



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102712574 B

(45) 授权公告日 2014. 10. 22

-
- (21) 申请号 201080061506. 3
(22) 申请日 2010. 12. 15
(30) 优先权数据
09179438. 8 2009. 12. 16 EP
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2012. 07. 16
(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2010/069715 2010. 12. 15
(87) PCT国际申请的公布数据
W02011/073236 EN 2011. 06. 23
(73) 专利权人 伯拉考成像股份公司
地址 意大利米兰
(72) 发明人 F·梅萨诺 F·克利韦林
(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038
代理人 李华英
(51) Int. Cl.
C07C 227/16 (2006. 01)
C07C 227/40 (2006. 01)
C07C 229/76 (2006. 01)
(56) 对比文件
EP 0434345 A1, 1991. 06. 26,
WO 0030688 A2, 2000. 06. 02,
Susan z. Lever 等. Preparation of
Radioactive Lead Complexes Utilizing
Chelex Methodology. 《Nuclear Medicine &
Biology》. 1996, 第 23 卷
审查员 王博

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

用于制备螯合化合物的方法

(57) 摘要

本发明一般地涉及一种用于制备螯合化合物的方法, 所述方法包括: 固体基质和螯合剂之间的选择性相互作用。更详细地, 本发明能够以高产率和以可靠的方式制备可用作诊断剂的螯合化合物。

1. 一种用于制备金属螯合化合物或其盐的方法,所述方法包括下述步骤:

a) 使含有金属离子组分的液体组合物接触阳离子交换固体支持物,以形成金属螯合的支持物;和

b) 使所述金属螯合的支持物接触含有环状的或无环的氨基酸螯合剂或其盐的液体组合物,所述环状的或无环的氨基酸螯合剂选自 4-羧基-5,8,11-三(羧甲基)-1-苯基-2-氧杂-5,8,11-三氮杂十三烷-13-酸、二亚乙基三胺五乙酸、3,6-二氧杂辛烷-1,8-二胺-NNN'-N'-四乙酸、乙二胺四乙酸、N-羟乙基-乙二胺三乙酸、1,2-亚环己基二硝基-四乙酸、次氨基三乙酸,其中所述金属离子组分是镧系元素离子。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,所述方法另外包括:在进行步骤 b) 之前,用水性液体介质洗涤步骤 a) 的金属螯合的支持物。

3. 根据权利要求 2 所述的方法,其中所述阳离子交换固体支持物是用亚氨基二乙酸或硫脲官能团衍生化的树脂。

4. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述镧系金属离子组分是盐或氧化物。

5. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述金属离子是钆(III)。

6. 根据权利要求 5 所述的方法,其中所述金属离子组分是乙酸钆。

7. 根据权利要求 1 所述的方法,其中在步骤 a) 中和在步骤 b) 中的液体组合物是水溶液。

8. 根据权利要求 7 所述的方法,其中所述液体组合物是注射用水。

9. 根据权利要求 1 或 5 所述的方法,其中所述金属盐溶液的 pH 是 3-8。

10. 根据权利要求 1 或 5 所述的方法,其中所述含有氨基酸螯合剂或其盐的液体组合物另外包含葡甲胺,所述葡甲胺相对于螯合剂的摩尔比为 2:1。

11. 根据权利要求 1 或 5 所述的方法,其中所述螯合剂是 4-羧基-5,8,11-三(羧甲基)-1-苯基-2-氧杂-5,8,11-三氮杂十三烷-13-酸或其药学上可接受的盐。

12. 根据权利要求 6 所述的方法,所述方法用于制备钆贝葡胺,所述方法包括下述步骤:

a. 使浓度为 10-100mM 的乙酸钆在注射用水中的溶液接触在 pH3-8 的亚氨基二乙酸官能化的树脂,以形成钆螯合的树脂;和

b. 使所述钆螯合的树脂接触浓度为 0.1-0.15M 的 4-羧基-5,8,11-三(羧甲基)-1-苯基-2-氧杂-5,8,11-三氮杂十三烷-13-酸-葡甲胺盐 1:2 溶液在注射用水中的溶液。

