



(10) **DE 10 2012 112 886 B4** 2020.10.22

(12)

Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2012 112 886.3**

(22) Anmeldetag: **21.12.2012**

(43) Offenlegungstag: **26.06.2014**

(45) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: **22.10.2020**

(51) Int Cl.: **C07F 15/02 (2006.01)**

C07F 13/00 (2006.01)

C07F 15/06 (2006.01)

A61K 49/06 (2006.01)

B82B 1/00 (2006.01)

Innerhalb von neun Monaten nach Veröffentlichung der Patenterteilung kann nach § 59 Patentgesetz gegen das Patent Einspruch erhoben werden. Der Einspruch ist schriftlich zu erklären und zu begründen. Innerhalb der Einspruchsfrist ist eine Einspruchsgebühr in Höhe von 200 Euro zu entrichten (§ 6 Patentkostengesetz in Verbindung mit der Anlage zu § 2 Abs. 1 Patentkostengesetz).

(73) Patentinhaber:

**Karlsruher Institut für Technologie, 76131
Karlsruhe, DE**

(74) Vertreter:

**Meissner Bolte Patentanwälte Rechtsanwälte
Partnerschaft mbB, 40474 Düsseldorf, DE**

(72) Erfinder:

**Schäfer, Bernhard, Dr., 76297 Stutensee, DE;
Ruben, Mario, Prof. Dr., Straßburg, FR**

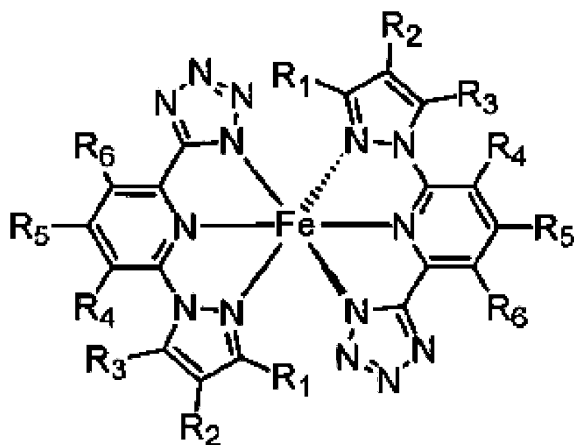
(56) Ermittelter Stand der Technik:

**Gütlich, Philipp; Garcia, Yann; Goodwin,
Harold A: Spin crossover phenomena in Fe(II)
complexes. In: Chemical Society Reviews, Vol. 29,
2000, No. 6, S 419-427, DOI:10.1039/B003504L**

**JP 2009-212164 A (Original und maschinelle
Übersetzung)**

(54) Bezeichnung: **Spinübergangskomplexe**

(57) Hauptanspruch: Spinübergangskomplex der allgemeinen Strukturformel



wobei die Reste R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 gleich oder verschieden und H, Alkyl, aromatische Ringe, heteroaromatische Ringe, NO_2 , OH, Ester, Ether, Halogene, NH_2 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ sein können.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ungeladene neutrale Spinübergangskomplexe, deren Herstellung und Verwendung.

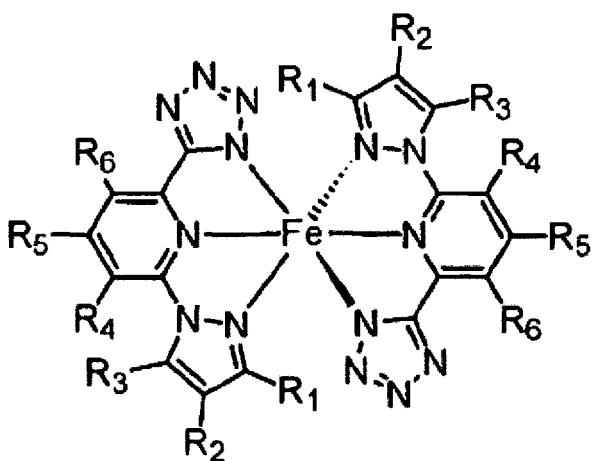
[0002] Verbindungen die in einem externen Magnetfeld ihren Spinzustand in Abhängigkeit von der Temperatur von lowspin (diamagnetisch) nach highspin (paramagnetisch) ändern, sind auf verschiedenen technischen Gebieten von Nutzen. Ein Beispiel ist die Herstellung von MRI-Kontrastmitteln, bei welchen die erhöhte Temperatur im Tumorgewebe im Vergleich zu gesundem Gewebe zu einem erhöhten Kontrast bei bildgebenden Verfahren führt.

