

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 1641

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **05.12.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **15.12.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/10064467**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.09.2003**

(Věstník č. 9/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/EP01/14283**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/048119**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 257/00

(71) Přihlašovatel:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin, DE;

(72) Původce:

Platzek Johannes, Berlin, DE;

Blaszkiewicz Peter, Berlin, DE;

Petrov Orlin, Berlin, DE;

Hoffmann Holger, Menden, DE;

(74) Zástupce:

Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Lithiové komplexy N-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triskarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyklododekanu, jejich výroba a použití

(57) Anotace:

Řešení se týká krystalických komplexů N-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triskarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyklododekanu, jejich výroby a získání soli-prostého gadoliniového komplexu N-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triskarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyklododekanu z těchto komplexů bez použití iontoměničů.

12.06.03

1

2003-1647

181580/KB

Lithiové komplexy N-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-
-1,4,7-triskarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyklododekanu, jejich
výroba a použití

Oblast techniky

Vynález se týká předmětu, který je definován v patentových
nárocích a kterým jsou lithiové komplexy N-(1-hydroxymethyl-
2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triskarboxymethyl-1,4,7,10-tetra-
azacyklododekanu, jejich výroba a jejich použití.

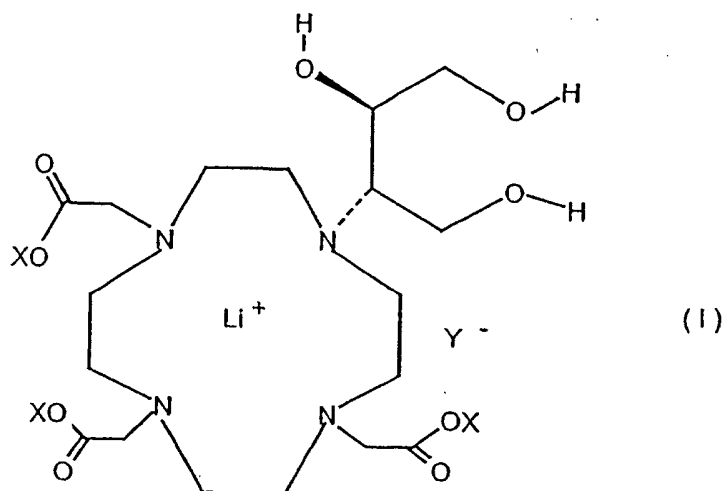
Dosavadní stav techniky

Nové způsoby výroby komplexů kovů, zejména gadoliniového
komplexu, kterým je N-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-
-1,4,7-triskarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyklododekan
označovaný jako Gadobutrol (DE 4 009 119), jsou motivovány
skutečností, že tyto komplexy mají význam jako zobrazující
diagnostika, zejména MRI-diagnostika. Přes dosažení pokroku
oproti původním způsobům přípravy uvedených komplexů existuje
stále potřeba vyvíjet nové syntézní postupy, které by byly
realizovatelné v provozním měřítku a to způsobem, který byl
nákladově a ekologicky přijatelnější.

Tento úkol je vyřešen předloženým vynálezem.

Podstata vynálezu

Nyní bylo s překvapením zjištěno, že krystalická komplexotvorná činidla podle vynálezu obecného vzorce I



ve kterém tři X celkem znamenají n lithiových iontů a m atomů vodíku, přičemž n a m vždy znamenají čísla 0 až 3, výhodně 0,8 až 2,2, a součet n a m je roven 3, a Y znamená chloridový a bromidový anion, tj. lithiové komplexy N-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triskarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyklododekanu, jsou velmi dobře vhodné pro výrobu gadoliniového komplexu Gadobutrolu způsobem, který je výrazně lepší než nejbližší dosavadní stav techniky (Inorg. Chem. 1997, 36, 6086-6093 a DE 19724186.7).

Výhodně Y znamená chloridový anion, jeden X znamená lithiový ion a zbývající dva X znamenají atomy vodíku.

Vycházejí z N-(6-hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekan-LiCl-, popřípadě -LiBr-komplexu (DE 19724186.7) připraví se sloučenina podle vynálezu za

použití kyseliny chlor- nebo bromoctové, hydroxidu lithného a kyseliny chlorovodíkové nebo kyseliny bromovodíkové ve vodě a získaná sloučenina se krystalizuje ze směsi ethanolu a vody. Toto krystalické komplexotvorné činidlo se uvede ve vodě do komplexu s gadoliniem a získaný komplex se v soli-prosté formě izoluje krystalizací ze směsi ethanolu a vody bez použití iontoměničů.

