 i eksempel 3.

- 30 Ved å arbeide på denne måte ble forbindelsen med formel (I) fremstilt i henhold til prøvene nedenfor ved å variere området for temperaturene i trinnene (a) og (b).

Resultatene er angitt i tabell II nedenfor.

Tabell II

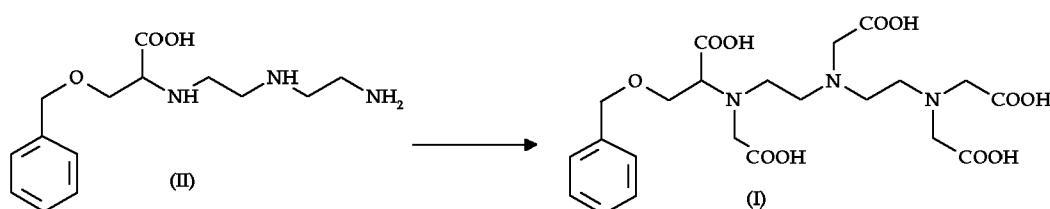
	Temperatur °C Trinn (a)	Temperatur °C Trinn (b)	Forbindelse (I)- BOPTA Areal-%
1	20-25	50-55	73
2	20-25	40-45	72
3	20-25	58-62	70
4	10-15	39-42	73

- Prøve (1) i tabell (II) tilsvarer prøve (2) i tabell I (se eksempel 3). Som angitt i tabell II
- 5 ga mulige variasjoner i temperaturområdet i både trinnene (a) og (b), innen de områder som tidligere er angitt for prosessen, konstant en sluttforbindelse med formel (I) med en vesentlig høy renhetsgrad som uttrykte ved HPLC % areal.

P a t e n t k r a v

1.

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) i henhold til det
5 følgende skjema:



ved omsetning av N-[2-[(2-aminoetyl)amino]etyl]-O-(fenylmetyl)serin med formel (II),
eller et karboksylatalkalisalt derav, med en forbindelse med formel (III)

10



der X er et halogenatom, i nærvær av en base, k a r a k t e r i s e r t
v e d a t:

15

a) i et første trinn, tilsettes en eller flere alikvoter av forbindelsene med formel
(III), og av basen til en vandig oppløsning av forbindelsen med formel (II), på samtidig,
konsekutiv eller alternerende tilsetningsmåte ved en temperatur i området fra 10 til
30°C; og

20

b) i et andre trinn, varmes reaksjonsblandingen opp til en temperatur i området fra
30 til 60°C, og eventuelt tilsettes en eller flere alikvoter av forbindelsen med formel
(III) og av basen til reaksjonsblandingen på samtidig, konsekutiv eller alternerende
måte, opptil ferdig reaksjon.

25

2.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
X i forbindelsen med formel (III), er klor- eller bromatom.

30 3.

Fremgangsmåte ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
forbindelsen med formel (III) er bromeddiksyre.

4.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at basen er valgt fra gruppen bestående av alkali- eller jordalkalimetallhydroksider.

5 5.

Fremgangsmåte ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at basen er natriumhydroksid.

6.

10 Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at forbindelsen med formel (II) er til stede som karboksylatnatriumsalt.

7.

15 Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at forbindelsen med formel (II) oppnås ved alkylering av dietylentriamin med 2-klor-3-(fenylmetoksy)propionsyre kaliumsalt.

8.

20 Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at i trinn (a), tilsettes fra 1 til 8 alikvoter av forbindelse med formel (III) og fra 1 til 8 alikvoter base til en vandig oppløsning av forbindelsen med formel (II), på samtidig, konsekutiv eller alternerende måte.

9.

25 Fremgangsmåte ifølge krav 8, k a r a k t e r i s e r t v e d at i trinn (a), tilsettes fra 1 til 8 alikvoter av forbindelse med medmel (III) og fra 3 til 8 alikvoter base til en vandig oppløsning av forbindelsen med formel (II), på samtidig, konsekutiv eller alternerende måte.

30 10.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at i trinn (b), tilsettes en eller flere alikvoter av forbindelse med formel (III) og av basen til reaksjonsblandingen på en samtidig, konsekutiv eller alternerende måte.

11.

Fremgangsmåte ifølge krav 10, k a r a k t e r i s e r t v e d at
i trinn (b), tilsettes fra 1 til 8 alikvoter av forbindelse med formel (III) og fra 1 til 8
aliquoter av base og til reaksjonsblandingen, på samtidig, konsekutiv eller alternerende
5 måte.

12.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at
trinn (a) gjennomføres ved en temperatur i området fra 20 til 25°C.
10

13.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at
trinn (b) gjennomføres ved en temperatur i området fra 50 til 55°C.

15 14.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at
trinn (a) gjennomføres ved en temperatur i området fra 20 til 25°C, og trinn (b) ved en
temperatur i området fra 50 til 55°C.

20 15.

Fremgangsmåte ifølge et hvilke som helst av de foregående krav, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at reaksjonsblandingen fra trinn (b) avkjøles til
romtempertur og surgjøres for å gi en vandig oppløsning av forbindelsen med formel
(I).