[0003] Gängige Gadolinium-haltigen MRI-Kontrastmittel können unter Umständen nephrogene systemische Fibrose auslösen. Dieser Nachteil der Gd-Ionen ist von eisenhaltigen Kontrastmitteln nicht zu erwarten. Da Eisenionen in jedem menschlichen Organismus (z.B. im Blut und in Zellen) vorhanden sind.

[0004] Aus der EP 2 072 062 A1 sind kationische Spinübergangsverbindungen auf Fe(II)-Basis bekannt. Allerdings führt der Aufbau dieser salzartigen ionischen Koordinationsverbindungen zu einer nachteiligen geringen Stabilität in wässrigem Medium. Als weiterer Stand der Technik können JP 2009-212164 A oder Gütlich, Philipp et al.: Spin crossover phenomena in Fe(II) complexes, Chemical Society Reviews, Vol. 29, 2000, No. 6, S 419-427 genannt werden.

[0005] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es demgemäß, Spinübergangskomplexe zur Verfügung zu stellen, welche zum einen die Nachteile der bisher verwendeten Gadoliniumverbindungen vermeidet und zum anderen aber auch zu einem verbesserten Einstellen des Temperaturbereichs des Schaltvorgangs führt. Die temperaturabhängige Änderung des magnetischen Moments soll zu besseren Kontrasten bei MRI-Verfahren führen. Dies ist speziell hinsichtlich der erhöhten Temperatur von Tumorgewebe verglichen mit gesundem Gewebe von Vorteil. Ebenso soll aber auch eine Verwendung auf anderen Gebieten, z.B. im Bereich der Magnetspeicher, der Sensoren, insbesondere Thermosensoren und intelligenter Drucktinten, der druckbaren Elektronik, erreicht werden.

[0006] Diese Aufgabe wird durch einen Spinübergangskomplex der allgemeinen Strukturformel



wobei die Reste R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 gleich oder verschieden und H, Alkyl, aromatische Ringe, heteroaromatische Ringe, NO_2 , OH, Ester, Ether, Halogene, NH_2 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ sein können, gelöst.

[0007] Erfindungsgemäß handelt es sich vorzugsweise um neutrale, nicht ionische Verbindungen, welche sublimierbar sind und so als dünner Film oder zu Nanopartikeln verarbeitet werden können.

[0008] Zugleich kann durch den Einsatz anionischer Liganden eine erhöhte Stabilität erzielt werden, wobei die Liganden das Fe(II), Mn(II) und Co(II) Kation zu koordinieren vermögen. Die Stabilität ist damit im Vergleich zu vergleichbaren ionischen Fe(II), Mn(II) und Co(II)-Komplexen erhöht. Die Verbindungen können bei Raumtemperatur in einem externen Magnetfeld von nicht-magnetisch zu magnetisch geschaltet werden (Umschaltung von „lowspin“ zu „high-spin“, diamagnetisch zu paramagnetisch).

Die erfindungsgemäßen Spinübergangskomplexe enthalten vorzugsweise Eisenatome der Oxidationsstufe +2.

Die oben genannten Reste kommen auch in Betracht, wenn $M = \text{Mn}$ oder Co ist.

