



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 310870

(13) B1

(51) Int Cl⁷ C 07 D 257/02

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19983901	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1997.02.26, PCT/EP97/00927
(22) Inng. dag	1998.08.25	(85) Videreføringsdag	1998.08.25
(24) Løpedag	1997.02.26	(30) Prioritet	1996.02.26, DE, 19608307
(41) Alm. tilgj.	1998.08.25		
(45) Meddelt dato	2001.09.10		

(71) Patenthaver	Schering AG, D-13342 Berlin, DE
(72) Oppfinner	Orlin Petrov, Berlin, DE Annette Prella, Berlin, DE Klaus Graske, Berlin, DE Klaus Nickisch, Berlin, DE Bernd Radüchel, Berlin, DE Johannes Platzek, Berlin, DE
(74) Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, 0306 Oslo

(54) Benevnelse Fremgangsmåte for fremstilling av 1,4,7,10-tetraazasyklododekan og dets derivater

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av 1,4,7,10-tetraazasyklododekan (syklen) og derivater derav i industriell skala ved syklotetramerisering av benzylaziridin som er fremstilt *in situ*.

Teknikkens stand

1,4,7,10-tetraazasyklododekan (syklen) har stor anvendelse, både som makrosyklisk ligand og som edukt ved fremstillingen av forskjellige metallholdige farmasøytisk benyttede komplekser, som f.eks. gadobutrol (INN), gadobenat (INN) eller gadoteridol (INN).

1,4,7,10-tetraazasyklododekan blir som regel fremstilt i en flertrinns syntese ved syklokondensering av to lineære forløpere (J. Chem. Rev. 1989, 929; The Chemistry of Macrocyclic Ligand Complexes, Cambridge University Press, Cambridge, U.K. 1989).

Ulempen med denne metode er de store antall trinn, et dårlig totalutbytte, så vel som store avfallsmengder av uorganiske salter som oppstår under syntesen.

En i prinsippet tilsynelatende enkel metode for fremstilling av 1,4,7,10-tetraazasyklododekan er syklotetrameriseringen av N-substituerte aziridiner. I litteraturen er det beskrevet forskjellige varianter av denne reaksjon. Ved denne blir det først fra benzyletanolamin fremstilt og isolert det tilsvarende N-substituerte aziridin. Aziridinet blir deretter syklotetramerisert i lavt utbytte i nærvær av Brønsted-syrer som f.eks. p-TsOH (J. Heterocyclic Chem. 1968, 305) eller Lewis-syrer som trialkylaluminium (US patentskrift 3 828 023) eller BF_3 -eterat (Tetrahedron Letters, 1970, 1367). Skjønt fremgangsmåten for fremstilling av små mengder (< 5 g) er gjennomførbar, er den teknikens stand selv 16 år etter den første publikasjon (WO 95/31444).

Alle hittil beskrevne syklotetrameriseringsreaksjoner krever anvendelsen av rene aziridiner, og disse har som bekjent sterk mutagen og cancerogen virkning (Roth, Giftliste, VCH Weinheim). Av denne grunn har syklotetrameriseringen av aziridiner som synes å være den enkleste metode for fremstilling av 1,4,7,10-tetraazasyklododekan, ingen praktisk anvendelse i industriell skala. Det er derfor stor interesse for en teknisk brukbar, lite miljøbelastende og stort sett ufarlig fremgangsmåte for fremstilling av 1,4,7,10-tetraazasyklododekan.

Oppgaven til foreliggende oppfinnelse er derfor å

skaffe til veie en brukbar fremgangsmåte for fremstilling av 1,4,7,10-tetraazasyklododekan i industriell skala slik at man overvinner de ovenfor nevnte ulemper, og særlig å unngå at menneskene utsettes for fare på grunn av mutagene og cancerogene mellomtrinn.

Oppgaven blir løst ved hjelp av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen slik som det fremgår av patentkravene. Det dreier seg derved om en fremgangsmåte for fremstilling av syklenderivater ved syklotetramerisering av benzylaziridinderivater, og som er karakterisert ved at benzylaziridinderivatet oppnås *in situ* og uten isolering under tilsetning av en sterk syre blir tetramerisert til et tetrabenzylsyklenderivat, og deretter fjernes benzylgruppen ved hydrering.

Innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse skal begrepet syklenderivater omfatte både 1,4,7,10-tetraazasyklododekan, så vel som slike derivater som har alkylsubstituenten på etylenbroene. Således vedrører begrepet syklenderivat f.eks. også forbindelsene [2S-(2 α ,5 α ,8 α ,11 α)]-2,5,8,11-tetrametyl-1,4,7,10-tetraazasyklododekan og [2S-(2 α ,5 α ,8 α ,11 α)]-2,5,8,11-tetraetyl-1,4,7,10-tetraazasyklododekan.

På analog måte skal begrepet tetrabenzylsyklenderivater innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse omfatte både 1,4,7,10-tetrabenzyl-1,4,7,10-tetraazasyklododekan, så vel som slike derivater som har alkylsubstituenten på etylenbroene. Begrepet benzylaziridinderivat skal innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse omfatte benzylaziridin, så vel som slike derivater hvor aziridinringen har alkylsubstituenten. Således vedrører begrepet benzylaziridinderivat f.eks. også forbindelsene (S)-1-benzyl-2-metylaziridin og (S)-1-benzyl-2-etylaziridin.

Oppfinnelsen vedrører derfor en fremgangsmåte for fremstilling av eventuelt substituerte 1,4,7,10-tetraazasyklododekanderivater ved tetramerisering av tilsvarende edukter. Oppfinnelsen vedrører fortrinnsvis fremstillingen av 1,4,7,10-tetraazasyklododekan.

En foretrukket utførelsesform av fremgangsmåten utgår fra lett tilgjengelig benzyletanolamin som ved oppvarming (80-150 °C, fortrinnsvis 90-110 °C) med 1-1,4 ekvivalenter

konsentrert svovelsyre i et organisk løsningsmiddel (f.eks. toluen, sykloheksan, heptan o.a., konsentrasjon: 10-20%) og azeotrop destillasjon av det derved dannede vann blir overført i den tilsvarende svovelsyreester. Reaksjonstiden utgjør der-
ved 2-10 timer. Denne blir oppvarmet med 2-5 ekvivalenter vandig lut (f.eks. NaOH, KOH), og det fremstilte benzylaziridin i et andre reaksjonskar, som sammen med det første danner et lukket system, blir kontinuerlig avdestillert azeotropt med vann. Den således dannede, vandige benzylaziridinemulsjon kan, etter fortykning med et organisk løsningsmiddel (f.eks. etanol, metanol, THF), ved kontinuerlig tilsetning av minst 0,25-0,4 mol (fortrinnsvis 0,25-0,35 mol) av en sterk syre pr. mol benzylaziridin (dvs. ekvivalent mengde syre beregnet på produktet) overraskende bli omsatt fullstendig til tetrabenzylsyklen. Som organisk løsningsmiddel kan det anvendes f.eks. etanol, metanol eller tetrahydrofuran (THF). Som sterk syre kan det f.eks. anvendes para-toluensulfonsyre (pTsoH), metansulfonsyre (MsOH), svovelsyre eller BF₃-eterat. Produktet blir utvunnet etter alkalisering (0,2-0,5 ekvivalenter base, f.eks. NaOH, KOH) av reaksjonsblandingen ved krystallisasjon fra polare løsningsmidler (f.eks. THF, etanol, aceton, isopropanol, dietyleter, etylacetat, furan, dioksan, vann eller blandinger derav) og deretter hydrert i et organisk løsningsmiddel (etanol, metanol, isopropanol, THF) ved hjelp av en katalysator (Pd/C, mengde 5-20% beregnet på tetrabenzylsyklenderivatet, trykk: 1-20 bar). Ved filtrering av katalysatoren og avdestillering av løsningsmidlet får man 1,4,7,10-tetraazasyklododekan i et utbytte på 45-60% av det teoretiske totalutbytte.

