



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I811518 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 08 月 11 日

(21)申請案號：109101779 (22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 01 月 17 日

(51)Int. Cl. : C07D471/08 (2006.01) C07D487/04 (2006.01)

A61K49/10 (2006.01) A61K33/24 (2019.01)

(30)優先權：2019/01/17 法國 1900432

(71)申請人：法商加柏公司(法國) GUERBET (FR)

法國

(72)發明人：里加尼爾 索立克 LE GRENEUR, SOIZIC (FR)；齊尼迪 艾萊恩 CHENEDE, ALAIN (FR)；洽爾夫 馬汀尼 CERF, MARTINE (FR)；皮塔 麥瑞安 PETTA, MYRIAM (FR)；馬瑞亞斯 艾曼紐 MARAIS, EMMANUELLE (FR)；法蘭索瓦 布努諾 FRANCOIS, BRUNO (FR)；羅比克 卡羅尼 ROBIC, CAROLINE (FR)；羅古特 史蒂芬妮 LOUGUET, STEPHANIE (FR)

(74)代理人：劉法正；尹重君

(56)參考文獻：

TW 202039506(專利第 109101778 號申CN 101305006A

請 A CN 105142649A

CN 105073144A

審查人員：謝敏哲

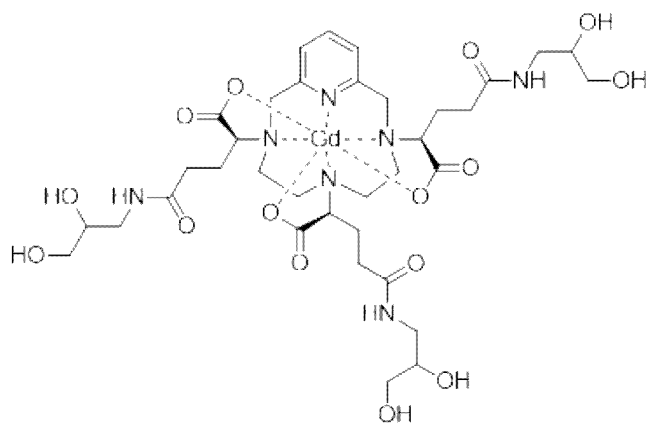
申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 63 頁

(54)名稱

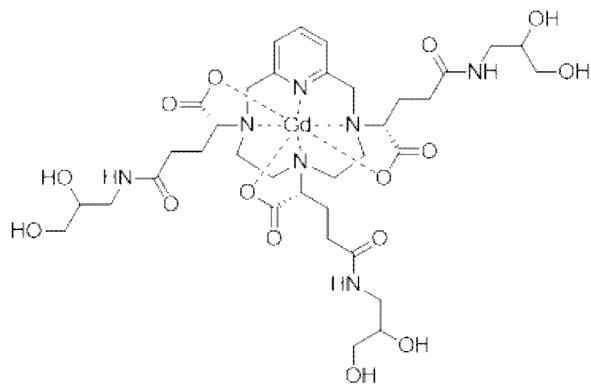
釷和基於 P C T A 的螯合配位基的非鏡像異構物富集的錯合物及其製備和純化方法

(57)摘要

本發明關於一種由至少 90% 的非鏡像異構物過量構成的具有式 (II) 之錯合物，該非鏡像異構物過量包含具有下式的異構物 II-RRR 和 II-SSS 的混合物：



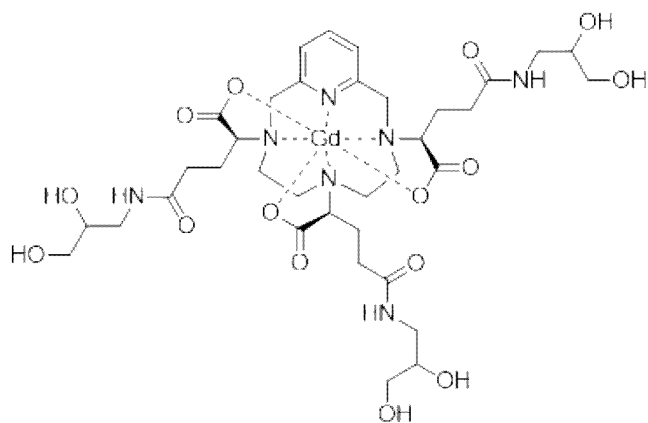
(II-SSS)



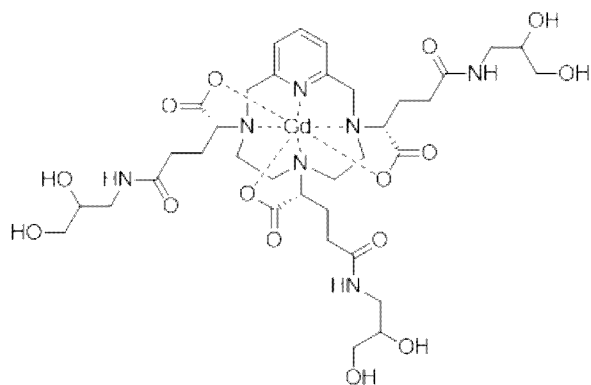
(II-RRR)

本發明還關於一種用於製備和純化所述具有式 (II) 之錯合物之方法，並且還關於一種包含所述錯合物的組成物。

The present invention relates to a complex of formula (II) constituted of at least 90% of a diastereoisomeric excess comprising a mixture of isomers II-RRR and II-SSS of formulae:



(II-SSS)



(II-RRR)

The present invention also relates to a process for preparing and purifying said complex of formula (II), and also to a composition comprising said complex.



公告本

I811518

【發明摘要】

【中文發明名稱】

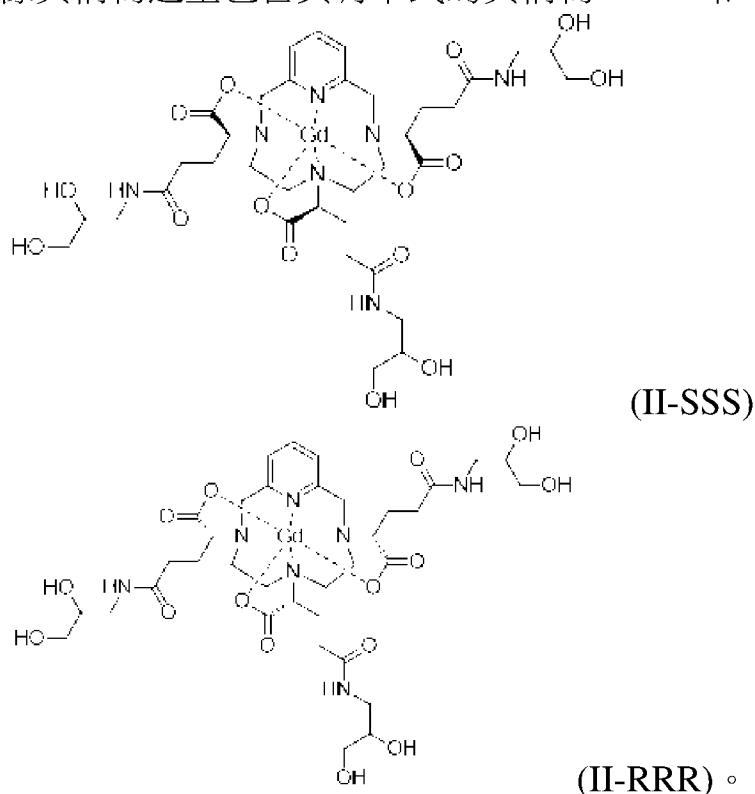
釷和基於PCTA的螯合配位基的非鏡像異構物富集的錯合物及其製備和純化方法

【英文發明名稱】

DIASTEREOISOMERICALLY ENRICHED COMPLEX OF GADOLINIUM AND OF A PCTA-BASED CHELATING LIGAND, AND PROCESS FOR PREPARING AND PURIFYING SAME

【中文】

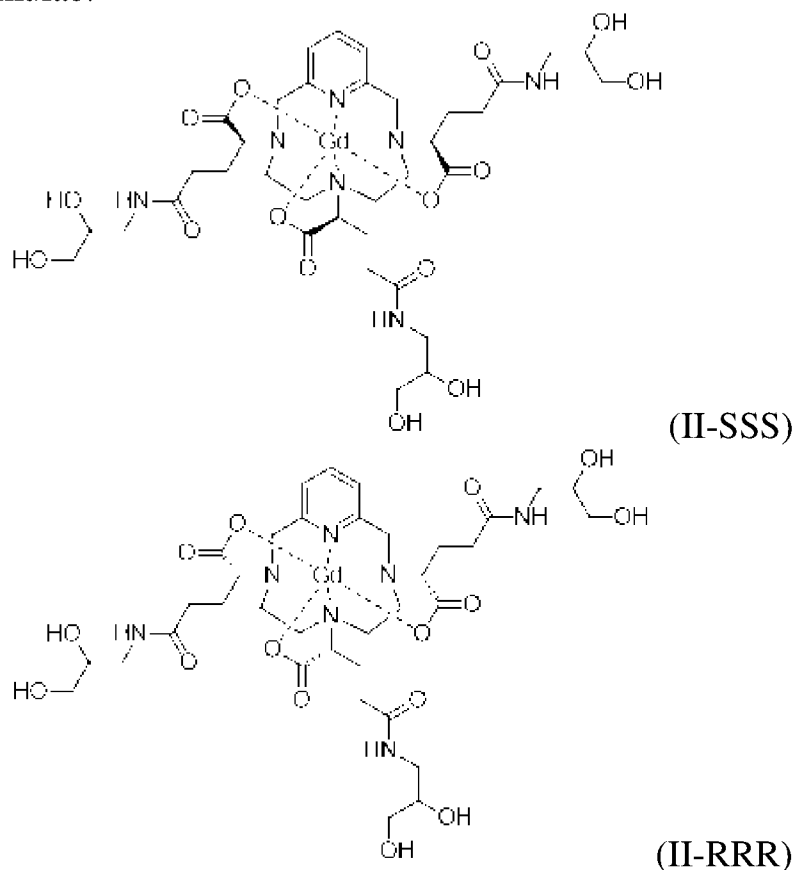
本發明關於一種由至少90%的非鏡像異構物過量構成的具有式 (II) 之錯合物，該非鏡像異構物過量包含具有下式的異構物II-RRR和II-SSS的混合物：



本發明還關於一種用於製備和純化所述具有式 (II) 之錯合物之方法，並且還關於一種包含所述錯合物的組成物。

【英文】

The present invention relates to a complex of formula (II) constituted of at least 90% of a diastereoisomeric excess comprising a mixture of isomers II-RRR and II-SSS of formulae:



The present invention also relates to a process for preparing and purifying said complex of formula (II), and also to a composition comprising said complex.

【指定代表圖】(無)

【代表圖之符號簡單說明】

(無)

【特徵化學式】

(無)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

釷和基於PCTA的螯合配位基的非鏡像異構物富集的錯合物及其製備和純化方法

【英文發明名稱】

DIASTEREOISOMERICALLY ENRICHED COMPLEX OF GADOLINIUM AND OF A PCTA-BASED CHELATING LIGAND, AND PROCESS FOR PREPARING AND PURIFYING SAME

【技術領域】

【0001】 本發明關於一種用於製備和純化釷和基於PCTA的螯合配位基的錯合物之新穎方法，該方法使得能夠優先地獲得所述錯合物的立體異構物，該等立體異構物具有在醫學成像領域，值得注意的是在磁共振成像領域中作為造影劑應用的最特別有利的物理化學性質。本發明還關於非鏡像異構物富集的錯合物本身，關於包含所述錯合物的組成物，並且還關於一種用於藉由解錯合所述錯合物以製備相應的螯合配位基之方法，以及該配位基本身。

【先前技術】

【0002】 已知許多基於鐳系元素(順磁性金屬)，尤其是釷(Gd)的螯合物的造影劑，例如在US 4647447中所述。該等產品通常以術語GBCA(基於釷的造影劑)被整理。幾種產品被出售，其中係大環螯合物，諸如基於DOTA(1,4,7,10-四氮雜環十二烷-N,N',N'',N'''-四乙酸)的釷特酸葡甲胺、基於DO3A-butrol的釷布醇、基於HPDO3A的釷特醇，以及還有線性螯合物，值得注意的是基於DTPA(二伸乙基三胺五乙酸)或DTPA-BMA(釷雙胺配位基)的線性螯合物。

【0003】 其他產品，其中一些正在開發中，代表了新一代GBCA。它們基本上係大環螯合物的錯合物，該等大環螯合物諸如雙環多氮雜大環羧酸(EP 0 438 206)或PCTA衍生物(即，最少包含3,6,9,15-四氮雜雙環[9,3,1]十五碳-1(15),11,13-

三烯-3,6,9-三乙酸化學結構的衍生物)，如EP 1 931 673中所述。

【0004】 EP 1 931 673中描述的基於PCTA的螯合配位基的錯合物值得注意地具有以下優勢：化學合成相對容易，並且還具有優於當前市場上的其他GBCA的弛豫率的弛豫率(弛豫率 r_1 在水中最高可達 $11-12 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)，這種弛豫率對應於該等產品的效率，並且因此對應於它們的對比能力。

【0005】 在體內，鏷系元素(並且值得注意的是釷)的螯合物(或錯合物)處於化學平衡狀態(藉由其熱力學常數 K_{therm} 表徵)，這可能導致所述鏷系元素的不希望的釋放(參見下面的方程式1)：

[化合物1]



(方程式1)

螯合物或配位基(Ch)與鏷系元素(L_n)之間的錯合化學平衡產生錯合物Ch- L_n 。

【0006】 自2006年以來，一種被稱為NSF(腎源性系統性纖維化或纖維形成性皮膚病)的病理至少部分與游離釷釋放到體內有關。這種疾病已經向衛生當局發出了針對某些類別患者銷售的基於釷的造影劑的警報。

【0007】 因此，採取了一些策略以完全安全的方式解決患者耐受性的複雜問題，並限制或甚至消除施用後鏷系元素釋放的風險。由於無論在診斷檢查期間還是在劑量調整和監測治療效果的過程中都經常重複施用造影劑，因此使該問題更加難以解決。

【0008】 此外，自2014年以來，人們曾提到在重複施用基於釷的產品(尤其是線性釷螯合物)後，釷可能在大腦中沈積，釷大環螯合物，諸如Dotarem[®]的這種沈積很少或根本沒有被報導過。因此，鑒於穩定性不足，各國決定從市場上撤出大部分線性螯合劑，或大幅度限制其使用指示。

【0009】 因此，限制鏷系元素釋放到體內的風險的第一種策略係選擇以盡

可能高的熱力學和/或動力學穩定性為特徵的錯合物。其原因係，錯合物越穩定，隨著時間推移鐳系元素的釋放量將越受限制。

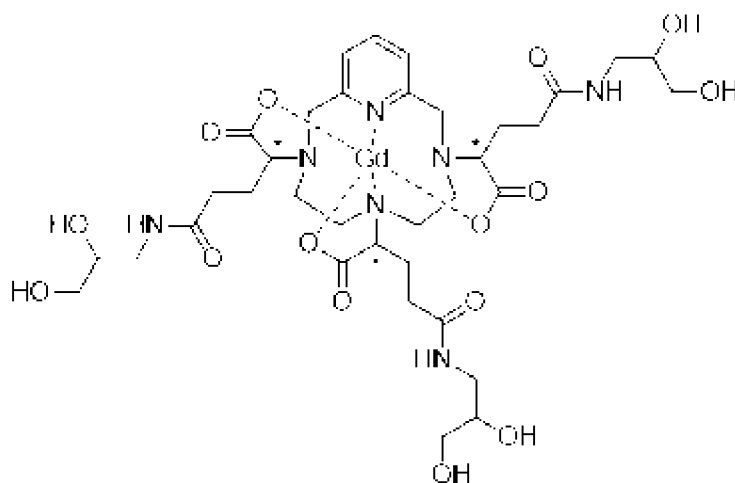
【0010】 在先前技術中描述了用於改善鐳系元素(值得注意的是釷)的螯合物的耐受性的其他方法。30多年前的US 5876695報告了，例如，除鐳系元素螯合物外還包含額外錯合劑的配製物，其旨在藉由錯合淋瀝的鐳系元素(Gd^{3+} 金屬離子)來防止鐳系元素的不希望的體內釋放。額外螯合劑可以其游離形式或以弱錯合物(典型地為鈣、鈉、鋅或鎂)的形式引入配製物中。儘管它可能與活性錯合物的組成配位基不同，但重要的是它與釋放的鐳系元素形成的錯合物不如活性錯合物穩定，從而防止了活性錯合物與額外螯合物之間的反式連接反應，這將值得注意地具有完全消耗所述額外配位基的作用，其然後不再捕獲淋瀝的鐳系元素。當其以游離形式添加，而不是以例如鈣錯合物形式添加時，這種藉由反式連接消耗額外螯合劑的風險更加明顯。

【0011】 因此，在上述兩種策略中，重要的是使活性錯合物盡可能穩定。

【0012】 然而，包含EP 1 931 673中所述的pyclene型結構的基於PCTA的螯合配位基的錯合物雖然具有良好的動力學穩定性，但其熱力學常數通常低於其他基於環烯的大環的錯合物的熱力學常數。