用于制备螯合化合物的方法

[0001] 本发明涉及一种用于制备螯合化合物的方法,所述方法包括固体支持物(support)和螯合剂之间的选择性的离子交换相互作用。更详细地,本发明能够制备可用作诊断剂的螯合化合物。

背景技术

[0002] 造影剂(contrast agent)(或对比剂(contrast media))是一类目前在不同的医学成像技术中用来增强体内的结构或流体的反差的化合物。

[0003] 从化学观点看,造影剂的特征在于结构特征,通常取决于它们预期用于的成像技术。在磁共振成像(MRI)中和在核医学技术中,造影剂和治疗剂通常是由合适的金属离子构成的化合物,所述金属离子被适当的螯合剂螯合,从而形成螯合化合物(也称作顺磁络合物(paramagnetic complex))。就这一方面而言,本领域已知的用于制备所述络合物的普通方法预见到螯合剂(通常是多氨基羧酸衍生物)与给定的金属衍生物(例如顺磁的金属衍生物或镧系元素金属衍生物或甚至它们的放射性同位素)在合适的介质中的反应。可以购买并原样使用螯合剂,或者,可以将螯合剂官能化,或甚至完全合成,例如,根据本领域已知的方法(除了别的以外,参见 WO 00/30688, Bracco)。

[0004] EP 0230893 公开了一系列螯合化合物的制备,其中使几种螯合剂与金属氯化物在水中反应。尽管所公开的方法具有良好的产率和再现性,通常进行最终的纯化步骤,以便去除在络合反应过程中形成的残余的盐。

[0005] 例如,螯合剂与金属氧化物(替代金属卤化物)的反应,可以代表该方法的一种替代方法,以便避免作为副产物的前述盐的形成(参见,例如, EP 0434345,其中通过四氮杂环十二烷衍生物与 Gd_2O_3 在水性溶剂系统中的反应来制备顺磁络合物)。但是,该方法具有以原料金属氧化物在反应介质中的低溶解度为代表的问题。因此,必须特别注意以克服该重要问题,例如,剧烈搅拌和高温,由此引起的风险是,可能发生产物降解或继发的不希望的反应。

[0006] Lever 等人在 Nuclear Medicine & Biology, 第 23 卷第 1013-1017 页(1996)中描述了如下标记螯合药物:将放射性的铅(^{203}Pb)吸附在 Chelex 树脂上,随后通过使所述树脂与螯合药物(即,二巯基琥珀酸(DMSA)或二溴代琥珀酸(DBSA))接触来螯合金属。但是,当使用柱方法进行该方法时,为了从树脂吸收金属,必然地洗脱大量螯合剂,后果是,与放射性标记的络合物一起在最终的溶液中回收大量未络合的酸。另一方面,在批量(batch)方法中,所述的方法具有甚至更低的产率。

[0007] 从所有上述内容显而易见,为了避免前述缺点,仍然需要方便的且通常可适用的、也在工业规模制备纯的形式的螯合化合物的方法。

[0008] 我们现已发现,当将所选金属吸附在固体基质上并使氨基酸螯合剂接触所述负载的基质时,可以以高产率、以基本上不含有副产物或未反应的物质的形式、以可靠且安全的方式选择性地形成对应的金属螯合化合物。

发明内容

[0009] 本发明涉及一种用于制备金属螯合化合物或其盐的方法,所述方法包括下述步骤:

[0010] a. 使含有金属离子组分的液体组合物接触固体支持物,以形成金属螯合的支持物;和

[0011] b. 使所述金属螯合的支持物接触含有氨基羧酸螯合剂或其盐的液体组合物。

[0012] 优选的固体支持物是阳离子交换固体支持物,更优选阳离子交换树脂,甚至更优选亚氨基二乙酸官能团官能化的树脂。

[0013] 根据本发明的一个优选实施方案,在上述的步骤 a) 和 b) 中,将固体支持物应用于柱,并以给定的流速用适当的液体组合物洗脱它适当的时间段。

[0014] 优选的流速是约 1-50 床体积/h 的恒定流速,而优选的柱洗脱时间是约 30 分钟至约 3 小时。

[0015] 优选的液体组合物是水性系统,更优选水、或水与有机或无机溶剂的混合物,或甚至缓冲的水性系统。

[0016] 步骤 a) 的金属离子组分优选地选自:无机盐诸如卤化物(例如氯化物、溴化物等),有机盐诸如乙酸盐等,所述盐是无水形式或水合物形式,其中氯化物和乙酸盐是特别优选的。

