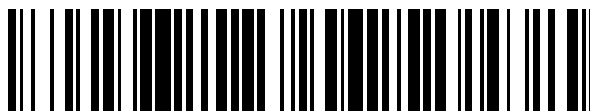


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 494**

51 Int. Cl.:  
**C07C 233/69** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06709991 .1**  
96 Fecha de presentación: **03.03.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1951657**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.08.2008**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA FABRICAR IOHEXOL.**

30 Prioridad:  
**24.11.2005 PT 10339105**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.03.2012**

73 Titular/es:  
**HOVIONE INTER AG  
BAHNHOFSTRASSE 21  
6000 LUCERNE 7, CH**

72 Inventor/es:  
**GALINDRO, José;  
MARTO, Susana;  
BANDARRA, João, António, Moínho y  
HEGGIE, William**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

**ES 2 375 494 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

Procedimiento para fabricar iohexol.

La presente invención se refiere a un procedimiento para fabricar iohexol, 5-[N-(2,3-dihidroxiopropil)-acetamido]-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofaltamida.

- 5 El iohexol es uno de los agentes de contraste yodados no iónicos para rayos X usado con más frecuencia. En la fabricación del iohexol está implicada una síntesis de múltiples etapas.

Se han descrito varios métodos en la bibliografía para la síntesis del iohexol. Dado que la dosis de iohexol que se administra en un periodo de tiempo corto, puede ser de hasta o incluso más de 100 g, es de gran importancia el uso de disolventes de baja toxicidad en la última etapa, ya que se espera que quede siempre algo de disolvente residual, incluso en niveles bajos, en el producto final. Desde un punto de vista industrial, cuando se lleva a cabo la última etapa del procedimiento se prefieren disolventes tanto fácilmente disponibles como de baja toxicidad. Se requiere una etapa de purificación y cristalización eficaz e industrialmente viable, no solo para obtener un producto en el que se mantengan las impurezas a un nivel mínimo sino también en el que los niveles de disolventes residuales sean muy bajos. El uso de 2-metoxietanol y mezclas de 2-metoxietanol/isopropanol y un disolvente elegido de un éter monoalquílico C1-C5 de un alquilenglicol C3-C10, se describen respectivamente en los documentos WO 98/08804 y WO 2005/003080 como disolventes de reacción en los que se lleva a cabo la N-alquilación del átomo de nitrógeno de la 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofaltamida.

De acuerdo con procedimientos definidos en la técnica anterior, después de completarse la reacción, el iohexol bruto se aísla por eliminación del disolvente de alto punto de ebullición tal como el 2-metoxietanol, normalmente por destilación, seguido de purificación del producto bruto por métodos conocidos, y finalmente por cristalización en un alcohol adecuado como se describe en el documento US-6.469.208 y referencias citadas en el mismo, o en mezclas de disolventes que incluyen disolventes de reacción de alto punto de ebullición y alcoholes tales como metanol como se describe en el documento WO 2005/003080 o 1-metoxi-2-propanol solo o mezclado con otros disolventes tales como isopropanol como se reivindica en el documento US-6.897.339.

25 Industrialmente, la eliminación de disolventes de alto punto de ebullición es una operación que requiere tiempo y energía. También hay un mayor riesgo de que se degrade el producto si están implicadas altas temperaturas durante esta etapa de concentración. Además, desde un punto de vista medioambiental, debe eliminarse tanto la corriente acuosa como la orgánica del procedimiento, aumentando los costes considerablemente.

Se prefiere el uso de un disolvente más conveniente en la etapa de reacción, que se elimine fácilmente y que permita aislar el iohexol bruto de una forma sencilla, preferiblemente por precipitación de la mezcla de reacción con un no disolvente que se elimine fácilmente mediante un tratamiento posterior. De acuerdo con el procedimiento de la presente invención, el iohexol bruto se aísla por precipitación. El resto de las etapas del procedimiento, hasta la cristalización final son esencialmente en medio acuoso, lo cual es más deseable tanto industrial como medioambientalmente. Una ventaja adicional es que se reduce el coste general del procedimiento de fabricación.

