



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201206876 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：100120431

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 10 日

(51)Int. Cl. : C07C51/42 (2006.01)

C07C55/24 (2006.01)

(30)優先權：2010/06/11 德國

102010023890.2

2010/07/19 巴西

PI1002466-2

(71)申請人：拜耳先靈製藥公司 (德國) BAYER SCHERING PHARMA AG (DE)
德國

(72)發明人：普雷薩克 喬漢尼斯 PLATZEK, JOHANNES (DE)；特倫曼 威爾荷姆
TRENTMANN, WILHELM (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：6 項 圖式數：0 共 20 頁

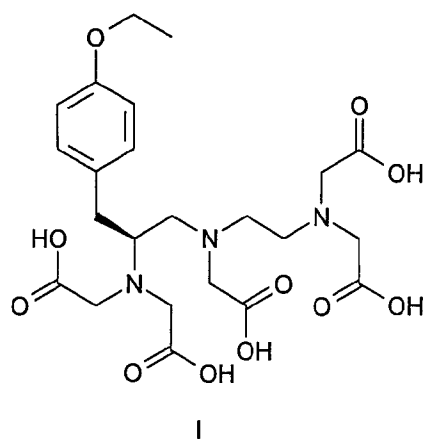
(54)名稱

結晶型 3, 6, 9-三氮雜-3, 6, 9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸之製造方法及其於製造卜邁維斯之用途

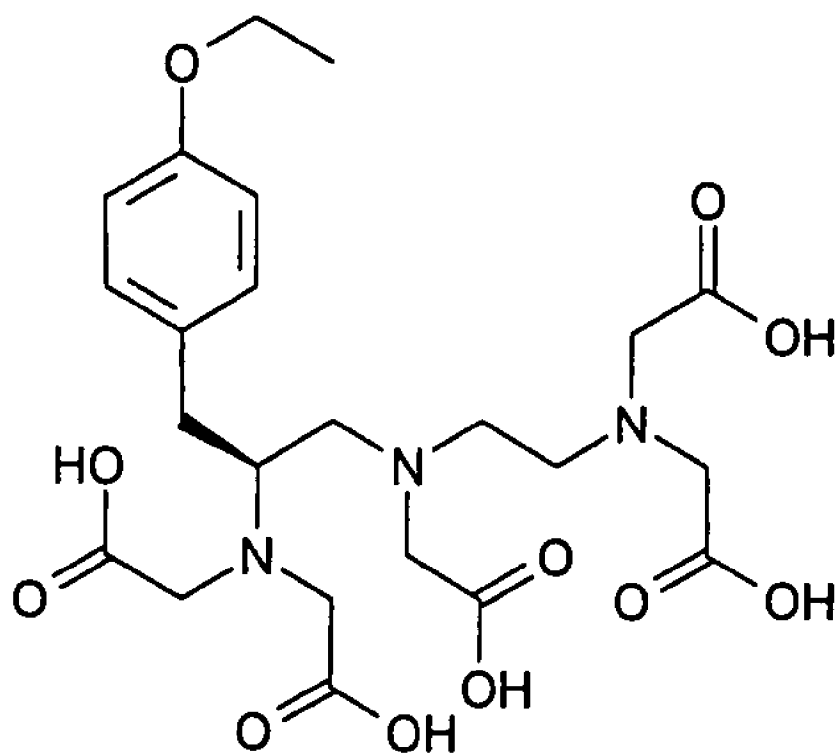
METHOD FOR PRODUCING CRYSTALLINE 3,6,9-TRIAZA-3,6,9-TRIS (CARBOXYMETHYL)-4-(4-ETHOXYBENZYL)UNDECANEDIOIC ACID AND THE USE FOR PRODUCING PRIMOVIST®

(57)摘要

本發明係關於一種製造式 I 之結晶型 3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸之方法，



其係藉由在鹼金屬氫氧化物水溶液中皂化式 II 之 3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(第三丁氧羰基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸二第三丁酯來達成；及使用式 I 之 3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸製造 3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸之釷錯合物[(Gd-EOB-DTPA)=卜邁維斯(Primovist®)]。



I



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201206876 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：100120431

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 10 日

(51)Int. Cl. : C07C51/42 (2006.01)

