

ÖZET

KALKOBUTROL HAZIRLANIŞINA YÖNELİK YÖNTEM

5 Yüksek oranda saf gadobutrol kullanılmaksızın bir gadobutrol ara ürünü (butrol) kullanılarak yüksek oranda saf kalkobutrol hazırlanışının yeni bir yöntemi açıklanmaktadır. Bu yöntem, bir basit ve çevre dostu proses yoluyla yüksek saflıkta ve yüksek verimde kalkobutrol elde edebilmektedir ve dolayısıyla toplu üretime kolay bir şekilde uygulanabilmektedir.

İSTEMLER

1. Kalkobutrol hazırlanışına yönelik bir yöntem olup, aşağıdakileri içermektedir:

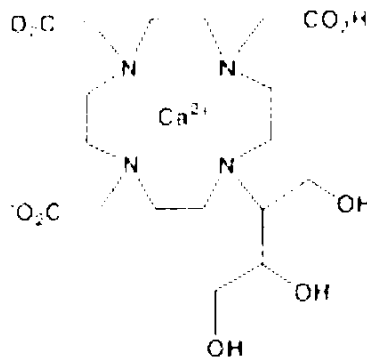
5

(S1) aşağıdaki Formül 2'nin bir bileşiği veya bunun tuzunu kullanarak aşağıdaki Formül 3'ün bir bileşiğinin hazırlanması;

(S2) Formül 3'ün bileşiğini kullanarak aşağıdaki Formül 4'ün bir bileşiğinin hazırlanması;

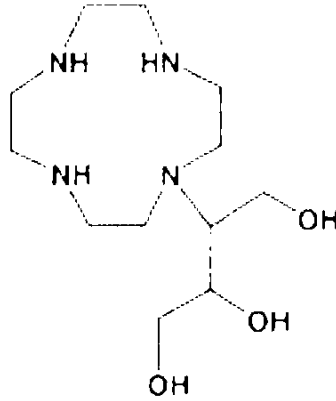
(S3) Formül 4'ün bileşiğini kullanarak aşağıdaki Formül 1'in bir bileşiğinin hazırlanması.

[Formül 1]

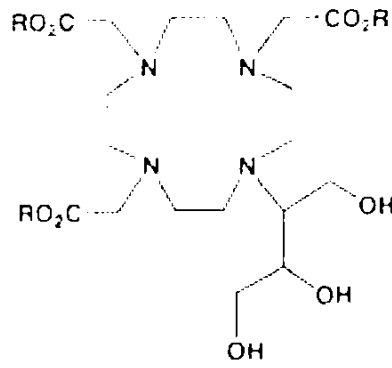


10

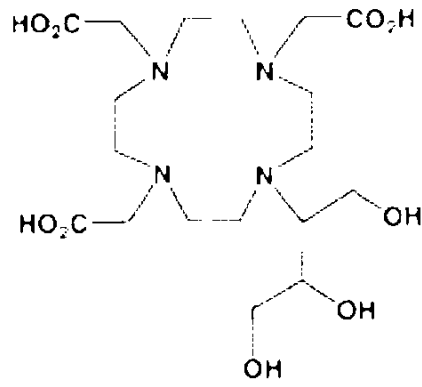
[Formül 2]



[Formül 3]



[Formül 4]

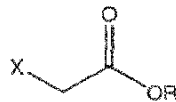


5

{burada R C_1-C_4 'ün lineer veya dallanmış zincirli alkildir}

- 10
2. İstem 1'e göre yöntem olup, (S1) adımı Formül 2'nin bileşiğinin su ve C_4-C_{11} eter ve bir inorganik bazın bir karışık solventi varlığında aşağıdaki Formül 5'in bir bileşiği ile reakte edilmesini içermektedir.

[Formül 5]



15

{burada R istem 1 ile aynıdır ve X halojen, TsO^- veya MsO^- 'dur}

3. İstem 2'ye göre yöntem olup, eter tetrahidrofurandır (THF).

4. İstem 2'ye göre yöntem olup inorganik baz potasyum karbonat (K_2CO_3), sodyum bikarbonat ($NaHCO_3$), potasyum bikarbonat ($KHCO_3$) veya bunların karışımlarıdır.

5. İstem 2'ye göre yöntem olup, adım (S1) ayrıca bir kristalizasyon prosesini içermektedir.

