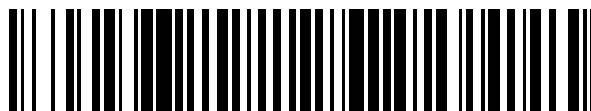


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 275**

51 Int. Cl.:

C07C 231/12 (2006.01)

C07C 237/46 (2006.01)

A61K 49/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.09.2013** **PCT/US2013/060092**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.04.2014** **WO14052092**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2013** **E 13766870 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018** **EP 2900631**

54 Título: **Preparación de ioforminol, un agente de contraste de rayos X**

30 Prioridad:

27.09.2012 NO 20121103

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

28.02.2019

73 Titular/es:

GE HEALTHCARE AS (100.0%)
Nycoveien 1-2 P.O. Box 4220 Nydalen
0401 Oslo, NO

72 Inventor/es:

THANING, MIKKEL;
OLSSON, ANDREAS y
GLOGARD, CHRISTIAN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 702 275 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

Preparación de ioforminol, un agente de contraste de rayos X

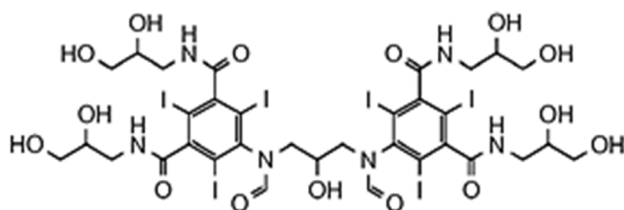
La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de agentes de contraste de rayos X yodados y, en particular, a un proceso para preparar ioforminol, un agente de contraste útil en la formación de imágenes de rayos X. Más particularmente, la invención se refiere a la preparación de ioforminol a partir de una mezcla de compuestos que comprende 1-formilamino-3,5-bis(2,3-bis(formiloxi)propan-1-ilcarbamoil)-2,4,6-triyodobenceno, un intermedio clave en el proceso de preparación de ioforminol.

Durante los últimos 50 años, el campo de los agentes de contraste de rayos X ha estado dominado por compuestos solubles que contienen yodo. Los medios de contraste disponibles comercialmente que contienen agentes de contraste yodados se clasifican generalmente como monómeros iónicos como diatrizoato (Gastrografen™), dímeros iónicos como ioxagato (Hexabrix™), monómeros no iónicos como iohexol (Omnipaque™), iopamidol (Isovue™), iomeprol (Iomeron™) y el dímero no iónico iodixanol (Visipaque™). Los agentes de contraste de rayos X no iónicos comerciales más ampliamente utilizados, como los mencionados anteriormente, se consideran seguros. Los medios de contraste que contienen agentes de contraste yodados se utilizan anualmente en más de 20 millones de exámenes de rayos X en los EE.UU. y el número de reacciones adversas se considera aceptable. Sin embargo, dado que un examen de rayos X mejorado con contraste requerirá hasta aproximadamente 200 ml de medio de contraste administrado en una dosis total, hay un deseo continuo para proporcionar un medio de contraste mejorado.

La parte de la población de pacientes considerada como pacientes de alto riesgo está aumentando. Para satisfacer la necesidad de una mejora continua de los agentes de diagnóstico de rayos X in vivo para toda la población de pacientes, existe un deseo continuo para encontrar agentes de contraste de rayos X que tengan propiedades mejoradas, también con respecto a la nefrotoxicidad inducida por contraste (CIN, por sus siglas en inglés).

Los medios de contraste de rayos X que contienen un compuesto químico como ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) que tienen dos grupos fenilo triyodados enlazados por un grupo de enlace se suelen denominar agentes de contraste diméricos o dímeros. A lo largo de los años se ha propuesto una amplia variedad de dímeros yodados. Actualmente, un medio de contraste que tiene un dímero no iónico yodado como ingrediente farmacéutico activo está en el mercado, el producto Visipaque™ que contiene el compuesto iodixanol.

