PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:
1998 -2721

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
C 07 D 257/02

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA

ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **26.02.1997**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **26.02.1996**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1996/19608307**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.02.2000**
(Věstník č. 2/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP97/00927**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO97/31905**

(71) Přihlašovatel:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT,
Berlin, DE;

(72) Původce:
Petrov Orlin, Berlin, DE;
Prelle Annette, Berlin, DE;
Graske Klaus, Berlin, DE;
Nickisch Klaus, Berlin, DE;
Radüchel Bernd, Berlin, DE;
Platzek Johannes, Berlin, DE;

(74) Zástupce:
Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
120 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob přípravy 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu a jeho derivátů

(57) Anotace:

Řešení se týká přípravy případně alkylsubstituovaných derivátů cyklenu cyklotetramerizací případně alkysubstituovaných derivátů benzylaziridinu, při které se derivát benzylaziridinu připraví in situ z případně alkylsubstituovaného derivátu benzylethanolaminu reakcí s kyselinou sírovou a následující reakcí odpovídajícího esteru kyseliny sírové s vodným louhem, bez izolace derivátu benzylaziridinu přidáním 0,25 až 0,35 mol silné kyseliny na mol derivátu benzylaziridinu, tento se tetramerizuje na derivát tetrabenzylcyklenu a potom se katalytickou hydrogenací oddělí benzylové skupiny.

CZ 1998 - 2721 A3

26.08.98 2721-98

JUDr. Miloš VŠETEČKA
advokát
120 00 PRAHA 2, Hálkova 3

Způsob přípravy 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu a jeho derivátů

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu (cyklen) a jeho derivátů.

Dosavadní stav techniky

1,4,7,10-tetraazacyklododekan (cyklen) má široké využití nejen jako makrocyklický ligand, ale také jako edukt při přípravě různých, kov obsahujících, 1,4,7,10-tetraazacyklododekan (cyklen) má široké využití nejen jako makrocyklický ligand, ale také jako edukt při přípravě různých, kov obsahujících, farmaceuticky používaných komplexů, jako například gadobutrol (INN), gadobenat (INN) nebo gadoteridol (INN).

1,4,7,10-tetraazacyklododekan je zpravidla připravován několikastupňovou syntézou cyklickou kondenzací dvou lineárních výchozích produktů (J. Chem. Rev. 1989, 929; The Chemistry of Macrocyclic Ligand Complexes, Cambridge University Press, Cambridge, U.K 1989)

Nevýhodou této metody je vysoký počet stupňů syntézy, nízký celkový výtěžek, jakož i vysoké množství z toho vzniklých anorganických solí, které vzniknou během syntézy.

26.08.98

Podstatně jednodušeji se jevící způsob přípravy 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu představuje cyklotetramerizace N-substituovaných aziridinů. V odborné literatuře jsou popsány různé varianty této reakce. Přitom je nejdříve z benzylethanolaminu připraven odpovídající N-substituovaný aziridin a poté izolován. Aziridin je potom v přítomnosti Brönstedových kyselin jako například p-TsOH (J. Heterocyclic Chem. 1968, 305) nebo Lewisových kyselin jako například trialkylhliník (US Pat. 3, 828, 023)nebo BF_3-etherát (Tetrahedron Letters, 1970, 1367), v malém výtěžku cyklotetramerizován. Ačkoli je tento způsob proveditelný pouze pro přípravu malých množství (menší než 5 g), tvoří, ještě šestnáct let po první publikaci, stav techniky (WO 95/31444).

Všechny doposud popsané cyklotetramerizační reakce vyžadují použití čistých aziridinů, které, jak je známo, vykazují silné mutagenní a rakovinotvorné účinky (Roth, Giftliste, VCH Weinheim). Z tohoto důvodu je cyklomerizace aziridinů, která se zdá jako nejlehčí způsob přípravy 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu, bez praktického využití v technickém měřítku. Z toho vyplývá velký zájem o technicky proveditelný, životní prostředí málo znečišťující a podstatně bezpečnější způsob přípravy 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu.

Podstata vynálezu

Úkolem předloženého vynálezu tedy je vypracovat

26.08.98

praktikovatelný způsob přípravy 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu v technickém měřítku, který překoná výše uvedené nevýhody a hlavně se vyhne lidskému ohrožení mutagenními a rakovinotvornými aziridinovými mezistupni.

