P0302563

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A2

Az N-(1-hidroxi-metil)-2,3-dihidroxi-propil)-1,4,7-trisz-(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán lítium-komplexei, ezek előállítása és alkalmazása

KIVONAT

A találmány (I) általános képletű vegyületekre, a képletben a három X jelentése együttesen n lítiumion és m hidrogénatom, ahol n és m értéke 0-3, és n és m összege = 3, Y jelentése klorid vagy bromid, és a vegyületek előállítására alkalmas eljárásra vonatkozik, amelyre jellemző, hogy N-(6-hidroxi-2,2-dimetil--1,3-dioxepán-5-il)-1,4,7,10-tetraazaciklododekánt vagy annak lítium-kloriddal vagy lítium-bromiddal alkotott komplexét klór- vagy brómecetsavval és lítium-hidroxiddal poláris oldószerben reagáltatják.

Az (I) általános képletű vegyületek GADOBUTROL előállítására alkalmazhatók.

2003. 10. 02.

Jell. rel.: (1)

76.920/PA
P0302563

S. B. G. & K.
Szabadalmi Ügyvivői Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

A2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Az N-(1-hidroxi-metil)-2,3-dihidroxi-propil)-1,4,7-trisz-(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán lítium-komplexei, ezek előállítása és alkalmazása

A találmány az igénypontban jellemzett tárgyra, azaz az N--(1-hidroximetil-2,3-dihidroxipropil)-1,4,7-trisz(karboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán lítium-komplexére, a vegyület előállítására és alkalmazására vonatkozik.

Az N-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxipropil)-1,4,7-trisz(karboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán fémkomplexeinek, különösen a gadolínium-komplexének, a "GADOBUTROL"-nak (DE 4009119) az előállítását, amely vegyület leképező diagnosztikumként, különösen MRI-diagnosztikumként jelentős, már több különböző módon megkísérelték. A korábbi eljárásokkal szemben elért előrehaladás ellenére fennáll az igény mindenekelőtt nagyüzemi méretben megvalósítható, környezetbarát és a költségek tekintetében is kedvezőbb szintézis-lehetőségekre.

Ezt a feladatot a jelen találmánnyal oldjuk meg.

Azt találtuk, hogy meglepő módon, a találmány szerinti, (I) általános képletű kristályos komplexképző, a képletben a három X összesen n lítiumion és m hidrogénatom helyett áll, ahol n és m értéke 0-3, előnyösen 0,8-2,2, és n és m összege 3, Y jelentése klorid vagy bromid, azaz az N-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxi-propil)-1,4,7-trisz(karboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán--lítium-komplexe igen alkalmas a GADOBUTROL gadolínium-komplex

2003. 10. 02.

olyan módon való előállítására, amely a technika állásához tartozó kézenfekvő eljárásokat (Inorg. Chem. 1997, 36, 60986-6093, és DE 1972186.7) jelentősen felülmúlja.

Y jelentése előnyösen klorid, egy X jelentése egy lítiumion, és a megmaradó kettő jelentése hidrogénatom.

A találmány szerinti vegyületet N-(6-hidroxi-2,2-dimetil--1,3-dioxepán-5-il)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán LiCl- illetve LiBr-komplexéből (DE 19724186.7) kiindulva klór- vagy brómecetsav, lítium-hidroxid és hidrogén-klorid vagy hidrogén-bromid alkalmazásával vízben állítjuk elő, és egy etanol/víz elegyből kristályosítjuk.

A kristályos komplexképzőt vízben gadolíniummal komplexszé alakítjuk, és a komplexet etanol és víz elegyéből végzett kristályosítással, ioncserélő alkalmazása nélkül, sómentes formában különítjük el.

Az eljárás előnyei a következők.

A komplexképzőt kristályos alakban különítjük el, és ezáltal igen tiszta formában kapjuk.