C07C55/24 (2006.01)

(30)優先權：2010/06/11 德國

102010023890.2

2010/07/19 巴西

PI1002466-2

(71)申請人：拜耳先靈製藥公司 (德國) BAYER SCHERING PHARMA AG (DE)
德國

(72)發明人：普雷薩克 喬漢尼斯 PLATZEK, JOHANNES (DE)；特倫曼 威爾荷姆
TRENTMANN, WILHELM (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：6 項 圖式數：0 共 20 頁

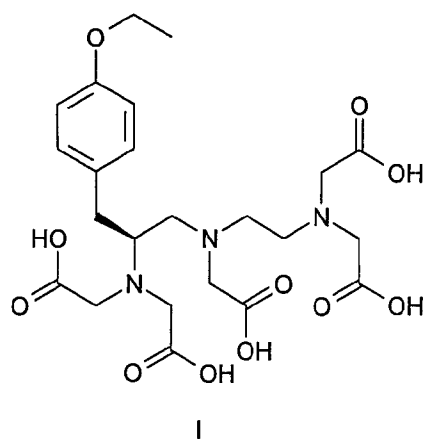
(54)名稱

結晶型 3, 6, 9-三氮雜-3, 6, 9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸之製造方法及其於製造卜邁維斯之用途

METHOD FOR PRODUCING CRYSTALLINE 3,6,9-TRIAZA-3,6,9-TRIS (CARBOXYMETHYL)-4-(4-ETHOXYBENZYL)UNDECANEDIOIC ACID AND THE USE FOR PRODUCING PRIMOVIST®

(57)摘要

本發明係關於一種製造式 I 之結晶型 3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸之方法，

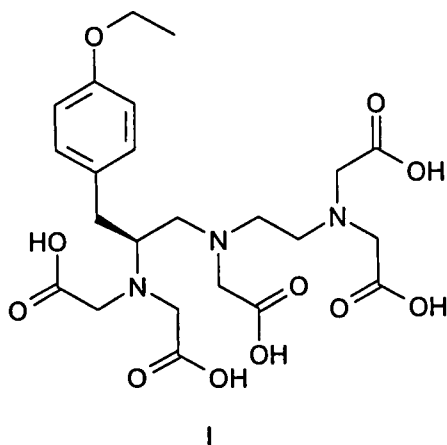


其係藉由在鹼金屬氫氧化物水溶液中皂化式 II 之 3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(第三丁氧羰基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸二第三丁酯來達成；及使用式 I 之 3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸製造 3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸之釷錯合物[(Gd-EOB-DTPA)=卜邁維斯(Primovist®)]。

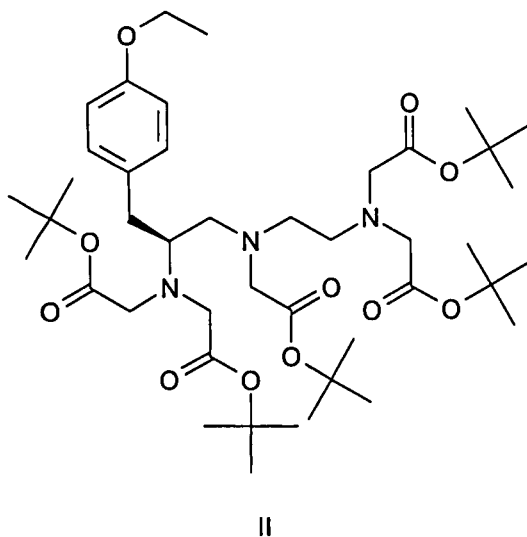
六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種製造式I之結晶型3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸之方法，



其係藉由皂化式II之3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(第三丁氧羰基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸二第三丁酯來達成，

