

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 930 948**

51 Int. Cl.:

C07D 257/02 (2006.01)

A61K 49/06 (2006.01)

A61K 49/10 (2006.01)

A61K 49/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.01.2019 PCT/KR2019/000484**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.07.2019 WO19143074**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.01.2019 E 19740840 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2022 EP 3733651**

54 Título: **Método para producir calcobutrol**

30 Prioridad:

19.01.2018 KR 20180007311

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

22.12.2022

73 Titular/es:

**ENZYCHEM LIFESCIENCES CORPORATION
(100.0%)**

**59, Bio valley-ro, Jecheon-si
Chungcheongbuk-do 27159, KR**

72 Inventor/es:

**LEE, JAE YONG;
LEE, JONG SOO;
KANG, BYUNG KYU;
LEE, BYUONG WOO;
LEE, SANG OH;
YUN, DAE MYOUNG;
BANG, JAE HUN y
SOHN, KI YOUNG**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 930 948 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método para producir calcobutrol

Campo de invención

5 La presente invención se refiere a un método para producir calcobutrol y, más particularmente, a un método para producir calcobutrol usado en un agente de contraste para IRM.

Antecedentes de la invención

El gadobutrol se comercializa en todo el mundo con el nombre comercial Gadovist o Gadavist en el campo de los agentes de contraste que contienen gadolinio.

10 Se ha encontrado que para los agentes de contraste que contienen gadolinio es ventajoso aplicar un exceso del ligando formador de complejo en forma de complejo de calcio. El papel del complejo de calcio es evitar la liberación de gadolinio libre en la formulación de gadobutrol después de la preparación, resolviendo así el problema de seguridad contra la fibrosis sistémica nefrogénica (NSF) causada por la toxicidad de los cationes gadolinio.

15 El método de síntesis de calcobutrol se describe en detalle en la bibliografía (Inorg. Chem. 1997, 36, 6086-6093). Se obtiene un material que tiene una pureza de 90~95% por el método del documento, pero no alcanza la pureza requerida para la preparación.

Para una purificación adicional del ácido 2,2,2-(10-1,3,4-trihidroxibutan-2-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético (de aquí en adelante denominado 'butrol'), no es fácil de purificar con resina de intercambio iónico debido a que el butrol es un ion híbrido y tampoco se realiza la cristalización mediante el ajuste del pH, por lo que tampoco es posible la purificación por cristalización.

20 El gadobutrol, un complejo de gadolinio neutro, se puede obtener con alta pureza (>99,6%) mediante purificación y cristalización tras la reacción con una columna de intercambio iónico, pero el calcobutrol tiene el problema de que no es fácil de purificar debido a los grupos funcionales ácido restantes. Por lo tanto, se sabe que un método para fabricar calcobutrol directamente a partir de butrol no es adecuado en términos de pureza.

25 Según la patente de Corea No. 10-1057939 propiedad de Bayer pharma aktiengesellschaft, se conoce un método para fabricar calcobutrol de alta pureza de la siguiente manera: el gadobutrol previamente obtenido se selecciona como material de partida y se descompleja, y se retira el gadolinio libre para preparar butrol de alta pureza y luego el butrol se compleja con calcio para preparar calcobutrol. Sin embargo, el ácido oxálico usado para la descomplejación en el método anterior es tóxico y tiene limitaciones de uso. Además, otras impurezas se retiran mediante el procedimiento de adsorción y desorción de butrol a la resina de intercambio catiónico para producir butrol de alta pureza, que luego reacciona con iones calcio para obtener calcobutrol. Pero, esta serie de procedimientos no son económicos y los procedimientos también son complicados.

35 Según la patente de Corea No. 10-1693400 propiedad de ST Pharm Co., Ltd., se conoce un método para fabricar calcobutrol de la siguiente manera: hidrocloreto de 3-(1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)butano-1,2,4-triol, 4 un intermedio de gadobutrol es el material de partida, y se introduce bromoacetato de terc-butilo, que luego se somete al procedimiento de desprotección; luego se obtiene butrol de alta pureza mediante la purificación de la resina y se hace reaccionar con iones calcio para obtener calcobutrol. Sin embargo, el bromoacetato de terc-butilo usado en el método anterior es dañino para el cuerpo humano y tiene la desventaja de que el precio es muy caro. Además, el procedimiento de desprotección no es económico y el procedimiento es complicado.

40 En consecuencia, existe la necesidad de desarrollar un método para fabricar un calcobutrol de alta pureza menos dañino para el cuerpo humano, ecológico, económico y simple excluyendo el procedimiento de purificación y desprotección de la resina.

Sumario de la invención

En consecuencia, es un objetivo de la presente invención proporcionar un método para producir calcobutrol que tenga una pureza mayor que el del procedimiento que usa butrol, un intermedio de gadobutrol.

45 Es otro objetivo de la presente invención proporcionar un método para producir un calcobutrol que sea más simple y más económico que un método para producir un conocido gadobutrol de alta pureza como material de partida.