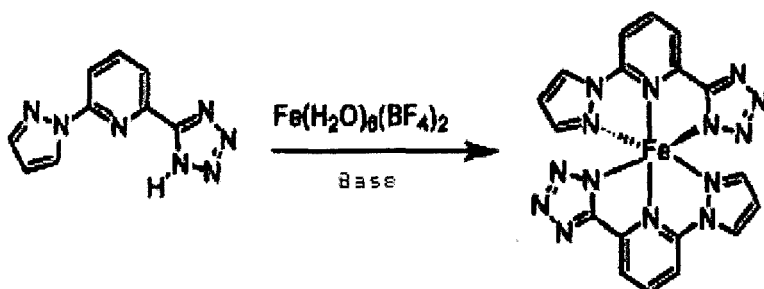
[0009] Die Komplexe sind vorteilhafterweise für die Herstellung von MRI-Kontrastmitteln einsetzbar, bei welchen die erhöhte Temperatur im Tumorgewebe im Vergleich zu gesundem Gewebe zu einem erhöhten Kontrast bei bildgebenden Verfahren führt, d.h. vor allen Dingen in der medizinischen Diagnostik ist eine Anwendung gewährleistet. Ebenso können Thermosensoren, Magnetspeicher und Drucktinten hergestellt werden.

[0010] Die erfindungsgemäßen Spinübergangskomplexe können in Form von Pulvern oder Kristallen, Nanopartikeln oder dünnen Filmen verwendet werden. Für die Nanopartikel sind vorzugsweise Bereiche von 1-200 nm, besonders bevorzugt von 1-100nm einsetzbar.

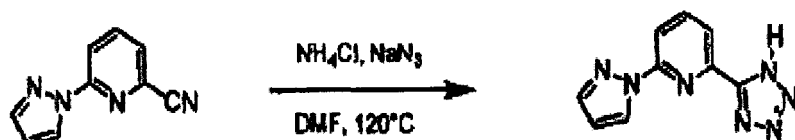
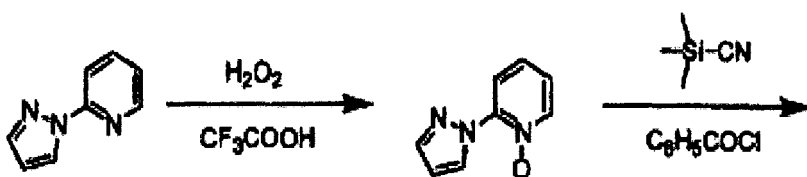
[0011] Vorteilhaft bei den erfindungsgemäßen Spinübergangskomplexen ist, dass diese bei Raumtemperatur von „low-spin“ ($S=0$) zu „high-spin“ ($S=2$) umzuschalten vermögen. Eine erhöhte Stabilität kann durch anionische Liganden erreicht werden, die die Fe(II) -Kationen koordinieren. Damit werden im Vergleich zu entsprechend ionischen Fe(II) -Komplexen erhöhte Stabilitäten erreicht. Das System weist demgemäß Vorteile gegenüber den kationischen Verbindungen gemäß der EP 2 072 062 A1 auf.

[0012] Neben den genannten Anwendungsgebieten im Bereich der Medizin (MRT-Techniken, Radiologie-Bereich) und der Elektrotechnik (Magnetspeicher, Thermosensoren) sind auch Anwendungen bei Geräten mit Speichermedien und bei diversen optischen Temperatursensoren (z.B. farbiges Papier, das die Farbe in Abhängigkeit von der Temperatur ändert) denkbar.

[0013] Die erfindungsgemäßen Spinübergangskomplexe können vorzugsweise durch Umsetzung von 2-Pyrazol-1-yl-Pyridin in Gegenwart von Eisensalzen hergestellt werden. In einem ersten Schritt erfolgt hierbei eine Synthese des 2-Pyrazol-1-yl-6-(1H-Tetrazol-5-yl)-Pyridins nach folgendem Schema:



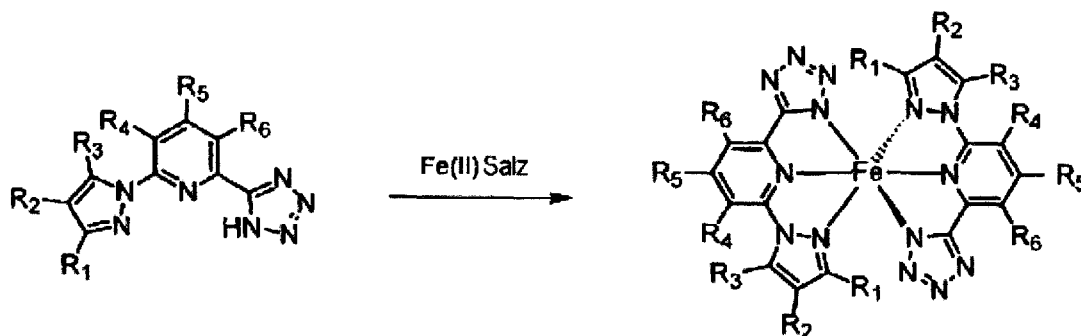
Synthese von $[\text{M}^{\text{X}}(\text{L}_2)]_2$, ($\text{M} = \text{Fe}$, $\text{X} =$, $\text{L} = 2\text{-Pyrazol-1-yl-6-(1H-tetrazol-5-yl)-pyridin}$)



Synthese von 2-Pyrazol-1-yl-6-(1H-tetrazol-5-yl)-pyridin

[0014] In einem letzten Schritt wird sodann eine Umsetzung in Gegenwart von Eisensalzen nach folgendem Schema durchgeführt:

Substitutionsmuster



[0015] Die Reste R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 und R_6 haben die o.g. Bedeutung.

[0016] Zur Herstellung eines Pulvers wird ein Lösungsmittel einer Lösung des Spinübergangskomplexes verdampft. Als Lösungsmittel kommen zum Beispiel Mischungen aus Methylenchlorid und Methanol in Betracht. Die Herstellung verschiedener Korngrößen wird erfindungsgemäß durch Ausfällen des Spinübergangskomplexes aus einer Lösung und durch Zugabe eines zweiten Lösungsmittels, in dem die Verbindung nicht löslich ist, erreicht. Hierbei kann vorzugsweise der Spinübergangskomplex aus Lösungsmitteln, wie beispielsweise Chloroform ausgefällt werden. Als zweites Lösungsmittel ist insbesondere N-Hexan geeignet. Unterschiedliche Korngrößen können hierbei über die Einstellung der Konzentration des Spinübergangskomplexes vor der Zugabe des zweiten Lösungsmittels erzielt werden. Die Konzentrationswerte liegen erfindungsgemäß vorzugsweise zwischen 0,1 mmol/l bis 1 mmol/l. Bevorzugt sind 0,05 - 0,5 mmol/l und besonders bevorzugt 0,1 - 0,5 mmol/l.

[0017] Im Folgenden wird die Erfindung unter die Bezugnahme auf die Beispiele näher beschrieben:

Synthese des Pyrazolopyridin-N-Oxids.

[0018] 2-Pyrazol-1-yl-Pyridin (20 g) wird gelöst in 50 ml Trifluoressigsäure (TFA). H_2O_2 (30 %, 20 ml) wird vorsichtig zu dieser Lösung hinzugefügt.

[0019] Die Reaktionslösung wird in einem Ölbad auf 60°C erhitzt. Nach 17 Stunden werden 10 ml Wasserstoffperoxid zugesetzt. Es erfolgt über Nacht eine Reaktion, die sodann gestoppt wird, in dem unter Zusatz von Eis gekühlt wird. Ein pH-Wert von 10 wird vorsichtig mit 8 M KOH eingestellt. Das Produkt wird mit Dichlormethan (4 x 30 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_2 getrocknet und gefiltert. Das Lösemittel wird bei reduziertem Druck entfernt. Die Komponente wird anschließend in einer Chromatographiesäule über Kieselgel (Eluent $CH_2Cl_2/MeOH$) gereinigt. Die Ausbeute beträgt 70 %.