[0017] 在涉及金属离子的情况下,优选的离子选自:过渡金属离子和镧系元素金属离子(即具有在 21-30、39-48、57-80 和 89-103 的范围内的原子数的那些金属元素的离子)。

[0018] 所述金属盐溶液优选地具有在约 3- 约 8、优选地 4-6 范围内的 pH 值。

[0019] 一旦根据步骤 a) 已经将金属吸附在固体支持物上,根据步骤 b) 使含有氨基羧酸螯合剂的液体组合物接触所述支持物,优选地通过柱洗脱。

[0020] 所述螯合剂优选地溶解在已经溶解了金属离子组分的相同水性系统中,而优选的螯合剂的代表是,能够选择性地去除吸附在基质上的金属离子的氨基羧酸化合物。特别优选的是五羧酸衍生物,诸如 4- 羧基 -5, 8, 11- 三(羧甲基(carboxymethyl))-1- 苯基 -2- 氧杂 -5, 8, 11- 三氮杂十三烷 -13- 酸(BOPTA) 和二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)。

[0021] 根据一个优选的实施方案,步骤 a) 之后,在进行随后的步骤 b) 之前,对固体支持物进行洗涤步骤,以便去除任何痕量的、未负载在固体材料上的残余金属。

[0022] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及一种包括下述步骤的方法:

[0023] a. 使浓度为 10-100mM 的乙酸钆在注射用水中的溶液接触在 pH3-8 的亚氨基二乙酸官能化的树脂,以形成钆螯合的树脂;和

[0024] b. 使所述钆螯合的树脂接触浓度为 0.1-0.15M 的 BOPTA- 葡甲胺盐(1:2 溶液)在注射用水中的溶液。

[0025] 发明详述

[0026] 本发明表示一种用于制备金属螯合化合物或其盐的方法,所述方法包括下述步骤:

[0027] a. 使含有金属离子组分的液体组合物接触固体支持物,以形成金属螯合的支持物;和

[0028] b. 使所述金属螯合的支持物接触含有氨基羧酸螯合剂或其盐的液体组合物。

[0029] 除非另外提供,术语“螯合剂”(也称作“螯合部分”或“配体”或“螯合制剂”)是指,能够与金属形成含有至少一个配位键的络合物的化学部分、试剂、化合物或分子,它们本身或它们的盐形式。

[0030] 术语“螯合化合物”、“螯合络合物”或“络合物”是指,由与螯合剂相连的金属离子组成的化合物。

[0031] 表述“固体基质”或“固体支持物”或“固体材料”意图包括任意种类的离子交换支持物,诸如树脂、凝胶、聚合物材料等。

[0032] 因而,术语“吸附在……上”用于表示,金属离子结合在固体支持物上,从而构成负载金属的固体支持物。

[0033] 根据本发明的一个优选实施方案,将固体支持物(原样,或最后在例如水性介质诸如水中制浆)应用于柱上,通常应用于色谱柱上,所述色谱柱选自在有机合成中常用的那些。

[0034] 在使用它之前,任选地使用本领域已知的方法(例如,多次水洗)处理固体支持物,以去除可能从柱浸出并收集在洗脱液中的最后杂质。

[0035] 如前所述,通过使含有所选的氨基酸螯合剂的液体组合物接触负载了选择的金属离子的固体支持物,选择性地得到本发明的螯合化合物。通常通过固体支持物和所选螯合剂之间的金属离子交换相互作用,得到希望的络合物。

[0036] 更详细地,固体支持物会可逆地结合在液体介质中存在的给定的金属离子,从而从所述支持物所接触的液体中去除或交换所述金属离子。这样的接触可以如下实现:例如,通过将固体支持物与提及的液体介质一起混合,或优选地,通过穿过含有所述支持物的柱洗脱所述液体介质。