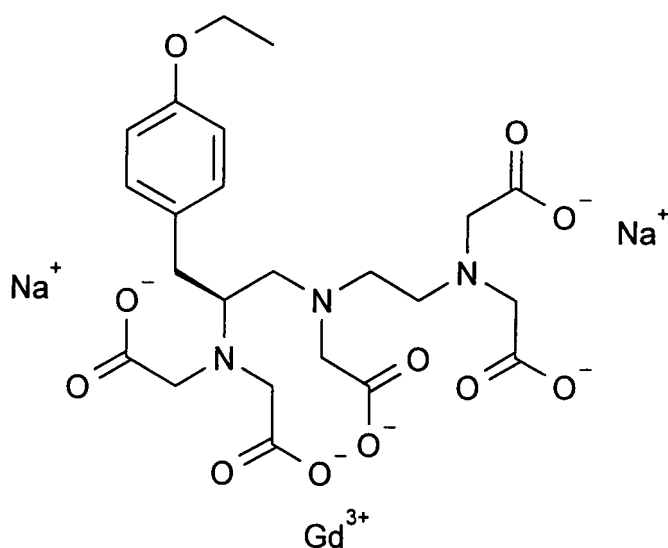


及式I之3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸於製造3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸之釓錯合物(Gd-EOB-DTPA = 卜邁維斯(Primovist®))之用途。

【先前技術】

3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸(EOB-DTPA)為錯合劑或螯合劑，其與類鐳系元素之錯合物係用於製造NMR及X射線診斷劑，且亦用於輻射療法中。(EP 405 704 B1)。

3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸之釷錯合物(Gd-EOB-DTPA)在文獻中稱作名為伊維斯(Eovist)及卜邁維斯(釷塞酸(gadoxetic acid))之二鈉鹽，



Gd-EOB-DTPA

且自2004年起已准許作為肝臟造影劑，用作核自旋斷層攝影之造影劑。

卜邁維斯係以0.25莫耳濃度溶液之形式提供及使用，作非經腸用之造影劑。在已知之先前技術中，品質可用於注射(靜脈內)調配物中之純物質的合成極為複雜而昂貴，且需要層析純化式II之五第三丁酯、隨後用三氟乙酸皂化該

酯及用離子交換劑酸化反應混合物。所得一鈉鹽並非結晶型且僅可藉由冷凍乾燥以固體形式獲得。該合成描述於EP 0 405 704 B1(實例 8)及 Schmitt-Willich H., Brehm M., Ewers C.L., Michl G., Muller-Fahrnow A., Petrov O., Platzek J., Raduchel B., Sulzle D. Synthesis and Physicochemical Characterization of a New Gadolinium Chelate: The Liver-Specific Magnetic Resonance Imaging Contrast Agent Gd-EOB-DTPA. *Inorg Chem.* 1999; 38(6): 1134-1144 中。然而，此方法不適於製造。

卜邁維斯調配物(市售產品)之實際製造在於：開始時藉由添加市售習知緩衝液，且亦藉由添加過量EOB-DTPA(一般呈3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸之鈣錯合物形式)，將先前經冷凍乾燥之釷錯合物以二鈉鹽形式溶解於水中。此過量錯合劑(過量配位體)或鈣(Ca)鹽之使用詳細論述於專利EP 0 270 483 B2中。

因為二鈉鹽形式之釷錯合物具有極強吸濕特性，所以此方法之所謂的「規模放大(upscaling)」極為困難。大規模冷凍乾燥機用於達成此目的，其傳遞相對可變水含量品質之產品。此外，封裝及儲存藥物物質之後續步驟亦極為困難。若可使用自配位體(EOB-DTPA)及氧化釷直接製造釷錯合物之方法，則將更為有利。為此目的，然而，配位體(螯合劑=3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸)之高純度饋料的可用性為先決條件。