35 Habiendo valorado las necesidades anteriores, los autores de la invención ahora han encontrado que, sorprendentemente, el 2-(2-metoxietoxi)etanol satisface los requisitos señalados antes.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un procedimiento para producir iohexanol, cuyo procedimiento comprende alquilar la 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofaltamida usando 2-(2-metoxietoxi)etanol como disolvente en presencia de una base, y opcionalmente aislar el iohexanol bruto de la mezcla de reacción.

45 Cuando se usa el 2-(2-metoxietoxi)etanol junto con un no disolvente de menor punto de ebullición como acetona, 4-metilpentan-2-ona, 2-metilpropan-1-ol, propan-2-ol o acetato de isopropilo en la etapa de aislamiento, el iohexol bruto puede precipitar directamente de la mezcla de reacción. Después, el 2-(2-metoxietoxi)etanol se puede separar eficazmente del sólido por filtración seguido de lavado de la torta de filtración con el disolvente de bajo punto de ebullición elegido. Los disolventes conocidos de la técnica anterior, tales como el 2-metoxietanol estructuralmente similar, no se pueden usar en este procedimiento debido a la formación de sólidos gomosos. Por lo tanto, el iohexol bruto se filtra, se lava con el no disolvente para eliminar el resto del disolvente de reacción y otras impurezas de la reacción. Una ventaja añadida es que el rendimiento del iohexol recuperado es casi cuantitativo. Después, la torta de filtración se disuelve en agua y se eliminan las sales formadas durante la reacción, usando las resinas de intercambio iónico. Después de purificación adicional, si es necesario, se elimina el agua y el iohexol se puede cristalizar en etanol usando las condiciones descritas en el documento US-6.469.208.

Otra ventaja inesperada que confiere el uso de 2-(2-metoxietoxi)etanol en el procedimiento, es que es sorprendentemente muy eficaz como disolvente de reacción para la producción de iohexol. Algunos de los beneficios son: la reacción se puede llevar a cabo en una concentración alta; la reacción se puede llevar a cabo a temperaturas más bajas reduciendo así la descomposición y formación de subproductos; es necesario menos disolvente y por lo tanto se reducen significativamente las corrientes residuales. El 2-(2-metoxietoxi)etanol es un disolvente excelente para la 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofaltamida basificada, y la disolución se logra

después de 1 ó 2 horas de agitación en las condiciones descritas a continuación. Esta es una mejora importante frente a la técnica anterior, porque el método de la presente invención reduce el tiempo que la 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofetalamida está en contacto con la base a altas temperaturas antes de añadir el agente de alquilación, reduciendo por lo tanto la potencial formación de impurezas. Normalmente, en la técnica anterior (véase los ejemplos descritos en el documento WO 2005/003080), la 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofetalamida se agita a 45°C durante una noche. La fase inicial prolongada de la reacción implica tiempos de procesamiento más largos. El procedimiento de la presente invención requiere tiempos mucho más cortos y el punto final típico para que se complete la reacción, momento en el que se inactiva la reacción, tarda menos de 24 horas. Esto da como resultado una reducción de las impurezas que resultan de las reacciones de O-alquilación y otras impurezas de diversos procesos.

En el procedimiento de la presente invención, se deja reaccionar la 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofetalamida con un agente de alquilación, que es preferiblemente el 3-cloropropano-1,2-diol, en 2-(2-metoxietoxi)etanol (el disolvente de reacción), preferiblemente en una concentración de 25% a 40% (p/p) con respecto al disolvente, adecuadamente de 25°C a 33°C, durante preferiblemente de 18 a 24 horas. Por lo tanto, la 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofetalamida se suspende en 2-(2-metoxietoxi)etanol y se añade una base, que preferiblemente es una disolución acuosa concentrada de un hidróxido de metal alcalino, más preferiblemente hidróxido sódico, adecuadamente a una temperatura de 40 a 60°C, preferiblemente de 50 a 55°C, para producir la disolución. La concentración de la base, por ejemplo disolución de hidróxido sódico, es preferiblemente entre 59 y 73% en peso/volumen de agua, más preferiblemente entre 65 y 67%. La disolución se logra típicamente después de aproximadamente 1 a 2 horas de agitación a temperaturas entre 40 y 60°C. Después de enfriar preferiblemente a una temperatura de 25 a 35°C, se añade el agente alquilante, por ejemplo 3-cloropropano-1,2-diol, y se deja que la reacción avance, adecuadamente a una temperatura de 25 a 35°C, preferiblemente de 29 a 31°C, hasta lograr el nivel de conversión deseado.