Tento úkol je vyřešen způsobem podle vynálezu. Jedná se přitom o způsob přípravy derivátů cyklenu cyklotetramerizací derivátů benzylaziridinu, jehož podstata spočívá v tom, že se derivát benzylaziridinu připraví *in situ* a bez izolace se tetramerizuje přidáním silné kyseliny k derivátu tetrabenzylcyklenu a nakonec se benzylové skupiny oddělí hydrogenací.

V rámci předloženého vynálezu výraz derivát cyklenu zahrnuje nejen 1,4,7,10-tetraazacyklododekan, ale také takové deriváty, u kterých ethylenové můstky mají alkylové substituenty. Takto zahrnuje pojem derivát cyklenu kupříkladu sloučeniny
[2§-(2α,5α,8α,11α)]-2,5,8,11-tetramethyl-1,4,7,10-tetraazacyklododekan a
[2§-(2α,5α,8α,11α)]-2,5,8,11-tetraethyl-1,4,7,10-tetraazacyklododekan.

Analogickým způsobem výraz derivát tetrabenzylcyklenu v rámci předloženého vynálezu zahrnuje jak 1,4,7,10-tetrabenzyl-1,4,7,10-tetraazacyklododekan, tak takové deriváty, u kterých ethylenové můstky mají alkylové substituenty. Výraz derivát benzylazaridinu v rámci předloženého vynálezu zahrnuje benzylaziridin, jakož i

takové deriváty, u kterých aziridinový kruh má alkylové substituenty. Takto zahrnuje pojem derivát benzylazaridinu kupříkladu také sloučeninu (S)-1-benzyl-2-methyl-aziridin a (S)-1-benzyl-2-ethyl-aziridin.

Vynález tedy zahrnuje způsob přípravy případně substituovaných derivátů 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu tetramerizací odpovídajících eduktů. Výhodně zahrnuje vynález přípravu 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu.

Výhodná forma provedení vychází z snadno dostupného benzylethanolaminu, který se zahříváním (80-150 °C, výhodně 90-110 °C) s 1 až 1,4 ekvivalenty koncentrované kyseliny sírové v organickém rozpouštědle (například toluen, cyklohexan, heptan, atd., koncentrace: 10-20 %) a azeotropní destilací při tom vzniklé vody přemění na odpovídající ester kyseliny sírové. Reakce přitom trvá 2 až 10 hodin. Ester se potom zahřívá s 2 až 5 ekvivalenty vodných louhů (například NaOH, KOH) a přitom vzniklý bezylaziridin se v druhé reakční nádobě, jež s první tvoří uzavřený systém, neustále azeotropně oddestilovává s vodou. Tím vzniklá vodná benzylaziridinová emulze se může, po zředění organickým rozpouštědlem (například ethanolem, methanolem, THF), neustálým přidáváním alespoň 0,25 až 0,4 mol (výhodně 0,25 až 0,35 mol) silné kyseliny na mol benzylaziridinu (to znamená ekvivalentní množství kyseliny vzhledem k produktu) překvapivě úplně přeměnit na tetrabenzylcyklen.

Jako organické rozpouštědlo lze použít například

26.08.98

ethanol, methanol nebo tetrahydrofuran (THF).
Jako silná kyselina může být použita para-toluensulfonová kyselina (p-TsOH), methansulfonová kyselina (MsOH), kyselina sírová nebo BF_3-etherát.
Produkt se získá po alkalizaci (0,2 až 0,5 ekvivalentů báze, například NaOH, KOH) reakční směsi krystalizací v polárních rozpouštědlech (například THF, ethanol, aceton, isopropanol, diethylether, ethylacetát, furan, dioxan, voda nebo jejich směsí) a hned po tom se hydrogenuje za pomoci katalyzátoru (Pd/C, množství 5 až 20 % vztaženo na derivát tetrabenzylcyklenu, tlak 0,1 až 2,0 MPa). Po filtraci katalyzátoru a oddestilování rozpouštědla se získá 1,4,7,10-tetraazacyklododekan s výtěžkem 45 až 60 % celkového teoretického výtěžku.