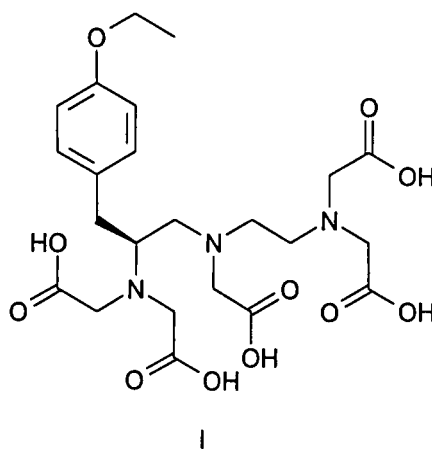
現已可能獲得極高品質及產率之結晶形式配位體，而無

需使用錯合物層析處理及離子交換劑處理。藉此省卻了凍乾燥後之中間物分離。

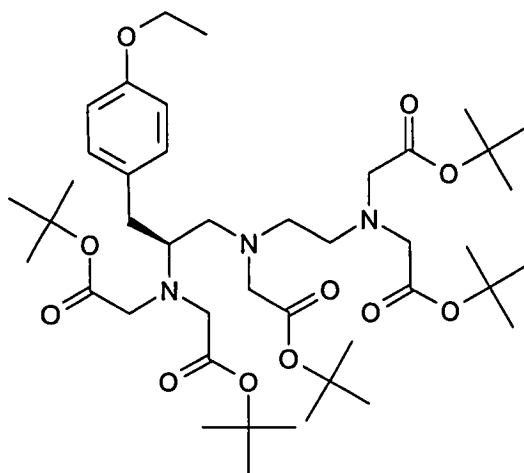
【發明內容】

本發明之一目的在於提供一種可自配位體(EOB-DTPA)及氧化釷直接製造釷錯合物之方法，及由此所得之EOB-DTPA品質。為此目的，然而，具有足夠品質且呈儲存穩定形式之高純度配位體(=3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯基)十一烷二酸)之可用性為必需的。

本發明係關於一種製造式I之結晶型3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯基)十一烷二酸之方法，其中



將式II之3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(第三丁氧-羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯基)十一烷二酸二第三丁酯



II

用鹼金屬氫氧化物水溶液水解，濃縮，將殘餘物溶解於水中且酸化所得溶液；或者，將式II之3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(第三丁氧-羰基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸二第三丁酯溶解於低級醇中，在50℃至90℃下用5至7當量之鹼金屬氫氧化物水溶液水解，濃縮所得反應混合物，將殘餘物溶解於水中，且藉由緩慢添加無機酸水溶液使所得溶液酸化至pH 2.1至2.8、但較佳為2.5至2.7，且自沈澱物過濾。

在該方法中，無需純化式II之五第三丁酯；另外，此方法具有過程產物以結晶形式出現之優點。該方法可依如下方式進行：將式II之酯溶解於低級醇(諸如乙醇、正丙醇、異丙醇或較佳為甲醇)中，與5至7當量之8至12莫耳濃度鹼金屬氫氧化物溶液(較佳為氫氧化鈉溶液)混合，且在反應混合物之沸點溫度下水解直至反應完成，其易於藉由薄層層析(TLC)或氣相層析(GC)分析以本身已知之方式確定。

已進行水解後，較佳藉助於真空蒸餾實質上移除溶劑，將殘餘物溶解於水中且濃縮所得反應混合物，將殘餘物溶

解於水中，且藉由緩慢添加無機酸水溶液(較佳為12%至25%濃度之硫酸)使所得溶液酸化至pH 2.1至2.8、但較佳為2.5至2.7。計量式添加依如下方式進行：在混濁開始時中斷添加，接著在結晶進行時繼續添加。當12小時後經調整之pH值恆定處於2.1至2.8(較佳為2.5至2.7)時，濾出晶體。可藉助於結晶法自4至8倍量之沸水中再結晶來進一步純化此晶體，其中應確保溶液之冷卻速率不超過最大10℃/小時。

藉助於本發明方法由此製造之配位體(EOB-DTPA)不具有吸濕性且特點為極高純度(>98.75%、>99.0%)(根據HPLC(100%方法))。由本發明方法製備之產物的殘餘甲醇溶劑含量<0.01%，遠低於規格限度(0.1%)。同樣發現，作為結晶之結果，對映異構體過量得到改良，藉此得到>99% e.e.之對映異構體過量。該物質儲存極穩定且可在稍後需要時進行進一步處理。總體過程因此而大大簡化，其由成本降低來證實，此係由於不再需要昂貴的層析步驟以及離子交換去鹽步驟之故。亦省卻了技術上較困難之冷凍乾燥物質處理。

【實施方式】

3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸於製造3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸之釷錯合物(Gd-EOB-DTPA)的用途係由以下達成：如DE 39 22 005 A1中所述在水中與三氧化二釷反應且隨後進行冷凍乾燥，且使用式I之結晶型

3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸製造用於診斷目的、尤其用於MR斷層攝影的3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸之釷錯合物(Gd-EOB-DTPA)之蓋倫調配物(galenical formulation)。