Výhody tohoto způsobu jsou následující:

Komplexotvorné činidlo se izoluje v krystalické formě a přitom se získá ve velmi čisté formě.

Uvedený způsob výroby krystalického komplexotvorného činidla se použitím hydroxidu lithného namísto hydroxidu sodného (DE 197241867) vyhýbá náročné izolaci korozivního chloridu sodného ze silně kyselého methanolicko-vodného roztoku. Chlorid lithný, popřípadě bromid lithný, který vzniká při způsobu podle vynálezu namísto chloridu sodného, zůstává při krystalizaci ve slabě kyselém etanolicko-vodném matečném louhu. Z tohoto matečného louhu může být lithium zpětně získáno ve formě hydroxidu lithného použitím aniontoměniče. Takto je bilance tohoto výrobního postupu, pokud jde o odpadní produkty, podstatně příznivější.

Gadolinium může být při převádění do komplexu s cílem získat produkt Gadobutrol přesně dávkováno. Tím se zmenší množství produkčního odpadu obsahujícího gadolinium.

K odstranění solí a vedlejších produktů z gadoliniového komplexu není zapotřebí na rozdíl od způsobů podle dosavadního stavu techniky použít iontoměniče. V důsledku toho odpadá

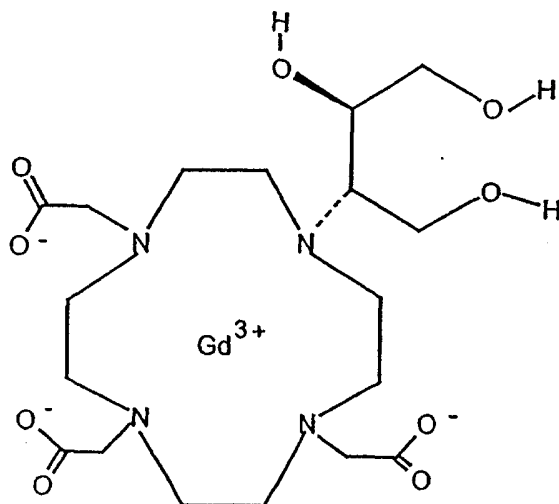
provozování odpovídajícího technického zařízení a s tím spojené odpadní produkty.

Odpadá rovněž energeticky náročné odpařování vodných eluátů opouštějících iontoměniče.

Sloučeniny podle vynálezu se získají tím, že se LiBr-, popřípadě LiBr-komplex N-(6-hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekanu uvede v reakci v polárních rozpouštědlech, jakými jsou voda, primární a sekundární alkoholy, například ethanol nebo isopropanol, dimethylformamid, dimethoxyethan, diethylenglykoldimethylether nebo směsi těchto rozpouštědel, výhodně ve vodě, s kyselinou chlor- nebo bromoctovou, výhodně s kyselinou chloroctovou, při teplotě mezi 40 a 150 °C, výhodně při teplotě 40 až 90 °C, hodnotě pH mezi 8 a 14, výhodně při pH 9 až 13, po dobu 0,5 až 24 hodin, výhodně po dobu 1 až 6 hodin.

Za účelem izolace získaného produktu se nastaví hodnota pH na 3,5 až 4,5, výhodně na 3,8 až 4,2, kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou octovou, kyselinou trifluoroctovou nebo kyselinou p-toluensulfonovou, výhodně kyselinou chlorovodíkovou, a produkt se krystalizuje ze směsi vody a ethanolu.

Za účelem převedení tohoto komplexotvorného činidla obecného vzorce I na gadoliniový komplex obecného vzorce II



(II)

se toto komplexotvorné činidlo rozpustí ve vodě, hodnota získaného roztoku se kyselinou chlorovodíkovou nastaví na asi 3,6, přidá se vypočtené množství oxidu gadolinitého, provede se převedení do komplexu při teplotě 50 až 100 °C, výhodně při teplotě 70 až 100 °C, a získaný komplex gadolinia se vykrystalizuje přidáním ethanolu.