5

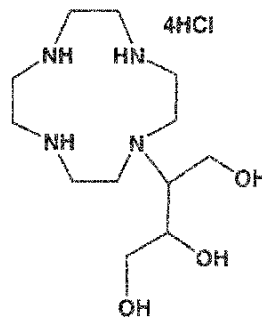
6. İstem 5'e göre yöntem olup, kristalizasyon prosesinde kullanılan bir kristalizasyon solventi metilen klorid, C_4 - C_{11} eter, C_4 - C_8 alkan veya bunların karışımlarıdır.

10

7. İstem 6'ya göre yöntem olup, kristalizasyon solventi metilen klorid ve n-Hekzanın bir karışımıdır.

8. İstem 1 ila 7'den herhangi birine göre yöntem olup, (S1) adımıdaki Formül 2'nin bileşiğinin tuzu aşağıdaki Formül 6'ya ait 4 hidrokloriddir.

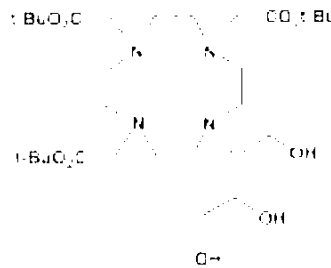
[Formül 6]



15

9. İstem 1 ila 7'den herhangi birine göre yöntem olup, (S1) adımıdaki Formül 3'ün bileşiği aşağıdaki Formül 7'ye ait bir bileşiktir.

[Formül 7]



20

10. İstem 1'e göre yöntem olup, (S2) adımı bir asit hidrolizi ile gerçekleştirilmektedir.

11. İstem 10'a göre yöntem olup, (S2) adımı, reçine kullanılarak Formül 4'ün bileşiğinin bir saflaştırma prosesini içermektedir.

5

12. İstem 11'e göre yöntem olup, (S2) adımı ayrıca kristalizasyon prosesini içermektedir.

13. İstem 12'ye göre yöntem olup, burada kristalizasyon prosesinde kullanılan bir solvent metanol, aseton veya bunların karışımıdır.

10

14. İstem 1'e göre yöntem olup, burada adım (S3) Kimyasal Formül 4'ün bileşiğinin bir kalsiyum iyon kaynağı ile reakte edilmesini içermektedir.

15. İstem 14'e göre yöntem olup, burada kalsiyum iyon kaynağı kalsiyum karbonat, kalsiyum klorid, kalsiyum oksalat, kalsiyum fosfat veya kalsiyum hidroksittir.

15

20

25

30

TARİFNAME

KALKOBUTROL HAZIRLANIŞINA YÖNELİK YÖNTEM

Tanım

5

Teknik Alan

Mevcut buluş yeni bir kalkobutrol hazırlanışı yöntemi ile ilgilidir. Özel olarak mevcut buluş, basit bir proses yoluyla yüksek oranda saf kalkobutrol hazırlanışı yöntemi ile ilgilidir.

10

Önceki Teknik

Gadolinyum içeren kontrast ajanları alanında gadobutrol dünya genelinde Gadovist veya Gadavist ticari ismi altında ticari olarak temin edilebilirdir.

15

Gadobutrol gadolinyum (III) ve bir makrosiklik ligand 10-(2,3-dihidroksi-1-(hidroksimetil)propil)-1,4,7,10-tetraazasiklododekan-1,4,7-triasetik asidin (butrol) bir iyonik olmayan kompleksidir ve klinik olarak tavsiye edilen dozlarda doku suyunda protonların gevşeme süresini kısaltma işlevi görmektedir.

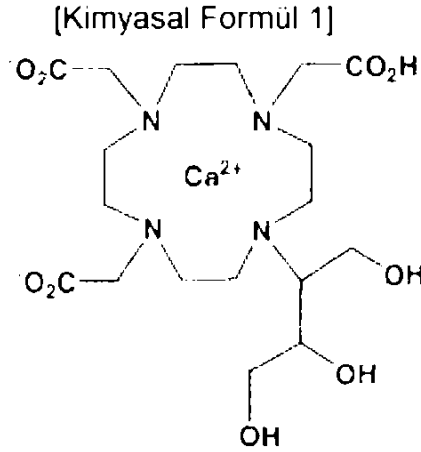
20

Ancak gadobutrol dahil olmak üzere birçok gadolinyum içeren kontrast ajanında bir kalsiyum kompleksi formunda içerisinde bir kompleks oluşturma ligandı fazlasının kullanımının istenildiği bilinmektedir. Kalsiyum kompleksi serbest gadolinyumun formülasyondan salınmasının engellenmesinde (örneğin camdan derive edilen yabancı iyonlar ile yeniden kompleks oluşturma yoluyla birçok yıl boyunca depolama ile) rol oynamaktadır.