[0037] 在这方面,优选的固体支持物是选自下述的离子交换材料:树脂、凝胶或聚合物材料。更优选地,所述固体支持物是阳离子交换支持物,更优选地,阳离子交换树脂,甚至更优选地,阳离子螯合树脂。

[0038] 也优选的是那些不同地官能化的阳离子交换树脂,其中最优选的是用亚氨基二乙酸或硫脲部分衍生化的树脂。

[0039] 所述固体支持物的非限制性实例是,除了别的以外,Amberlite IRC 748I (Rohm and Haas Company, Philadelphia, U. S. A.), PuroliteS-930 (The Purolite Company, Bala Cynwyd, PA, USA)、LewatitTP207 和 Lewatit TP 208 (Lanxess AG, Leverkusen, Germany)、Chelex 100 (Bio-Rad Laboratories, Richmond, CA, USA),其中后者是特别优选的。

[0040] 根据上述的步骤 a),以受监测的流速,给含有固体支持物的柱装载含有金属离子组分的液体介质适当的时间段,例如,通过重力或通过改进的压力洗脱,或通过合适的泵。这些条件应当使树脂能够可逆地吸附金属(通常通过络合),从而构成负载金属离子的固体树脂。

[0041] 取决于选择的支持物,或取决于含有所选金属离子的液体组合物的浓度或粘度,优选的洗脱时间是约 30 分钟至约 3 小时,而优选的受监测的流速是约 1-50 床体积/h 的恒定流速。

[0042] 通常,进行穿过柱的洗脱(或在通过重复利用相同的洗脱的介质进行的多次洗脱的情况下),直到希望的百分比(例如基质的理论容量的约 70-100%)的支持物与金属离子螯

合。可以如下适当地监测负载的金属的有效量：测量洗脱的溶液中的金属浓度，并通过差异来计算负载的金属的总摩尔量。

[0043] 所述金属离子组分选自：无机盐诸如卤化物（例如氯化物、溴化物等），和有机盐诸如乙酸盐等，所述盐是无水形式或水合物形式。优选的金属离子组分是乙酸盐或氯化物。

[0044] 所述金属离子优选地选自：过渡金属离子和镧系元素金属离子（即具有在 21-30、39-48、57-80 和 89-103 的范围内的原子数的那些金属元素的离子）、铝(III)、镓(III)、铟(III)、锡(II) 和铅(II)，而镧系元素和过渡金属的离子是更优选的。在本发明的另一个优选的实施方案中，所述金属离子是钆(III)，所述金属盐是氯化钆($GdCl_3$) 或乙酸钆($Gd(OAc)_3$)。

[0045] 如上所述，在本发明的方法的步骤 a) 中，给所述固体基质装载前述的金属离子组分，后者存在于液体介质中。优选地，所述金属离子组分溶解在水性系统中。优选的系统选自：水、蒸馏水、无热原的水、注射用水（也称作 WFI）。所述水性系统可以另外包含极性的有机溶剂，诸如极性的有机溶剂、低级(C_1-C_4) 醇、四氢呋喃(THF) 等（包括它们的混合物）。

[0046] 所述金属盐溶液应当优选地具有在约 3-8 范围内的 pH 值，更优选地包含 4-6。在这方面，所述溶液优选地含有缓冲液系统，或者当需要时，可以通过加入适当量的碱（例如，强碱性的碱等）来调节 pH。

[0047] 所述金属离子在水溶液中的浓度范围是 5-200mM、优选地 10-100mM。

[0048] 优选地用水性液体介质洗涤在步骤 a) 中得到的固体支持物，以去除多余的金属和在某些情况下一些松散结合的金属离子。为此，且为了促进最后的痕量游离金属的去除，也可以在该液体介质中包括选择的阴离子，例如，但不限于：有机酸的阴离子，例如，乙酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐等。

[0049] 在该洗涤步骤以后，根据步骤 b)，使含有氨基酸螯合剂的液体组合物接触负载金属的固体支持物，优选地，在受监测的条件下穿过柱进行渗滤约 10-180min 的时间段。

[0050] 所述螯合剂溶解在选自上面关于步骤 a) 定义的那些中的液体介质中，从而构成螯合剂液体介质。因此，水性系统是优选的，且甚至更优选地，所述水溶液与在步骤 a) 和 b) 中的溶液相同。