50 La presente invención se refiere a un método de la reivindicación 1. Este método para producir calcobutrol comprende las etapas de: obtener butrol representado por la siguiente fórmula química 2 haciendo reaccionar un gadobutrol representado por la siguiente fórmula química 1 y un agente descomplejante; y hacer reaccionar iones calcio con el butrol para obtener un calcobutrol representado por la siguiente fórmula química 3.

Como se describe anteriormente, el método para producir calcobutrol según la presente invención es más simple y más económico que el método convencional para producir calcobutrol usando gadobutrol de alta pureza como material

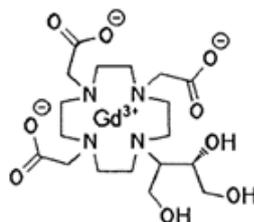
de partida.

Descripción detallada de la invención

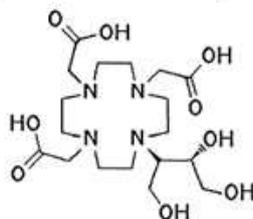
De aquí en adelante, la presente invención se describirá con más detalle.

5 Para preparar butrol según la presente invención, en primer lugar, el complejo de gadolinio de ácido 2,2,2-(10-1,3,4-trihidroxiбутан-2-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)acético (de aquí en adelante, gadobutrol) representado por la siguiente fórmula química 1, un material de partida, se hace reaccionar con un agente descomplejante para obtener ácido 2,2,2-(10-1,3,4-trihidroxiбутан-2-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético (de aquí en adelante denominado butrol) representado por la siguiente fórmula química 2.

[Fórmula Química 1]



[Fórmula Química 2]



10 El agente descomplejante descompleja el gadolinio del gadobutrol para formar una sal de gadolinio que es poco soluble en agua, de modo que el butrol puede aislarse mediante un procedimiento de filtración. El agente descomplejante se selecciona del grupo que consiste en ácido tartárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido fumárico y mezclas de los mismos. Se prefiere el ácido tartárico. El contenido del agente descomplejante es de 2,0 a 6,0 equivalentes, preferentemente es de 3,0 a 4,0 equivalentes, con respecto a 1,0 equivalente de gadobutrol. Si el contenido del agente descomplejante es demasiado bajo, no solo la reactividad es pobre y el tiempo de reacción es largo, sino que también puede haber un problema en el rendimiento y la calidad debido a la generación de una sustancia relacionada por calor. Si el contenido del agente descomplejante es demasiado alto, se incurre aún más en el coste de retirar el agente descomplejante que queda después de la reacción, lo que provoca un aumento del coste.

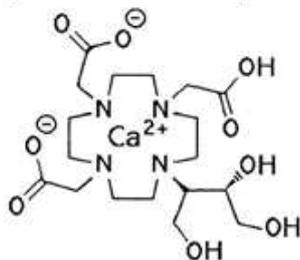
20 La reacción se puede llevar a cabo en agua purificada y la temperatura de reacción es generalmente de 80 a 90°C. Si la temperatura de reacción es demasiado baja, provoca un aumento en el coste debido a un retraso de tiempo, y si es demasiado alta, puede ocurrir un problema de calidad. El tiempo de reacción es de 3 a 5 horas. Si el tiempo de reacción es demasiado corto, el rendimiento debido a los productos que no reaccionaron puede disminuir, y si es demasiado largo, no hay ningún beneficio económico al aumentar el tiempo de trabajo.

25 La sal preparada a partir de la reacción se filtra y se separa y el filtrado se filtra de nuevo, de modo que se puedan retirar el agente descomplejante restante y los subproductos. La concentración del filtrado purificado retira gadolinio del gadobutrol para obtener un butrol.

30 Específicamente, se filtra usando un nanofiltro. El sistema de nanofiltro tiene forma de espiral de una película orgánica y un dispositivo de ósmosis inversa diseñado para filtrar o concentrar sustancias con una masa molar de 200 a 300 Daltons o más, de modo que materiales orgánicos o inorgánicos solubles en agua con sales y otros bajos pesos moleculares se pueden separar y purificar mediante la película orgánica para recuperar solo el material deseado.

El complejo 2,2,2-(10-1,3,4-trihidroxiбутан-2-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacetato de calcio (de aquí en adelante, calcobutrol) representado por la siguiente fórmula química 3 se obtiene haciendo reaccionar el butrol representado por la siguiente fórmula química 2 con iones calcio y cristalizando el mismo.

[Fórmula Química 3]



La reacción se puede llevar a cabo en agua purificada. La fuente de iones calcio incluye carbonato de calcio, hidróxido de calcio, cloruro de calcio, etc., y se prefiere el carbonato de calcio. El contenido de la fuente de iones calcio es de 0,9 a 1,1 equivalentes, preferentemente es de 1,0 equivalente, con respecto a 1,0 equivalente de butrol. Aquí, si el contenido de la fuente de calcio es demasiado bajo, el complejo se forma menos, se produce una reducción del rendimiento, y si es demasiado grande, existe el problema de que la filtración del carbonato de calcio restante es difícil.