Analogicky k této syntéze se může také použit alkylem substituovaný benzylethanolamin, například L-2-benzylaminopropanol nebo L-2-benzylaminobutanol, k získání derivátů cyklenu, vykazujících rozvětvení na ethylenových můstcích. Ve výhodném způsobu provedení této syntézy se analogicky k výše popsanému pochodu získá (S)-1-benzyl-2-methyl-aziridin z L-2-benzylaminopropanolu a bez izolace se tetramerizací přemění na [2S-(2α,5α,8α,11α)]-2,5,8,11-tetramethyl-1,4,7,10-tetraaza(benzyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekan, ze kterého se hydrogenací obdrží [2S-(2α,5α,8α,11α)]-2,5,8,11-tetramethyl-1,4,7,10-tetraazacyklododekan.

26.08.98

Způsob cyklotetramerizace derivátů benzylaziridinu podle vynálezu se od způsobů podle známého stavu techniky liší tím, že není nutná žádná izolace aziridinu v čisté formě. Popsaný způsob umožňuje takto provedení postupu v uzavřeném systému a tím i vyloučení ohrožení člověka a životního prostředí rakovinotvornými aziridiny.

Na rozdíl od známého způsobu cyklotetramerizace bezylaziridinů podle známého stavu techniky, se namísto katalytického množství kyseliny (p-TsOH, MsOH, kyselina sírová, BF_3-etherát nebo trialkylhliník) používá stechiometrické množství (0,25 až 0,35 mol, vztaženo na jeden mol benzylaziridinu).

Při pokusech provést známý způsob ve zvětšeném měřítku a získat tak touto cestou větší množství 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu, bylo použitím katalytických množství p-TsOH při přeměně *in situ* vzniklé bezylaziridinové emulze dosaženo pouze 12 až 25 % teoretického výtěžku. Nyní bylo překvapivě zjištěno, že stálým přidáváním od 0,25 do 0,35 ekvivalentů p-TsOH (vztaženo na benzylaziridin) při teplotě 60 až 78 °C během 6 až 9 hodin k azeotropně oddestilované benzylaziridinové emulzi, byl výtěžek 1,4,7,10-tetrabenzyl-1,4,7,10-tetraazacyklododekanu zlepšen na 60 až 65 % teoretického výtěžku.

Další výhody tohoto způsobu jsou ve vysokém celkovém výtěžku a v malých množstvích odpadu (síran sodný při přípravě aziridinu a toluen při hydrogenaci) ve srovnání se

26.08.98

známými způsoby.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady mají za úkol objasnit předmět vynálezu, aniž by ho tímto způsobem omezovaly.

Příklad 1

K roztoku o 95 ml benzylethanolaminu v 690 ml toluenu se přidá 53 ml koncentrované kyseliny sírové. Vzniklá suspenze se zahřívá dvě hodiny k varu. Voda (14 ml), která při tom vznikne, se oddělí pomocí odlučovače vody. Po ochlazení na 20 °C se reakční směs smísí s 1300 ml vody, 10 minut se míchá a organická fáze se oddělí. Hned po tom se vodná fáze plynule přidá k roztoku 92,2 g NaOH v 95 ml vody připraveného v druhé reakční nádobě. Reakční směs se přivede zahříváním do varu. Destilačním můstkem se 880 g vodné N-benzylaziridinové emulze oddestiluje do třetí reakční nádoby. Emulze se smísí s 880 ml ethanolu a zahřívá se na 60°C. K ní se přidává dávkovacím čerpadlem během osmi hodin roztok 38,0 g p-TsOH v 19 ml vody. Po skončeném přidávání se směs dvě hodiny zahřívá, na teplotu zpětného toku. Hned po tom se reakční směs smísí s roztokem o 12,0 g NaOH v 20 ml vody. Takto vzniklý produkt se filtruje a rekrystalizuje se ze 600 ml směsi 2:1 ethanol-THF. Takto obdržený tetrabenzylcyklen (53 g) se sozpustí v 500 ml isopropanolu a hydrogenuje se s 10 g Pd/C (10%) při 80°C a tlaku H_2 2,0 MPa. Po odfiltrování katalyzátoru se reakční

26.08.98

roztok zahustí a produkt se rekrystalizuje z toluenu. Takto se získá 15,9 g (výtěžek 55 %) cyklenu, ve formě bezbarvých krystalů. Teplota tání 110 až 112 °C.