Synthese des 6-Pyrazol-1-yl-Pyridin-2-Carbonitril.

[0020] Zu einer eisgekühlten Lösung des Pyrazol-Pyridin-N-Oxids (0,644 g, 4 mmol) und Trimethylsilylcyanid (2 ml, 16 mmol) in ca. 12 ml CH_2Cl_2 wird unter N_2 vorsichtig Benzoylchlorid (2 eq., 0,93 ml, 8 mmol) hinzugefügt. Nach Rühren über 23 Stunden bei Raumtemperatur werden 20 ml einer einmolaren Na_2CO_2 sorgfältig zu der gekühlten Reaktionsmischung hinzugefügt. Die Mischung wird mit Dichlormethan (3 x 30 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie auf SiO_2 unter Verwendung von n-Hexan und CH_2Cl_2 . Der Ertrag liegt bei 0,44 g bzw. 64 %.

Synthese des 2-Pyrazol-1-yl-6-(1H-Tetrazol-5-yl)-Pyridins.

[0021] 6-Pyrazol-1-yl-Pyridin-2-Carbonitril (0,426 g, 2,5 mmol, 1 eq.), NaN_3 (0,366 g, 5,63 mmol, 2,2 eq.) und NH_4Cl (0,301 g, 5,63 mmol, 2,2 eq.), werden in 5 ml frisch destilliertem Dimethylformamid (DMF) suspendiert und auf eine Temperatur von 100°C unter Stickstoffatmosphäre über Nacht erhitzt.

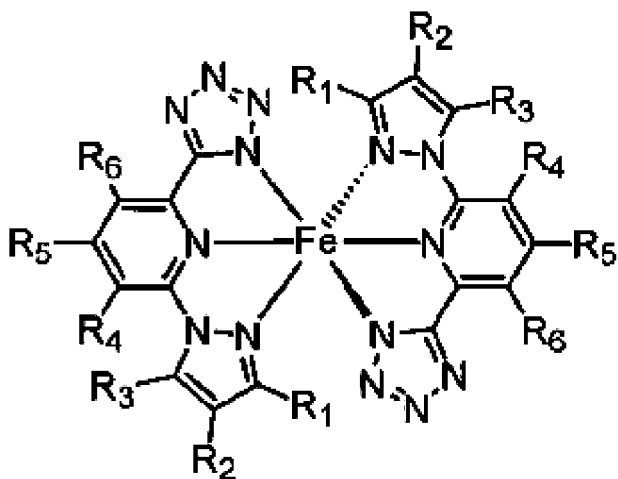
[0022] Das Reaktionsprodukt wird in 40 ml Wasser gegeben und eine 1 M HCl-Lösung wird zur Azidifizierung auf einen pH-Wert von 1 - 2 verwendet.

[0023] Der weiße Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen (5 x 3 ml) sowie unter Vakuum getrocknet. Der Ertrag liegt bei 0,451 g entsprechend 84 %.

[0024] 2-Pyrazol-1-yl-6-(1H-Tetrazol-5-yl)-Pyridin (0,451 g, 2,11 mmol) wird in Methanol (90 mL) und Methylenchlorid (30 mL) gelöst. Dazu gibt man Kalium-tert-butanolat (2,2 mmol) zu. Die Lösung wird mit Argon entgast, bis sie frei von Sauerstoff ist. Es folgt die Zugabe eines halben Äquivalents $\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6(\text{BF}_4)_2$ (0,356 g, 1,055 mmol). Die Reaktion wird für 3 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsprodukt kristallisiert nach langsamen verdampfen der Lösungsmittel. Ausbeute 76%.