Tras completarse la reacción, el pH de la mezcla se ajusta normalmente a menos de 7, preferiblemente de 5 a 6, por adición de un ácido adecuado, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido acético, y preferiblemente el contenido de agua se reduce a menos de 1% (p/p) por destilación a vacío o azeotrópica de una pequeña parte del disolvente. El resto del disolvente preferiblemente se separa del iohexol por precipitación del producto en forma de un sólido de la siguiente forma: la mezcla se añade a un no disolvente caliente, por ejemplo acetona, a una temperatura de 45 a 60°C, preferiblemente de 52 a 56°C. El iohexol precipita dando una buena dispersión de los sólidos en la mezcla. La suspensión se enfría preferiblemente durante como mínimo 1 hora a una temperatura de 0°C a 25°C, preferiblemente a una temperatura de 0 a 5°C, y normalmente se agita como mínimo durante media hora con el objetivo de maximizar el rendimiento. Los sólidos se separan por filtración y se lavan con el no disolvente, el cual se puede enfriar previamente antes de este lavado.

Otra ventaja importante de la presente invención es que el no disolvente se puede recuperar de las aguas madres, ya que se separa fácilmente del 2-(2-metoxietoxi)etanol de mayor punto de ebullición por simple destilación, y se vuelve a usar en el procedimiento, disminuyendo así el impacto medioambiental por reducción del volumen de residuos orgánicos y reduciendo los costes industriales.

Después, el iohexol se puede purificar más por métodos descritos en la técnica anterior, por ejemplo en el documento US-6.469.208.

El procedimiento de la invención se aclara mejor mediante la descripción de los ejemplos no limitantes descritos en lo sucesivo.

### Ejemplo 1

Se añadió la 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofetalamida (200 g; 0,27 moles) al 2-(2-metoxietoxi)etanol (300 ml) y se calentaron a 44-46°C. A esta temperatura, se añadió una disolución previamente preparada de hidróxido sódico (15,0 g) y agua (18,3 ml) y la mezcla se calentó a 50-52°C hasta disolución. La disolución se enfrió a 29°C-31°C y se añadió 1-cloro-2,3-propanodiol (37,2 g) a la disolución. La temperatura se ajustó a 29-31°C y se agitó hasta completarse la reacción (21 h). La inactivación se llevó a cabo por adición de ácido clorhídrico concentrado hasta un pH entre 4 y 5. Se destiló parte del disolvente a vacío hasta un valor de contenido de agua por valoración de Karl-Fischer de 0,04% en p/p en la mezcla de reacción.

La disolución se añadió lentamente a acetona (1600 ml) previamente calentada a 55°C. La suspensión se enfrió a una temperatura entre 0°C y 5°C, se filtró en atmósfera de nitrógeno y el sólido se suspendió en acetona (800 ml) a 0°C, se filtró en atmósfera de nitrógeno, se lavó con acetona (200 ml) y se secó a 60°C. Se obtuvieron 236,6 g de iohexol bruto con un contenido de 2-(2-metoxietoxi)etanol de 2547 ppm.