En el documento WO2009/008734 del solicitante se describe un nuevo agente de contraste dimérico llamado ioforminol. Las propiedades de éste se describen con más detalle en las publicaciones Chai et al. "Predicting cardiotoxicity propensity of the novel iodinated contrast medium GE-145: ventricular fibrillation during left coronary arteriography in pigs", Acta Radiol, 2010, y en Wistrand, L.G., et al "GE-145, a new low-osmolar dimeric radiographic contrast medium", Acta Radiol, 2010. El ioforminol (GE-145) se denomina Compuesto 1 en el presente documento y tiene la siguiente estructura:

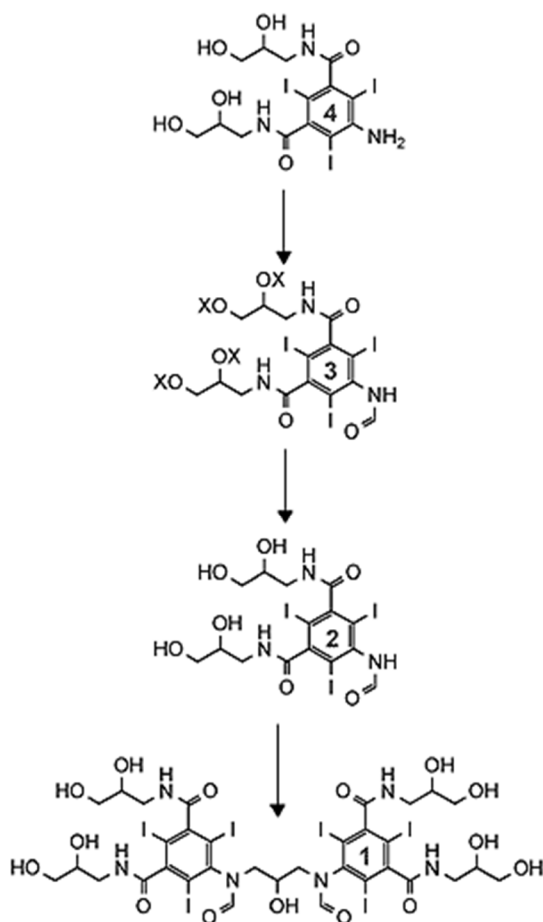


Compuesto (1)

5,5'-(2-Hidroxipropan-1,3-diil)bis(formilazandiil)bis(N¹,N³-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodoisofthalamida

La fabricación de medios de contraste de rayos X no iónicos implica la producción del fármaco químico, el ingrediente farmacéutico activo (API, por sus siglas en inglés), es decir, el agente de contraste, seguido de la formulación en el producto farmacéutico, en el presente documento designa la composición de rayos X. El documento WO2009/008734 del solicitante proporciona una ruta sintética para preparar el API ioforminol. El ioforminol puede, por ejemplo, como se proporciona en la descripción general de la preparación y en el Ejemplo 1 de WO2009/008734, se puede sintetizar a partir de 5-amino-N,N'-bis-(2,3-dihidroxi-propil)-2,4,6-triyodo-isofthalamida (compuesto (4)), que está disponible comercialmente. La preparación de este compuesto se conoce a partir de la síntesis tanto de iohexol como de iodixanol y también se puede preparar a partir del ácido 5-nitroisofthálico, por ejemplo, como se describe en el documento WO2006/016815, incluida la hidrogenación y la yodación subsiguiente, por ejemplo, por cloruro de yodo, ICl. Alternativamente, se puede usar ácido 5-amino-2,4,6-triyodoisofthálico, que es un precursor disponible comercialmente, por ejemplo, de Sigma-Aldrich. El grupo libre de amino del compuesto de isofthalamida (compuesto (4)) se acila después y los grupos hidroxilo en los sustituyentes también pueden protegerse por acilación. Los grupos protectores se pueden eliminar, por ejemplo, por hidrólisis para dar N¹,N³-bis(2,3-dihidroxipropil)-5-formilamino-2,4,6-triyodoisofthalamida. En una etapa de dimerización, esto se hace reaccionar, por ejemplo, en una bisalquilación de epiclorhidrina para proporcionar el compuesto de agente de contraste de ioforminol.