【0013】 對於具有以下表示的式 (II) 之錯合物值得注意地是這種情況：

[化合物2]



(II)

【0014】 具體地，如在WO 2014/174120中值得注意地描述的，對應於用於形成具有式 (II) 之錯合物的反應的熱力學平衡常數(也稱為穩定常數)為 $10^{14.9}$ (即 $\log(K_{\text{therm}}) = 14.9$)。出於比較目的，1,4,7,10-四氮雜環十二烷-N,N',N'',N'''-四乙酸(DOTA-Gd)的鈮錯合物的穩定常數為 $10^{25.6}$ (即 $\log(K_{\text{therm}}) = 25.6$)。

【0015】 然而，應當注意，具有式 (II) 之錯合物對應於幾種立體異構物，值得注意地由於相對於側連結枝到其上的大環的氮原子在該錯合物的側鏈上存在位於 α 位中的三個不對稱碳原子。這三個不對稱碳在上面表示的式 (II) 中標有星號(*)。

【0016】 因此，如EP 1 931 673中所述的具有式 (II) 之錯合物的合成導致立體異構物混合物的產生。

【0017】 具有式 (II) 之錯合物的側鏈的胺基丙二醇基團還包括不對稱碳。因此，具有式 (II) 之錯合物總共包含六個不對稱碳，並且因此以64種組態立體異構物的形式存在。然而，在本說明書的其餘部分中，為簡單起見，針對給定側鏈考慮的立體異構物的唯一來源將是對應於帶有羧酸酯基團的不對稱碳的來源，該不對稱碳在上式 (II) 中標有星號(*)。

【0018】 由於這三個不對稱碳中的每個均可以具有R或S絕對組態，因此具有式 (II) 之錯合物以八個立體異構物家族的形式存在，以下稱為II-RRR、II-SSS、II-RRS、II-SSR、II-RSS、II-SRR、II-RSR和II-SRS。更準確地，根據立體化學中通常的命名法，具有式 (II) 之錯合物以八個非鏡像異構物家族的形式存在。

【0019】 如前提及的，使用術語「家族」係合理的，因為該等家族中的每一種都整理了幾種立體異構物，值得注意地由於胺基丙二醇基團中不對稱碳的存在。

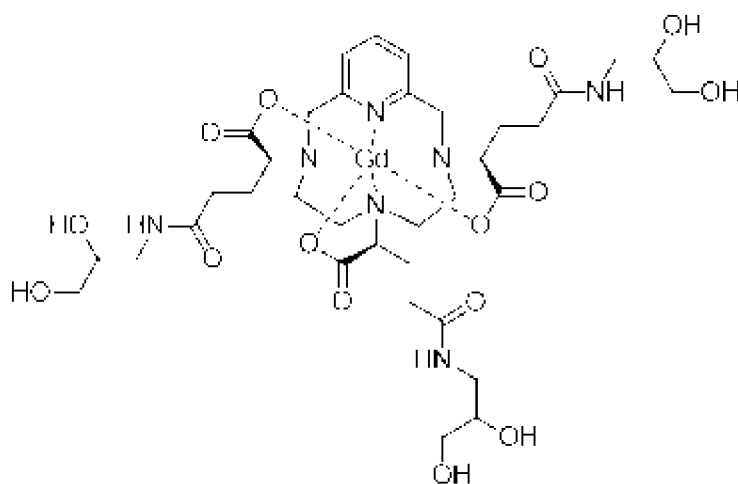
【0020】 然而，由於在本說明書的其餘部分中將不考慮與給定的胺基丙二醇基團的不對稱碳相關的立體異構物，因此將不加區別地使用術語異構物、立體異構物或非鏡像異構物II-RRR、II-SSS、II-RRS、II-SSR、II-RSS、II-SRR、II-RSR和II-SRS，而無需說明每個對應於一個立體異構物家族。

【0021】 發明人已經成功地藉由高效液相層析法(HPLC)和超高效液相層析法(UHPLC)分離和鑒定了根據先前技術的方法獲得的具有式 (II) 之錯合物的

四個未分辨的峰或異構物組，其對應於四個不同的藉由它們在層析圖上的保留時間表征的洗脫峰，在本說明書的其餘部分中將被稱為iso1、iso2、iso3和iso4。藉由進行EP 1 931 673中描述之方法，所得混合物中iso1、iso2、iso3和iso4組的各自含量如下：20%、20%、40%和20%。

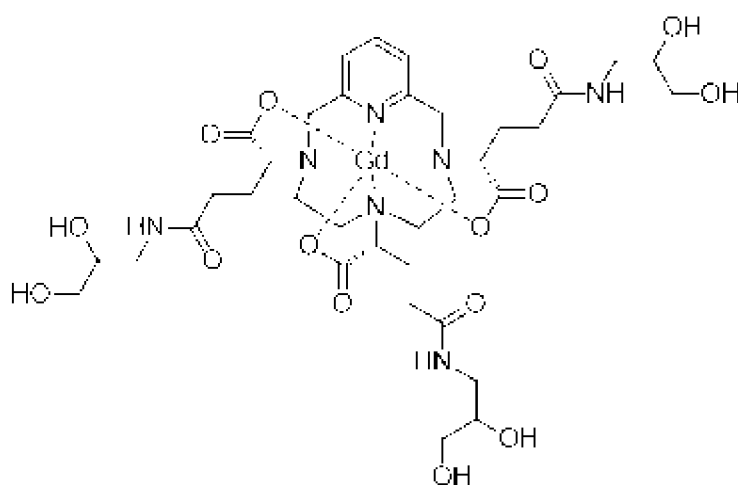
【0022】 然後，他們發現該等不同的異構物組具有不同的物理化學性質，並確定了包含具有以下表示的式 (II-RRR) 和 (II-SSS) 之異構物II-RRR和II-SSS的混合物、被稱為iso4的異構物組被證明係最有利的醫學成像造影劑。

[化合物3]



(II-SSS)

[化合物4]

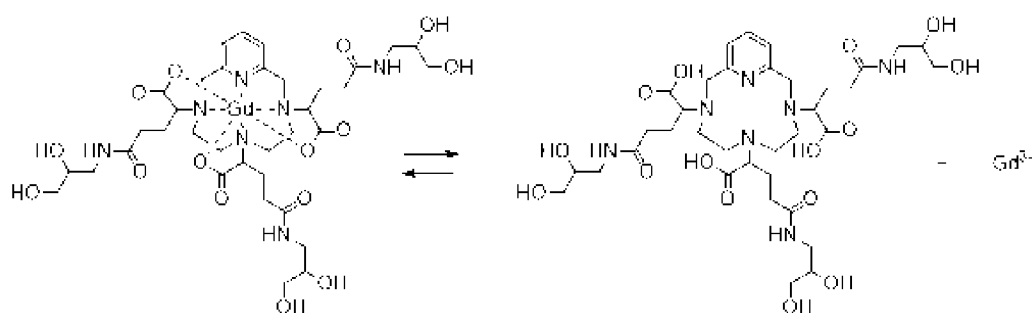


(II-RRR)

【0023】因此，令人驚訝地，iso4的特徵在於其熱力學穩定性顯著優於非鏡像異構物混合物的熱力學穩定性，該非鏡像異構物混合物呈藉由進行EP 1 931 673中描述的方法獲得具有式 (II) 之錯合物的形式。具體地，其平衡熱力學常數 $K_{\text{therm iso4}}$ 等於 $10^{18.7}$ (即 $\log(K_{\text{therm iso4}}) = 18.7$)，該值已經藉由進行Pierrard等人, *Contrast Media Mol. Imaging*[造影劑分子成像], 2008, 3, 243-252和Moreau等人, *Dalton Trans.*[道耳頓會刊], 2007, 1611-1620中的方法確定。

【0024】而且，iso4係由發明人分離的四組中具有最佳動力學慣性(也稱為動力學穩定性)的異構物組。具體地，發明人藉由研究四組異構物在37°C下在酸性水溶液(pH = 1.2)中的解錯合動力學來評估其動力學慣性。在下表1中列出了針對各組異構物確定的半衰期時間值($T_{1/2}$)，該半衰期時間對應於根據以下解錯合反應(方程式2)初始存在的錯合物量的50%解離的時間：

[化合物5]



(方程式2)

[表1]

異構物組	$T_{1/2}$ (pH 1.2 - 37°C)
Iso1	18小時
Iso2	6小時
Iso3	8天
Iso4	27天

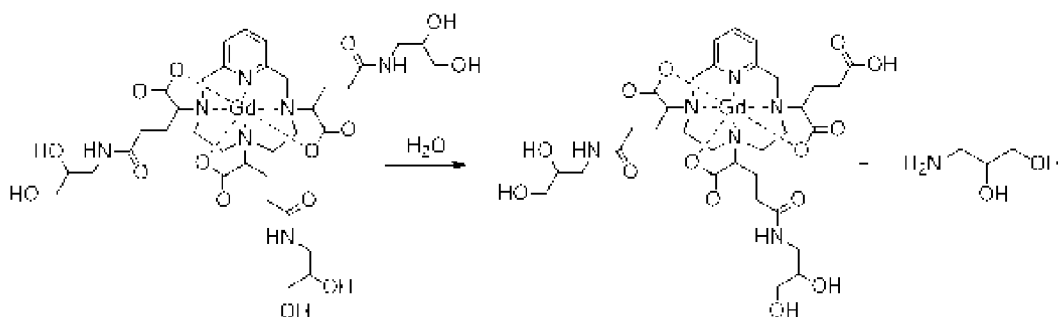
[表1]：異構物iso1至iso4的解錯合動力學

【0025】出於比較的目的，作為大環釷錯合物的釷布醇或釷特酸鹽在相同

條件下分別具有18小時和4天的動力學慣性，而線性釷錯合物(諸如釷雙胺或釷噴酸鹽)會瞬間解離。

【0026】此外，值得注意地iso4在化學上比iso3更穩定。其原因係，具有式(II)之錯合物的醯胺官能基易於水解。醯胺官能基(方程式3)的水解反應導致形成雙偶合雜質，其伴隨著3-胺基-1,2-丙二醇的釋放。發明人研究了具有式(II)之錯合物在pH為13的水溶液中的水解反應動力學，並觀察到iso4的醯胺官能基相對於iso3的醯胺官能基在水解方面更穩定。

[化合物6]



(方程式3)

【0027】關於各組異構物的弛豫率(即它們作為造影劑的效率)，所進行的測量表明，對於iso1、iso2和iso4組而言，其對比能力相對相當，而對於iso3，其效率降低(見表2)。

[表2]

異構物組	r1 20 MHz (mM ⁻¹ .s ⁻¹)	r1 60 MHz (mM ⁻¹ .s ⁻¹)
Iso1	12.6	12.5
Iso2	13.3	12.9
Iso3	8.0	8.1
Iso4	12.9	13.0

[表2]：異構物組iso1至iso4在37°C下的弛豫率

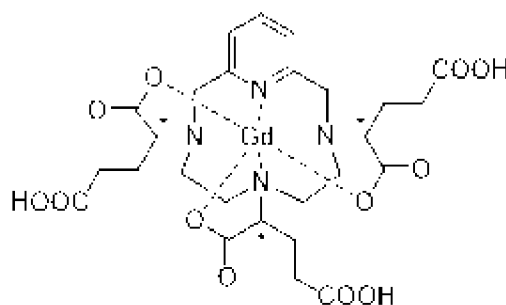
【0028】本發明人已經成功地開發了一種用於製備和純化具有式(II)之錯合物之新穎方法，其使得能夠優先地獲得具有特別有利的物理化學性質的所述

錯合物的非鏡像異構物II-RRR和II-SSS。根據本發明的方法包括藉由將最不穩定的立體異構物轉化為最穩定的立體異構物以富集異構物的步驟，令人驚訝的是，當在六酸中間體錯合物上而不是在最終錯合物上進行時，其使得在絕大多數情況下獲得具有式 (II) 之錯合物的最穩定的異構物成為可能。

【0029】 當與製備立體異構物的混合物，隨後根據常規技術嘗試分離非鏡像異構物，從而使用本領域熟知的任何分離技術分離目標異構物的替代方案相比時，實施一種使得在大多數情況下獲得目標非鏡像異構物成為可能的方法無疑係有利的。具體而言，除了在工業規模上更容易進行不涉及非鏡像異構物分離步驟的過程這一事實外，不進行分離首先可以節省大量時間，其次使得能夠藉由盡可能地限制最終將其丟棄的不需要的非鏡像異構物的產生來提高方法的總產率。此外，常規的分離技術通常涉及大量使用溶劑，這超出了財務成本，出於環境原因，這係不可取的。此外，考慮到專業接觸二氧化矽固有的健康風險，因此應特別避免使用二氧化矽層析法，國際癌症研究機構將其歸類為對人類致癌(第1組)。

【0030】 如前所述，由發明人開發的製備具有式 (II) 之錯合物之方法係基於具有以下表示的式 (I) 之中間體六酸釷錯合物的異構物富集的步驟：

[化合物7]



(I)

【0031】 具有式 (II) 之錯合物對應於幾種立體異構物，這係由於相對於側連結枝到其上的大環的氮原子在該錯合物的側鏈上存在位於 α 位中的三個不對

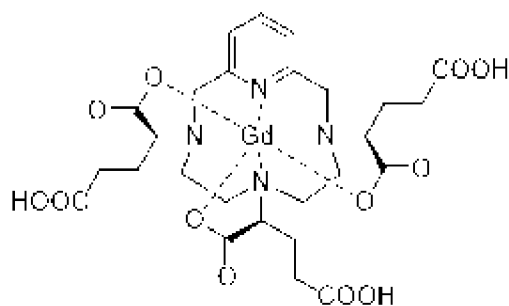
稱碳原子。這三個不對稱碳在上面表示的式 (I) 中標有星號(*)。

【0032】 由於帶有羧酸酯官能基的三個不對稱碳中的每個均可以具有R或S絕對組態，因此具有式 (I) 之錯合物以八種立體異構物的形式存在，以下稱為I-RRR、I-SSS、I-RRS、I-SSR、I-RSS、I-SRR、I-RSR和I-SRS。更準確地，根據立體化學中通常的命名法，具有式 (I) 之錯合物以四對作為相互非鏡像異構物的鏡像物(enantiomer)的形式存在。

【0033】 發明人已經成功地藉由高效液相層析法(HPLC)和超高效液相層析法(UHPLC)分離和鑒定了根據EP 1 931 673中所述的方法獲得的具有式 (I) 之錯合物的四個未分辨的峰或異構物組，其對應於四個不同的藉由它們在層析圖上的保留時間表征的洗脫峰，在本說明書的其餘部分中將被稱為isoA、isoB、isoC和isoD。

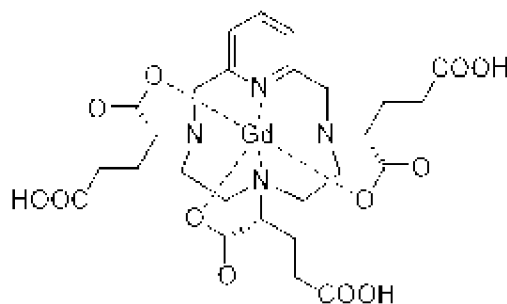
【0034】 IsoD從水中結晶。X射線衍射分析使發明人能夠確定這組異構物的晶體結構，並因此發現其包含具有式 (I) 之錯合物的具有以下表示的式 (I-RRR) 和 (I-SSS) 之非鏡像異構物I-RRR和I-SSS。

[化合物8]



(I-SSS)

[化合物9]



(I-RRR)

【0035】 應當注意，具有式 (I) 之錯合物的非鏡像異構物I-RRR和I-SSS係彼此的鏡像物。

【0036】 本發明方法的異構物富集步驟涉及在isoD中富集具有式 (I) 之中間體六酸釷錯合物。

【0037】 具有式 (II) 之錯合物的合成值得注意地涉及將具有式 (I) 之中間六酸錯合物的羧酸官能基轉化為醯胺官能基。此醯胺化反應不會改變具有式 (I) 之錯合物的三個不對稱碳原子的絕對組態。

【0038】 因此，當對先前獲得的isoD中富集的具有式 (I) 之六酸錯合物進行醯胺化反應時，能夠獲得iso4中富集的具有式 (II) 之錯合物。

【0039】 此外，當在用於製備具有上述式 (II) 之錯合物之方法之後進行時，由發明人開發的純化方法使得能夠獲得具有優化的異構物特徵的具有式 (II) 之錯合物，而且顯著改善了雜質分佈。

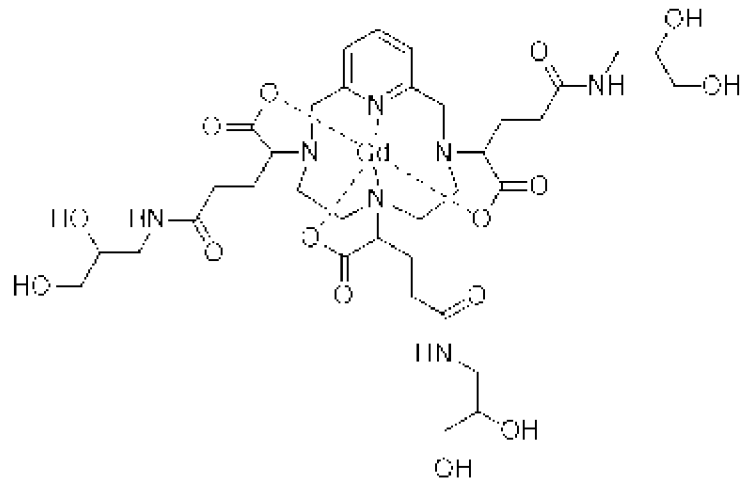
【0040】 因此，可以用游離的大環配位基(諸如游離DOTA)代替DOTA的鈣錯合物來配製這種具有改善的穩定性的非鏡像異構物富集和純化的錯合物，如WO 2014/174120中所推薦。從工業的角度來看，使用游離DOTA值得注意地具有優勢，從某種意義上說它使得可能消除如WO 2014/174120中所述的用於合成配製物的方法步驟，即添加CaCl₂。