A kristályos komplexképző előállítási eljárása azáltal, hogy nátrium-hidroxid helyett (DE 19724186.7) lítium-hidroxidot alkalmaz, elkerüli a készüléket korrodáló nátrium-klorid erős savas metanolos/vizes oldatból való elkülönítését. A lítium-klorid illetve a lítium-bromid, amely a találmány szerinti eljárásban a nátrium-klorid helyett képződik, a komplexképző kristályosításakor az enyhén savas alkoholos/vizes anyalúgban marad. A lítiumot ebből az anyalúgból anioncserélővel lítium-hidroxid

formájában visszanyerhetjük. Az előállítási eljárás mérlege a hulladék tekintetében jelentősen kedvezőbb.

A gadolíniumot a GADOBUTROL előállítására a komplexképzéshez pontosan adagolhatjuk. Ezzel csökkentjük a gadolínium-tartalmú termékhulladék mennyiségét.

A gadolínium-komplexből a sók és más melléktermékek eltávolítására a technika állása szerinti eljárásokkal szemben ioncserélőt nem kell alkalmazni. Ezáltal szükségtelenné válik egy megfelelő műszaki berendezés üzemeltetése, és nem képződnek a berendezés alkalmazásával járó melléktermékek.

Az ioncserélőről lejövő vizes eluátum energiaigényes bepárlása is elmarad.

A találmány szerinti vegyületeket úgy kapjuk, hogy az N-(6--hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxepán-5-il)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán lítium-klorid vagy lítium-bromid komplexét poláris oldószerben, így vízben, primer és szekunder alkoholokban, például etanolban vagy izopropanolban, dimetilformamidban, dimetoxietánban, dietilénglikol-dimetil-éterben vagy ilyen oldószerek elegyében, előnyösen vízben, klór- vagy brómecetsavval, előnyösen klórecetsavval és lítium-hidroxiddal 40°C és 150°C közötti, előnyösen 40° C és 90°C közötti hőmérsékleten, 8 és 14 közötti pH--értéken, előnyösen 9 és 13 közötti pH-értéken, 0,5 és 24 óra közötti ideig, előnyösen 1-6 órán át reagáltatjuk.

A termék elkülönítésére a reakcióelegy pH-ját hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, ecetsavval, trifluorecetsavval vagy p-toluolszulfonsavval, előnyösen hidrogén-kloriddal 3,5 és

4,5 közötti, előnyösen 3,8 és 4,2 közötti értékre állítjuk be, és a terméket víz és etanol elegyéből kristályosítjuk.

Az (I) általános képletű komplexképzőket (II) általános képletű gadolínium-komplexszé úgy alakítjuk, hogy a komplexképzőt vízben oldjuk, miközben az elegy pH értékét hidrogén-klorid hozzáadásával kb. 3,6-re állítjuk be, a számított mennyiségű gadolínium-oxidot az oldathoz adjuk, 50 és 100°C közötti, előnyösen 70 és 100°C közötti hőmérsékleten a komplexet kialakítjuk, és a gadolínium-komplexet etanol hozzáadásával kristályosítjuk.

A találmányt a következő példákkal világítjuk meg.

1. példa

Az N-1-(hidroximetil-2,3-dihidroxipropil)-1,4,7-trisz(karboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán lítium-komplexének előállítása

38,5 g klórecetsavat kimérünk, 40 g vízben oldunk, és az oldatot 0-10°C-ra hűtjük. Ezután 17,1 g lítium-hidroxid-monohidrátot adunk hozzá. Ezt az oldatot 41,25 g (114,95 mmol) N-(6--hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxepán-5-il)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán-lítium-klorid-komplex kb. 45 ml vízzel készült oldatához adjuk. A képződött elegyet kb. 65°C-ra melegítjük, és ezen a hőmérsékleten tartjuk, miközben kb. 2 óra alatt, részletekben 14,6 g lítium-hidroxid-monohidrátot adunk hozzá. Ezt követően még 1 órán át 65°C-on keverjük, majd sósavval pH 4-re savanyítjuk. Az oldathoz 65-75°C belső hőmérséklet mellett 75 perc alatt 500 ml etanolt adunk. A lítium-komplex kristályosodása az etanol hozzá-

adásának befejezése előtt spontán megindul. Az etanol adagolásának befejezése után az elegyet 2 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük, a kristályos anyagot kiszűrjük, 2 x 20 ml 80 %-os és 2 x 20 ml 90 %-os etanollal mossuk, végül 50°C-on szárítjuk.