實例

實例 1

結晶型3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸：

將200 l 3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(第三丁氧羰基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸二第三丁酯(195 mol來自初始階段、未經層析純化之粗酯，根據Schmitt-Willich H., Brehm M., Ewers C.L., Michl G., Muller-Fahrnow A., Petrov O., Platzek J., Raduchel B., Sulzle D. Synthesis and Physicochemical Characterization of a New Gadolinium Chelate: The Liver-Specific Magnetic Resonance Imaging Contrast Agent Gd-EOB-DTPA. *Inorg Chem.* 1999; 38(6)製造)之甲醇溶液與280 l甲醇混合。將所得溶液添加至45.1 kg(1130 mol)氫氧化鈉與121 l水之溶液中。在回流下加熱反應混合物2.5小時，此後藉由減壓蒸發濃縮至約200 l。用水稀釋剩餘油狀物至重量為397 kg。向溶液中緩慢逐滴添加182 l 25%濃度之硫酸(溶液pH值：2.63)。結晶開始後，藉由再添加硫酸再次調整混合物至pH 2.6。在20℃下再攪拌反應混合物12小時。濾出所得晶體，且自水中再結

晶。在此情況下必需維持最大10℃/小時之冷卻速率。真空乾燥(50℃)後，獲得74.7 kg呈無色晶體形式之3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸。

產率：理論值之68%。

熔點125℃(分解)。

$[\alpha]_D^{20} = +8.2(\text{EtOH})$

分析：C₂₃H₃₃N₃O₁₁·4H₂O

	C	N	H
報導值	46.07	7.01	6.89
實驗值	45.89	6.75	6.78

純度(100%方法，HPLC)：>99%

方法描述(HPLC，100%方法)

試劑

- 層析用乙腈
- 硫酸，大於97%
- 硫酸氫四丁基銨
- 水
- EOB-DTPA，工作標準

測試方法

相關物質/降解產物之測試方法與測試方法之內容組合。必須製備測試溶液及對照溶液且在相同溫度下分成等分試樣。

測試溶液 P1及 P2

含1.00 mg/ml(0.95-1.05 mg/ml)測試物質之溶液係藉由在不加熱之情況下將測試物質溶解於移動相A中來製備，

cP1/P2。

實例：

在不加熱之情況下將10.00 mg測試物質溶解於10 ml量瓶中之移動相A中，且補足至標記處。

對照溶液V

含1.00 mg/ml(對應於0.95-1.05 mg/ml)EOB-DTPA之溶液係藉由將至少10 mg EOB-DTPA(工作標準，m)溶解於體積V之量瓶中之移動相A中來製備[V]。

實例：

在不加熱之情況下將10.00 mg EOB-DTPA(工作標準)溶解於10 ml量瓶中之移動相A中，且補足至標記處。

測試條件

注射測試溶液P： 10 μ l

注射對照溶液V： 10 μ l

注射流程： 例如V，最多3次P1及P2，V

偵測器： UV偵測器

偵測波長： 225 nm

管柱： 鋼製，長度12.5 cm，內徑d=4.6 mm

固定相： Hypersil ODS，3 μ m或等效物

移動相A： 將2 g硫酸氫四丁基銨溶解於900 ml水中以供層析。向此溶液中添加100 ml層析用乙腈。使用97%硫酸調整pH值至1.4。可用5%水或2%層析用乙腈調節移動相。

可製備不同體積之移動相，濃度保持一致。

移動相 B：層析用乙腈

梯度程序：

時間點 [min]	流動速率 [ml/min]	A% (v/v)	B% (v/v)
0	1.0	100	0
10	1.0	100	0
38	1.0	75	25
39	1.0	100	0
50	1.0	100	0

溫度：室溫

資料記錄時間：50分鐘

系統適應性測試：至少6次注射對照溶液V之變化係數(VC)必須 $\leq 1.0\%$ 。

所有峰必須能夠積分。

實例 2

使用結晶型3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯基)-4,9-二氧雜-10-十一烷二酸(Tris-HCl緩衝液加上過量鈣錯合物)製造0.25 M 卜邁維斯調配物