25

Aşağıdaki Formül 1 ile temsil edilen kalkobutrol, kalsiyum ve 10-(2,3-dihidroksi-1-(hidroksimetil)propil)-1,4,7,10-tetraazasiklododekan-1,4,7-triasetik asit (butrol) kompleksidir ve gadobutroldan serbest gadolinyum salımını engelleyebilmektedir, böylelikle gadolinyum iyonlarının toksisite sorunu çözebilmektedir ve Gadovist içinde bir katkı maddesi (kalkobutrol sodyum tuzu) olarak içerilmektedir.

30



Kalkobutrol sentezi literatürde detaylı olarak açıklanmaktadır (Inorg. Chem. 1997, 36, 6086-6093).

- 5 Ancak yukarıdaki literatürde açıklanan proses yüksek saflığa sahip kalkobutrol sağlamamaktadır. Yukarıdaki literatüre ait Şema 3 prosesi güvenilir bir şekilde yeniden oluşturulurken HPLC (sabit faz: SHANDON Hipersil fenili (5 µm); mobil faz: asetonitril/borat tamponu (pH 8) (20/100 hacim oranı); saptama: UV detektörü (200 nm); enjeksiyon hacmi: 10 µL) ile yaklaşık %90 saflığa sahip bir materyal elde edilmektedir.

10

Bu sırada, gadobutrol sentez seyri sırasında elde edilebilen bir ligand (butrol), bunun bir kalsiyum kompleksine direkt olarak transfer edilmesi için gereken yüksek saflığın elde edilmesini imkansız hale getiren şekilde kristalizasyon yoluyla saflaştırılmamaktadır. Bir nötral gadolinyum kompleksi, yani gadobutrol, butrol ve gadolinyum reaksiyonunun ardından bir iyon değişim kolonu içinde saflaştırmayı takiben etkili kristalizasyon yoluyla oldukça yüksek saflıkta (>%99.7) elde edilebilmektedir. Ancak kalkobutrolun saflaştırılması ekstra asit fonksiyonelliği nedeniyle kolay değildir. Bu nedenle, butrolden kalkobutrolun direkt olarak hazırlanmasına yönelik bu yol saflık açısından uygun değerlendirilmemektedir. Butrol elde etme yöntemleri Syn. Comm. 1996, 26 (8), 1595-1603'te açıklanmaktadır.

20

Yukarıdaki sorunu çözme amacına yönelik Kore Patent Başvurusu Yayın No. 2011-0058746, bir başlangıç materyali olarak görev gören halihazırda elde edilen gadobutrolun kompleksten arındırılması, butrolu vermek üzere gadolinyum iyonlarının giderilmesi ve daha sonra butrolun kalsiyum ile kompleks oluşturmasını içeren yüksek oranda saf kalkobutrol hazırlanışına yönelik bir yöntemi açıklamaktadır. Ancak yukarıdaki patent yöntemi, gadobutrolun kalkobutrol sentezinde bir ara ürün olarak kullanılmasından, dolayısıyla ekonomik faydaları reddetmesinden ve hazırlama prosesini karmaşık hale getirmesinden dolayı sorunludur.

25

Buna göre basit, ekonomik ve hafif hazırlama işlemesi yoluyla yüksek verimde yüksek oranda saf kalkobutrol hazırlanışının yeni bir yöntemini geliştirmek gerekmektedir.

Açıklama

5

Teknik Sorun

10 Buna göre mevcut buluşun, yüksek oranda saf gadobutrol hazırlanmasını ve daha sonra gadolinyum iyonlarının gadobutrolden giderilmesini içeren var olan kalkobutrol sentez yöntemlerine kıyasla basit olan ve kalkobutrolun bir gadobutrol ara ürünü kullanılmasına kıyasla yüksek yüksek saflıkta kalkobutrol elde edilebilmesinden dolayı ekonomik ve hafif olan bir kalkobutrol hazırlanışı yöntemi sağlanması amaçlanmaktadır.