La temperatura de reacción es generalmente de 85 a 95°C. Si la temperatura de reacción es demasiado baja, hay una disminución en el rendimiento debido a las sustancias que no reaccionaron, y si es demasiado alta, pueden aparecer sustancias relacionadas y problemas de calidad del producto. Además, el tiempo de reacción del butrol y el ion calcio es de 2 a 3 horas. Si el tiempo de reacción es demasiado corto, puede ocurrir un problema de reducción del rendimiento y la cristalización debido a los materiales sin reaccionar. Si el tiempo de reacción es demasiado largo, puede ocurrir un problema en la calidad del producto.

Los reactantes se pueden filtrar en una capa de carbón activado y el filtrado se concentra, se disuelve en agua purificada, se cristaliza y se aísla con etanol anhidro. Como disolvente de cristalización puede usarse un disolvente orgánico tal como etanol anhidro, metanol, isopropanol, acetona, etc., y se prefiere el etanol anhidro. Específicamente, el filtrado se puede cristalizar en condiciones de agua purificada-etanol anhidro a una temperatura generalmente de 60 a 80°C. Por lo tanto, cuando se seca la mezcla cristalizada, se puede obtener calcobutrol.

Ejemplos

De aquí en adelante, la presente invención se describe con más detalle mediante ejemplos, pero la presente invención no está limitada por los siguientes ejemplos.

[Ejemplo 11] Preparación de butrol representado por la Fórmula 2

200,0 g de complejo de gadolinio del ácido 2,2,2-(10-1,3,4-trihidroxiбутан-2-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético (de aquí en adelante, gadobutrol), 241,02 g de ácido tartárico y 600 ml de agua purificada se pusieron en un reactor y se calentaron a de 85 a 95°C para llevar a cabo la reacción. Después del final de la reacción, la mezcla se enfrió a de 20 a 30°C y el sólido producido se retiró por filtración. El filtrado se sometió a un nanofiltro y se concentró a presión reducida, de manera que se obtuvieron 105,4 g (rendimiento 72,9%, pureza 98% (HPLC)) de ácido 2,2,2-(10-1,3,4-trihidroxiбутан-2-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético (butrol).

[Ejemplo 21] Preparación de calcobutrol representado por la Fórmula 3

50,0 g de ácido 2,2,2-(10-1,3,4-trihidroxiбутан-2-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético (butrol), 15,0 g de carbonato de calcio y 200 ml de agua purificada se pusieron en el reactor, y luego se calentó a 85 a 95°C para terminar la reacción, y se enfrió a 20 a 30°C. El filtrado se sometió a una almohadilla de carbón activado y se concentró a presión reducida. Se añadieron 75 ml de agua purificada, se calentó de 85 a 95°C, se mantuvo y se cristalizó añadiendo 888,7 g de etanol anhidro. Esto se sometió a reflujo durante 1 hora, se enfrió hasta de 0 a 10°C y los cristales que se produjeron se filtraron y lavaron con 177,7 g de etanol anhidro y luego se secaron, de modo que se obtuvieron 44,4 g (rendimiento 39,4%, pureza 99,5% (HPLC)) de un complejo de calcio de ácido 2,2,2-(10-1,3,4-trihidroxiбутан-2-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacético (de aquí en adelante, calcobutrol).

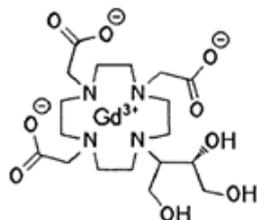
REIVINDICACIONES

1. Un método para producir calcobutrol que comprende las etapas de:

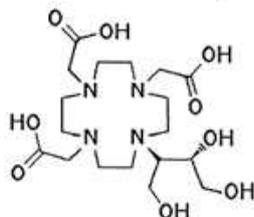
obtener butrol representado por la siguiente fórmula química 2 haciendo reaccionar un gadobutrol representado por la siguiente fórmula química 1 y un agente descomplejante; y

5 hacer reaccionar iones calcio con el butrol para obtener un calcobutrol representado por la siguiente fórmula química 3.

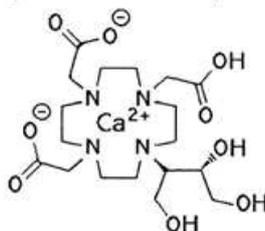
[Fórmula Química 1]



[Fórmula Química 2]



[Fórmula Química 3]



10

en el que el agente descomplejante se selecciona del grupo que consiste en ácido tartárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido fumárico y mezclas de los mismos, y el contenido del agente descomplejante es de 2,0 a 6,0 equivalentes con respecto a 1,0 equivalente de gadobutrol.

2. El método según la reivindicación 1, en el que el butrol se va a filtrar y purificar usando un nanofiltro.

15

3. El método según la reivindicación 1, en el que el ion calcio se selecciona del grupo que consiste en carbonato de calcio, hidróxido de calcio, cloruro de calcio y mezclas de los mismos, y el contenido de ion calcio es de 0,9 a 1,1 equivalentes con respecto al gadobutrol.

4. El método según la reivindicación 1, en el que el calcobutrol se cristaliza con etanol anhidro.