30 Analogt med denne syntese kan det også anvendes alkylsubstituert benzyletanolamin, f.eks. L-2-benzylaminopropanol eller L-2-benzylaminobutanol, for å oppnå syklenderivat som har forgreninger i etylenbroene. Ved en foretrukket utførelsesform av syntesen blir (S)-1-benzyl-2-metylaziridin analogt med den ovenfor angitte fremgangsmåte fremstilt fra L-2-benzylaminopropanol og uten isolering omsatt ved tetramerisering til [2S-(2 α ,5 α ,8 α ,11 α)]-2,5,8,11-tetrametyl-1,4,7,10-tetraaza(benzyl)-1,4,7,10-tetraazasyklododekan, hvorfra man ved hydrering oppnår [2S-(2 α ,5 α ,8 α ,11 α)]-2,5,8,11-tetrametyl-

1,4,7,10-tetraazasyklododekan.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen for syklotetramerisering av benzylaziridinderivatet skiller seg fra fremgangsmåter som er kjent fra teknikkens stand ved at det ikke er
5 nødvendig å isolere aziridinet i ren form. Den omtalte fremgangsmåte tillater dermed at man gjennomfører prosessen i et lukket system og dermed unngår å utsette mennesker og miljø for fare på grunn av cancerogent aziridin.

I motsetning til metoder som er kjent fra teknikkens
10 stand for syklotetramerisering av benzylaziridin, blir det istedenfor en katalytisk mengde av en syre (p-TsOH, MSOH, svovelsyre, BF₃-eterat eller trialkylaluminium) anvendt en støkiometrisk mengde (0,25-0,35 mol beregnet på 1 mol benzylaziridin). Ved forsøk som ble gjort for å øke målestokken for
15 derved å kunne fremstille større mengder av 1,4,7,10-tetraazasyklododekan, ble det ved anvendelse av katalytiske mengder p-TsOH ved omsetningen av den *in situ* fremstilte benzylaziridin-emulsjon kun oppnådd 12-25% av teoretisk utbytte. Det ble nå overraskende funnet at ved kontinuerlig tilsetning av fra 0,25
20 til 0,35 ekvivalenter p-TsOH (beregnet på benzylaziridin) ved 60-78 °C i løpet av 6 til 9 timer til den azeotrope, avdestillerte benzylaziridinemulsjon kan utbyttet av 1,4,7,10-tetraazasyklododekan forbedres til 60-65% av teoretisk utbytte.

Ytterligere fordeler ved denne fremgangsmåte er det
25 høye totalutbytte og de lave avfallsmengder (Na-sulfat ved aziridinfremstillingen og toluen ved hydreringen) sammenlignet med kjente metoder.

Utførelseseksempler

30 De følgende eksempler skal belyse oppfinnelsesgjensstanden uten å begrense denne.

Eksempel 1

Til en løsning av 95 ml benzyletanolamin i 690 ml
35 toluen ble det tilsatt 53 ml konsentrert svovelsyre. Den oppnådde suspensjon ble oppvarmet til kokning i 2 timer. Det derved dannede vann (14 ml) blir fraskilt ved hjelp av en vannutskiller. Etter avkjøling til 20 °C blir reaksjonsblandingen

tilsatt 1 300 ml vann, omrørt i 10 minutter, og den organiske fase blir fraskilt. Deretter blir den vandige fase hurtig tilsatt til et andre reaksjonskar hvori det befinner seg 92,2 g NaOH i 95 ml vann. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til koking. Ved hjelp av en destillasjonsbro blir 880 g vann-N-benzylaziridinemulsjon avdestillert i et tredje reaksjonskar. Emulsjonen ble tilsatt 880 ml etanol og oppvarmet til 60 °C. Deretter blir det i løpet av 8 timer tilsatt en løsning av 38,0 g p-TsOH i 19 ml vann ved hjelp av en doseringspumpe. Etter avsluttet tilsetning blir det kokt i 2 timer under tilbakeløp. Deretter blir reaksjonsblandingen tilsatt en løsning av 12,0 g NaOH i 20 ml vann. Det utfelte produkt ble filtrert og omkrystallisert fra 600 ml 2:1 etanol-THF-blanding. Det således oppnådde tetrabenzylsyklen (53 g) blir oppløst i 500 ml isopropanol og hydrert med 10 g Pd/C (10%) ved 80 °C og et H₂-trykk på 20 bar. Etter frafiltrering av katalysatoren blir reaksjonsløsningen konsentrert og produktet omkrystallisert fra toluen. Man får 15,9 g (55% av teoretisk) syklen som fargeløse krystaller. Smp. 110-112 °C.