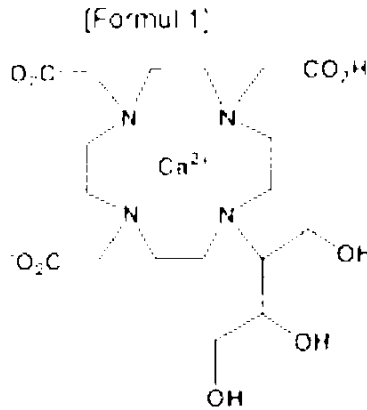
Teknik Çözüm

15

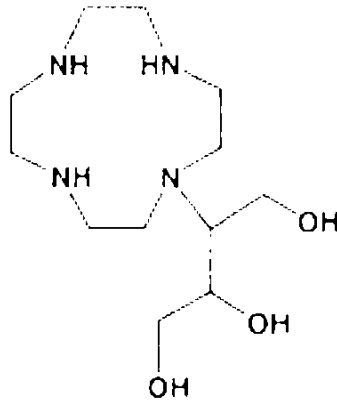
Mevcut buluşun amacını gerçekleştirmek üzere mevcut buluş yeni bir kalkobutrol hazırlanışı yöntemi sağlamaktadır.

20 Mevcut buluşun yöntemi aşağıdaki adımları içermektedir: (S1) aşağıdaki Formül 2'nin bir bileşiği veya bunun tuzu kullanılarak aşağıdaki Formül 3'ün bir bileşiğinin hazırlanması; (S2) Formül 3'ün bileşiği kullanılarak aşağıdaki Formül 4'ün bir bileşiğinin hazırlanması; ve (S3) Formül 4'ün bileşiği kullanılarak aşağıdaki Formül 1'in bir bileşiğinin hazırlanması.

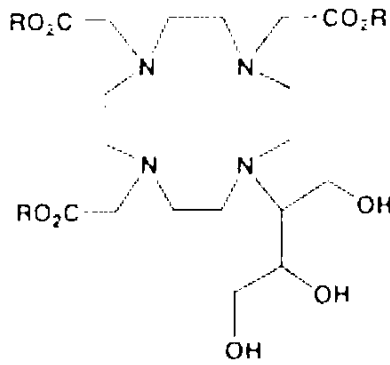
25



[Formül 2]

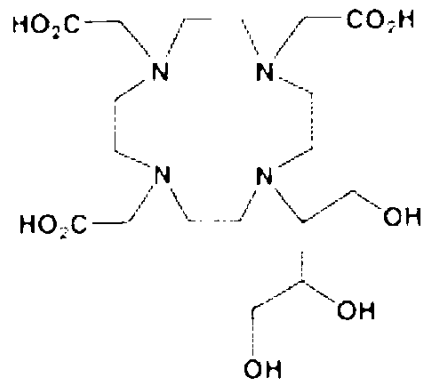


[Formül 3]



5

[Formül 4]



{burada R C_1-C_4 'ün lineer veya dallanmış zincirli alkildir}

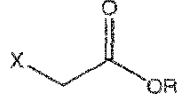
10

Her bir adım buradan itibaren detaylı olarak açıklanacaktır.

(S1): Karboksimetilasyon

Mevcut buluşun hazırlama yöntemine uygun bir şekilde adım (S1), Formül 2'nin bileşiğinin veya bunun tuzunun aşağıdaki Formül 5'in bileşiği ile reakte edilmesi (diğer bir deyişle karboksimetillenmesi) ile Formül 3'ün bileşiğinin hazırlanışı ile ilgilidir.

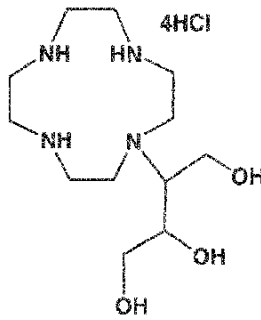
[Formül 5]



{burada R C₁-C₄'ün linear veya dallanmış zincirli alkildir ve X halojen, TsO⁻ veya MsO⁻'dur}

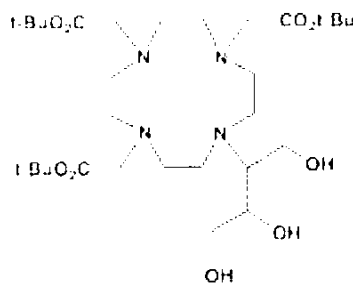
10 Mevcut buluşun bir düzenlemesinde adımda (S1) Formül 2'nin bileşiği veya bunun tuzu aşağıdaki Formül 6'nın 4 hidrokloridi olabilmektedir.