La síntesis de ioforminol en el estado de la técnica, como se describe en los ejemplos 1 y 2 del documento WO2009/008734, se muestra en el esquema 1 a continuación.



Esquema 1

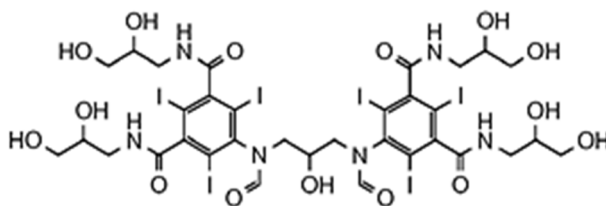
Como se describe en el documento WO2009/008734, el compuesto 3 es una mezcla que comprende 1-formilamino-3,5-bis(2,3-bis (formiloxi)propan-1-ilcarbamoil)-2,4,6-triyodobenceno, y entonces X es un grupo formilo.

En cada etapa sintética es importante optimizar el rendimiento, minimizar la producción de impurezas, pero también minimizar el tiempo y los costes empleados. El problema a resolver por la presente invención puede considerarse como la provisión de optimización del proceso para la preparación de ioforminol a partir del compuesto (3) del esquema 1, es decir, una mezcla que comprende 1-formilamino-3,5-bis(2,3-bis (formiloxi)propan-1-ilcarbamoil)-2,4,6-triyodobenceno. Por lo tanto, la invención se dirige a un proceso que comprende una hidrólisis del compuesto (3) y una reacción de dimerización para proporcionar ioforminol.

En el proceso del estado de la técnica, como se describe en el documento WO2009/008734, el Ejemplo 2, el proceso B, la preparación del Compuesto (1) (ioforminol) a partir de 1-formilamino-3,5-bis(2,3-bis(formiloxi)propan-1-ilcarbamoil)-2,4,6-triyodobenceno (el compuesto (3) en donde X es un grupo formilo) se realiza en un proceso en donde el compuesto (3) se disolvió en una mezcla de agua y metanol, que comprende además ácido bórico, a un pH de 11,6-11,7 mediante la adición de hidróxido de potasio. Cuando estaba en disolución se añadió epíclorhidrina en varias porciones. La mezcla se dejó en agitación y el pH se ajustó varias veces mediante la adición de hidróxido de potasio al mismo tiempo que se regulaba la temperatura. Se recogió que todo el proceso para la preparación del Compuesto (1) a partir del Compuesto (3) fue de al menos 48 horas.

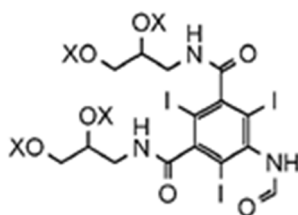
Se ha buscado un proceso más económico para la preparación de ioforminol (compuesto (1)) en donde se reduzca el tiempo de reacción y en donde aumente el rendimiento del Compuesto (1). Ahora se ha encontrado que la preparación del Compuesto (1) se puede realizar en un proceso rentable y respetuoso con el medio ambiente que involucra la hidrólisis in situ de los grupos protectores del compuesto (3), seguida de una bisalquilación, también denominada dimerización, utilizando agua como único disolvente. Se ha identificado un proceso que lleva un tiempo considerablemente más corto que el proceso del estado de la técnica.

Por consiguiente, en un primer aspecto, la invención proporciona un proceso para la preparación del Compuesto (1)



Compuesto (1)

a partir del compuesto (3)



Compuesto (3)

5 en donde cada X denota individualmente hidrógeno, un grupo formilo (-CO-H) o un grupo acetilo (-CO-CH₃);

el proceso comprende una etapa de hidrólisis in situ de los grupos protectores (-OX) del compuesto (3), en donde el compuesto (3) se suspende en agua solamente.