Příklad 2

95 ml benzylethanolaminu se připraví tak, jak je popsáno v příkladu 1 pomocí kyseliny sírové a poté s NaOH. Vzniklá vodná emulze N-benzylaziridinu se smísí s 2,6 l ethanolu a zahřívána na 50 °C. K tomu se přidá dávkovacím čerpadlem během osmi hodin roztok 29,3 g p-TsOH v 15 ml vody. Po ukončení přidávání se směs dvě hodiny zahřívá při teplotě zpětného toku. Hned potom se reakční směs smísí s roztokem 9,5 g NaOH v 20 ml vody. Takto vzniklý produkt se filtruje a rekrystalizuje z 600 ml 2:1 směsi ethanol-THF. Takto získaný tetrabenzylcyklen (55,7 g) se rozpustí v 500 ml isopropanolu a hydrogenuje s 10g Pd/C (10%) při 80 °C a tlaku H_2 2,0 MPa. Po odfiltrování katalyzátoru se reakční směs zahustí a produkt se rekrystalizuje z toluenu. Takto se získá 15.9 g (výtěžek 58 %) cyklenu ve formě bezbarvých krystalů. Teplota tání 111 až 113 °C.

Příklad 3

Jako příklad 1, jen tetramerizace se provádí s 0,33 ekvivalenty kyseliny methansulfonové. Výtěžek 52 % cyklenu. Teplota tání 110 až 112 °C.

26.08.98

Tabulka 1

Srovnávací přehled reakčních podmínek a výtěžků syntézy cyklenu cyklotetramerizací benzylaziridinu

podmínky	výtěžek
0.03 ekv. p-TsOH, 95 % EtOH, zp.tok (analog k lit.1*)	12-25 %
0.33 ekv. p-TsOH, 50 % EtOH, 60-80 °C (př.1)	55 %
0.25 ekv. p-TsOH, 75 % EtOH, 50-80 °C (př.2)	58 %
0.33 ekv. MsOH, 50 % EtOH, 70 °C (př.3)	52 %

*Lit. 1: J. Heterocyclic Chem. 1968, 305.

JUDr. Miloš Vlasteličká
advokát
190 00 PRAHA 9, Hovorova 1

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy případně alkylsubstituovaných derivátů cyklenu cyklotetramerizací případně alkylsubstituovaných derivátů benzylaziridinu, ***vyznačující se tím***, že derivát benzylaziridinu se připraví *in situ* z případně alkylsubstituovaného derivátu benzylethanolaminu reakcí s kyselinou sírovou a následující reakcí odpovídajícího esteru kyseliny sírové s vodným louhem, bez izolace derivátu benzylaziridinu přidáním 0,25 až 0,35 mol silné kyseliny na jeden mol derivátu benzylaziridinu, tento se tetramerizuje na derivát tetrabenzylcyklenu a potom se oddělí benzylové skupiny katalytickou hydrogenací.

2. Způsob podle nároku 1, ***vyznačující se tím***, že případně alkylsubstituovaný derivát cyklenu je 1,4,7,10-tetraazacyklododekan.

3. Způsob přípravy případně alkylsubstituovaných derivátů tetrabenzylcyklenu cyklotetramerizací případně alkylsubstituovaných derivátů benzylaziridinu, ***vyznačující se tím***, že derivát benzylaziridinu se připraví *in situ* z derivátu benzylethanolaminu reakcí kyselinou sírovou a hned po tom přeměnou odpovídajícího esteru kyseliny sírové s vodným louhem a bez izolace benzylaziridinového derivátu se přidáním 0,25 až 0,35 mol silné kyseliny na jeden mol derivátu benzylaziridinu, tento se tetramerizuje na derivát

cyklenu.

4. Způsob podle nároku 1 nebo 3, ***vyznačující se tím***, že derivátem cyklenu je [2S-(2α,5α,8α,11α)]-2,5,8,11-tetramethyl-1,4,7,10-tetraazacyklododekan.

5. Způsob podle nároku 1 nebo 3, ***vyznačující se tím***, že použitou kyselinou je para-toluensulfonová kyselina, methansulfonová kyselina nebo kyselina sírová.