[Formül 6]



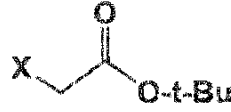
15 Ayrıca, mevcut buluşun bir düzenlemesinde adımda (S1) Formül 3'ün bileşiği aşağıdaki Formül 7'nin bir bileşiği olabilmektedir, burada R t-Bütildir.

[Formül 7]



20 Ayrıca, mevcut buluşun bir düzenlemesinde Formül 5'in bileşiği aşağıdaki Formül 8'in bir bileşiği olabilmektedir, burada X Br'dir ve R t-Bütildir.

[Formül 8]



5 Adımda (S1) reaksiyon alkilasyon (diğer bir deyişle karboksimetilasyon) reaksiyonu için yaygın olarak kullanılan bir organik solvent varlığı altında gerçekleştirilebilmektedir. Tercihen organik solvent, bir karışık su ve C₄-C₁₁ eter solventidir ve daha çok tercihen organik solvent bir karışık su ve tetrahidrofuran (THF) solventidir, ancak yukarıdakiler ile sınırlı değildir.

10 Ayrıca reaksiyon, spesifik olarak bir inorganik baz varlığı altında olmak üzere bir baz varlığı altında gerçekleştirilebilmektedir. Tercihen baz potasyum karbonat (K₂CO₃), sodyum bikarbonat (NaHCO₃), potasyum bikarbonat (KHCO₃) veya bunların karışımları gibi bir zayıf baz olabilmektedir ve daha çok tercihen baz bununla sınırlı olmamak üzere potasyum karbonat olabilmektedir.

15 Adımdaki (S1) reaksiyon, bunlarla sınırlı olmamak üzere 50 ila 80°C, tercihen 65 ila 70°C ve daha çok tercihen 63 ila 68°C'de gerçekleştirilebilmektedir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre adım (S1) ayrıca Formül 3'ün bileşiğinin bir kristalizasyon prosesini içerebilmektedir.

20 Kristalizasyon prosesinde kullanılan bir kristalizasyon solventi metilen klorid, C₄-C₁₁ eter, C₄-C₈ alkan veya bunların karışımları olabilmektedir ve bir metilen klorid ve n-Hekzan karışımını kullanmak tercih edilmektedir.

25 Formül 3'ün bileşiği (S1) yoluyla %99 veya daha fazla, tercihen %99.5 veya daha fazla ve daha çok tercihen %99.7 veya daha fazla yüksek saflıkta elde edilebilmektedir.

(S2): Asit Hidrolizi

30 Mevcut buluşa göre hazırlama yönteminde adım (S2) Kimyasal Formül 3'ün yüksek saflığa sahip bileşiğinin asit hidrolizine tabi tutulması ile yüksek saflıkta Kimyasal Formül 4'e ait bileşiğin (butrol) hazırlanmasıdır.

Asit hidrolizi, ester bileşiminin asit hidrolizine yönelik yaygın reaksiyon koşulu kullanılarak gerçekleştirilebilmektedir. Tercihen asit hidrolizi, seyreltik hidroklorik asit solüsyonu veya seyreltik sülfürik asit solüsyonunun Formül 3'ün bileşimine eklenmesi ile gerçekleştirilebilmektedir.

5 Ayrıca asit hidrolizi, bunlarla sınırlı olmamak üzere 50 ila 70°C, tercihen 55 ila 65°C ve daha çok tercihen 57 ila 63°C'de gerçekleştirilebilmektedir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesine göre adım (S2) ayrıca reçine kullanılarak Formül 4'ün bileşiminin bir saflaştırma prosesini içerebilmektedir.

10 Ek olarak, mevcut buluşun bir düzenlemesine göre adım (S2) ayrıca bir kristalizasyon prosesini içerebilmektedir.

Kristalizasyon prosesinde kullanılan bir solvent metanol, aseton veya bunların karışımları olabilmektedir ve bir karışık metanol ve aseton solventi kullanmak tercih edilmektedir.

15

Formül 4'ün bileşiği (butrol), (S2) yoluyla %90 veya daha fazla, tercihen %95 veya daha fazla ve daha çok tercihen %98 veya daha fazla yüksek saflıkta elde edilebilmektedir.

Adım (S3): Kalsiyum kompleksi oluşumu

20

Mevcut buluşun hazırlama yöntemine uygun bir şekilde adım (S3) adımda (S2) yüksek saflıkta hazırlanan Formül 4'ün bileşiminin (butrol) bir kalsiyum iyon kaynağı ile reakte edilmesi ile bir kalsiyum kompleksi olan bir kalkobutrol hazırlanışı ile ilgilidir.