【發明內容】

具有式(II)之錯合物

【0041】 因此，本發明首先關於一種具有式 (II) 之錯合物：

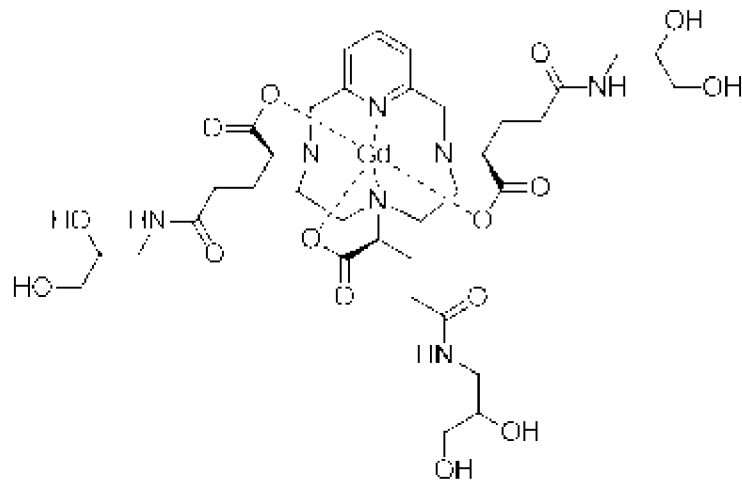
[化合物10]



(II)

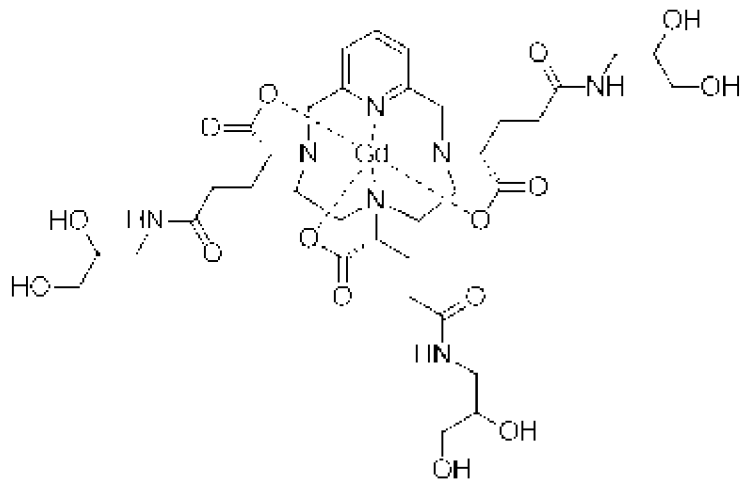
由至少80%的非鏡像異構物過量構成，其包含具有下式的異構物II-RRR和II-SSS的混合物：

[化合物11]



(II-SSS)

[化合物12]



(II-RRR)

【0042】 在本發明的上下文中，術語「非鏡像異構物過量」旨在代表關於具有式 (II) 之錯合物的以下事實，即所述錯合物主要以選自以下非鏡像異構物的異構物或異構物組的形式存在：II-RRR、II-SSS、II-RRS、II-SSR、II-RSS、II-SRR、II-RSR和II-SRS。所述非鏡像異構物過量表示為百分比，並對應於由相對於具有式 (II) 之錯合物總量的主要異構物或異構物組表示的量。應當理解，該百分比可以基於莫耳或基於質量，因為根據定義，異構物具有相同的莫耳質量。

【0043】 在一個具體實施方式中，根據本發明的具有式 (II) 之錯合物具有至少85%、值得注意地至少90%、具體地至少92%、較佳的是至少94%、有利地至少97%、更有利地至少99%的包含異構物II-RRR和II-SSS的混合物的非鏡像異構物過量。

【0044】 較佳的是，所述非鏡像異構物過量由至少70%、值得注意地至少80%、有利地至少90%、較佳的是至少95%的異構物II-RRR和II-SSS的混合物構成。

【0045】 有利地，所述非鏡像異構物過量由異構物II-RRR和II-SSS的混合物組成。

【0046】 經過延伸，術語「異構物II-RRR和II-SSS的混合物」還涵蓋了僅

存在一種異構物的情況，無論存在的是II-RRR還是II-SSS。然而，術語「異構物II-RRR和II-SSS的混合物」優先地代表異構物II-RRR和II-SSS中的每個以可變但非零的量存在的所有情況。

【實施方式】

【0047】 在一個較佳的實施方式中，異構物II-RRR和II-SSS以65/35與35/65之間、值得注意地60/40與40/60之間、具體地55/45與45/55之間的比率存在於所述混合物中。有利地，異構物II-RRR和II-SSS以50/50的比率存在於混合物中。

【0048】 更具體地，如前所定義的非鏡像異構物過量對應於UHPLC圖中的峰4(即，按洗脫順序排列異構物的第四個未分辨的峰，並對應於iso4)，其藉由保留時間為6.0與6.6分鐘之間，典型地為約6.3分鐘的保留時間來表徵，所述圖係使用下述UHPLC方法獲得的。

【0049】 出於本發明的目的，術語「UHPLC圖」係指對於給定的組成和給定的洗脫液流速，在固定相上化合物(在這種情況下為化合物的異構物)的混合物通過和分離後，檢測器測得的濃度隨時間變化的曲線。UHPLC圖由所分析化合物或化合物混合物的各種峰或未分辨的峰特徵構成。

UHPLC方法：

Waters Cortecs® UPLC T3 150 x 2.1 mm - 1.6 μm柱。

【0050】 這係一種具有球形顆粒的反相UPLC柱，該等顆粒由優先地非常堅硬的核心構成，核心由二氧化矽製成，並被三官能C18(十八烷基)接枝的多孔二氧化矽包圍，並且矽烷醇已用封端劑(端部封端)處理。它的特徵還在於150 mm的長度、2.1 mm的內徑、1.6 μm的粒徑、120 Å的孔隙率和4.7%的碳含量。

【0051】 優先地，所使用的固定相應與水性流動相相容。

- 分析條件：

[表3]

樣品	2.0 mg/mL的具有式 (II) 之錯合物的水溶液
柱溫	40°C
樣品溫度	室溫 (20-25°C)
流速	0.3 mL/min
進樣量	1 μ L
UV檢測	200 nm

- 流動相梯度(% v/v) :

[表4]

時間 (min)	乙腈 (100%)	H ₂ SO ₄ (0.0005% v/v的水溶液)
0	1	99
3	5	95
12	10	90

包含具有式 (II) 之錯合物的組成物

【0052】 其次，本發明關於一種組成物，其包含：

- 具有式 (II) 之錯合物，其由至少80%的非鏡像異構物過量構成，所述非鏡像異構物過量包含異構物II-RRR和II-SSS的混合物，以及
- 游離的大環配位基。

【0053】 在本說明書中，可以不加區別地使用術語「大環配位基」或「大環螯合物」。

【0054】 在本發明的上下文中，術語「大環」代表典型地包括至少九個原子的環，無論它們係碳原子還是雜原子，並且術語「大環配位基」或「大環螯合物」係多齒的，至少係雙齒的配位基。

【0055】 出於本發明的目的，術語「游離的大環配位基」係指游離形式的大環配位基，即，不與以下，特別是金屬(包括鏷系元素和鈷系元素)或鹼土金屬陽離子(諸如鈣或鎂)錯合。具體地，如US 5876695中所述，游離的大環配位基不

是呈與釷的錯合物形式，並且不以弱錯合物(典型地是鈣、鈉、鋅或鎂)的形式引入組成物中，然而，不排除組成物和因此相應錯合物中所述陽離子的痕量存在。

【0056】 如先前所討論的，具有游離大環配位基的具有式 (II) 之錯合物而不是EP 1 931 673中推薦的所述大環配位基的弱錯合物的配製物，係藉由改善根據本發明的非鏡像異構物富集的具有式 (II) 之錯合物的穩定性而使得成為可能。

【0057】 在一個較佳的實施方式中，存在於本發明的組成物中的具有式 (II) 之錯合物具有至少85%、值得注意地至少90%、具體地至少92%、更具體地至少94%、較佳的是至少97%、有利地至少99%的包含異構物II-RRR和II-SSS的混合物的非鏡像異構物過量。

【0058】 較佳的是，所述非鏡像異構物過量由至少70%、值得注意地至少80%、有利地至少90%、較佳的是至少95%的異構物II-RRR和II-SSS的混合物構成。

【0059】 有利地，所述非鏡像異構物過量由異構物II-RRR和II-SSS的混合物組成。

【0060】 經過延伸，術語「異構物II-RRR和II-SSS的混合物」還涵蓋了僅存在一種異構物的情況，無論存在的是II-RRR還是II-SSS。然而，術語「異構物II-RRR和II-SSS的混合物」優先地代表異構物II-RRR和II-SSS中的每個以可變但非零的量存在的所有情況。

【0061】 在一個較佳的實施方式中，異構物II-RRR和II-SSS以65/35與35/65之間、值得注意地60/40與40/60之間、具體地55/45與45/55之間的比率存在於所述混合物中。有利地，異構物II-RRR和II-SSS以50/50的比率存在於混合物中。

【0062】 在一個有利的實施方式中，根據本發明的組成物具有小於1 ppm(m/v)，優先地小於0.5 ppm(m/v)的游離釷濃度。

【0063】 在本說明書中，除非另有說明，否則不加區別地使用術語「Gd」、

「釷」和「 Gd^{3+} 」來代表 Gd^{3+} 離子。經過延伸，它也可能是游離釷的來源，諸如氯化釷($GdCl_3$)或氧化釷(Gd_2O_3)。

【0064】 在本發明中，術語「游離Gd」代表釷的非錯合形式，其較佳的是可用於錯合。典型地是溶解在水中的 Gd^{3+} 離子。經過延伸，它也可能是游離釷的來源，諸如氯化釷($GdCl_3$)或氧化釷(Gd_2O_3)。

【0065】 游離形式的釷典型地藉由比色測定，通常是二甲酚橙或偶氮胍(III)來測量。在沒有金屬離子(諸如釷)的情況下，該等指示劑具有特定的顏色：在酸性pH下，二甲酚橙為黃色，而偶氮胍為粉紅色。在釷存在的情況下，它們的顏色變為紫色。

【0066】 目測確定溶液顏色的變化使得能夠驗證溶液中釷的存在與否。

【0067】 此外，有可能藉由返滴定法定量測量溶液中的游離釷，例如使用EDTA作為「弱」釷螯合物。在這種測定中，添加有色指示劑，直至出現紫色。然後將EDTA(釷配位基)滴加到混合物中。由於EDTA係比有色指示劑更強的錯合劑，因此釷會改變配位基並使有色指示劑優先地與EDTA錯合。因此，有色指示劑逐漸恢復其非錯合形式。

【0068】 當添加的EDTA量等於游離Gd的初始量時，有色指示劑完全呈游離形式，溶液「變成」黃色。由於已知添加的EDTA的量，因此能夠知道待測溶液中游離Gd的初始量。

【0069】 該等方法係熟悉該項技術者熟知的，並且值得注意地在Barge等人(*Contrast Media and Molecular Imaging*[造影劑與分子成像] 1, 2006, 184-188)中所述。

【0070】 因此，該等比色法通常在pH為4與8之間的溶液中進行。其原因係在該等pH範圍之外，測量的準確性可能由於顏色變化的改變(或甚至抑制)而受到影響。

【0071】 因此，如果需要，將待測樣品的pH調節為4與8之間。值得注意的是，如果樣品的pH係酸性的，並且具體地小於4，則藉由添加鹼來有利地調節pH，然後在調節後的pH下對樣品進行游離Gd的測量。

【0072】 因此，根據本發明的組成物隨時間推移具有穩定性，即在至少3年，優先地至少4年或更優先地至少5年的時間內，其組成保持符合有關游離釷的濃度的規定(具體地其游離Gd濃度保持小於1 ppm(m/v))，值得注意地就游離順磁性金屬的含量而言。根據ICH指南，觀察在40°C下6個月的穩定性被認為係25°C下3年穩定性的良好指示。

【0073】 在一個具體實施方式中，根據本發明的組成物具有0.01與1.5 mol.L⁻¹之間、優先地0.2與0.7 mol.L⁻¹之間、更優先地0.3與0.6 mol.L⁻¹之間的上述具有式 (II) 之錯合物濃度。

【0074】 藉由熟悉該項技術者已知的方法測定具有式 (II) 之錯合物。值得注意地，可以藉由原子發射光譜法(也稱為ICP-AES或ICP原子發射光譜法)在礦化和測定組成物中存在的釷的總量之後進行測定。

【0075】 具有式 (II) 之錯合物的含量使該組成物具有最佳的對比能力，同時具有令人滿意的粘度。具體地，低於0.01 mol.L⁻¹的上述具有式 (II) 之錯合物，其作為對比產品的性能質量不能令人滿意，並且當濃度高於1.5 mol.L⁻¹時，該組成物的粘度變得太大而變得難以處理。

【0076】 在一個具體實施方式中，根據本發明的組成物包含相對於具有式 (II) 之錯合物的0.002與0.4 mol/mol%之間、值得注意地0.01與0.3 mol/mol%之間、較佳的是0.02與0.2 mol/mol%之間並且更優先地0.05與0.15 mol/mol%之間的游離的大環配位基。

【0077】 有利地，大環配位基選自下組，該組由以下各項構成：DOTA、NOTA、DO3A、BT-DO3A、HP-DO3A、PCTA、DOTA-GA及其衍生物。

【0078】較佳的是，它係DOTA(1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四乙酸)。

【0079】組成物中游離DOTA的濃度典型地藉由用銅進行返滴定來測量，例如使用硫酸銅作為銅離子源。

【0080】在熟悉該項技術者熟知的該方法中，優先地使用含有已知的硫酸銅初始濃度 Q_0 的溶液，該濃度大於溶液中游離配位基的量。將含有待確定的 Q_1 量的游離DOTA的待測溶液添加到該硫酸銅溶液中。DOTA係非常好的銅錯合劑：因此觀察到了DOTA-銅錯合物的形成。

【0081】然後有利地藉由電位差計進行溶液中保持游離的銅的返滴定。為此，例如將EDTA滴加到混合物中。EDTA使溶液中的游離銅錯合，但不會使DOTA-銅解錯合，因為DOTA係比EDTA更強的錯合劑。當添加的EDTA量 Q_2 等於溶液中游離銅的量時，觀察到溶液電位突然下降。

【0082】已知銅的初始量 Q_0 和添加的EDTA量 Q_2 ，將這兩個值相減 $Q_0 - Q_2$ 得到待測溶液中的游離DOTA量 Q_1 。

【0083】可替代地，可以使用HPLC方法，值得注意地HILIC LC-UV方法。

【0084】該等測量方法(具體地電位測量方法)係在pH有利地介於4與8之間的溶液中進行的。因此，如果需要，將待測樣品的pH調節為4與8之間。值得注意的是，如果樣品的pH係酸性的，並且具體地小於4，則藉由添加鹼(諸如葡氨酸)來有利地調節pH，然後在調節後的pH下對樣品進行游離DOTA的測量。

【0085】優先地，本發明中特別是以上所規定的比例係在組成物滅菌之前的比例。

【0086】有利地，組成物的pH在4.5與8.5之間、優先地在5與8之間、有利地在6與8之間、值得注意地在6.5與8之間。該等pH範圍值得注意地使得能夠限制某些雜質的出現並促進順磁性金屬離子M的錯合。

【0087】具體地，根據本發明的組成物可以被緩衝，即，其也可以包含選

自針對5至8的pH範圍建立的常見緩衝液的緩衝液，優先地乳酸鹽、酒石酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、琥珀酸鹽、抗壞血酸鹽、碳酸鹽、Tris(三(羥甲基)胺基甲烷)、HEPES(2-[4-(2-羥乙基)-1-哌咻]乙磺酸)和MES(2-咪啉乙磺酸)緩衝液及其混合物，並且優先地選自Tris、乳酸鹽、酒石酸鹽、碳酸鹽和MES緩衝液及其混合物的緩衝液。有利地，根據本發明的組成物包含Tris緩衝液。

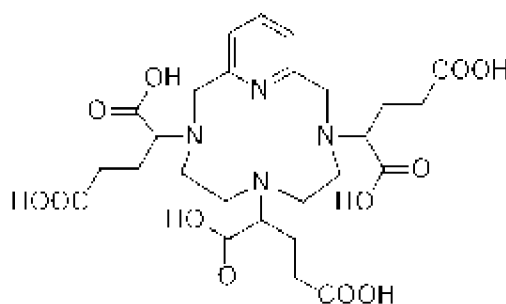
【0088】 作為本發明主題的組成物優先地是無菌的。

用於製備具有式 (II) 之錯合物的方法

本發明還關於一種用於製備具有式 (II) 之錯合物之方法，其包括以下連續步驟：

a) 將具有下式 (III) 之六酸：

[化合物13]