將56.0 g碳酸鈣溶解於1.344 kg 3.6%濃度之鹽酸水溶液中，且將此溶液添加至預先饋入之由33.06 kg結晶型3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯基)-4,9-二氧雜-10-十一烷二酸、14.944 kg 25%濃度之氫氧化鈉水溶液及11.26 kg氧化釷組成且添加至160 l水中之懸浮液中。加熱混合物至90℃，維持約2小時；在此過程中氧化釷溶解直至形成澄

清溶液。接著，添加 301.66 g 胺基丁三醇 (Trometamol) (Tris 緩衝液)，且使混合物冷卻至 30℃。調整 pH 值至 pH 7.2 (選用 5% HCl 水溶液或 5% 氫氧化鈉水溶液)。藉由添加水調整溶液總體積至 250.8 l。經膜 (氮氣壓力) 過濾溶液，接著可饋入市售習知小瓶中並滅菌。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100120431

C07C 5/42 (2006.01)

※申請日：100.6.10

※IPC 分類：C07C 5/24 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

結晶型3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸之製造方法及其於製造卜邁維斯之用途

(英) METHOD FOR PRODUCING CRYSTALLINE

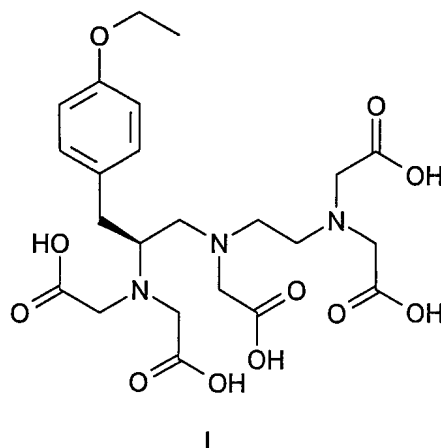
3,6,9-TRIAZA-3,6,9-TRIS(CARBOXYMETHYL)-4-(4-ETHOXYBENZYL) UNDECANEDIOIC ACID AND THE USE FOR PRODUCING PRIMOVIST®

(德) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG KRISTALLINER

3,6,9-TRIAZA-3,6,9-TRIS(CARBOXYMETHYL)-4-(4-ETHOXYBENZYL)-UNDECANDISÄURE UND DIE VERWENDUNG ZUR HERSTELLUNG VON PRIMOVIST®

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種製造式I之結晶型3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸之方法，

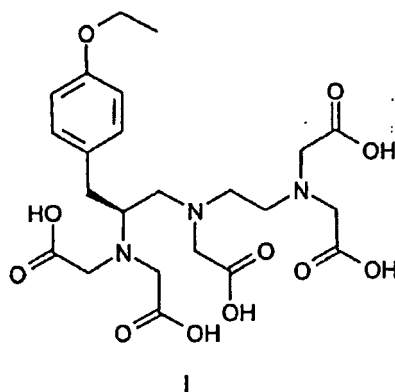


其係藉由在鹼金屬氫氧化物水溶液中皂化式II之3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(第三丁氧羰基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一

烷二酸二第三丁酯來達成；及使用式I之3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸製造3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸之釐錯合物 [(Gd-EOB-DTPA)=卜邁維斯 (Primovist®)]。

三、英文發明摘要：

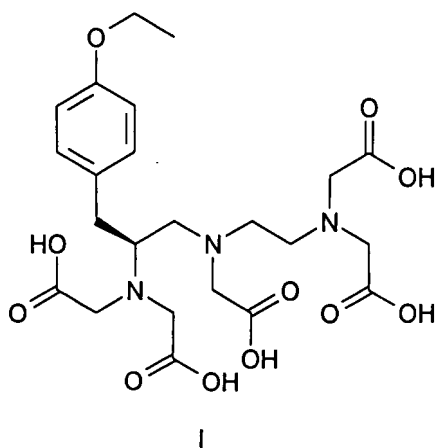
The invention relates to a method for producing crystalline 3,6,9-triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(4-ethoxybenzyl)undecanedioic acid of the formula I