25 Kalsiyum iyon kaynağı kalsiyum iyonlarını sağlayabilen herhangi bir türde bileşiği içerebilmektedir ve tercihen bunlarla sınırlı olmamak üzere kalsiyum karbonat, kalsiyum klorid, kalsiyum oksalat, kalsiyum fosfat veya kalsiyum hidroksiti içermektedir.

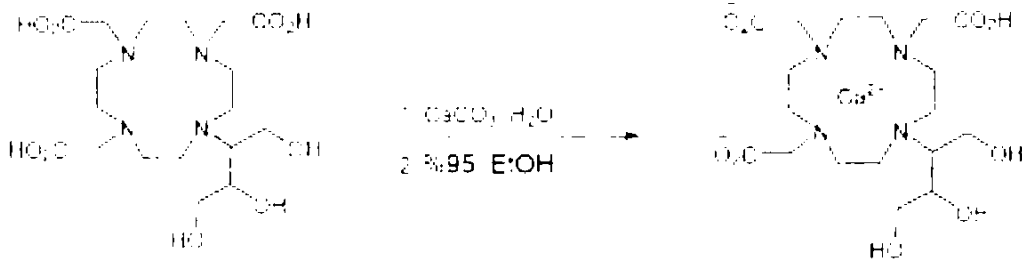
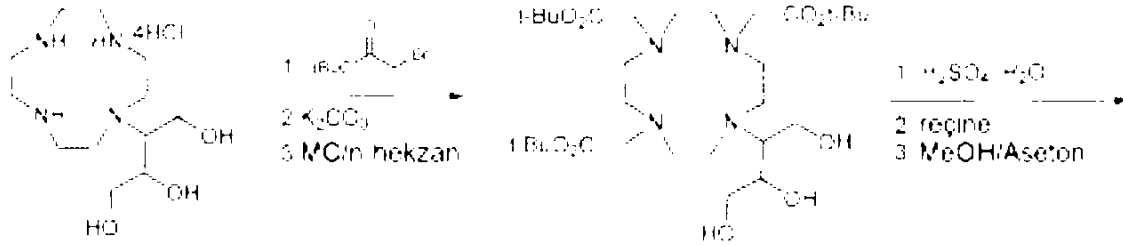
30 Adımdaki (S3) reaksiyon, bunlarla sınırlı olmamak üzere 80 ila 100°C, tercihen 85 ila 95°C ve daha çok tercihen 87 ila 93°C'de gerçekleştirilebilmektedir.

Adım (S3) ayrıca kalkobutrolün bir kristalizasyon prosesini içerebilmektedir.

35 Formül 1'in bileşiği (kalkobutrol), (S3) yoluyla %99 veya daha fazla, tercihen %99.5 veya daha fazla ve daha çok tercihen %99.9 veya daha fazla yüksek saflıkta elde edilebilmektedir.

Mevcut buluşun bir düzenlemesinde kalkobutrol aşağıdaki Şema 1 ile temsil edilen bir yöntem yoluyla hazırlanabilmektedir.

[Şema 1]



5

Avantajlı Etkiler

Mevcut buluşa göre hazırlama yöntemi, var olan gadobutrol sentez yöntemlerinin aksine reaksiyon
10 yolunca gadobutrol içermemektedir, böylelikle toksik olan gadolinyumu işleme gereksinimi engellemektedir ve reaksiyon prosesi oldukça hafiftir.

Ayrıca mevcut buluşun hazırlama yöntemi, var olan sentez yöntemlerinin aksine yalnızca basit bir
15 proses yoluyla yüksek saflıkta kalkobutrol elde edebilmektedir ve dolayısıyla toplu üretim için uygundur.

En İyi Yol

Mevcut buluş, ekli örneklere referans ile buradan itibaren daha detaylı olarak açıklanacaktır. Ancak
20 mevcut buluş birçok farklı formda içerilebilmektedir ve bunun burada ileri sürülen örnekler ile sınırlandırıldığı anlaşılmalıdır.