### Ejemplo 2

Se añadió la 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofetalamida (100 g) al 2-(2-metoxietoxi)etanol (125 ml) y se calentaron a 44-46°C. A esta temperatura, se añadió una disolución previamente preparada de hidróxido sódico (7,48 g) y agua (9,12 ml) y la mezcla se calentó a 50-52°C hasta disolución. Se usaron 25 ml de 2-(2-metoxietoxi)etanol para lavar el equipo usado para preparar la disolución de hidróxido sódico y se añadieron a la

mezcla de reacción. Después de aproximadamente una hora a 52°C, la mezcla de reacción se calentó a 60°C y se mantuvo a esta temperatura durante 20 minutos, después de lo cual se observó disolución. La disolución se enfrió a 29°C-31°C y se añadió 1-cloro-2,3-propanodiol (18,8 g) a la mezcla de reacción. La temperatura se fijó a 29-31°C y se agitó hasta reacción completa (21 h). La inactivación se llevó a cabo por adición de 1,72 ml de ácido clorhídrico concentrado. Parte del disolvente se destiló a vacío hasta un valor del contenido de agua por valoración de Karl-Fischer de 0,04% en p/p en la mezcla de reacción.

La disolución se añadió lentamente a 800 ml de acetona recuperada previamente calentada a 56°C. La suspensión se enfrió a una temperatura entre 0°C y 5°C, se agitó durante 1 hora a esta temperatura, se filtró en atmósfera de nitrógeno y el sólido se suspendió en acetona recuperada (400 ml) a 0°C, se filtró en atmósfera de nitrógeno, se lavó con acetona (100 ml) y se secó a 60°C. Se obtuvieron 113,4 g de iohexol bruto con un contenido de 2-(2-metoxietoxi)etanol de 3569 ppm.

### Ejemplo 3

Se convirtieron 100 g de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxi)propil)-2,4,6-triyodoisofetalamida en iohexol en las condiciones experimentales descritas en el ejemplo 2. Después de completarse la conversión, la reacción se inactivó por adición de 0,8 ml de ácido acético glacial.

Una mitad de la mezcla de reacción se calentó de 60 a 70°C y se destilaron 12 ml de disolvente a vacío. El contenido de agua después de destilación era 0,16% (p/p). La disolución caliente de iohexol en 2-(2-metoxietoxi)etanol se añadió lentamente a 400 ml de acetona previamente calentada a una temperatura entre 50°C y 55°C, y se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La suspensión se enfrió a una temperatura entre 0°C y 5°C, se filtró en atmósfera de nitrógeno y el sólido se suspendió en acetona (200 ml), después de lo cual se almacenó durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión se enfrió a una temperatura entre 0°C y 5°C y se agitó durante 30 minutos a esta temperatura. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con acetona (124 ml) y se secaron a 60°C. Se obtuvieron 56,16 g de iohexol bruto con un contenido de 2-(2-metoxietoxi)etanol de 6215 ppm.

### Ejemplo 4

El contenido de agua de una disolución de iohexol bruto que correspondía a 25 g de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxi)propil)-2,4,6-triyodoisofetalamida (previamente convertido en iohexol bruto en las condiciones descritas en el ejemplo 2, en el que se usó el disolvente en una relación de 3 ml por gramo de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxi)propil)-2,4,6-triyodoisofetalamida de partida), se redujo a no más de 0,4% por destilación azeotrópica. Después, la mezcla de reacción se añadió a 2-metilpropan-1-ol (200 ml) previamente calentado a 75°C. La suspensión obtenida se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con 2-metilpropan-1-ol (75 ml) y se secaron a 60°C. Se obtuvieron 23,45 g de iohexol bruto con un contenido de 2-(2-metoxietoxi)etanol de 2675 ppm.