[0051] 所述螯合剂的代表是，能够选择性地去除吸附在固体材料上的金属离子的氨基酸化合物。在这方面，优选的螯合剂是选自下述的环状的或无环的氨基酸：BOPTA（4-羧基-5, 8, 11-三（羧甲基）-1-苯基-2-氧杂-5, 8, 11-三氮杂十三烷-13-酸）、DTPA（二亚乙基三胺五乙酸）、DOTA（3, 6-二氧杂辛烷-1, 8-二胺-NNN' N'-四乙酸）、EDTA（乙二胺四乙酸）、HEDTA（N-羟乙基-乙二胺三乙酸）、CDTA（1, 2-亚环己基二硝基-四乙酸）、NTA（次氨基三乙酸）等；而五羧酸衍生物 BOPTA 和 DTPA 是更优选的。

[0052] 为了增加螯合剂在水性系统中的溶解度，将无机碱（诸如 NaOH、 Na_2CO_3 等）或有机碱（诸如氨、葡甲胺等）加入溶液中，优选地相对于螯合剂以 1-5 当量的化学计量比（通过它们的对应的螯合剂盐形成）。优选地，所述碱是葡甲胺，优选的摩尔比是相对于螯合剂为 2:1。

[0053] 可以适当地选择溶液的浓度，例如，使得穿过柱可以得到有效的且方便的洗脱。

[0054] 但是，为了避免过量的螯合剂与形成的络合物一起洗脱，螯合剂在溶液中的摩尔量不应当过度地超过在基质上实际存在的金属量。

[0055] 优选的浓度是 50mM-150mM，更优选 60mM-100mM。

[0056] 通过使用分析方法,例如,UV-检测或薄层色谱法(TLC)或络合滴定法,适当地监测该方法。

[0057] 如上面广泛地描述的,按照前述的步骤 a) 和 b), 通过使含有所选的氨基酸螯合剂的液体组合物接触负载了选择的金属离子的固体基质,选择性地得到本发明的螯合化合物。

[0058] 有利地,本发明的方法允许以高产率(>90%)和以基本上纯的形式(即基本上含有不可检测量的副产物或未反应的物质,诸如游离的螯合剂或游离的金属)回收最终的络合物。

[0059] 实际上,也如在下文的实验部分中所指出的,以低于 0.5% 的杂质含量收集螯合的络合物。甚至进一步,不需要多余的螯合剂,并使用水作为溶剂方便地实现所述方法,所述水是无毒的且环境友好的溶剂。

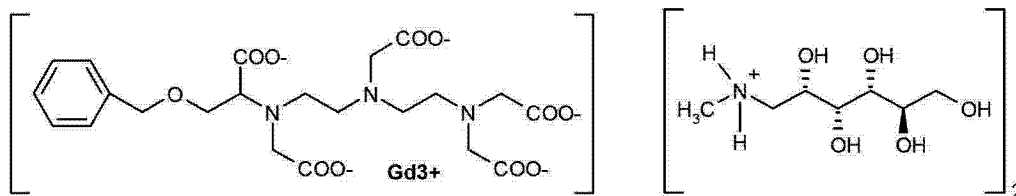
[0060] 在一个代表性的方法中,并根据一个优选的实施方案,在室温,将 BOPTA 配体溶解在含有约 2 当量的葡甲胺的注射用水(WFI)中,形成 BOPTA-葡甲胺盐 1:2 溶液,其浓度为约 0.1-0.15M。然后以约 1-1.5 床体积/h 的洗脱速率,穿过含有 Amberlite IRC 748i 树脂(被 Gd(III) 离子饱和)的柱,洗脱这样的溶液。甚至更优选地,本发明的方法包括下述步骤:

[0061] a. 使浓度为 10-100mM 的乙酸钆在注射用水中的溶液接触在 pH3-8 的亚氨基二乙酸官能化的树脂,以形成钆螯合的树脂;和

[0062] b. 使所述钆螯合的树脂接触浓度为 0.1-0.15M 的 BOPTA-葡甲胺盐(1:2 溶液)在注射用水中的溶液。

[0063] 如此,以高产率(>90%,纯度 >99.5%,通过 HPLC 分析测得)选择性地得到式(I)的希望的葡甲胺盐化的 Gd-BOPTA 络合物,其含有不可检测量的游离配体或其它副产物。