(III)

與釷錯合以獲得具有如前所定義的式 (I) 之六酸釷錯合物，

b) 藉由加熱pH為2與4之間的水溶液中的具有式 (I) 之六酸釷錯合物以進行異構化，以獲得由至少80%的非鏡像異構物過量構成的非鏡像異構物富集的錯合物，該非鏡像異構物過量包含所述具有式 (I) 之六酸釷錯合物的異構物I-RRR和I-SSS的混合物，並且

c) 從步驟b) 中獲得的非鏡像異構物富集的錯合物開始，藉由與3-胺基-1,2-丙二醇反應，形成具有式 (II) 之錯合物。

【0089】 在本說明書中，除非另有說明，否則不加區別地使用術語「Gd」、

「釷」和「 Gd^{3+} 」來代表 Gd^{3+} 離子。經過延伸，它也可能是游離釷的來源，諸如氯化釷($GdCl_3$)或氧化釷(Gd_2O_3)。

【0090】 在本發明中，術語「游離Gd」代表釷的非錯合形式，其較佳的是可用於錯合。典型地是溶解在水中的 Gd^{3+} 離子。經過延伸，它也可能是游離釷的來源，諸如氯化釷($GdCl_3$)或氧化釷。

▪ 步驟a)

【0091】 在該步驟的過程中，具有式 (III) 之六酸與釷之間發生錯合反應，這使得能夠獲得具有如前所定義的式 (I) 之六酸釷錯合物。

【0092】 根據一個具體實施方式，步驟a) 包括具有式 (III) 之六酸與水中的游離Gd的來源之間的反應。

【0093】 在一個較佳的實施方式中，游離Gd的來源係 $GdCl_3$ 或 Gd_2O_3 ，較佳的是 Gd_2O_3 。

【0094】 較佳的是，步驟a) 中使用的試劑，即釷(典型地為氧化釷)的來源、具有式 (III) 之六酸和水盡可能地純，值得注意地關於金屬雜質。

【0095】 因此，釷的來源將有利地是氧化釷，其純度較佳的是大於99.99%，甚至更較佳的是大於99.999%。

【0096】 在該方法中使用的水較佳的是包含小於50 ppm的鈣、更較佳的是小於20 ppm並且最較佳的是小於15 ppm的鈣。通常，該方法中使用的水係去離子水、注射用水(注射級水)或純淨水。

【0097】 有利地，在該步驟a) 中使用的試劑(具有式 (III) 之六酸和釷)的量對應於或接近於化學計量比例，如在該步驟中發生的錯合反應的平衡方程式所決定的。

【0098】 術語「接近化學計量比例」係指引入試劑的莫耳比例與化學計量比例之間的差小於15%、值得注意地小於10%、較佳的是小於8%。

【0099】 值得注意的是，相對於化學計量比例，釷的引入可能會稍微過量。然後，作為釷引入的材料量與作為具有式 (III) 之六酸引入的材料量的比率大於1，但典型地小於1.15、值得注意地小於1.10、有利地小於1.08。換句話說，相對於引入的具有式 (III) 之六酸的量(其本身對應於1當量)，引入的釷的量大於1當量 (eq.)，但典型地小於1.15 eq.、值得注意地小於1.10 eq.、有利地小於1.08 eq.。在其中游離釷的來源為 Gd_2O_3 的較佳的實施方式中，相對於引入的具有式 (III) 之六酸的量(1 eq.)，引入的 Gd_2O_3 的量典型地大於0.5 eq.，但小於0.575 eq.、值得注意地小於0.55 eq.、有利地小於0.54 eq.。

根據一個具體實施方式，步驟a) 包括以下連續步驟：

a1) 製備具有式 (III) 之六酸的水溶液，並且

a2) 向步驟a1) 獲得的水溶液中添加游離釷的來源。

【0100】 在該實施方式中，在步驟a1) 中製備的水溶液中具有式 (III) 之六酸的含量相對於水溶液的總重量典型地按重量計在10%與60%之間、值得注意地在15%與45%之間、較佳的是在20%與35%之間、有利地在25%與35%之間並且甚至更有利地在25%與30%之間。

【0101】 優先地，步驟a) 和b) 係根據一鍋法實施方式進行的，即在相同的反應器中進行，而沒有分離或純化的中間步驟。

【0102】 因此，在該較佳的實施方式中，將步驟a) 中形成的具有式 (I) 之六酸釷錯合物不經分離或純化而直接進行異構化步驟b)，並且在與步驟a) 所用的反應器相同的反應器中進行。

▪ 步驟b)

【0103】 藉由步驟 a) 中具有式 (III) 之六酸與釷之間的錯合反應形成的具有式 (I) 之六酸釷錯合物首先以非鏡像異構物的混合物形式獲得。

【0104】 步驟b) 涉及富集異構物I-RRR和I-SSS中的非鏡像異構物的混合

物，以獲得非鏡像異構物富集的具有式 (I) 之六酸釷錯合物，其由至少85%、值得注意地至少90%、具體地至少95%、較佳的是至少97%、有利地至少98%、更有利地至少99%的包含異構物I-RRR和I-SSS的混合物的非鏡像異構物過量構成。

【0105】 在本發明的上下文中，術語「非鏡像異構物過量」旨在代表關於具有式 (I) 之六酸釷錯合物的以下事實，即所述錯合物主要以選自以下的非鏡像異構物的異構物或異構物組的形式存在：I-RRR、I-SSS、I-RRS、I-SSR、I-RSS、I-SRR、I-RSR和I-SRS。所述非鏡像異構物過量表示為百分比，並對應於由相對於具有式 (I) 之六酸釷錯合物總量的由主要異構物或異構物組表示的量。應當理解，該百分比可以基於莫耳或基於質量，因為根據定義，異構物具有相同的莫耳質量。

【0106】 較佳的是，所述非鏡像異構物過量由至少70%、值得注意地至少80%、有利地至少90%、較佳的是至少95%的異構物I-RRR和I-SSS的混合物構成。

【0107】 有利地，所述非鏡像異構物過量由異構物I-RRR和I-SSS的混合物組成。

【0108】 實際上，發明人發現，在步驟a) 結束時獲得的具有式 (I) 之六酸釷錯合物的溶液的諸如pH和溫度等的因素對存在於非鏡像異構物的混合物中的具有式 (I) 之錯合物的各種異構物的比率具有影響。隨著時間推移，混合物趨於富集一組異構物，其包含令人驚訝地在熱力學上最穩定但在化學上也最穩定的異構物，在這種情況下為異構物I-RRR和I-SSS。

【0109】 經過延伸，術語「異構物I-RRR和I-SSS的混合物」還涵蓋了僅存在在一種異構物的情況，無論存在的是I-RRR還是I-SSS。

【0110】 然而，在一個較佳的實施方式中，異構物I-RRR和I-SSS以65/35與35/65之間、值得注意地60/40與40/60之間、具體地55/45與45/55之間的比率存在於所述混合物中。有利地，異構物I-RRR/I-SSS的混合物係外消旋(50/50)混合物。

【0111】水溶液中具有式 (I) 之六酸釷錯合物的異構化的步驟b) 典型地在2與4之間、值得注意地2與3之間、有利地在2.2與2.8之間的pH下進行。

【0112】優先地用酸，較佳的是無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸或磷酸，例如用鹽酸調節pH。

【0113】完全令人驚訝的是，在這種pH條件下，發生了混合物，具體地異構物的富集，在這種情況下是異構物I-RRR和I-SSS，因為本領域已知釷螯合物的特徵在於酸性介質中的低動力學慣性。具體地，介質中H⁺離子的濃度越高，質子轉移到配位基的一個供體原子之一上的可能性就越大，從而導致錯合物解離。因此，熟悉該項技術者將期望將具有式 (I) 之六酸釷錯合物置於pH為2與4之間的水溶液中導致所述錯合物解離，而不是異構化為I-RRR和I-SSS。

【0114】應當注意，EP 1 931 673針對具有式 (III) 之六酸的錯合推薦的pH範圍，即5.0-6.5，不能獲得富集其異構物I-RRR和I-SSS的具有式 (I) 之錯合物。

【0115】步驟b) 典型地在80°C與130°C之間、值得注意地在90°C與125°C之間、較佳的是在98°C與122°C之間、有利地在100°C與120°C之間的溫度下進行，典型地進行10小時與72小時、值得注意地10小時與60小時、有利地12小時與48小時之間的時間。

【0116】與所有預期相反，與上述pH條件結合使用的此類溫度條件應有利於釷螯合物的不穩定性，不會導致其解錯合或形成任何其他雜質，而是使其異構化為I-RRR和I-SSS。

【0117】在一個具體實施方式中，步驟b) 之水溶液包含乙酸。步驟b) 然後有利地在100°C與120°C之間、值得注意地在110°C與118°C之間的溫度下進行，典型地進行12小時與48小時之間、值得注意地20小時與30小時之間、具體地24小時與26小時之間的時間。

【0118】較佳的是在加熱步驟a) 中獲得的具有式 (I) 之六酸釷錯合物的溶

液之前加入一定量的乙酸，使得乙酸的含量相對於步驟a) 中使用的具有式 (III) 之六酸的質量按質量計在25%與75%之間、值得注意地在40%與50%之間。

【0119】 當將水溶液加熱到有利地在100°C與120°C之間，典型地在110°C與118°C之間的溫度時，隨著水的蒸發逐漸添加乙酸，以保持恒定體積的溶液。

【0120】 根據一個較佳的實施方式，在步驟b) 結束時，藉由結晶，較佳的是藉由晶種進行的結晶來分離非鏡像異構物富集的錯合物。

在該實施方式中，步驟b) 包括以下連續步驟：

b1) 藉由加熱pH為2與4之間的水溶液中的具有式 (I) 之六酸釷錯合物以進行異構化，以獲得由至少80%的非鏡像異構物過量構成的非鏡像異構物富集的錯合物，該非鏡像異構物過量包含所述具有式 (I) 之六酸釷錯合物的異構物I-RRR和I-SSS的混合物，並且

b2) 藉由結晶分離所述非鏡像異構物富集的錯合物，較佳的是藉由晶種進行的結晶分離。

【0121】 結晶步驟b2) 首先涉及除去水溶液中存在的任何雜質，該等雜質可能是由先前的步驟導致的，從而以晶體的形式獲得了較高純度的脫色產物，其次涉及繼續進行具有式 (I) 之六酸釷錯合物的非鏡像異構物富集，以獲得包含所述錯合物的異構物I-RRR和I-SSS的混合物的非鏡像異構物過量，其比在步驟b1) 結束時獲得的高。具體地，具有式 (I) 之六酸錯合物的異構物I-RRR和I-SSS從水中結晶。另一方面，未富集所述異構物的具有式 (I) 之六酸釷錯合物不會結晶。

【0122】 其中在步驟b)(並且與所有預期相反，根據進行其的條件)的過程中錯合物趨於富集的異構物I-RRR和I-SSS係從水中結晶的錯合物的唯一異構物這一事實係完全出乎意料的結果。因此，異構化和結晶協同作用有助於異構物I-RRR和I-SSS的富集，並因此有助於根據本發明的方法的總效率。

【0123】 此外，應當注意，具有式 (I) 之六酸釷錯合物的目標異構物從水中

的結晶使得能夠避免如EP 1 931 673的實施方式7中所述的溶劑添加，其涉及從乙醇中沈澱出所述錯合物的三鈉鹽的步驟。

【0124】 步驟b2) 有利地在10°C與70°C之間、值得注意地在30°C與65°C之間、具體地在35°C與60°C之間的溫度下進行。

【0125】 根據一種變型，在降低水溶液的溫度，這樣使得其在上述範圍內之後，藉由晶種誘導結晶過程。「藉由晶種進行結晶」，也稱為「藉由引晶進行結晶」，包括將已知量的晶體(被稱為「種子」或「引物」)引入其中進行結晶的反應器(也稱為結晶容器)中。這使得能夠減少結晶時間。藉由晶種進行結晶係熟悉該項技術者熟知的。在根據本發明的方法中，使用引物，在當前情況下為添加到預先降低了溫度的非鏡像異構物富集的錯合物的水溶液中的非鏡像異構物富集的具有式 (I) 之六酸釷錯合物的晶體，進行結晶使得能夠獲得成核作用，從而引發結晶。藉由晶種進行結晶的持續時間有利地在2小時與20小時之間，並且較佳的是在6小時與18小時之間；典型地是16個小時。

【0126】 然後典型地借助於熟悉該項技術者熟知的任何技術，藉由過濾和乾燥來分離具有式 (I) 之非鏡像異構物富集的六酸釷錯合物的晶體。

【0127】 有利地，在步驟b2) 結束時分離的具有式 (I) 之非鏡像異構物富集的六酸釷錯合物的純度大於95%、值得注意地大於98%、有利地大於99%，所述純度表示為具有式 (I) 之錯合物相對於步驟b2) 結束時獲得的總質量的質量百分比。

【0128】 在一個具體實施方式中，將藉由結晶分離的來自步驟b) 之非鏡像異構物富集的錯合物再次藉由重結晶純化，以獲得非鏡像異構物富集和純化的錯合物。

【0129】 在該實施方式中，除了先前所述的連續步驟b1) 和b2) 之外，步驟b) 還包括藉由重結晶分離的具有式 (I) 之非鏡像異構物富集的六酸釷錯合物進

行純化的步驟**b3)**。

【0130】 重結晶步驟**b3)** 與結晶步驟**b2)** 一樣，首先涉及獲得更高純度的產物，其次涉及繼續進行具有式 **(I)** 之六酸釵錯合物的非鏡像異構物富集，以獲得包含所述錯合物的異構物**I-RRR**和**I-SSS**的混合物的非鏡像異構物過量，其比在步驟**b2)** 結束時獲得的高。

步驟**b3)** 典型地包括以下連續的子步驟：

- 將步驟**b2)** 中分離的具有式 **(I)** 之非鏡像異構物富集的六酸釵錯合物懸浮在水溶液中，較佳的是在水中，
- 藉由加熱至有利地在80°C與120°C之間的溫度，例如至100°C的溫度，來溶解所述錯合物，
- 重結晶，較佳的是藉由晶種進行重結晶，有利地在10°C與90°C之間、值得注意地在20°C與87°C之間、具體地在55°C與85°C之間的溫度下進行，典型地持續2小時與20小時之間、值得注意地在6小時與18小時之間的時間，並且
- 分離非鏡像異構物富集和純化的具有式 **(I)** 之六酸釵錯合物的晶體，例如藉由過濾和乾燥。

【0131】 在步驟**b3)** 結束時分離的具有式 **(I)** 之純化的非鏡像異構物富集的六酸釵錯合物的純度典型地大於98%、值得注意地大於99%、有利地大於99.5%，所述純度表示為具有式 **(I)** 之錯合物相對於步驟**b2)** 結束時獲得的總質量的質量百分比。

【0132】 在另一個實施方式中，藉由除非鏡像異構物**I-RRR**和**I-SSS**以外的具有式 **(I)** 之錯合物的非鏡像異構物的選擇性解錯合，即藉由非鏡像異構物**I-RSS**、**I-SRR**、**I-RSR**、**I-SRS**、**I-RRS**和**I-SSR**的選擇性解錯合，進一步富集來自步驟**b)** 之非鏡像異構物富集的錯合物。

【0133】 在該實施方式中，除了先前所述的連續步驟**b1)** 和**b2)** 之外，步驟

b) 還包括除非鏡像異構物I-RRR和I-SSS以外的具有式 (I) 之錯合物的非鏡像異構物的選擇性解錯合的步驟b4)。在該變型中，步驟b) 還可以包括先前所述的步驟b3)，所述步驟b3) 在步驟b2) 與b4) 之間或在b4) 之後進行。

【0134】 選擇性解錯合步驟b4) 涉及繼續進行具有式 (I) 之六酸釷錯合物的非鏡像異構物富集，從而獲得非鏡像異構物過量，其包含所述錯合物的異構物I-RRR和I-SSS的混合物，當所述步驟在步驟b4) 之前進行時，該非鏡像異構物過量高於在步驟b2) 結束時或在步驟b3) 結束時獲得的非鏡像異構物過量。

步驟b4) 典型地包括以下連續的子步驟：

- 將步驟b2) 或步驟b3) 中分離的具有式 (I) 之非鏡像異構物富集的六酸釷錯合物懸浮在水中，
- 添加鹼，例如氫氧化鈉，
- 加熱至有利地在30°C與60°C之間、值得注意地在35°C與55°C之間的溫度，例如40°C，典型地持續2小時與20小時之間、值得注意地10小時與18小時之間的時間，
- 冷卻至有利地在10°C與30°C之間的溫度，例如至30°C，並且
- 分離非鏡像異構物富集和純化的具有式 (I) 之六酸釷錯合物，例如藉由過濾和乾燥。