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí jeho konkrétních příkladů provedení, přičemž tyto příklady mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezuují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen definicí patentových nároků a obsahem popisné části.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Výroba lithiového komplexu N-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triskarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyklododekanu

38,5 g kyseliny chloroctové se rozpustí ve 40 g vody a získaný roztok se ochladí na teplotu 0 až 10 °C. K tomuto roztoku se přidá 17,1 g monohydrátu hydroxidu lithného. Tento roztok se přidá k roztoku 41,25 g (114,95 mmol) lithiumchloridového komplexu N-(6-hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekanu v asi 45 ml vody. Získaná směs se zahřeje na teplotu asi 65 °C a při této teplotě se v průběhu 2 hodin po částech přidá celkem 14,6 g monohydrátu hydroxidu lithného. Potom se získaná směs míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 65 °C. Roztok se potom okyselí kyselinou solnou na pH 4. Při vnitřní teplotě 65 až 75 °C se v průběhu 75

minut k roztoku přidá 500 ml ethanolu. Ke konci přidavku ethanolu dojde ke spontánní krystalizaci lithiového komplexu. Po ukončení přidávání ethanolu se směs zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin, načež se ochladí na teplotu místnosti. Krystaly se odfiltrují, promyjí dvakrát 20 ml 80% ethanolu a dvakrát 20 ml 90% ethanolu a vysuší při teplotě 50 °C.

Výtěžek: 51,6 g = 93,67 mmol při zohlednění obsahu vody = 81,5 % teoretického výtěžku.

Analytické výsledky:

H-NMR v D₂O: multiplet mezi 3,0 a 3,9 ppm pro N-CH₂-CH₂N (4x), N-CH₂-COOH (3x), N-CH (1x), CH-OH (1x) a CH₂-OH (2x);

IR (LBr, cm⁻¹): 3440, 3360, 1675, 1650, 1590, 1400;

FAB-MS (Matrice NBA-glycerin-DMSO): 451 (M+H), 45 (M+Li), 473 (M+Na);

BAB-MS (Matrice Magic Bullet): 451 (M+H), 457 (M+7);

obsah vody: 9,45 %;

obsah ethanolu: 0,0 %;

elementární analýza vypočtená pro směs: Li-komplex + 9,45 % = 2,89 mol vody:

%	C	H	Cl	Li	N	voda	EtOH
Teorie	39,25	7,1	6,44	2,52	10,17	9,45	0
Nalezeno	38,82	6,86	6,83	2,64	10,17	9,45	0
Rozdíl	-0,43	-0,24	0,39	0,12	0	0	0

Příklad 2

Výroba gadoliniového komplexu (N-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triskarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyklododekanu (Gadobutrol)

51,6 g (93,67 mmol při zohlednění 9,45 % vody) krystalického lithiového komplexu N-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triskarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyklododekanu (z příkladu 1) se rozpustí v 51 g zcela odsolené vody a pH získaného roztoku se nastaví na hodnotu 3,5 koncentrovanou kyselinou solnou. K tomuto roztoku se přidá 16,9 g Gd_2O_3 a získaná suspenze se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 90 °C. Suspenze se změní na roztok. pH tohoto roztoku se případně nastaví na hodnotu 7 pevným monohydrátem hydroxidu lithného. K roztoku se potom při teplotě asi 78 °C pozvolna v průběhu 2 hodin přidá 960 ml ethanolu. Vytvoří se suspenze. Tato suspenze se po ukončení přidávání ethanolu zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 5 hodin. Tato suspenze se potom ochladí na teplotu místnosti a krystalizát se odfiltruje, promyje 100 ml ethanolu a vysuší při teplotě 50 °C.

Výtěžek: 51,02 g = 80,3 mmol při zohlednění obsahu vody
= 85,73 % teoretického výtěžku;

ztráta sušením: 1,06 %,
obsah vody 4,74 %;

analýza Gadobutrolu s 1,7 mol vody = 4,82 % a 0,53 mol LiCl:

%	C	H	N	Cl	Li	Gd	Voda	EtOH
Teorie	32.87	5.27	8.52	2.86	0.56	23.91	4.82	0
Nalezeno	32.96	5.25	8.49	2.91	0.53	23.85	4.74	0
Rozdíl	0.09	-0.02	-0.03	0.05	-0.03	-0.06	-0.08	0

Rekrystalizace provedená za účelem dosažení úplného odsolení

51,02 g produktu Gadobutrol (surový, 80,3 mmol při zohlednění obsahu vody) se rozpustí ve 47 ml vody mající teplotu asi 75 °C a k takto získanu roztoku se v průběhu jedné hodiny pozvolna přidá 470 ml ethanolu. Vytvoří se suspenze. Tato suspenze se po ukončení přidávání ethanolu zahřívá po dobu 2 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem, načež se ochladí na teplotu 20 °C a při této teplotě se míchá po dobu jedné hodiny. Krystalizát se odsaje, promyje 66 ml ethanolu a vysuší při teplotě 50 °C.