10 El compuesto (3) es una mezcla de diferentes compuestos con ambos grupos protectores formilo y acetilo. Ésto se debe a la etapa de formilación anterior en donde el compuesto (3) se prepara a partir del compuesto (4), preferiblemente usando anhídridos mixtos. En una realización, el compuesto 3 comprende una mezcla de compuestos en donde todos los grupos X son individualmente formilo o acetilo. El componente principal del compuesto (3) es 1-formilamino-3,5-bis(2,3-bis(formiloxi)propan-1-ilcarbamoil)-2,4,6-triyodobenceno. Por lo tanto, en una realización, todos los grupos X denotan formilo.

En una realización de la invención, el proceso comprende las etapas secuenciales de

15 i) suspensión del compuesto (3) en agua;

ii) ajuste del pH de la disolución del paso i) de 10,0 a 12,5;

antes de una reacción de bisalquilación.

20 Cuando el compuesto (3) se ha suspendido y el pH se ha ajustado, tiene lugar una hidrólisis in situ de los grupos protectores formilo y acetilo del compuesto (3). En esta reacción, se prepara el compuesto (2), pero éste no se aísla. Al mismo tiempo, se forman sales de formilo y acetilo como productos secundarios. Esta generación de sales puede tener el efecto de acelerar la velocidad de la reacción de bisalquilación que tiene lugar después de la hidrólisis in situ, proporcionando una bisalquilación rápida y completa. Se ha observado un aumento inesperado en la velocidad de reacción para la bisalquilación cuando se suspende el compuesto de material de partida (3) solo en agua y se utiliza este proceso de hidrólisis in situ. Se cree que las sales generadas aumentan la velocidad de reacción al coordinar el agente dialquilante usado en la bisalquilación y/o estabilizar el estado de transición de la reacción. Al mismo tiempo el proceso proporciona un alto rendimiento. Se ha encontrado que la reacción del compuesto (3) para dar el compuesto (1) se puede realizar en menos de 24 horas, como, por ejemplo, en menos de 20 horas, y con un rendimiento del 90% o más, como el 93% o hasta o superior al 95%. Sorprendentemente, la etapa en donde solo hay agua del proceso de la invención proporciona aproximadamente un 20% más de rendimiento y ahorra aproximadamente un día en el tiempo de producción, en comparación con el proceso de la técnica anterior como se describe en el Ejemplo 2 del documento WO2009/008734.

35 En la etapa i), el agua se utiliza como disolvente único, y se ha encontrado sorprendentemente que no es necesario la adición de otros disolventes o aditivos, como, por ejemplo, ácido bórico. En el proceso de la invención, el compuesto de material de partida (3) es preferiblemente un polvo fino con bajo contenido de ácido. La mezcla del compuesto (3) puede comprender, en una realización, algunos restos de antisolventes, como alcoholes, pero no es necesario añadir alcohol. En un proceso de fabricación del compuesto (3), se puede usar un alcohol de cadena corta para optimizar la

- preparación de éste en forma de polvo, y se ha encontrado beneficioso que el compuesto (3) que se usa como material de partida en el proceso reivindicado actualmente sea no se seque completamente, pero comprende de 0 a 15% de alcohol, y es apropiado un contenido de resto de alcohol de 0 a 7%, y más preferiblemente de 2 a 5%. El resto del alcohol en el compuesto (3) es típicamente un alcohol de cadena corta que es un alcohol lineal o ramificado C1-C6, o una mezcla de los mismos. El alcohol puede ser monohidroxilado o dihidroxilado. El metanol, el etanol y los propanoles son alcoholes preferidos, siendo los más preferidos los propanoles, particularmente el isopropanol. La cantidad de agua necesaria para las condiciones de reacción óptimas depende de factores como el contenido de resto de alcohol y la temperatura. Se ha encontrado que una cantidad apropiada de agua es de aproximadamente 0,5 a 2,0 litros de agua por kg de compuesto (3), como aproximadamente 1 litro de agua por kg de compuesto (3).
- En la etapa ii, por lo tanto, antes de la reacción de bisalquilación, el pH se ajusta a 10,0 a 12,5, y más preferiblemente a 11,0 a 1,8, y lo más preferiblemente a 11,0 a 11,2, mediante la adición de una base a la suspensión del compuesto (3). El ajuste del pH se realiza preferiblemente por etapas para neutralizar los ácidos y evitar la generación de calor demasiado repentina. La base se selecciona entre bases fuertes solubles en agua, tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, en donde se prefiere una disolución de hidróxido de sodio (por ejemplo, al 50%). La adición de la base proporciona una hidrólisis dirigida por la base de los grupos éster protectores del compuesto (3), en donde las sales de formilo y acetilo, como las sales de formilo de sodio y de acetilo de sodio, se generan como productos secundarios. Además, este ajuste de pH proporciona las condiciones óptimas de pH para la bisalquilación. En una realización, el ajuste del pH se realiza utilizando un sistema pH stat para asegurar que el pH se mantenga estacionario. Dicho sistema de pH incluye tanto un ácido como una base, por ejemplo, disoluciones de HCl y NaOH.
- La bisalquilación (etapa de dimerización) a través de un puente 2-hidroxipropano tiene lugar preferiblemente mediante la adición de una cantidad apropiada de un agente dialquilante a la disolución básica de la etapa (ii). Dicho agente se selecciona de alcohol dihalosustituido o heterocicloalquilo halosustituido, como 1,3-dicloro-2-propanol, 1-cloro-2,3-propanol, 1,3-dibromo-2-hidroxipropano y epiclorhidrina (EPI), en donde EPI se prefiere particularmente. Por consiguiente, en una realización adicional de la invención, el proceso comprende además la etapa de añadir un agente dialquilante a la disolución básica de la etapa ii). El agente dialquilante se agrega a la disolución acuosa básica en una o más porciones, como en 1 a 5 porciones, preferiblemente 3 porciones iguales. Aproximadamente 2 equivalentes molares del compuesto (3) se hacen reaccionar y se unen con un equivalente molar del agente dialquilante. Se puede usar un ligero exceso molar del agente dialquilante debido a un ligero consumo del agente dialquilante por la base. Durante y después de la adición, la mezcla de reacción se mantiene bajo agitación durante un periodo necesario para completar la reacción de bisalquilación. Esto puede llevar de 5 a 20 horas, preferiblemente de 10 a 15 horas.
- Antes, durante y/o después de la hidrólisis, la temperatura también puede ajustarse, como por ejemplo, enfriarse por debajo de la temperatura ambiente, por ejemplo a 12 a 16 °C o menos. En una realización preferida, la temperatura se ajusta a aproximadamente 15 °C antes de la adición del agente dialquilante. De forma particularmente preferida, el pH se ajusta a 11,0 a 11,2 y la temperatura se ajusta a aproximadamente 15 °C antes de la adición, y estas condiciones se mantienen hasta que la bisalquilación se ha completado.
- Los compuestos preparados, tales como el compuesto (1), pueden purificarse de cualquier manera conveniente, por ejemplo, mediante un lavado, mediante cromatografía preparativa, mediante recristalización o ultra/nano filtración. Por lo tanto, los pasos adicionales opcionales son purificación y secado.
- La mezcla del compuesto (3) y el compuesto (1) preparados según el proceso reivindicado comprenden isómeros ópticos activos y existirán en varias formas isoméricas debido a los átomos de carbono quirales. Además, los compuestos exhiben isomería exo/endo debido a la rotación restringida del enlace N-CO en la función formilo debido a la proximidad del átomo de yodo. Tanto la preparación de productos enantioméricamente puros como las mezclas de isómeros ópticos se abarcan por el proceso de la invención.
- Los compuestos preparados de acuerdo con la invención se pueden usar como agentes de contraste y se pueden formular con portadores y excipientes convencionales para producir medios de contraste de diagnóstico. Así visto desde aspectos adicionales, la invención proporciona ioforminol (compuesto (1)), y una composición de diagnóstico que comprende ioforminol, preparada de acuerdo con el proceso de la invención, en donde la composición comprende al menos un portador o excipiente fisiológicamente tolerable, por ejemplo, una disolución acuosa para su inyección opcionalmente junto con iones de plasma añadidos u oxígeno disuelto. La composición del agente de contraste de la invención puede estar en una concentración lista para usar o puede ser una forma concentrada para su dilución previa a la administración. Por lo tanto, la invención abarca además el uso de ioforminol preparado de acuerdo con el proceso de preparación, y una composición de diagnóstico que contiene tal, en exámenes de contraste de rayos X.