Hozam: 51,6 g = 93,67 mmol, a víztartalom figyelembevételével = 81,5 %.

Analízis:

H-NMR D_2O-ban: 3,0-3,9 ppm, multiplett, N-CH_2-CH_2-N (4x), N-CH_2-COOH (3x), N-CH (1x), CH-OH (1x) és CH_2-OH (2x).

IR (KBr, cm^{-1}): 3440, 3360, 3300, 1675, 1650, 1590, 1400

FAB-MS (Matrix NBA-glicerin-DMSO): 451 (M+H); 45 (M+Li); 473 (M+Na)

FAB-MS (Matrix Magic Bullet) 451 (M+H); 457 (M+7)

Víztartalom: 9,45 %; etanoltartalom: 0,0 %

Elemanalízis a következő elegyre: Li-komplex + 9,45 % = 2,89 mol víz:

%	C	H	Cl	Li	N	Víz	EtOH
Elméleti	39,25	7,1	6,44	2,52	10,17	9,45	0
Talált	38,82	6,86	6,83	2,64	10,17	9,45	0
Eltérés	-0,43	-0,24	0,39	0,12	0	0	0

2. példa

N-(1-Hidroximetil-2,3-dihdiroxipropil)-1,4,7-trisz(karboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán-gadolínium-komplex (GADOBUTROL) előállítása

51,6 g (93,67 mmol a 9,45 % víz figyelembevételével) kristályos N-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxipropil)-1,4,7-trisz(karboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán-lítium-komplexet (1. példa) 51 g teljesen sómentesített vízben oldunk, és az oldat pH-ját tömény sósavval 3,5-re állítjuk be. Ezután az oldathoz 16,9 g gadolínium-oxidot (Gd_2O_3) adunk, és a szuszpenziót 1 órán át 90°C-on keverjük. Ezen idő alatt a szuszpenzióból oldat képződik. Az oldat pH-ját adott esetben szilárd lítium-hidroxid-monohidrát adagolásával 7-re állítjuk be. Megközelítőleg 78°C-on az oldathoz lassan, 2 óra alatt 960 ml etanolt adunk. Eközben szuszpenzió képződik. Ezt a szuszpenziót az etanol adagolásának befejezése után 5 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük. A kristályos anyagot kiszűrjük, 100 ml etanollal mossuk és 50°C-on szárítjuk.

Hozam: 51,02 g = 80,3 mmol, a víztartalom figyelembevételével = 85,73 %.

Szárítási veszteség: 1,06 %; víztartalom 4,74 %.

Az 1,7 mol = 4,82 % vizet és 0,53 mol lítium-kloridot tartalmazó GADOBUTROL analízise:

%	C	H	N	Cl	Li	Gd	Víz	EtOH
Elméleti	32,87	5,27	8,52	2,86	0,56	23,91	4,82	0
Talált	32,96	5,25	8,49	2,91	0,53	23,85	4,74	0
Eltérés	0,09	-0,02	-0,03	0,05	-0,03	-0,06	-0,08	0

Teljes sómentesítés átkristályosítással

51,02 g GADOBUTROL-t (nyers = 80,3 mmol a víztartalom figyelembevételével) 47 ml vízben körülbelül 75°C-on oldunk, és az oldathoz lassan, 1 óra alatt 470 ml etanolt adunk. Nem képződik szuszpenzió. Az oldatot az adagolás befejezése után 2 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd 20°C-ra hűtjük és 1 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük. Ezután a kristályos anyagot szívatással kiszűrjük, 66 ml etanollal mossuk és 50°-on szárítjuk.

Hozam: 47,08 g = 74,84 mmol, a víztartalom figyelembevételével = 93,2 %

Analízis: víztartalom: 3,92 %; etanoltartalom: 0,16 %

Az 1,35 mol = 3,86 % vizet; 0,02 mol = 0,15 % etanolt és 0 mol lítium-kloridot tartalmazó GADOBUTROL elemanalízise:

%	C	H	N	Cl	Li	Gd	Víz	EtOH
Elméleti	34,4	5,4	8,89	0	0	24,96	3,86	0,15
Talált	34,48	5,01	8,76	0	<0,01	24,96	3,92	0,16
Eltérés	0,08	-0,39	-0,13	0	<0,01	0,09	0,06	0,01

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek, a képletben a három X jelentése együttesen n lítiumion és m hidrogénatom, ahol n és m értéke 0-3, előnyösen 0,8-2,2, és n és m összege = 3, Y jelentése klorid vagy bromid.

2. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy N-(6-hidroxi--2,2-dimetil-1,3-dioxepán-5-il)-1,4,7,10-tetraazaciklododekánt vagy annak lítium-kloriddal vagy lítium-bromiddal alkotott komplexét klór- vagy brómecetsavval és lítium-hidroxiddal poláris oldószerben, 40 és 150°C közötti hőmérsékleten és 8 és 14 közötti pH-értéken reagáltatjuk.

3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása (II) képletű GADOBUTROL előállítására.

4. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, azzal jellemezve, hogy Y jelentése klorid, egy X jelentése lítiumion és a két megmaradó X jelentése hidrogénatom.

2003. 10. 02.

A meghatalmazott:

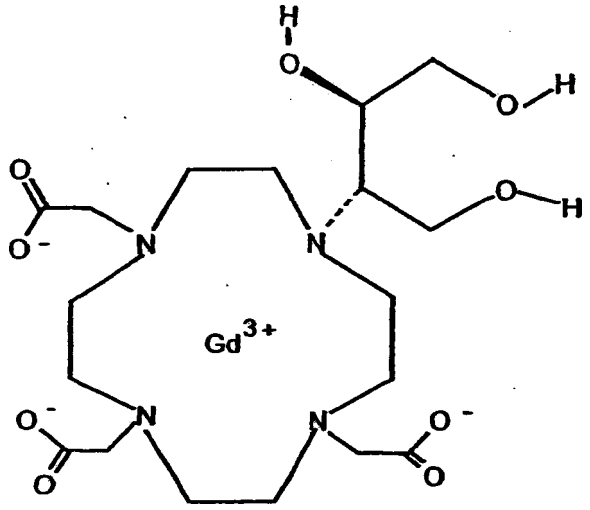
Parragh Gáborné dr.
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

P0302563

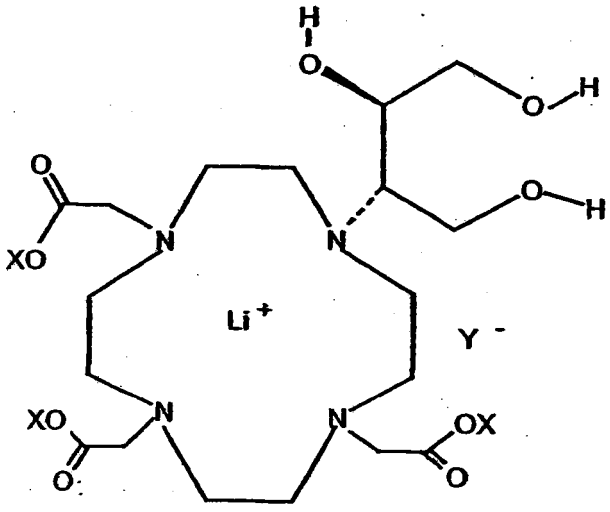
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A2

1/1



(II)



(I)

Ydd. ad: (I)

2003.10.02.