【0135】 異構物I-RRR和I-SSS在鹼性介質中最穩定的事實使得步驟b4) 成為可能。此類鹼性條件促進了氫氧化釷的形成，因此促進了最不穩定的異構物的解錯合。因此，應當注意，令人驚訝的是，異構物I-RRR和I-SSS在允許進行異構化步驟b1) 之酸性介質和在允許進行選擇性解錯合步驟b4) 之鹼性介質中都更穩定。

【0136】 在一個較佳的實施方式中，根據上述任一變型在步驟b) 結束時獲得的非鏡像異構物富集的錯合物具有至少85%、值得注意地至少90%、具體地至

少95%、較佳的是至少97%、有利地至少98%、更有利地至少99%的包含異構物 I-RRR和I-SSS的混合物的非鏡像異構物過量。

【0137】較佳的是，所述非鏡像異構物過量由至少70%、值得注意地至少80%、有利地至少90%、較佳的是至少95%的異構物I-RRR和I-SSS的混合物構成。

【0138】有利地，所述非鏡像異構物過量由異構物I-RRR和I-SSS的混合物組成。

【0139】經過延伸，術語「異構物I-RRR和I-SSS的混合物」還涵蓋了僅存在一種異構物的情況，無論存在的是I-RRR還是I-SSS。然而，術語「異構物I-RRR和I-SSS的混合物」優先地代表異構物I-RRR和I-SSS中的每個以可變但非零的量存在的所有情況。

【0140】在一個較佳的實施方式中，異構物I-RRR和I-SSS以65/35與35/65之間、值得注意地60/40與40/60之間、具體地55/45與45/55之間的比率存在於所述混合物中。有利地，異構物I-RRR/I-SSS的混合物係外消旋(50/50)混合物。

▪ 步驟c)

【0141】步驟c) 涉及從其先質，即在步驟b) 中獲得的非鏡像異構物富集的具有式 (I) 之六酸釷錯合物形成具有式 (II) 之錯合物。

【0142】在該步驟中，相對於在其上接枝有側鏈的大環的氮原子，位於錯合物側鏈上 γ 位置的碳原子攜帶的具有式 (I) 之六酸錯合物的三個羧酸官能基，藉由與外消旋或鏡像物純形式、較佳的是外消旋形式的3-胺基-1,2-丙二醇的醯胺化反應，轉化為醯胺官能基。

【0143】該醯胺化反應不會改變相對於接枝有側鏈的大環的氮原子位於所述側鏈上 α 位的三個不對稱碳原子的絕對組態。因此，步驟c) 使得能夠獲得具有非鏡像異構物過量的具有式 (II) 之錯合物，該非鏡像異構物過量包含異構物 II-RRR和II-SSS的混合物，其與包含異構物I-RRR和I-SSS的混合物的非鏡像異構

物過量相同，用至少80%的該包含異構物I-RRR和I-SSS的混合物的非鏡像異構物過量獲得在步驟b) 結束時獲得的具有式 (I) 之非鏡像異構物富集的六酸釷錯合物。

【0144】 在一個較佳的實施方式中，在步驟c) 結束時獲得的具有式 (II) 之錯合物具有至少85%、值得注意地至少90%、具體地至少92%、較佳的是至少94%、有利地至少97%、更有利地至少99%的包含異構物II-RRR和II-SSS的混合物的非鏡像異構物過量。

【0145】 較佳的是，所述非鏡像異構物過量由至少70%、值得注意地至少80%、有利地至少90%、較佳的是至少95%的異構物II-RRR和II-SSS的混合物構成。

【0146】 有利地，所述非鏡像異構物過量由異構物II-RRR和II-SSS的混合物組成。

【0147】 經過延伸，術語「異構物II-RRR和II-SSS的混合物」還涵蓋了僅存在一種異構物的情況，無論存在的是II-RRR還是II-SSS。然而，術語「異構物II-RRR和II-SSS的混合物」優先地代表異構物II-RRR和II-SSS中的每個以可變但非零的量存在的所有情況。

【0148】 在一個較佳的實施方式中，異構物II-RRR和II-SSS以65/35與35/65之間、值得注意地60/40與40/60之間、具體地55/45與45/55之間的比率存在於所述混合物中。有利地，異構物II-RRR和II-SSS以50/50的比率存在於混合物中。

【0149】 醯胺化反應可以根據熟悉該項技術者熟知的任何方法進行，值得注意地在存在用於活化羧酸官能基的試劑和/或藉由酸催化的情況下。

【0150】 可以值得注意地根據EP 1 931 673中描述的方法來進行，值得注意地在所述專利的第[0027]段中。

【0151】 在一個具體實施方式中，步驟c) 包括活化相對於在其上接枝有側

鏈的大環的氮原子，位於具有式 (I) 之六酸錯合物的所述側鏈上 γ 位置的碳原子攜帶的羧酸(-COOH)官能基，其呈衍生官能基的形式，包括羰基(C=O)基團，使得該羰基基團的碳原子比羧酸官能基的羰基基團的碳原子更具親電性。因此，根據該具體實施方式，所述羧酸官能基值得注意地可以酯、醯氯或酸酐官能基的形式、或者以可以產生醯胺鍵的任何活化形式被活化。可以產生醯胺鍵的活化形式係熟悉該項技術者熟知的，並且可以例如藉由肽化學中已知的用於形成肽鍵的一組方法獲得。此類方法的實例在出版物*Synthesis of peptides and peptidomimetics* [肽和擬肽的合成] 第E22a卷, 第425-588頁, Houben-Weyl等人, Goodman編輯, Thieme-Stuttgart-紐約 (2004)中給出，並且在該等實例中可以值得注意地提及藉由疊氮化物(醯基疊氮化物)活化羧酸之方法，例如藉由試劑(諸如二苯基磷醯基疊氮化物(通常縮寫為DPPA))的作用、單獨或在催化劑(例如N-羥基琥珀醯亞胺及其衍生物)存在下使用碳二亞胺、使用羰基二咪唑(1,1'-羰基二咪唑，CDI)、使用磷鹽(諸如苯并三唑-1-基氧基三(二甲基胺基)磷六氟磷酸鹽(通常縮寫為BOP))、或其他脲鎊，諸如2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎊六氟磷酸鹽(通常縮寫為HBTU)。

【0152】較佳的是，步驟c) 包括以酯、醯氯或酸酐官能基的形式活化上述羧酸(-COOH)官能基。

【0153】該實施方式比EP 1 931 673中所述的使用偶合劑(諸如EDCI/HOBT)藉由活化羧酸官能基以進行肽偶合更較佳的。具體地，這種偶合導致形成一當量的1-乙基-3-[3-(二甲基胺基)丙基]脲，必須將其除去，值得注意地藉由矽膠層析法或藉由添加溶劑進行液/液萃取來除去。如先前所討論的，獨立於由這樣的附加步驟導致的方法的複雜性增加，不期望使用此類純化方法。此外，HOBT的使用本身係有問題的，因為它係易爆產品。

【0154】出於本發明的目的，術語「酯官能基」旨在代表-C(O)O-基團。它具體地可以是基團-C(O)O-R₁，其中R₁對應於(C₁-C₆)烷基基團。

【0155】出於本發明的目的，術語「(C₁-C₆)烷基基團」係指含有1至6個，

較佳的是1至4個碳原子的直鏈或支鏈的飽和烴基鏈。可以提及的實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、戊基和己基基團。

【0156】 出於本發明的目的，術語「醯氯官能基(acyl chloride function)」，也稱為「醯氯官能基(acid chloride function)」旨在代表-CO-Cl基團。

【0157】 出於本發明的目的，術語「酸酐官能基」旨在代表-CO-O-CO-基團。它具體地可以是基團-CO-O-CO-R₂，其中R₂對應於(C₁-C₆)烷基基團。

【0158】 用於將羧酸官能基轉化成酯、醯氯或酸酐官能基的反應係熟悉該項技術者熟知的，他們將能夠根據他熟悉的任何常規方法來進行反應。

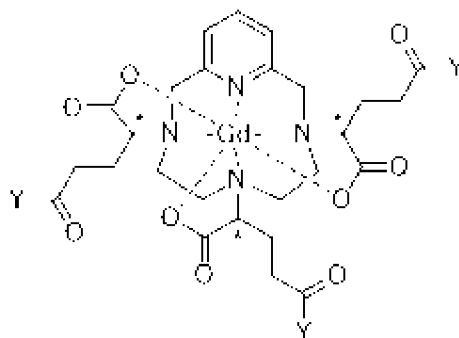
【0159】 然後，藉由以酯、醯氯或酸酐官能基，值得注意地酯或酸酐、較佳的是酯形式的活化的羧酸官能基，藉由與外消旋或鏡像物純形式、較佳的是外消旋形式的3-胺基-1,2-丙二醇反應進行的胺解獲得具有式 (II) 之錯合物。

【0160】 優先地，根據一鍋法實施方式進行活化羧酸官能基和胺解的步驟，該一鍋法實施方式即在同一反應器中，沒有分離或純化的中間體的中間步驟，該中間體包括以酯、醯氯或酸酐官能基，值得注意地酯或酸酐，較佳的是酯的形式活化的羧酸官能基。

根據一個具體實施方式，步驟c) 包括以下連續步驟：

c1) 形成具有式 (VII) 之活化錯合物，

[化合物14]



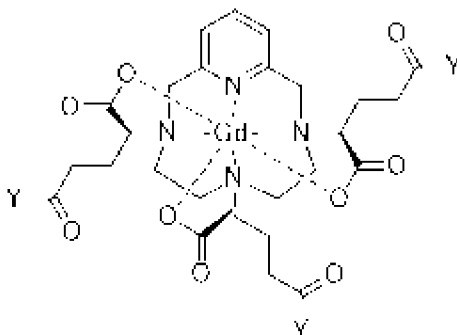
(VII)

其中Y表示氫原子、 $-OR_1$ 或 $-O-C(O)-R_2$ 基團；較佳的是，Y表示 $-OR_1$ 或 $-O-C(O)-R_2$ 基團，其中 R_1 和 R_2 彼此獨立地對應於 (C_1-C_6) 烷基基團，以及

c2) 具有式 (VII) 之活化錯合物與3-胺基-1,2-丙二醇進行的胺解。

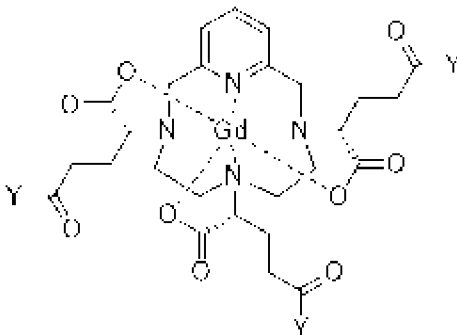
【0161】對於熟悉該項技術者而言非常明顯的是，形成具有式 (VII) 之活化錯合物的反應不會改變相對於接枝有側鏈的大環的氮原子位於所述側鏈上 α 位的三個不對稱碳原子的絕對組態。因此，步驟c1) 使得能夠獲得具有非鏡像異構物過量的具有式 (VII) 之活化的錯合物，該非鏡像異構物過量包含具有以下表示的式(VII-RRR)和(VII-SSS)的異構物VII-RRR和VII-SSS的混合物，其與包含異構物I-RRR和I-SSS的混合物的非鏡像異構物過量相同，在步驟b) 結束時獲得的具有式 (I) 之非鏡像異構物富集的六酸釷錯合物具有至少80%的該包含異構物I-RRR和I-SSS的混合物的非鏡像異構物過量。

[化合物15]



(VII-SSS) ,

[化合物16]



(VII-RRR) 。

【0162】 在Y表示氯原子的情況下，步驟c1) 典型地藉由步驟b) 中獲得的具有式 (I) 之非鏡像異構物富集的六酸釷錯合物與亞硫醯氯(SOCl_2)之間的反應來進行。

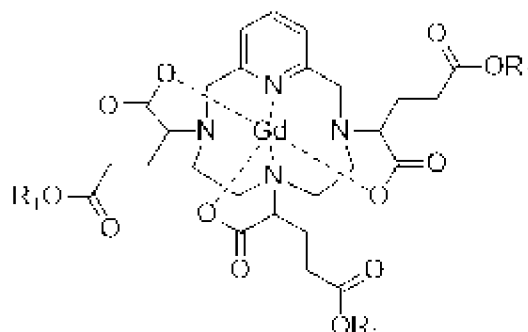
【0163】 在Y表示-O-C(O)- CH_3 基團的情況下，步驟c1) 典型地藉由步驟b) 中獲得的具有式 (I) 之非鏡像異構物富集的六酸釷錯合物與乙醯氯之間的反應來進行。

【0164】 在有利的實施方式中，步驟c) 包括以酯官能基的形式活化上述羧酸(-COOH)官能基。

根據該實施方式，步驟c) 可以更具體地包括以下連續步驟：

c1) 形成具有式 (VIII) 之三酯，

[化合物17]



(VIII)

其中 R_1 表示(C_1 - C_6)烷基基團，以及

c2) 具有式 (VIII) 之三酯與3-胺基-1,2-丙二醇進行的胺解。

【0165】 步驟c1) 典型地在酸(諸如鹽酸)的存在下，在充當溶劑和試劑兩者的具有式 R_1OH 的醇中進行。

【0166】 步驟c2) 還典型地在酸(諸如鹽酸)的存在下，在具有式 R_1OH 的醇中進行。

【0167】 在第一階段，將具有式 (I) 之六酸釷錯合物和醇 R_1OH 放入反應器

中。然後將反應介質冷卻至低於 10°C 、值得注意地低於 5°C 、典型地至 0°C 的溫度，然後逐漸加入醇 R_1OH 的酸性溶液，典型地為鹽酸在 R_1OH 中的溶液。將反應介質在室溫下(即在 20°C 與 25°C 之間的溫度)保持攪拌典型地大於5小時，較佳的是在10小時與20小時之間的時間。在步驟c2) 之前，將反應介質冷卻至低於 10°C ，值得注意地在 0°C 與 5°C 之間的溫度。

【0168】 因此，根據一鍋法實施方式，可以容易地進行步驟c1) 和c2)。有利地，在步驟c1) 與c2) 之間不分離具有式 (VII) 之三酯。

【0169】 然而，為了促進胺解反應，在步驟c2) 中，較佳的是藉由真空蒸餾除去具有式 R_1OH 的醇。

【0170】 出於本發明的目的，術語「真空蒸餾」係指在10與500毫巴之間、值得注意地在10與350毫巴之間、較佳的是在10與150毫巴之間、特別是在50與100毫巴之間的壓力下進行的混合物的蒸餾。

【0171】 類似地，為了促進胺解反應，在步驟c2) 中，大量引入3-胺基-1,2-丙二醇。典型地，相對於步驟c) 中最初引入的具有式 (I) 之非鏡像異構物富集的六酸釷錯合物的材料量(其本身對應於1當量)，引入的3-胺基-1,2-丙二醇的材料量大於4 eq.、值得注意地大於7 eq.、有利地大於10 eq.。

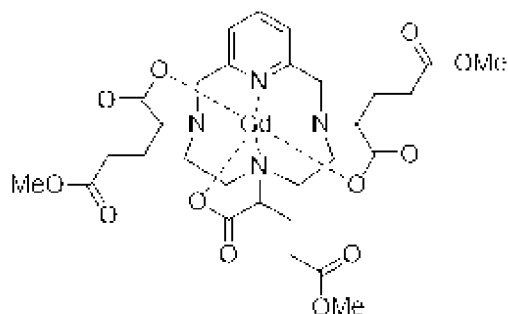
【0172】 令人驚訝地，儘管步驟c1) 和c2) 中典型地採用的酸性條件會增加釷錯合物的動力學不穩定性，但未觀察到具有式 (VIII) 之三酯的解錯合或異構化。獲得具有非常良好的轉化度的所需三醯胺，並且相對於大環的氮原子，位於側鏈上 α 位的三個不對稱碳原子的絕對組態得以保留。

【0173】 此外，應當注意，通常在文獻中很少描述藉由酯與胺之間直接反應進行的醯胺化反應(關於該主題參見，K.C. Nadimpally 等人, *Tetrahedron Letters*[四面體通訊], 2011, 52, 2579-2582)。

在一個較佳的實施方式中，步驟c) 包括以下連續步驟：

c1) 形成具有式 (IV) 之甲基三酯，

[化合物18]



(IV)

值得注意的是在酸(諸如鹽酸)存在下，在甲醇中進行反應，以及

c2) 具有式 (IV) 之甲基三酯與3-胺基-1,2-丙二醇的胺解，值得注意的是在酸(諸如鹽酸)的存在下，在甲醇中進行胺解。

【0174】 有利地，在步驟c1) 與c2) 之間不分離具有式 (IV) 之甲基三酯。

【0175】 在一個較佳的實施方式中，在步驟c2) 中，藉由真空蒸餾除去甲醇，直至達到典型地高於55°C，值得注意地在60°C與65°C之間的溫度，並且將反應介質在真空下保持在該溫度下典型地大於5小時，值得注意的是在10與20小時之間的時間，之後冷卻至室溫並用水稀釋。

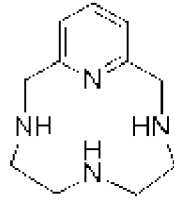
【0176】 本發明包括與該方法的每個步驟相關的上述特定的、有利的或較佳的實施方式的所有組合。