Ek olarak buradan itibaren açıklanan reaktifler ve solventler aksi belirtilmedikçe Sigma-Aldrich Kore'den satın alınmıştır; IR Jasco FT-IR 4100 serisi ile ölçülmüştür; HPLC Agilent Technologies' 1200 Serisi kullanılarak ölçülmüştür; ve ¹H NMR Varian Mercury Instrument's Oxford NMR 300MHz Spektrometresi kullanılarak ölçülmüştür. Safılık HPLC'nin % alanı olarak hesaplanmıştır.

5

Örnek 1

Adım 1: Tert-bütil-2,2',2''-(10-(1,3,4-trihidroksibütan-2-il)-1,4,7,10-tetraazasiklododekan-1,4,7-triil)triasetat Hazırlanışı

10

3-(1,4,7,10-tetraazasiklododekan-1-il)bütan-1,2,4-triol 4 hidroklorid (100 g, 0.2368 mol) 500 ml saflaştırılmış su ve 1500 ml tetrahidrofuran içinde karıştırma altında çözülmüştür. Buna oda sıcaklığı potasyum karbonat (327 g, 2.3684 mol) eklenmiştir ve buna tert-bütil bromoasetat (143.2 g, 0.434 mmol) yavaş bir şekilde eklenmiştir. Eklemenin tamamlanması üzerine 63 ila 68°C'de bir reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon sona erdiğinde buna 1000 ml saflaştırılmış su eklenmiştir ve karıştırılmıştır ve akabinde bir aköz katman ayrılmıştır. Ayrılmış organik katmanın solventi düşük basınç altında konsantrasyon ile uzaklaştırılmıştır ve akabinde bir organik katman 1500 ml saflaştırılmış su ve 1000 ml toluen kullanılması ile ayrılmıştır. Ayrılmış organik katmana 550 ml hidroklorik asit eklenmesi ile bir aköz katman ayrılmıştır. Ayrılmış aköz katmana 500 ml metilen klorid eklenmiştir ve 100 g sodyum karbonat kullanılarak pH 9.3 ila 9.8'e ayarlanmıştır ve akabinde bundan bir organik katman ayrılmıştır. Ayrılmış organik katman, organik katmanı ayırmak üzere %10 tuzlu su ile yıkanmıştır ve dehidrasyon gerçekleştirilmiştir ve akabinde solvent düşük basınç altında konsantre edilmiştir. 400 ml metilen klorid ve 1600 ml n-hekzan konsantre edilmiş kalıntıya eklenmiştir ve ortaya çıkan katı filtrelenmiştir ve 117.3 g tert-bütil-2,2',2''-(10-(1,3,4-trihidroksibütan-2-il)-1,4,7,10-tetraazasiklododekan-1,4,7-triil)triasetat hazırlamak üzere kurutulmuştur.

15

20

25

Verim: %80, Safılık: %99.7

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) 1.46(s, 9H), 1.90~3.10 (m, 11H), 3.20~3.80(m, 17H)
Kızılötesi spektrum (KBr, cm⁻¹): 3350, 2980, 2960, 2860, 2820, 1730, 1455

30

Adım 2: 2,2',2''-(10-(1,3,4-trihidroksibütan-2-il)-1,4,7,10-tetraazasiklododekan-1,4,7-triil)triasetik asit (butrol) Hazırlanışı

Başlangıç sıcaklığı 57 ~ 63°C'ye yükseltilirken Adım 1'de hazırlanan tert-bütil-2,2',2''-(10-(1,3,4-trihidroksibütan-2-il)-1,4,7,10-tetraazasiklododekan-1,4,7-triil)triasetat (30 g, 0.048 mol) 60 ml saflaştırılmış su içinde karıştırma altında çözülmüştür. Sıcaklığın yükseltilmesinin ardından önceden

35

5 hazırlanan bir karışık 60 ml saflaştırılmış su ve 6 ml sülfürik asit karışımı damlatılarak eklenmiştir. Aynı sıcaklıkta 4 saat boyunca bir reaksiyon gerçekleştirilmiştir ve reaksiyon sonlanmasının doğrulanması üzerine oda sıcaklığına (20 ila 25°C) soğutulmuştur. Soğutma tamamlandığında bu, reçine (5 v/w) ile işlenmiştir ve konsantre edilmiştir. 90 ml metanol ve 300 ml aseton konsantre edilmiş kalıntıya eklenmiştir ve ortaya çıkan kristal aseton ile yıkanmıştır. Filtrelenmiş kristal 20.1 g 2,2',2''-(10-(1,3,4-trihidroksibütan-2-il)-1,4,7,10-tetraazasiklododekan-1,4,7-triil)triasetik asit hazırlamak üzere 50°C'lik bir dahili sıcaklıkta *vakumda* kurutulmuştur.