### Ejemplo 5

Una disolución de iohexol bruto (15% en p/p) en agua, que contenía 88,26 g de iohexol se pasó secuencialmente por un conjunto de resinas de intercambio iónico ácidas y básicas para separar las sales y otras impurezas del procedimiento. El agua se separó por destilación y el disolvente se sustituyó por etanol. El contenido de agua se redujo más por destilación azeotrópica y después el iohexol cristalizó en etanol (354 ml) a 75°C con un contenido de agua inferior a 1% en p/p en la mezcla de cristalización. El iohexol así obtenido se lavó con etanol (268 ml) a 75°C, se agitó durante 2 horas a esta temperatura, la suspensión se enfrió por debajo de 5°C, se filtró y se lavó con etanol absoluto. Después de secar a 60°C, se obtuvieron 62,38 g de iohexol con una pureza por HPLC de 99,2% de área, con 0,4% de impurezas de O-alkilación. El contenido por HPLC de la mayor impureza desconocida sola presente en el producto final es 0,03% y el contenido de 2-(2-metoxietoxi)etanol es 77 ppm.

### Ejemplo 6

Una disolución de iohexol bruto (11% en p/p) en agua, que contenía 35,75 g de iohexol (previamente separado de la mezcla de reacción por precipitación con propan-2-ol y secado en las condiciones del ejemplo 2) se pasó secuencialmente por un conjunto de resinas de intercambio iónico ácidas y básicas para separar las sales y otras impurezas del procedimiento. El iohexol se aisló en las condiciones experimentales descritas en el ejemplo 5. El agua se separó por destilación y el disolvente se sustituyó por etanol. El contenido de agua se redujo más por destilación azeotrópica y finalmente el iohexol cristalizó en etanol (200 ml) a 75°C con un contenido de agua inferior a 1% en p/p en la mezcla de cristalización. El iohexol así obtenido se lavó con etanol (185 ml) a 75°C y se agitó durante 4 horas a esta temperatura, la suspensión se enfrió por debajo de 5°C, se filtró y se lavó con etanol absoluto (50 ml). Después de secar a 60°C, se obtuvieron 22,37 g de iohexol con una pureza por HPLC de 99,6% de área, con 0,22% de impurezas de O-alkilación. El contenido por HPLC de la mayor impureza desconocida sola presente en el producto final es 0,03% y el contenido de 2-(2-metoxietoxi)etanol es 51 ppm.

**REIVINDICACIONES**

- 1.- Un procedimiento para producir iohexol, cuyo procedimiento comprende alquilar la 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisoflamida usando 2-(2-metoxietoxi)etanol como disolvente, en presencia de una base, y opcionalmente aislar el iohexol bruto de la mezcla de reacción.
- 5 2.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que al agente alquilante es el 1-cloro-2,3-propanodiol.
- 3.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que el disolvente se usa en una relación de 1 ml a 3 ml por gramo de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisoflamida.
- 10 4.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3, en el que la base es un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico.
- 5.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que se añade una disolución acuosa de la base a una suspensión de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisoflamida en el disolvente.
- 15 6.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la concentración de base es de 59 a 73%, expresada como peso por volumen.
- 7.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la cantidad de base añadida es de 71 mg a 78,5 mg por gramo de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisoflamida.
- 8.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, 6 ó 7, en el que la temperatura de la mezcla de reacción se ajusta de 40 a 60°C y se agita hasta alcanzar la disolución.
- 20 9.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la reacción de alquilación se lleva a cabo de 25°C a 35°C.
- 10.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el pH de la mezcla de reacción después de completarse la reacción se ajusta de 5 a 7 con un ácido.
- 11.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el ácido es ácido clorhídrico o ácido acético.
- 25 12.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, en el que el contenido de agua se ajusta por debajo de 1% por destilación a vacío o azeotrópica.
- 13.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que además comprende aislar el iohexol bruto por precipitación con un no disolvente que es acetona, 4-metilpentan-2-ona, 2-metilpropan-1-ol, propan-2-ol o acetato de isopropilo.
- 30 14.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en el que dicho no disolvente comprende acetona, 2-metilpropan-1-ol o propan-2-ol.
- 15.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13 ó 14, en el que la mezcla de reacción se añade al no disolvente a una temperatura de 50°C a 75°C.
- 35 16.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, 14 ó 15, en el que el iohexol bruto se separa del disolvente por filtración y lavado con el no disolvente.
- 17.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, 14, 15 ó 16, que además comprende recuperar el no disolvente por destilación y volver a usarlo en el procedimiento.