▪ 製備具有式 (III) 之六酸

【0177】 可以根據已知的任何方法，值得注意地根據EP 1 931 673中所述的方法來製備具有式 (III) 之六酸，其參與製備根據本發明的具有式 (II) 之錯合物的方法的步驟a)。

然而，根據一個較佳的實施方式，具有式 (III) 之六酸藉由以下獲得：具有式 (V) 之pyclene：

[化合物19]



(V)

與具有式 $R_3OOC-CHG_p-(CH_2)_2-COOR_4$ (IX) 之化合物烷基化，

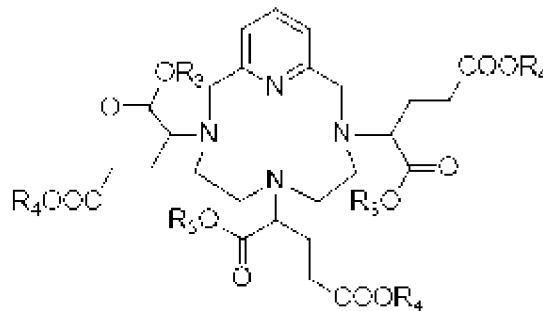
其中：

- R_3 和 R_4 彼此獨立地表示(C_3 - C_6)烷基基團，值得注意的是(C_4 - C_6)烷基基團，諸如丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、戊基或己基基團，並且

- G_p 表示脫離基，諸如甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯基團、或鹵素原子，較佳的是溴原子，

以獲得具有式 (X) 之六酯

[化合物20]



(X)

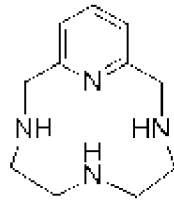
然後進行水解步驟，得到所述具有式 (III) 之六酸。

【0178】 在一個較佳的實施方式中， R_3 和 R_4 係相同的。

根據一個有利的實施方式，具有式 (III) 之六酸藉由以下獲得：具有式 (V) 之

pyclene：

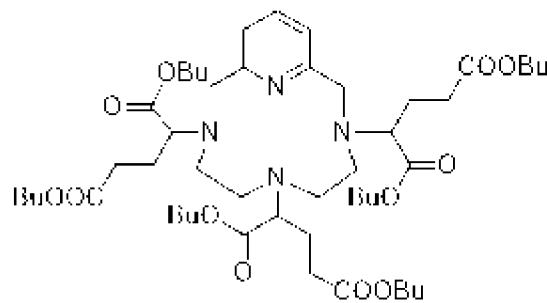
[化合物21]



(V)

與2-溴戊二酸二丁酯烷基化以得到具有式 (VI) 之丁基六酯：

[化合物22]



(VI)

然後進行水解步驟，得到所述具有式 (III) 之六酸。

【0179】 所用的2-溴戊二酸二丁酯為外消旋或鏡像物純形式，較佳的是為外消旋形式。

【0180】 與使用EP 1 931 673中所述的2-溴戊二酸乙酯相比，使用2-溴戊二酸二丁酯特別有利。具體地，商購的2-溴戊二酸二乙酯係一種相對不穩定的化合物，它會隨著時間的推移並在溫度的作用下降解。更精確地，該酯具有被水解或環化並因此失去其溴原子的趨勢。純化商購的2-溴戊二酸二乙酯、或開發新的合成途徑以得到純度更高的該酯並且因此防止其降解的嘗試均未成功。

【0181】 烷基化反應典型地在極性溶劑中、較佳的是在水中、具體地在去離子水中、有利地在鹼諸如碳酸鉀或碳酸鈉的存在下進行。

【0182】 出於明顯的原因，較佳的是使用水，特別較佳的是使用乙腈，如EP 1 931 673中所述。

【0183】 該反應有利地在40°C與80°C之間，典型地在50°C與70°C之間並且

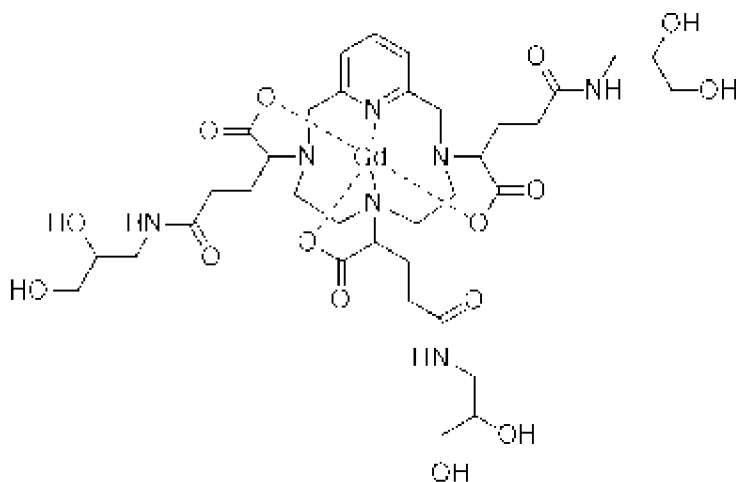
值得注意地在55°C與60°C之間的溫度下進行，持續5小時與20小時之間，具體地8小時與15小時之間的時間。

【0184】 水解步驟有利地在酸或鹼，有利地在鹼(諸如氫氧化鈉)的存在下進行。水解溶劑可以是水、醇(諸如乙醇)或水/醇混合物。該步驟有利地在40°C與80°C之間，典型地在40°C與70°C之間並且值得注意地在50°C與60°C之間的溫度下進行，典型地持續10小時與30小時之間，具體地15小時與25小時之間的時間。

用於純化具有式(II)之錯合物的方法

本發明還關於一種用於純化以下具有式(II)之錯合物的方法：

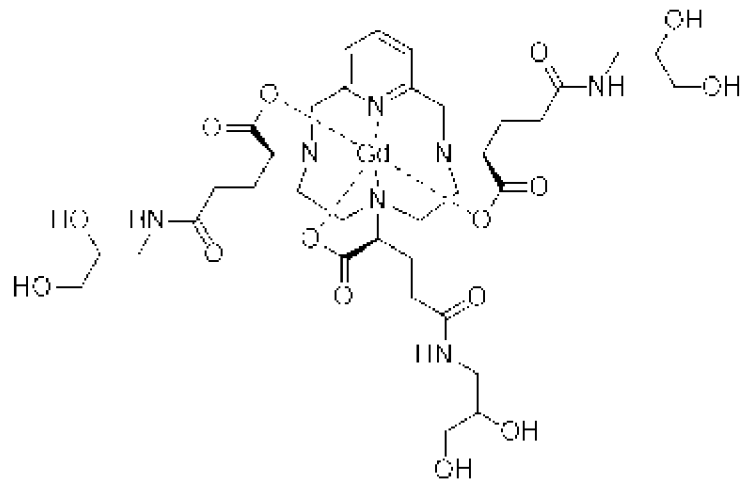
[化合物23]



(II)

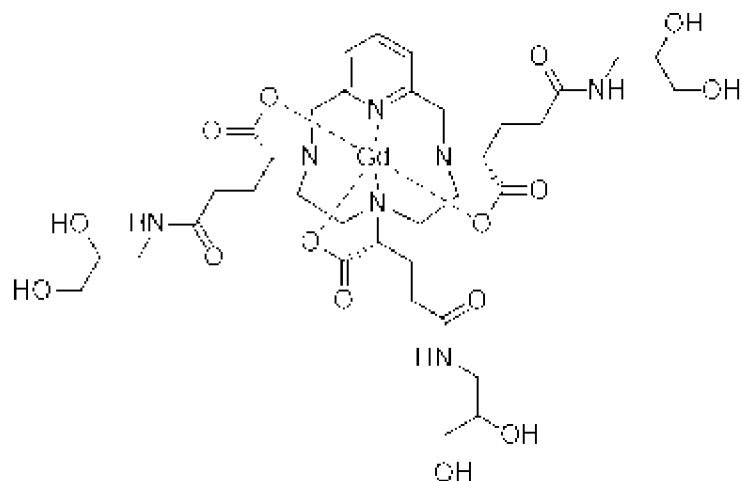
該錯合物具有至少80%的非鏡像異構物過量，其包含具有下式的異構物II-RRR和II-SSS的混合物：

[化合物24]



(II-SSS)

[化合物25]



(II-RRR)

該方法包括：

- 1) 以下兩個步驟的組合：
 - 1b) 通過一種或多種離子交換樹脂，以及
 - 1c) 超濾所述錯合物，以及
- 2) 分離如此獲得的呈固體形式的純化的錯合物。

【0185】 有利地，根據先前所述的製備方法在之前獲得該具有式 (II) 之錯合物，其具有至少80%、優先地至少85%、值得注意地至少90%、具體地至少95%、

更具體地至少97%、較佳的是至少98%並且有利地至少99%的包含異構物II-RRR和II-SSS的混合物的非鏡像異構物過量。

【0186】 在一個較佳的實施方式中，在其上進行純化過程的非鏡像異構物富集的複合物具有至少85%、值得注意地至少90%、具體地至少92%、較佳的是至少94%、有利地至少97%、更有利地至少99%的包含異構物II-RRR和II-SSS的混合物的非鏡像異構物過量。

【0187】 較佳的是，所述非鏡像異構物過量由至少70%、值得注意地至少80%、有利地至少90%、較佳的是至少95%的異構物II-RRR和II-SSS的混合物構成。

【0188】 有利地，所述非鏡像異構物過量由異構物II-RRR和II-SSS的混合物組成。

【0189】 經過延伸，術語「異構物II-RRR和II-SSS的混合物」還涵蓋了僅存在一種異構物的情況，無論存在的是II-RRR還是II-SSS。然而，術語「異構物II-RRR和II-SSS的混合物」優先地代表異構物II-RRR和II-SSS中的每個以可變但非零的量存在的所有情況。

【0190】 在一個較佳的實施方式中，異構物II-RRR和II-SSS以65/35與35/65之間、值得注意地60/40與40/60之間、具體地55/45與45/55之間的比率存在於所述混合物中。有利地，異構物II-RRR和II-SSS以50/50的比率存在於混合物中。

▪ 步驟1b) 和1c) 之組合

【0191】 步驟1b) 和1c) 涉及藉由除去由於其生產過程而可能存在的雜質來純化具有式 (II) 之錯合物。

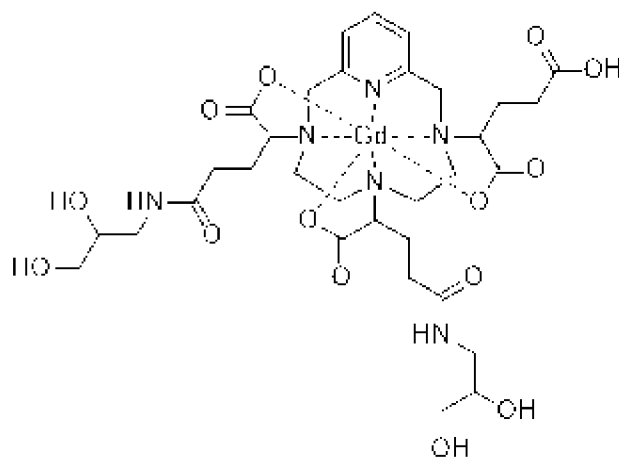
【0192】 所述雜質值得注意地可能包括3-胺基-1,2-丙二醇和/或雙偶合雜質。

【0193】 具體地，3-胺基-1,2-丙二醇可能存在於實施具有式 (II) 之錯合物的製備方法的過程中獲得的最終產物中，典型地當以具有式 (I) 之錯合物和3-胺基

-1,2-丙二醇開始藉由醯胺化來獲得具有式 (II) 之錯合物時。對於根據本發明的製備具有式 (II) 之錯合物之方法值得注意地如此。如前所詳述，醯胺化反應可以包括活化相對於在其上接枝有側鏈的大環的氮原子，由位於具有式 (I) 之錯合物的所述側鏈上 γ 位置的碳原子攜帶的三個羧酸官能基，然後藉由與3-胺基-1,2-丙二醇反應使活化的羧酸官能基胺解。然後有利地過量使用3-胺基-1,2-丙二醇，以確保良好地轉化為三個活化的羧酸官能基的醯胺官能基。

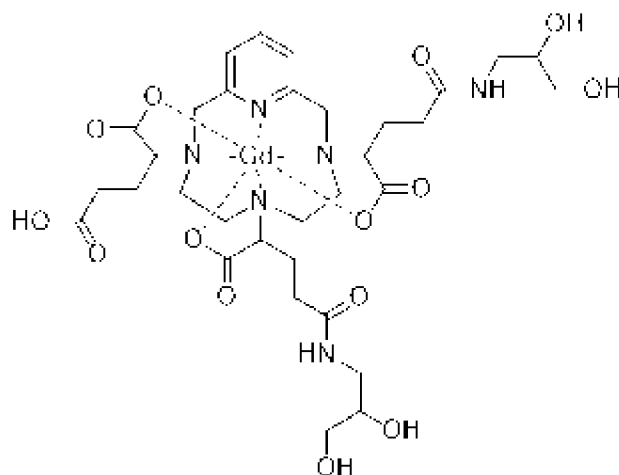
【0194】術語「雙偶合雜質」旨在代表具有以下所示的式 (II-dc-a)、(II-dc-b)、(II-dc-c) 之錯合物，或其混合物：

[化合物26]



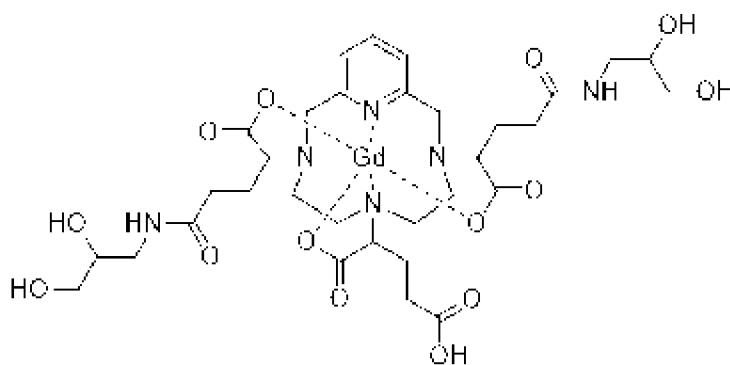
(II-dc-a)

[化合物27]



(II-dc-b)

[化合物28]



(II-dc-c)

【0195】 雙偶合雜質值得注意地可能由具有式 (II) 之錯合物的醯胺官能基的水解反應引起。當製備具有式 (II) 之錯合物涉及此類步驟時，這也可能是由於具有式 (I) 之錯合物的羧酸官能基活化不完全(三個官能基中的兩個被活化)或被活化的羧酸官能基的胺解不完全(三個官能基中的兩個被胺解)所導致的。對於根據本發明的製備具有式 (II) 之錯合物之方法值得注意地如此。

▪ 步驟**1b)** 對應於將如先前所述的非鏡像異構物富集的具有式 (II) 之錯合物通過一種或多種離子交換樹脂。

【0196】 出於本發明的目的，術語「離子交換樹脂」係指通常為由聚合物基體構成的珠粒形式的固體材料，其上接枝了帶正電的官能基(陰離子樹脂)或帶負電的官能基(陽離子樹脂)，這將使其有可能藉由吸附分別捕獲陰離子或陽離子。陰離子或陽離子在樹脂上的吸附藉由最初存在的官能基的抗衡離子之間的離子交換進行，以確保樹脂和擬被捕獲的陰離子或陽離子的電中性。

【0197】 步驟**1b)** 涉及使非鏡像異構物富集的具有式 (II) 之錯合物的水溶液與強陰離子樹脂接觸。所使用的水較佳的是純淨水。

【0198】 所述強陰離子樹脂典型地包括作為交換官能基的銨基團 $(N(RR'R''))^+$ ，其中R、R'和R''係相同或不同的(C₁-C₆)烷基基團)。可以特別提及的是陶氏化學公司(Dow Chemical)出售的樹脂Amberlite[®] FPA900，較佳的是為

HO形式。

【0199】 通過強陰離子樹脂使得能夠至少部分除去雙偶合雜質。

【0200】 步驟1b) 還可以涉及使非鏡像異構物富集的具有式 (II) 之錯合物的水溶液與弱陽離子樹脂接觸。所使用的水較佳的是純淨水。

【0201】 所述弱陽離子樹脂典型地包括作為交換官能基的羧酸酯基團(CO₂)。可以特別提及的是陶氏化學公司(Dow Chemical)出售的樹脂IMAC[®] HP336，有利地為H⁺形式。

【0202】 通過弱陽離子樹脂使得能夠至少部分除去3-胺基-1,2-丙二醇和可能的Gd³⁺殘基。

【0203】 應當注意，通過提高根據本發明的非鏡像異構物富集的具有式 (II) 之錯合物的穩定性使藉由一種或多種離子交換樹脂的步驟1b) 成為可能，因此在該步驟中保持了該錯合物的完整性。

▪ 步驟1c) 對應於如先前所述的非鏡像異構物富集具有式 (II) 之錯合物的超濾。

【0204】 在本發明中，術語「超濾」係指藉由中孔半透膜過濾之方法，在力(諸如典型地介於1與10巴之間的壓力梯度)以及視需要的濃度梯度的作用下，該中孔半透膜的孔通常具有1與100 nm之間、具體地2與50 nm之間、值得注意地10與50 nm之間的直徑(中孔)。因此，這係膜分離的過程，藉由該過程，溶液或懸浮液中尺寸大於孔尺寸的顆粒被膜保留，並從包含它們的液體混合物中分離出來。