Verim: %92, Safılık: %98

¹H-NMR(CDCl₃,300MHz) : δ (ppm) 1.92~3.15 (m, 11H), 3.23~3.88(m, 17H)

10 Kızılötesi spektrum (KBr, cm⁻¹): 3350, 2980, 2960, 2860, 2820, 1730, 1455

Adım 3: 10-(2,3-dihidroksi-1(hidroksimetil)propil)-1,4,7,10-tetraazasiklododekan-1,4,7-triasetik asit-kalsiyum kompleksi (kalkobutrol) Hazırlanışı

15 Adım 2'de hazırlanan 2,2',2''-(10-(1,3,4-trihidroksibütan-2-il)-1,4,7,10-tetraazasiklododekan-1,4,7-triil)triasetik asit (15.4 g, 0.0342 mol), karıştırma ile 154 ml saflaştırılmış su içinde çözülmüştür ve akabinde buna kalsiyum karbonat (3.42 g, 0.0335 mol) eklenmiştir. Dahili sıcaklık 87 ~ 93°C'ye yükseltilmiştir ve karışım aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyonun sonlandırılmasının ardından reaksiyon solüsyon diyatumlu toprak kullanılarak filtrelenmiştir ve filtrat düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre edilmiş kalıntıya 231 ml etanol eklenmiştir ve karıştırma ile reflükse edilmiştir. Ortaya çıkan ürün oda sıcaklığına soğutulmuştur (20 ~ 25°C), aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır ve bir nitrojen atmosferi altında filtrelenmiştir. Filtrelenmiş kristal 50°C veya daha az olan bir dahili sıcaklıkta bir vakumda kurutulmuştur, böylelikle 13.0 g 10-(2,3-dihidroksi-1(hidroksimetil)propil)-1,4,7,10-tetraazasiklododekan-1,4,7-triasetik asit-kalsiyum kompleksi elde edilmiştir.

Verim %74.3, Safılık %99.5

¹H-NMR (DMSO, d₆): δ (ppm) 1.90~2.30 (m), 2.40~2.90(m), 3.0~3.80(m), 3.91(d)

20 Kızılötesi spektrum (KBr, cm⁻¹): 3400, 2960, 2840, 1600, 1410, 1290, 1275

30 **Örnek 2**

Örnek 1'e ait adım 2'de hazırlanan 2,2',2''-(10-(1,3,4-trihidroksibütan-2-il)-1,4,7,10-tetraazasiklododekan-1,4,7-triil)triasetik asit (18.0 g, 0.0399 mol), karıştırma ile 144 ml saflaştırılmış su içinde çözülmüştür ve akabinde buna kalsiyum karbonat (4.00 g, 0.0399 mol) eklenmiştir. Dahili sıcaklık 87 ~ 93°C'ye yükseltilmiştir ve karışım aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyonun

sonlandırılmasının ardından reaksiyon solüsyon diyatumlu toprak kullanılarak filtrelenmiştir ve filtrat düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Konsantre edilmiş kalıntıya 180 ml etanol ve 180 ml aseton eklenmiştir ve karıştırma ile reflükse edilmiştir. Ortaya çıkan ürün 0 ~ 5°C'ye soğutulmuştur, aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır ve bir nitrojen atmosferi altında filtrelenmiştir. Filtrelenmiş kristal 50°C veya daha az olan bir dahili sıcaklıkta bir vakumda kurutulmuştur, böylelikle 13.0 g 10-(2,3-dihidroksi-1(hidroksimetil)propil)-1,4,7,10-tetrazasiklododekan-1,4,7-triasetik asit-kalsiyum kompleksi elde edilmiştir.

Verim %62.9, Safılık %99.4

¹H-NMR (DMSO, d₆): δ (ppm) 1.90~2.30(m), 2.40~2.90(m), 3.0~3.80(m), 3.91(d)

10 Kızılötesi spektrum (KBr, cm⁻¹): 3400, 2960, 2840, 1600, 1410, 1290, 1275

Endüstriyel Uygulanabilirlik

15 Mevcut buluşun hazırlama prosesi, prosesin oldukça hafif olması ve basit proses ile yüksek safılıkta kalkobutrol hazırlanabilmesi nedeniyle büyük ölçekli üretim için oldukça yeterlidir.