Eksempel 2

95 ml benzyletanolamin ble som beskrevet i eksempel 1 omsatt med svovelsyre og deretter med NaOH. Den oppnådde, vandige N-benzylaziridinemulsjon blir tilsatt 2,6 l etanol og oppvarmet til 50 °C. Til denne blir det i løpet av 8 timer tilsatt en løsning av 29,3 g p-TsOH i 15 ml vann ved hjelp av en doseringspumpe. Etter avsluttet tilsetning blir det kokt i 2 timer under tilbakeløp. Deretter blir reaksjonsblandingen tilsatt en løsning av 9,5 NaOH i 20 ml vann. Det utfelte produkt blir filtrert og omkrystallisert fra 600 ml 2:1 etanol-THF-blanding. Det således oppnådde tetrabenzylsyklen (55,7 g) blir oppløst i 500 ml isopropanol og hydrert med 10 g Pd/C (10%) ved 80 °C og et H₂-trykk på 20 bar. Etter frafiltrering av katalysatoren blir reaksjonsløsningen konsentrert og produktet omkrystallisert fra toluen. Man får 15,9 g (58% av teoretisk) syklen som fargeløse krystaller. Smp. 111-113 °C.

Eksempel 3

Som i eksempel 1, bare at tetrameriseringen ble gjen-

nomført med 0,33 ekv. metansulfonsyre. Utbytte 52% syklen.
Smp. 110-112 °C.

Tabell 1

5 Sammenlignende oversikt over betingelser og utbytter av
syklensyntesen ved syklotetramerisering av benzylaziridin

	Betingelser	Utbytte
10	0,03 ekv. p-TsOH, 95% EtOH, tilbakeløp (analog til Lit. 1*)	12-25%
	0,33 ekv. p-TsOH, 50% EtOH, 60-80 °C (eksempel 1)	55%
	0,25 ekv. p-TsOH, 75% EtOH, 50-80 °C (eksempel 2)	58%
15	0,33 ekv. MsOH, 50% EtOH, 70 °C (eksempel 3)	52%

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

20

25

30

35

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av eventuelt alkylsubstituerte syklenderivater ved syklotetramerisering av eventuelt alkylsubstituerte benzylaziridinderivater, karakterisert ved at benzylaziridinderivatet fremstilles *in situ* fra et eventuelt alkylsubstituert benzyletanolaminderivat ved omsetning med svovelsyre og deretter omsetning av den tilsvarende svovelsyreester med vandig lut, uten isolering av benzylaziridinderivatet ved tilsetning av 0,25-0,35 mol av en sterk syre pr. mol benzylaziridinderivat blir det tetramerisert til et tetrabenzylsyklenderivat og deretter fjernes benzylgruppen ved katalytisk hydrering.

2. Fremgangsmåte som angitt i krav 1, karakterisert ved at det eventuelt alkylsubstituerte syklenderivat er 1,4,7,10-tetraazasyklododekan.

3. Fremgangsmåte ved fremstilling av eventuelt alkylsubstituerte tetrabenzylsyklenderivater ved syklotetramerisering av eventuelt alkylsubstituerte benzylaziridinderivater, karakterisert ved at benzylaziridinderivatet fremstilles *in situ* fra et benzyletanolaminderivat ved omsetning med svovelsyre og deretter omsetning av den tilsvarende svovelsyreester med vandig lut, og uten isolering av benzylaziridinderivatet ved tilsetning av 0,25-0,35 mol av en sterk syre pr. mol benzylaziridinderivat blir det tetramerisert til et tetrabenzylsyklenderivat.

4. Fremgangsmåte som angitt i krav 1 eller 3, karakterisert ved at syklenderivatet er [2S-(2 α , 5 α , 8 α , 11 α)]-2,5,8,11-tetrametyl-1,4,7,10-tetraazasyklododekan.

5. Fremgangsmåte som angitt i krav 1 eller 3, karakterisert ved at den anvendte syre er

310870

8

para-toluensulfonsyre, metansulfonsyre eller svovelsyre.

5

10

15

20

25

30

35