[0064]



[0065] 式(I)

[0066] 通过本发明的方法得到的螯合的试剂被用于例如制备可注射制剂,所述可注射制剂符合不同的管理当局规定的要求和指南。例如,通过蒸发、纳米过滤或加入例如 WFI (或任意其它适当的介质),可以将螯合的试剂溶液的浓度调节至适当值,在将所述组合物进行最终的灭菌步骤之前,可能需要加入补充性的药用成分(即佐剂、稳定剂、载体、药学上可接受的中和剂等)。同样地,通过本领域常用的方法,例如通过高压饱和蒸汽方法,可以进行该最终步骤。

[0067] 因此,如前所述得到的钆贝葡胺溶液可以用于,例如,制备可商业得到的造影剂制剂,通常称作**MultiHance®**。

[0068] 或者,借助于本领域已知的方法,例如,溶剂蒸发、冷冻干燥、喷雾干燥等,以固体形式分离本发明的方法的螯合化合物。所述固体形式可以方便地储存或使用,例如作为试剂盒的一部分,用于诊断或治疗目的。

[0069] 从上述所有内容显而易见,本发明的包括形成金属支持的基质(步骤 a))并随后进行离子交换相互作用(步骤 b))的方法,有利地能够通过有效的且节省时间的操作来制备不同的螯合化合物,并基本上避免与现有技术方法有关的缺点。此外,本发明的方法允许以高产率和以基本上纯的形式(即基本上含有不可检测量的副产物或未反应的物质,诸如游离的螯合剂或游离的金属)回收最终的络合物。

[0070] 值得注意的是,本发明的方法可以方便地用于合成(甚至在大规模)预期用作诊断剂的顺磁的螯合化合物。

[0071] 本发明的实践的下述实施例意图是示例性的,绝不限制本发明的范围。

[0072] 实验部分

[0073] 实施例 1: 给树脂装载金属离子

[0074] 用在水中的 5g Amberlite IRC748I (Rohm and Haas Company, Philadelphia, U. S. A.), 准备 10x90mm 柱。以 5mL/min, 使 10-100mM 乙酸钆水合物(325678, Aldrich) 溶液(最小含量 0.75mmol Gd) 穿过该柱循环 3 小时。然后,如下去除松散结合的金属离子:用 30mL 0.5-2M 乙酸钠溶液 pH 6、随后用水洗涤柱,直到在流出物中不再有钆。通过将 100 μ L 柱流出物滴入 400 μ L 二甲酚橙溶液(在 0.2M MES 缓冲液 pH 5.8 中的二甲酚橙 0.005%) 中来证实钆的不存在:它不会变成紫色。

[0075] 实施例 2: 络合物制备 - 柱操作

[0076] 将 86mM BOPTA 二葡甲胺溶液(7.5mL) 装载在如在实施例 1 中所述制备的柱上,并以流速 0.2mL/min, 用水洗脱。监测运行的 UV 吸光度、pH 和电导率。收集 1-mL 级分。

[0077] 将含有钆钆酸盐(UV 吸收)的级分合并在一起(11mL)。通过 HPLC 分析,测定钆钆酸盐浓度:56mM, 达到 96% 产率。通过络合滴定法,不可检测到游离的 Gd 或游离的 BOPTA。

[0078] 实施例 3: 络合物制备 - 批量操作

[0079] 将如在实施例 1 中所述制备的树脂转移进 15mL 聚丙烯试管中,加入 4mL 水和 7.5mL 88mM BOPTA 二葡甲胺。在室温轻轻摇动树脂 1h。在温育结束时,再将树脂转移进柱中,并用注射器回收溶液。将水加入树脂(2x7mL) 中,用注射器抽吸,并与以前的钆钆酸盐溶液混合。产量:23.5mL 26mM 钆钆酸盐,达到 93% 产率。通过络合滴定法,不可检测到游离的 Gd 或游离的 BOPTA。