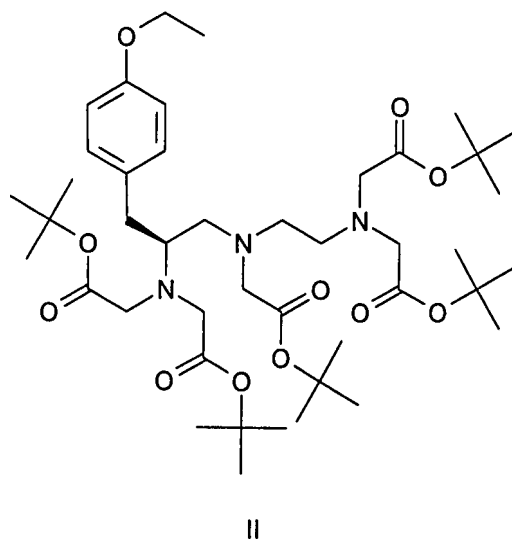
by saponifying 3,6,9-triaza-3,6,9-tris(tert-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-ethoxybenzyl)-undecanedioic acid di-tert-butyl ester of the formula II in an aqueous alkali metal hydroxide solution and using 3,6,9-triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(4-ethoxybenzyl)undecanedioic acid of the formula I for producing the gadolinium complex of 3,6,9-triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(4-ethoxybenzyl)undecanedioic acid [(Gd-EOB-DTPA) = Primovist®].

七、申請專利範圍：

1. 一種製造式I之結晶型3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸之方法，

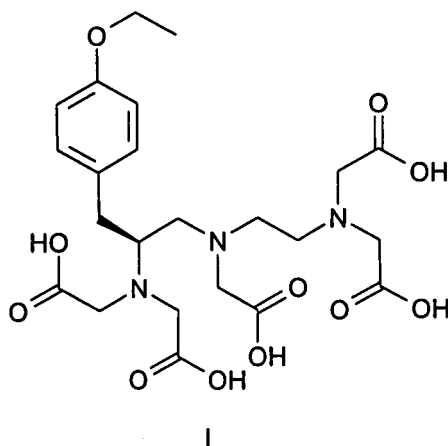


其特徵在於：將式II之3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(第三丁氧羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸二第三丁酯

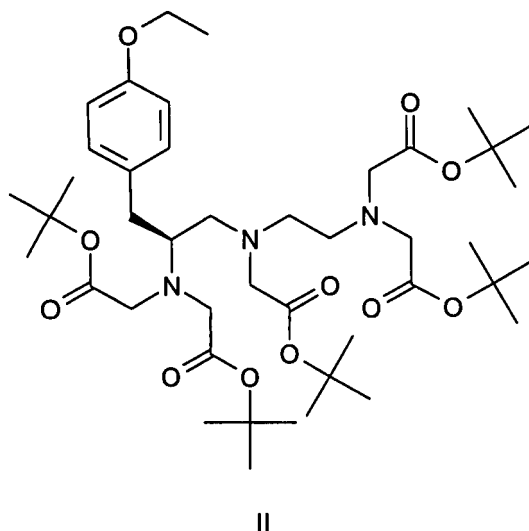


用鹼金屬氫氧化物水溶液水解，濃縮，將殘餘物溶解於水中，且酸化所得溶液並自沈澱物過濾。

2. 一種製備式I之結晶型3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸之方法，



其特徵在於：將式II之3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(第三丁氧羰基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸二第三丁酯



溶解於低級醇中，用鹼金屬氫氧化物水溶液水解，濃縮所得反應混合物，將殘餘物溶解於水中，且藉由緩慢添加無機酸水溶液酸化所得溶液並自沈澱物過濾。

3. 如請求項1或2之製造結晶型3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸之方法，其特徵在於將所得粗晶體溶解於4至6倍量之沸水中且使其以最大10°C/小時之冷卻速率冷卻。
4. 一種式I之3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸之用途，其係用於製造3,6,9-三氮雜-

3,6,9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸之釓錯合物(Gd-EOB-DTPA)。

5. 一種式I之結晶型3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸之用途，其係用於製造3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸之釓錯合物(Gd-EOB-DTPA)之蓋倫調配物(galenical formulation)。
6. 一種3,6,9-三氮雜-3,6,9-參(羧基甲基)-4-(4-乙氧基苯甲基)十一烷二酸，其純度大於99%。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：