La invención se ilustra con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

- Ejemplo 1: Preparación del compuesto (1) a partir del compuesto (3)

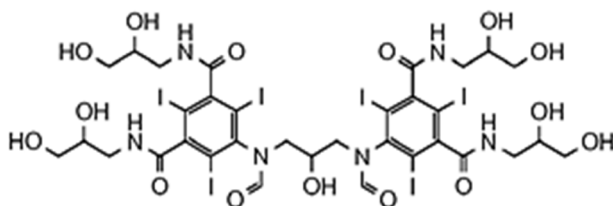
El compuesto (3) (1103 kg, 890 mol) se suspendió en agua (1213 l) usando un reactor con agitación mecánica de varilla. La suspensión se enfrió a 10 grados y se añadió NaOH acuoso (50%) durante 12 h manteniendo el pH y la

5 temperatura por debajo de 12,5 y 20 grados, respectivamente. La disolución se enfrió a 16 grados y el pH se ajustó a 11,1 utilizando un sistema de pH stat cargado con HCl (30%) y NaOH (50%). El sistema se dejó en funcionamiento mientras la temperatura fuera <18 grados. Se añadió continuamente EPI (41 kg, 445 mol) durante un período de 2,5 h manteniendo la temperatura entre 15 a 18 grados. Después de agitar durante 38 h, la mezcla de reacción se detuvo ajustando el pH a 7 utilizando HCl (30%). La HPLC mostró un rendimiento UV del ~95,5% del compuesto (1).

El tiempo de reacción de dialquilación se prolongó en este ejemplo para asegurar la finalización y maximizar el rendimiento. La reacción se puede parar considerablemente antes, como 10 a 12 horas, sin una pérdida significativa de rendimiento.

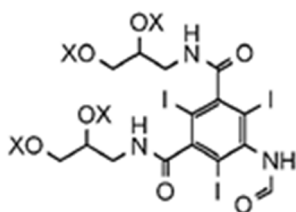
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación del Compuesto (1)



Compuesto (1)

a partir del compuesto (3)



Compuesto (3)

5

en donde cada X denota individualmente hidrógeno, un grupo formilo (-CO-H) o un grupo acetilo (-CO-CH₃);

dicho proceso comprende una etapa de hidrólisis in situ de los grupos protectores (-OX) del compuesto (3), en donde el compuesto (3) se suspende en agua solamente y en donde el pH del compuesto (3) suspendido en agua solamente se ajusta a 10,0 a 12,5.

10

2. El proceso según la reivindicación 1, que comprende las etapas secuenciales de

i) suspensión del compuesto (3) en agua;

ii) ajustar el pH de la disolución de la etapa i) a 10,0 a 12,5;

antes de una reacción de bisalquilación.

15

3. El proceso según la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de material de partida (3) es un polvo fino con bajo contenido de ácido.

4. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto de material de partida (3) comprende 0 a 15% de alcohol.

20

5. El proceso según por cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, que comprende además una reacción de bisalquilación mediante la adición de una cantidad apropiada de un agente dialquilante a la disolución básica de la etapa (ii).

6. El proceso según la reivindicación 5, en donde el agente dialquilante es epiclorhidrina.

7. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, que comprende una etapa de regulación de la temperatura de la disolución desde la etapa i) o ii) a 12 a 16 °C.