【0205】 在根據本發明的純化方法的背景下，超濾對於除去內毒素特別有利。

【0206】 有利地，在步驟1c) 中使用的超濾膜具有小於100 kD、值得注意地小於50 kD、具體地小於25 kD的截止閾值，典型地10 kD的截止閾值。

【0207】 較佳的是，在步驟1c) 中，跨膜壓力在1與5巴之間，具體地在2.25

與3.25巴之間。

- 在一個具體實施方式中，步驟1b) 和1c) 也與奈米過濾步驟1a) 結合。

【0208】 在本發明中，術語「奈米過濾」係指藉由多孔半透膜過濾之方法，在力(諸如典型地介於1與50巴之間的壓力梯度)以及視需要的濃度梯度的作用下，該多孔半透膜的孔通常具有在0.1與100 nm之間、具體地在0.1與20 nm之間、值得注意地在1與10 nm之間的直徑。因此，這係膜分離的過程，藉由該過程，溶液或懸浮液中尺寸大於孔尺寸的顆粒被膜保留，並從包含它們的液體混合物中分離出來。

【0209】 奈米過濾步驟1a) 使得能夠除去大部分過量3-胺基-1,2-丙二醇(視需要以鹽的形式，具體地鹽酸鹽，或以衍生物的形式，值得注意地乙醯胺衍生物)和礦物鹽。

【0210】 在該具體實施方式中，可以對根據先前所述的製備方法獲得的粗非鏡像異構物富集的具有式 (II) 之錯合物直接進行奈米過濾步驟。值得注意地，不需要藉由添加溶劑來沈澱先前製備的非鏡像異構物富集的具有式 (II) 之錯合物。

【0211】 有利地，在步驟1a) 中使用的奈米過濾膜具有小於1 kD、值得注意地小於500道耳頓、具體地小於300道耳頓的截止閾值，典型地200道耳頓的截止閾值。

【0212】 較佳的是，在步驟1a) 中，跨膜壓力在10與40巴之間，具體地在2與30巴之間。

【0213】 特別地，在步驟1a) 中進行超濾的具有式 (II) 之錯合物的溶液的溫度在20°C與40°C之間，值得注意地在25°C與35°C之間。

【0214】 在該具體實施方式的一種替代方案中，步驟1b) 不涉及使非鏡像異構物富集的具有式 (II) 之錯合物的水溶液與弱陽離子樹脂接觸。

【0215】 在一個具體實施方式中，按此順序進行步驟1a)(當它存在時)、1b

和1c。該有利的實施方式特別使得能夠最小化樹脂的使用量並因此最小化工業製造成本。

▪ 步驟2)

【0216】 步驟2) 涉及以固體形式分離在步驟1b) 和1c) 之組合(以及視需要也與步驟1a)組合)結束時獲得的具有式 (II) 之純化的錯合物。

【0217】 可以根據熟悉該項技術者熟知的任何方法來進行該固體形式的分離步驟，值得注意地藉由霧化、藉由沈澱、藉由凍乾或藉由離心，有利地是藉由霧化。

【0218】 在一個較佳的實施方式中，步驟2) 包括霧化。

【0219】 具體地，藉由霧化以固體形式分離純化的具有式 (II) 之錯合物使得能夠特別省去沈澱溶劑的使用。

【0220】 然後，霧化器中的空氣進口溫度典型地在150°C與180°C之間、值得注意地在160°C與175°C之間、有利地在165°C與170°C之間。出口溫度本身典型地在90°C與120°C之間，較佳的是在105°C與110°C之間。

【0221】 有利地，在步驟2) 結束時分離的非鏡像異構物富集異構物II-RRR和II-SSS的混合物的具有式 (II) 之純化的錯合物的純度大於95%、值得注意地大於97%、優先地大於97.5%、更優先地大於98%、有利地大於99%，所述純度表示為具有式 (II) 之錯合物相對於在步驟2) 結束時獲得的總質量的質量百分比。

【0222】 本發明還關於非鏡像異構富集和純化的具有式 (II) 之錯合物，其可以根據本發明的純化方法獲得。

【0223】 較佳的是，先前描述的根據本發明的組成物中包括的具有式 (II) 之錯合物係非鏡像異構物富集和純化的具有式 (II) 之錯合物，其可以根據本發明的純化方法獲得。

實例

【0224】 以下給出的實例作為本發明的非限制性說明呈現。

藉由UHPLC分離具有式 (II) 之錯合物的異構物組iso1、iso2、iso3和iso4

【0225】 使用由泵系統、進樣器、層析柱、UV檢測器和數據站組成的UHPLC機器。使用的層析柱為UHPLC 150 × 2.1 mm - 1.6 μm柱(Waters Cortecs® UPLC T3柱)。

- 流動相：

途徑A：100%乙腈和途徑B：0.0005% v/v的H₂SO₄(96%)水溶液

- 製備測試溶液：

2 mg/mL的具有式 (II) 之錯合物在純淨水中的溶液

- 分析條件：

[表5]

柱溫	40°C
樣品溫度	室溫 (20-25°C)
流速	0.3 ml/min
進樣量	1 μL
UV檢測	200 nm
分析時間	20 min

- 梯度：

[表6]

時間	% Acn	% H ₂ SO ₄ 0.0005%
0	1	99
3	5	95
12	10	90
15	25	75
16	1	99
20	1	99

【0226】 獲得四個主峰。UHPLC圖的峰4(即iso4)對應於6.3分鐘的保留時間。

製備具有式 (VI) 之丁基六酯

【0227】 在反應器中將184 kg(570 mol)的2-溴戊二酸二丁酯和89 kg(644 mol)的碳酸鉀混合，並加熱到55-60°C。將在24 kg水中的29.4 kg(143 mol)pyclene的水溶液添加到前述製劑中。將反應混合物保持在55-60°C，然後回流約10小時。反應後，將介質冷卻，用155 kg甲苯稀釋，然後用300升水洗滌。用175 kg(1340 mol)磷酸(75%)將丁基六酯萃取到水相中。然後將其用150 kg甲苯洗滌3次。藉由用145 kg甲苯和165 kg水稀釋，再將丁基六酯萃取到甲苯相中，然後用30%氫氧化鈉(m/m)鹼化以達到5-5.5的pH。除去下部水相。藉由在60°C真空濃縮至乾燥得到丁基六酯，產率約為85%。

製備具有式 (III) 之六酸

【0228】 將113 kg(121 mol)的丁基六酯與8 kg的乙醇一起放入反應器中。將介質升至 $55 \pm 5^\circ\text{C}$ ，然後在3小時內加入161 kg(1207.5 mol)的30%氫氧化鈉(m/m)。將反應混合物在該溫度下保持約20小時。然後藉由傾析反應介質除去乙醇。用水稀釋以鈉鹽形式獲得的具有式 (III) 之六酸，以獲得約10%(m/m)的水溶液。該溶液在酸性陽離子樹脂上處理。以約90%的產率和95%的純度獲得水溶液中的具有式 (III) 之六酸。

製備具有式 (I) 之六酸釷錯合物

▪ 實驗方案

• 錯合和異構化

- 不含乙酸

【0229】 將418 kg(117 kg具有式 (III) 之純六酸/196 mol)的按重量計28%的具有式 (III) 之六酸的水溶液置於反應器中。藉由添加鹽酸將溶液的pH調節至

2.7，然後添加37 kg(103.2 mol)的氧化釷。將反應介質在100-102°C下加熱48小時以實現具有式 (III) 之六酸的預期異構物分佈。

- 含有乙酸

【0230】 將氧化釷(0.525莫耳當量)以按質量計28.1%懸浮在具有式 (III) 之六酸的溶液中。

【0231】 在室溫下將99-100%的乙酸(按質量計50%/純的具有式 (III) 之六酸)倒入介質中。

【0232】 將該介質加熱至回流，隨後藉由在除去水時按質量計逐漸用乙酸重新填充該介質來將其蒸餾至高達113°C。一旦達到113°C的溫度，就添加足夠量的乙酸以達到起始體積。

【0233】 將該介質在113°C下保持過夜。

● 結晶，重結晶

- 結晶

【0234】 將溶液中的具有式 (I) 之六酸釷錯合物冷卻至40°C，添加引物，並使試劑接觸至少2小時。然後藉由在40°C過濾分離產物，並用滲透水洗滌。

- 重結晶

【0235】 將180 kg先前獲得的具有式 (I) 之六酸釷錯合物(固體含量為約72%)懸浮在390 kg水中。將介質加熱至100°C以溶解產物，然後冷卻至80°C以藉由添加少量引物進行預處理。冷卻至室溫後，藉由過濾和乾燥分離具有式 (I) 之六酸釷錯合物。

● 選擇性解錯合

【0236】 將乾燥產物與20°C的滲透水一起放入反應器中。添加的水的質量等於具有式 (I) 之六酸釷錯合物的理論質量的兩倍。將30.5%的氫氧化鈉(m/m)(6.5當量)倒入20°C的介質中。在添加NaOH結束時，將介質在50°C下保持

接觸16小時。將該介質冷卻至25°C，並將產物在Clarcel墊上過濾。

▪ 非鏡像異構物I-RRR和I-SSS的混合物的含量

【0237】 在非鏡像異構物的混合物中存在具有式 (I) 之錯合物的各種異構物的比率取決於進行錯合和異構化步驟的條件，如下表7中所見。

[表7]

<i>pH</i>	溫度	具有式(III)之六酸的含量	時間	<i>I-RRR</i> 和 <i>I-SSS</i> 混合物中的非鏡像異構物過量
5.7	80°C	40%	3小時	19%
3.5	90°C	50%	10小時	49%
3.0	101°C	40%	10小時	68%
2.7	101°C	28%	48小時	98.04%

[表7]：隨錯合/異構化條件變化的I-RRR和I-SSS混合物的含量

【0238】 重結晶和選擇性解錯合的額外步驟使得能夠增加I-RRR和I-SSS混合物的非鏡像異構物過量(見表8)。

[表8]

	第一次結晶後	重結晶後	選擇性解錯合後
<i>I-RRR</i> 和 <i>I-SSS</i> 混合物中的非鏡像異構物過量	98.04%	99.12%	99.75%

[表8]：結晶/重結晶/選擇性解錯合後I-RRR和I-SSS混合物的含量

製備具有式 (II) 之錯合物

【0239】 將90 kg(119 mol)的具有式 (I) 之六酸錯合物和650 kg的甲醇置於反應器中。將混合物冷卻至約0°C，然後倒入111 kg(252 mol)鹽酸的甲醇溶液(在甲醇中的8.25% HCl)，同時保持溫度在0°C。使反應介質達到室溫，然後繼續攪拌16小時。冷卻至0-5°C後，添加120 kg(1319 mol)的3-胺基-1,2-丙二醇。然後加熱反應介質，同時在真空下蒸餾出甲醇，直到達到60-65°C的溫度。將濃縮物在該溫度下真空保持16小時。接觸結束時，將介質用607 kg水稀釋，同時冷卻至室

溫。用20%鹽酸(m/m)中和具有式 (II) 之粗錯合物的溶液。由此獲得978.6 kg的溶液，其濃度為10.3%，表示101 kg的材料。得到的產率為86.5%，具有式 (II) 之錯合物的純度為92.3%(HPLC s/s)。雙偶合雜質的量為6.4%(HPLC s/s)。

純化具有式 (II) 之錯合物

- 奈米過濾

【0240】 使用的奈米過濾膜具有200道耳頓的截留閾值(Koch Membran System SR3D)。該處理以以下方式進行：

將具有式 (II) 之粗錯合物的溶液加熱至30°C。奈米過濾器填充有所述溶液。首先以低速率打開泵以吹掃系統，然後將奈米過濾器泵的速率逐漸增加至所需的再循環速率(對於2.5 × 40英吋的膜為1.0 m³/h)。然後將系統置於30°C的完全循環中至少2個小時，以建立偏振層。然後，將介質在30°C和2.5巴下進行滲濾，同時藉由添加純水保持體積恒定，直到滲餘物的電導率小於1000 μS。在滲濾結束時，將介質濃縮以獲得約40%(m/m)的濃度。

- 樹脂上的處理

【0241】 將從奈米過濾獲得的具有式 (II) 之錯合物的溶液在攪拌下用純淨水稀釋以獲得15%的溶液(m/m)。將該溶液在50升OH⁻形式的強陰離子樹脂(FPA900)，然後50升H⁺形式的弱陽離子樹脂(HP336)上以2V/V/H(2體積溶液/樹脂體積/小時)的平均洗脫流速進行系列洗脫。然後用約450升純淨水沖洗樹脂，直到獲得小於1.3335的折射率。

【0242】 然後藉由在20毫巴的真空下加熱至50-60°C來濃縮具有式 (II) 之錯合物溶液，以達到35%(m/m)的濃度。

- 超濾

【0243】 超濾膜係UF 10KD Koch螺旋膜。

【0244】 向超濾器進料先前的加熱至40°C的35%具有式 (II) 之錯合物溶

液。以 $3\text{ m}^3/\text{h}$ 的流速和2.5-3巴的跨膜壓力進行超濾。用13升無熱原純淨沖洗該系統若干次，直到達到25%(m/m)的具有式 (II) 之錯合物的最終稀釋度。

- 霧化

【0245】 藉由將先前的濃縮至25%的具有式 (II) 之錯合物的溶液霧化來獲得粉末形式的具有式 (II) 之錯合物。

霧化以以下方式進行：

藉由將入口溫度設置為 165°C - 170°C 並調整進料速度以使出口溫度在 105°C 與 110°C 之間，使霧化器與無熱原純水平衡。

然後添加具有式 (II) 之錯合物的濃縮溶液，並調節流速以保留上述參數。

【0246】 在整個霧化過程中保持該等操作條件，同時確保粉末在霧化室中和霧化器出口處的良好表現。值得注意地應確保沒有產品附著。

【0247】 在向霧化器遞送溶液結束時，用無熱原純水沖洗該具有式 (II) 之錯合物的容器和霧化器，直到獲得最大的粉末回收率。

【0248】 獲得純度為99.6%的具有式 (II) 之錯合物。

【0249】 該純度藉由反相液相層析法確定。

根據本發明的組成物及其研究結果

- 根據本發明的製造方法的實例

根據以下步驟進行用於製造根據本發明的組成物之方法：

【0250】 a) 將485.1 g(即0.5 M)的具有式 (II) 之錯合物溶於水(適量，1升)中，將罐加熱至 39°C 與 48°C 之間的溫度，並劇烈攪拌溶液直至該錯合物完全溶解在水中。然後將溶液冷卻至約 30°C 。

【0251】 b) 在攪拌下藉由10% m/v的DOTA溶液將0.404 g(即，相對於步驟a)中添加的錯合物的比例為0.2 mol/mol%)的DOTA(Simafex，法國)添加到步驟a)中獲得的溶液中。

【0252】 c) 在攪拌下將胺丁三醇(Tris)添加到步驟b) 中獲得的溶液中。然後藉由在攪拌下添加鹽酸溶液將pH調節至7.2與7.7之間的值。

【0253】 d) 藉由分兩步添加注射用水直至達到1.198與1.219 g/mL之間的密度值來獲得目標濃度(0.5 mol/L)。

【0254】 然後將液體組成物藉由聚醚砜膜過濾，並放置在其最終容器中，將其最終在121°C下滅菌15分鐘。

- 根據本發明的組成物的實例

藉由上述方法獲得以下配製物：

[表9]

成分	組成物中的比例
具有式 (II) 之錯合物	485.1 g(0.5 M)
DOTA**	0.404 g(1 mM，即相對於錯合物為0.2 mol/mol%)
NaOH或HCl	適量，pH 7.2至7.7
胺丁三醇	1.211 g
游離釷*	< 1 ppm m/v
注射用水(注射級)	適量，1 L

*用二甲酚橙藉由比色法進行測量

**以無水純淨形式表示

- 進行的配製物測試

【0255】 測試了從0至100 mM的各種濃度的胺丁三醇。該等測試的結果表明，10 mM(0.12% w/v)的含量足以確保配製物的pH穩定性，同時限制降解雜質的形成。

【0256】 測試了從0至2.5 mM的各種濃度的DOTA。該等測試的結果表明，1 mM的含量(對應於0.04% m/v或0.2 mol/mol%)使得能夠確保在方法期間和產品的使用壽命期間不釋放游離Gd。

- 在加速條件下根據本發明的組成物的穩定性研究

【0257】 在製造後(T₀)和製造後在40°C下儲存6個月(T+6個月)後，分析前述

實例的配製物。

在T₀：

- 藉由層析法評估的純度*：99.6%
- Gd-DOTA的濃度：0.007%(m/V)
- Gd的濃度：低於0.0001%(m/V)
- pH：7.5

在T+6個月：

- 藉由層析法評估的純度*：97.2%
- Gd-DOTA的濃度：0.014%(m/V) - 0.25 mM
- Gd的濃度：低於0.0001%(m/V)
- pH：7.5

*反相液相層析法

該等結果證明該配製物隨時間推移具有良好的穩定性。

● 比較穩定性研究

【0258】 隨時間推移評估以下組成物的穩定性。術語「未優化的AP」代表有效成分，即根據EP 1 931 673中所述的方法獲得的具有式 (II) 之錯合物。術語「優化的AP」代表藉由根據本發明的方法獲得的具有式 (II) 之非鏡像異構物富集和純化的錯合物。

