



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20221402 T1



HR P20221402 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTEJEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

C07D 471/08 (2006.01)
A61K 49/08 (2006.01)
A61K 49/10 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 06.01.2023.

(21) Broj predmeta: P20221402T

(22) Datum podnošenja : 17.01.2020.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2020051153
Datum podnošenja međunarodne prijave: 17.01.2020.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 20701709.6
Datum podnošenja europske prijave patenta: 17.01.2020.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2020148436
Datum međunarodne objave: 23.07.2020.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3902800 A1
Datum objave europske prijave patenta: 03.11.2021.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3902800 B1
Datum objave europskog patenta: 07.09.2022.

(31) Broj prve prijave: 1900432

(32) Datum podnošenja prve prijave: 17.01.2019.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: FR

(73) Nositelj patenta:

GUERBET, 15, Rue des Vanesses, 93420 Villepinte, FR

(72) Izumitelji:

Soizic Le Greneur, 140A, rue Charles de Gaulle, 91440 Bures sur Yvette, FR
Alain Chénéde, 16 rue de l'Ébeaupin, 17140 Lagord, FR
Martine Cerf, 17 rue de l'Ancien Relais, 17870 Breuil-Magné, FR
Myriam Petta, 15, Avenue Baratier, 95160 Montmorency, FR
Emmanuelle Marais, 1 rue Bayard, 78150 Le Chesnay, FR
Bruno François, Le Moulin de l'Angle, 17170 Saint Jean de Liversay, FR
Caroline Robic, 27 rue de plaisance, 94130 Nogent sur Marne, FR
Stéphanie Louguet, 17 rue Danton, 94270 Le Kremlin Bicetre, FR

(74) Zastupnik:

PRODUCTA d.o.o., 10000 Zagreb, HR

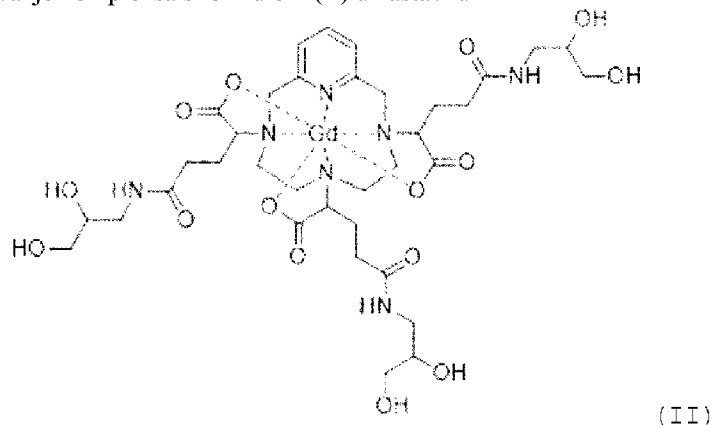
(54) Naziv izuma:

**KOMPLEKS GADOLINIJA I KELIRAJUĆEG LIGANDA DOBIVENOG IZ
DIASTEREOIZOMERNO OBOGAĆENOG PCTA TE POSTUPAK PRIPREME I
PROČIŠĆAVANJA**

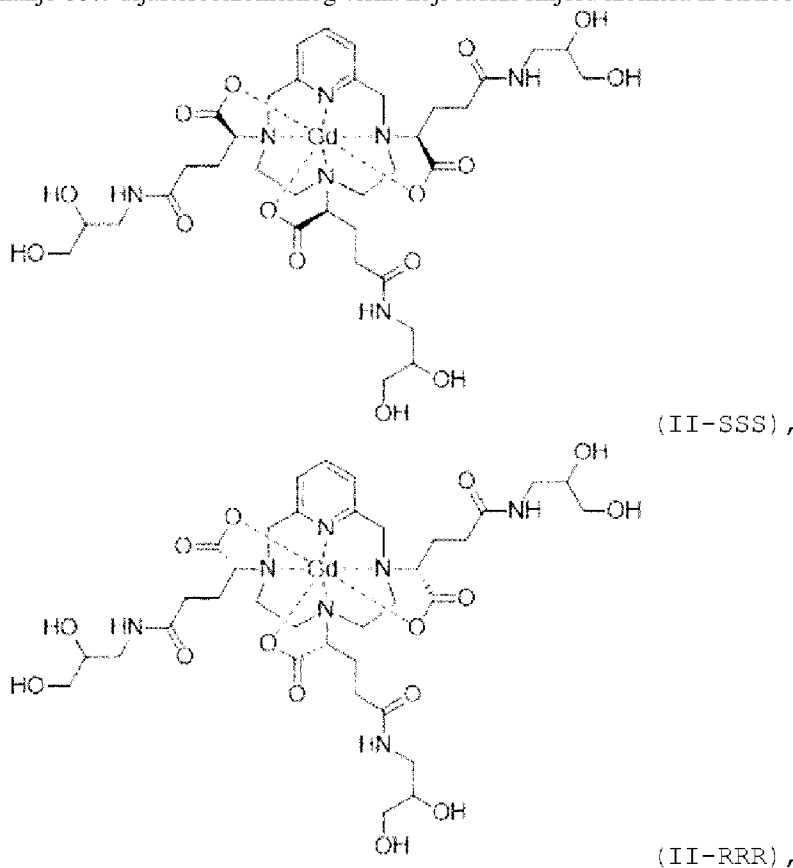
HR P20221402 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Postupak za pročišćavanje kompleksa s formulom (II) u nastavku:



sastavljen od najmanje 80% diastereoizomernog viška koji sadrži smjesu izomera II-RRR i II-SSS s formulama:



koji sadrži:

- 1) kombinaciju sljedeća dva koraka:

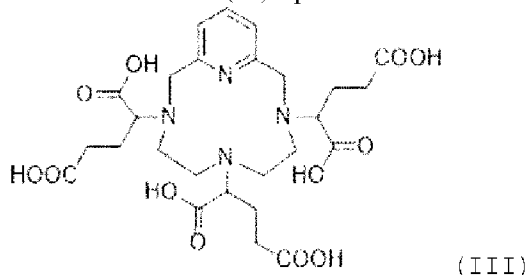
1b) prolaz kroz smolu(e) za ionsku izmjenu, ovaj korak uključuje dovođenje u kontakt vodene otopine kompleksa s formulom (II) s jakim anionskom smolom, i
1c) ultrafiltraciju navedenog kompleksa, i

- 2) izolaciju tako dobivenog pročišćenog kompleksa u čvrstom obliku.

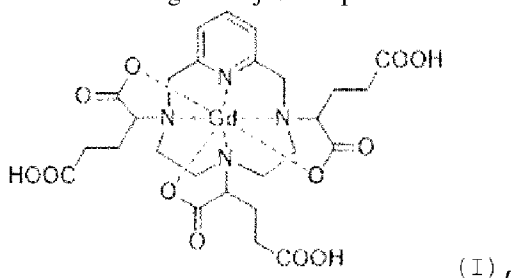
2. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time što** kompleks s formulom (II) na kojem se provodi postupak pročišćavanja ima najmanje 90% diastereoizomernog suviška koji sadrži smjesu izomera II-RRR i II-SSS.
3. Postupak prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time što** kompleks s formulom (II) na kojem se provodi postupak pročišćavanja ima najmanje 94% diastereoizomernog suviška koji sadrži smjesu izomera II-RRR i II-SSS.
4. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time što** korak 1b) također obuhvaća stavljanje vodene otopine kompleksa s formulom (II) u kontakt sa slabom kationskom smolom.
5. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4, **naznačen time što** su koraci 1b) i 1c) također kombinirani s korakom nanofiltracije 1a).
6. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 5, **naznačen time što** se koraci 1a), kada su prisutni, 1b) i 1c) provode ovim redoslijedom.

7. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 6, **naznačen time što** korak 2) uključuje atomizaciju.
8. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 7, **naznačen time što** se kompleks formule (II) sastoji od najmanje 80% diastereoizomernog suviška koji sadrži smjesu izomera II-RRR i II-SSS na kojem se provodi proces pročišćavanja, prethodno je pripremljen putem sljedećih uzastopnih koraka:

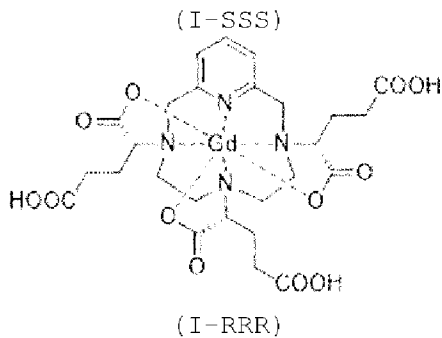
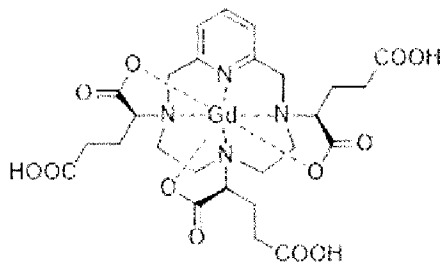
a) kompleksiranje heksakiseline s formulom (III) ispod:



s gadolinijem kako bi se dobio heksakiseli gadolinijev kompleks s formulom (I) ispod:



b) izomerizacija zagrijavanjem heksakiselog gadolinijevog kompleksa formule (I) u vodenoj otopini pri pH između 2 i 4, kako bi se dobio diastereoizomerno obogaćeni kompleks sastavljen od najmanje 80% diastereoizomernog viška koji sadrži smjesu izomera I-RRR i I-SSS navedenog heksakiselog gadolinijevog kompleksa formule (I), s formulama:



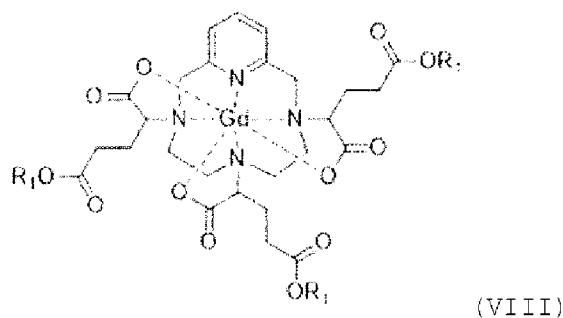
i

c) formiranje, počevši od diastereoizomerno obogaćenog kompleksa dobivenog u koraku b), kompleksa formule (II), reakcijom s 3-amino-1,2-propandiolom.

9. Postupak prema zahtjevu 8, **naznačen time što**, se, po završetku koraka b), diastereoizomerno obogaćeni kompleks izolira kristalizacijom i pročišćava rekristalizacijom.

10. Postupak prema zahtjevu 8 ili 9, **naznačen time što** korak c) obuhvaća sljedeće uzastopne korake:

c1) formiranje triestera s formulom (VIII),



u kojoj R_1 predstavlja (C_1 - C_6) alkilnu skupinu,

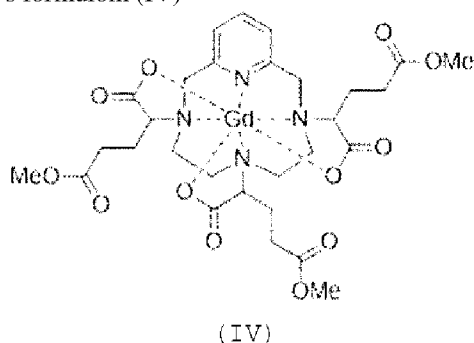
naročito reakcijom u alkoholu formule R_1OH u prisutnosti kiseline kao što je klorovodična kiselina, i

c2) aminolizu triestera s formulom (VIII) s 3-amino-1,2-propandiolom,

naročito u alkoholu formule R_1OH u prisutnosti kiseline kao što je klorovodična kiselina, triester formule (VIII) nije izoliran između koraka c1) i c2).

11. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 8 do 10, **naznačen time što** korak c) obuhvaća sljedeće uzastopne korake:

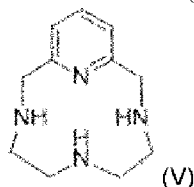
c1) stvaranje metil triestera s formulom (IV)



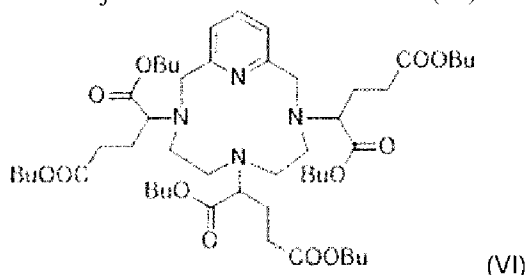
naročito reakcijom u metanolu u prisutnosti kiseline kao što je klorovodična kiselina, i

c2) aminolizu metil triestera s formulom (IV) s 3-amino-1,2-propandiolom, u metanolu u prisutnosti kiseline kao što je klorovodična kiselina, tijekom koje se metanol uklanja vakuumskom destilacijom, sve do postizanja temperature više od 55°C , reakcijski medij se održava na ovoj temperaturi pod vakuumom kroz vrijeme tipično duže od 5 sati, prije hlađenja na sobnu temperaturu i razrjeđivanja s vodom.

12. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 8 do 11, **naznačen time što** se heksakiselina s formulom (III) kako je definirana u zahtjevu 8 dobiva alkilacijom piklena s formulom (V):



s dibutil 2-bromoglutaratom, da se dobije butil heksaester s formulom (VI)



nakon čega slijedi korak hidrolize, što dovodi do navedene heksakiseline s formulom (III).

13. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 8 do 12, **naznačen time što** uključuje korak 1a) nanofiltracije, i **time što** se provodi izravno na kompleksu s formulom (II) kako je dobiven nakon završetka koraka c).