Patentansprüche

1. Spinübergangskomplex der allgemeinen Strukturformel

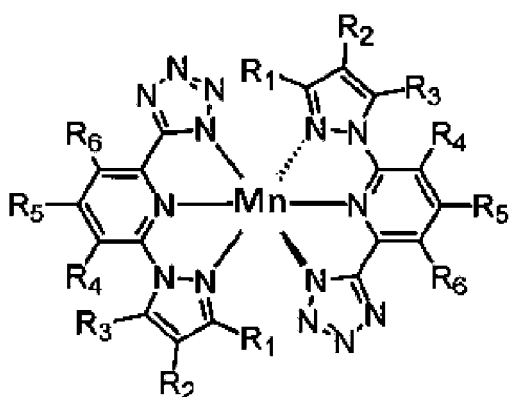


wobei die Reste R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 gleich oder verschieden und H, Alkyl, aromatische Ringe, heteroaromatische Ringe, NO_2 , OH, Ester, Ether, Halogene, NH_2 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ sein können.

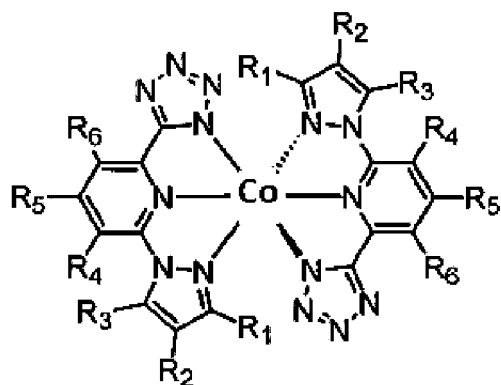
2. Spinübergangskomplex nach Anspruch 1 **dadurch gekennzeichnet**, dass es sich um eine neutrale, nicht-ionische Verbindung handelt.

3. Spinübergangskomplex nach einem der vorhergehenden Ansprüche **dadurch gekennzeichnet**, dass sie durch anionische Liganden stabilisierbar ist.

4. Spinübergangskomplexe der allgemeinen Strukturformeln



oder



wobei die Reste R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 gleich oder verschieden und H, Alkyl, aromatische Ringe, heteroaromatische Ringe, NO_2 , OH, Ester, Ether, Halogene, NH_2 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ sein können.

5. Spinübergangskomplex nach einem der vorhergehenden Ansprüche **dadurch gekennzeichnet**, dass er in Form von Pulver vorliegt.

6. Spinübergangskomplex nach einem der vorhergehenden Ansprüche **dadurch gekennzeichnet**, dass er in Form von Nanopartikeln vorliegt.

7. Spinübergangskomplex nach Anspruch 6 **dadurch gekennzeichnet**, dass die Nanopartikel eine Größe von 1-200nm aufweisen.

8. Spinübergangskomplex nach einem der vorhergehenden Ansprüche **dadurch gekennzeichnet**, dass er in Form eines Films vorliegt.

9. Verfahren zur Herstellung des Spinübergangskomplexes nach einem der vorhergehenden Ansprüche **dadurch gekennzeichnet**, dass 2-Pyrazol-1-yl-Pyridin zu 2-Pyrazol-1-yl-6(1H-Tetrazol-5-yl)-Pyridin umgesetzt und in Gegenwart von Eisensalzen das Endprodukt erzeugt wird.

10. Verfahren nach Anspruch 9 **dadurch gekennzeichnet**, dass ein Pulver durch Verdampfen des Lösungsmittels einer Lösung des Spinübergangskomplexes hergestellt wird.

11. Verfahren nach Anspruch 10 **dadurch gekennzeichnet**, dass das Pulver durch Ausfällen des Spinübergangskomplexes aus einer Lösung und durch Zugabe eines zweiten Lösungsmittels, in dem der Spinübergangskomplex nicht löslich ist, hergestellt wird.

12. Verfahren nach Anspruch 11 **dadurch gekennzeichnet**, dass die Konzentration des Spinübergangskomplexes in dem ersten Lösemittel zwischen 0,01 und 1 mmol/l vor der Zugabe des zweiten Lösemittels beträgt.

13. Verwendung des Spinübergangskomplexes nach einem der Ansprüche 1 bis 8 als MRI-Kontrastmittel, als Magnetspeicher, als Sensor, als Speichermedium oder als optischer Temperatursensor.

Es folgen keine Zeichnungen