[表10]

	AP (0.5 M)	[DOTA] mol/mol%	胺丁三醇 mM	pH _{調節}
C1	未優化	0.3	-	5.0
C2	優化	0.2	-	7.5
C3	優化	0.1	-	7.5
C4	優化	0.2	10	7.5
C5	優化	0.1	10	7.5
C6	優化	0.2	-	5.0
C7	優化	0.1	-	5.0

[表11]

	游離Gd(以ppm m/v計) (二甲苯酚)		DOTA-Gd(以mol/mol%計) (LC甲酸鹽*)	
	T 0	T 6個月40°C	T 0	T 6個月40°C
C1	< DL	0.18	0.27	0.3
C2	< DL	< DL	0.02	0.05
C3	< DL	< DL	0.02	0.05
C4	< DL	< DL	0.02	0.05
C5	< DL	< DL	0.02	0.08
C6	< DL	< DL	0.03	0.03
C7	< DL	< DL	0.02	0.07

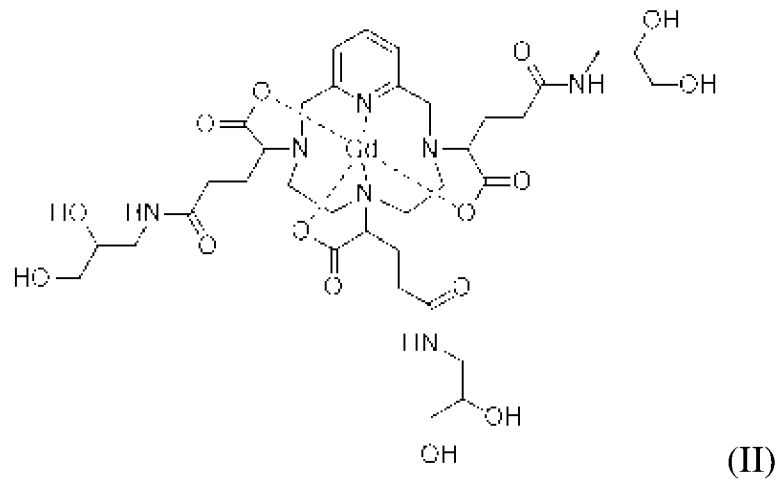
【0259】 * LC甲酸鹽：涉及螢光檢測的層析方法。在反相C18接枝層析柱上以梯度模式洗脫以進行分離。

【0260】 以上報告的結果表明，不可能用游離DOTA配製未優化的AP。原因係螯合賦形劑完全被具有式 (II) 之錯合物與DOTA之間的反式連接反應所消耗，因此不能再起捕獲淋濾的Gd³⁺的作用。

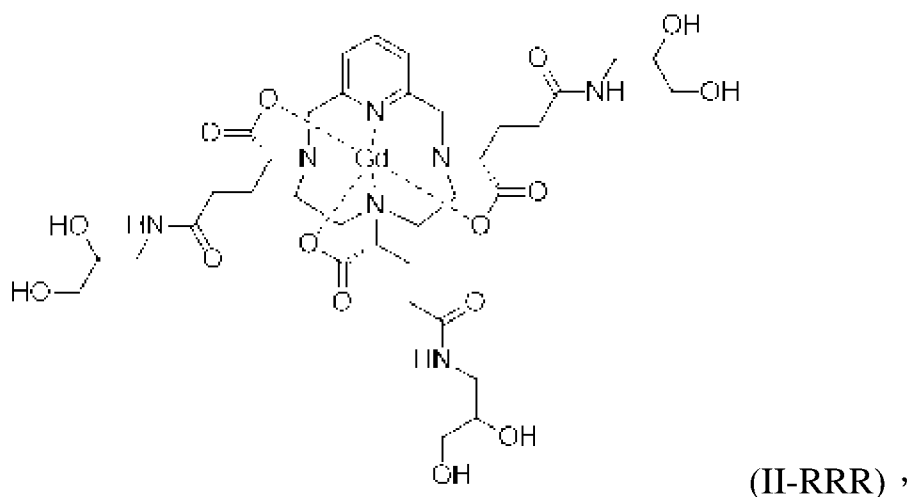
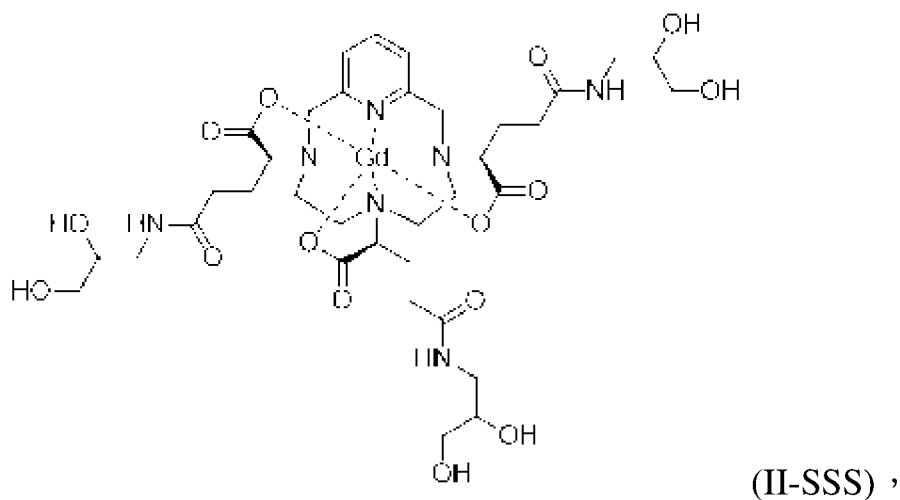
【0261】 另一方面，可以將根據本發明的方法獲得的具有式 (II) 之非鏡像異構物富集和純化的錯合物與游離DOTA一起配製。具體地，觀察到在40°C下6個月的組成物中不存在游離Gd，無論配製物的pH如何並且緩衝物質存在與否，都是這種情況。此外，螯合賦形劑的消耗非常低，因為它不超過0.08 mol/mol%。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種組成物，其包含一具有下式(II)之錯合物：



該錯合物由至少80%的非鏡像異構物過量構成，該非鏡像異構物過量包含具有下式的異構物II-RRR和II-SSS的混合物：



和選自由以下構成之組的游離的大環配位基：DOTA、NOTA、DO3A、BT-DO3A、HP-DO3A、PCTA及DOTA-GA。

【請求項2】 如請求項1所述之組成物，其中所述組成物具有小於1 ppm (m/v)的游離釷濃度。

【請求項3】 如請求項1或2所述之組成物，其特徵在於，相對於該具有式(II)之錯合物，該組成物包含0.002與0.4 mol/mol%之間的游離的大環配位基。

【請求項4】 如請求項1所述之組成物，其特徵在於，該游離的大環配位基係1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTA)。

【請求項5】 如請求項1或2所述之組成物，其中該組成物具有0.01 mol.L⁻¹與1.5 mol.L⁻¹之間的該具有式(II)之錯合物的濃度。

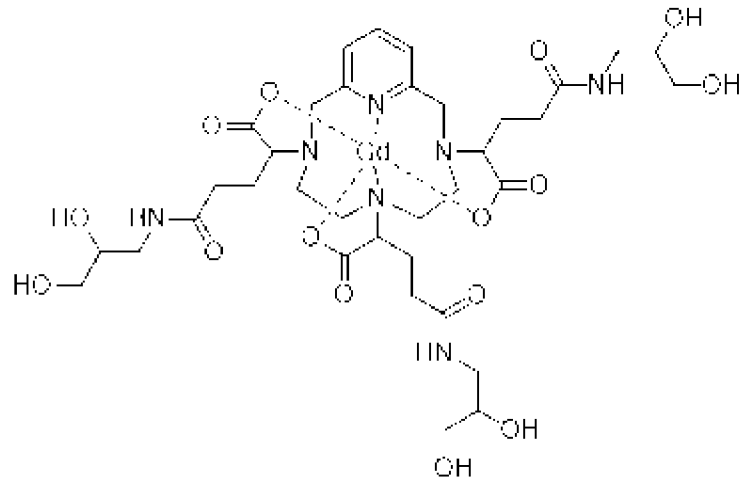
【請求項6】 如請求項1或2所述之組成物，其中該組成物的pH在4.5與8.5之間。

【請求項7】 如請求項1或2所述之組成物，其中該組成物更包含選自由以下構成之組的緩衝液：乳酸鹽、酒石酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、琥珀酸鹽、抗壞血酸鹽、碳酸鹽、Tris (三(羥甲基)胺基甲烷)、HEPES (2-[4-(2-羥乙基)-1-哌吡]乙磺酸)和MES (2-咪啉乙磺酸)緩衝液及其等之混合物。

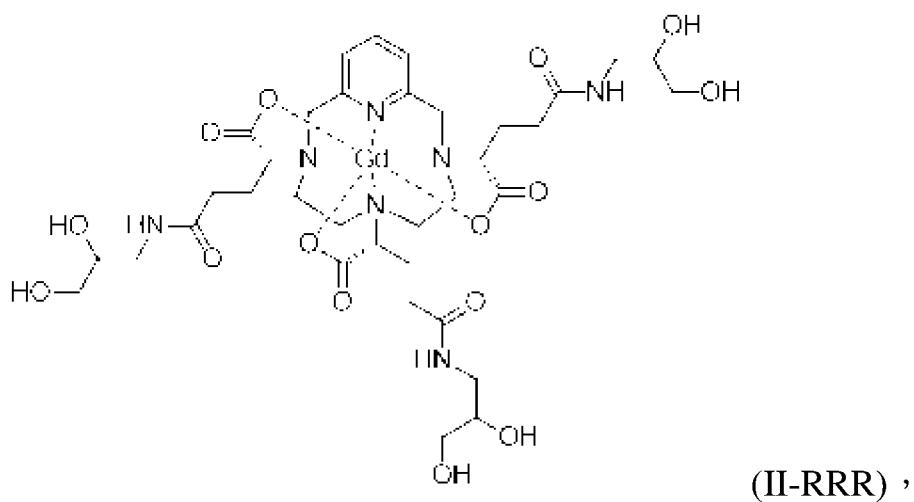
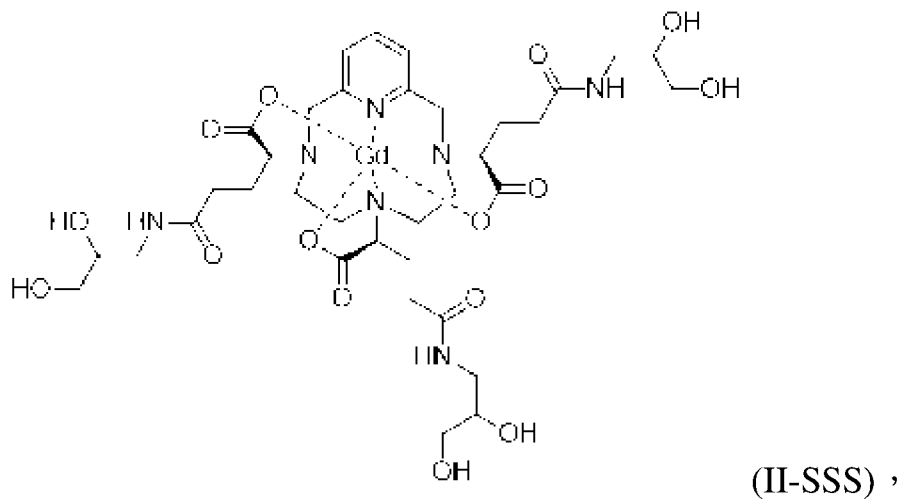
【請求項8】 如請求項1或2所述之組成物，其中，該組成物的純度大於95%。

【請求項9】 如請求項1或2所述之組成物，其中該游離的大環配位基係DOTA，且相對於該具有式(II)之錯合物，所述組成物具有介於0.002與0.4 mol/mol%之間的游離的大環配位基。

【請求項10】 一種用於純化該具有下式(II)之錯合物之方法：



該錯合物由至少80%的非鏡像異構物過量構成，該非鏡像異構物過量包含具有下式的異構物II-RRR和II-SSS的混合物：



該方法包括：

1) 以下兩個步驟的組合：

1b) 通過一種或多種離子交換樹脂，所述步驟1b)更包含使該具有式 (II) 之錯合物的水溶液與強陰離子樹脂接觸，以及

1c) 超濾所述錯合物，以及

2) 分離如此獲得的呈固體形式的純化的錯合物。

【請求項11】如請求項10所述之方法，其特徵在於，步驟1b) 和1c) 也與奈米過濾步驟1a) 組合。

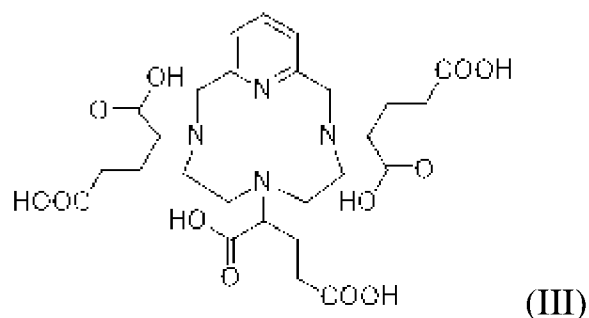
【請求項12】如請求項10或11所述之方法，其特徵在於，當步驟1a) 存在時，按此順序進行該等步驟1a)、1b)和1c)。

【請求項13】如請求項10或11所述之方法，其特徵在於，步驟2) 包括霧化。

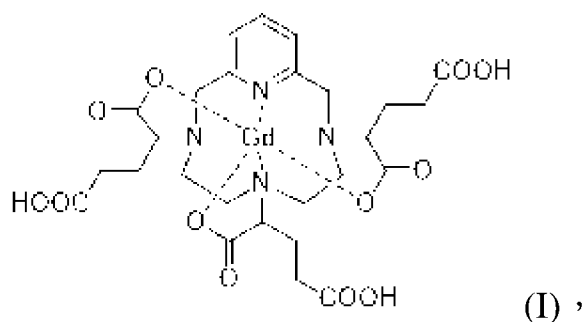
【請求項14】如請求項10或11所述之方法，其特徵在於，所述步驟1b)更包含使該具有式 (II) 之錯合物的水溶液與弱陽離子樹脂接觸。

【請求項15】如請求項10所述之方法，其特徵在於，預先藉由以下連續步驟獲得對其進行該純化方法的由至少80%的非鏡像異構物過量構成的該具有式 (II) 之錯合物，該非鏡像異構物過量包含異構物II-RRR和II-SSS的混合物：

a) 將具有下式 (III) 之六酸：



與鈰錯合以獲得具有下式(I)之六酸鈰錯合物：



b) 藉由加熱pH為2與4之間的水溶液中的該具有式(I)之六酸釷錯合物進行異構化，以獲得由至少80%的非鏡像異構物過量構成的非鏡像異構物富集的錯合物，該非鏡像異構物過量包含所述具有式(I)之六酸釷錯合物的異構物I-RRR和I-SSS的混合物，以及

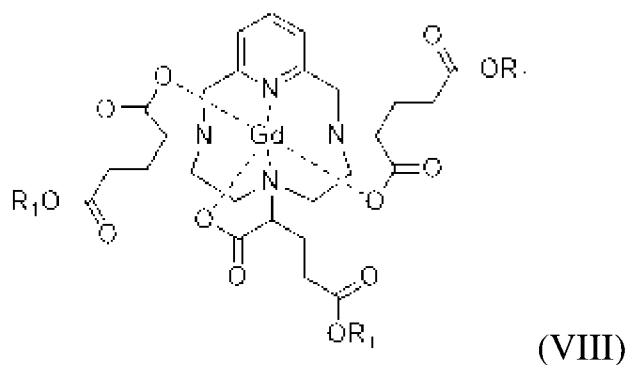
c) 從步驟b)中獲得的該非鏡像異構物富集的錯合物開始，藉由與3-胺基-1,2-丙二醇反應，形成該具有式(II)之錯合物。

【請求項16】如請求項15所述之方法，其特徵在於：

- 在步驟b)結束時，將該非鏡像異構物富集的錯合物藉由結晶分離，藉由重結晶純化，並且藉由除非鏡像異構物I-RRR和I-SSS以外的該具有式(I)之錯合物的非鏡像異構物的選擇性解錯合來進一步富集，並且

- 步驟c)包括以下連續步驟：

c1) 形成具有式(VIII)之三酯，



其中R₁表示(C₁-C₆)烷基基團，

以及

c2) 該具有式(VIII)之三酯與3-胺基-1,2-丙二醇的胺解，

該具有式(VIII)之三酯在步驟c1) 與c2)之間未分離。

【請求項17】 如請求項16所述之方法，其中，在該步驟c1)中，該具有式(VIII)之三酯是藉由在酸的存在下、在具有式 R_1OH 的醇中進行反應來獲得。

【請求項18】 如請求項16所述之方法，其中在該步驟c2)中，該具有式(VIII)之三酯之胺解是在酸的存在下、在具有式 R_1OH 的醇中進行。

【請求項19】 如請求項17或18所述之方法，其中該酸是鹽酸。