Výtěžek: 47,08 g = 74,84 mmol při zohlednění obsahu vody = 93,2 % teoretického výtěžku.

Analytické výsledky:

obsah vody: 3,92 %,

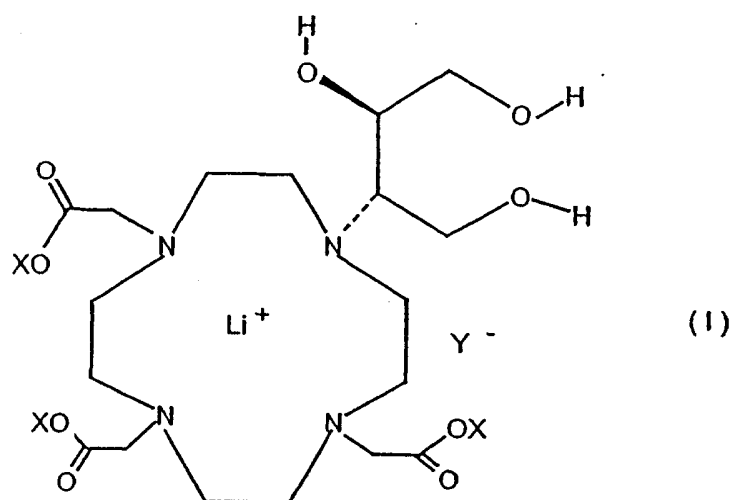
obsah ethanolu: 0,16 %;

elementární analýza pro: Gadobutrol s 1,35 mol vody = 3,86 %, 0,01 mol ethanolu = 0,15 % a 0 mol chloridu lithného:

%	C	H	N	Cl	Li	Gd	Voda	EtOH
Teorie	34.4	5.4	8.89	0	0	24.96	3.86	0.15
Nalezeno	34.48	5.01	8.76	0	<0.01	24.96	3.92	0.16
Rozdíl	0.08	-0.39	-0.13	0	<0.01	0.09	0.06	0.01

P A T E N T O V É N Á R O K Y

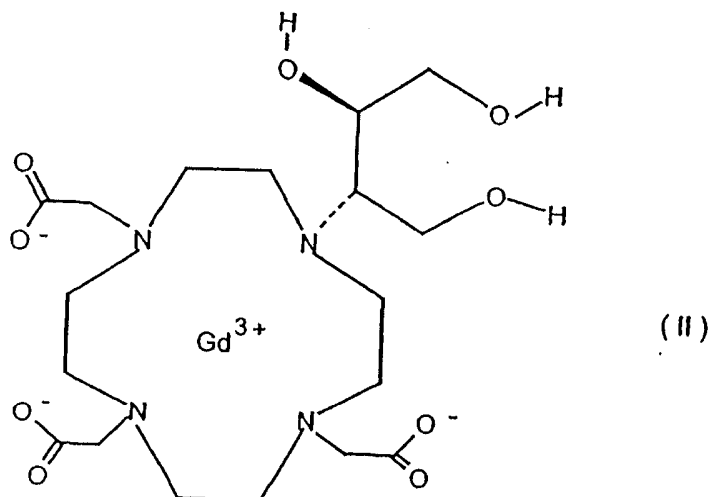
1. Sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém tři X celkem znamenají n lithiových iontů a m atomů vodíku, přičemž n a m vždy znamenají čísla 0 až 3, výhodně 0,8 až 2,2, a součet n a m je roven 3, a Y znamená chloridový a bromidový anion.

2. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m, že se N-(6-hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekan nebo jeho komplex s chloridem lithným nebo bromidem lithným uvede v reakci s kyselinou chloroctovou nebo kyselinou bromoctovou a hydroxidem lithným v polárních rozpouštědlech při teplotách mezi 40 a 150 °C a hodnotě pH mezi 8 a 14.

3. Použití sloučenin obecného vzorce 1 podle nároku 1 pro výrobu Gadobutrolu obecného vzorce II



4. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterých Y znamená chloridový anion a jeden X znamená lithiový ion a zbývající dva X znamenají atomy vodíku.

Zastupuje: