(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 386 792**

(51) Int. Cl.:
C07C 231/24 (2006.01)
C07C 237/46 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **05771995 .7**
(96) Fecha de presentación: **08.08.2005**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1778621**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **02.05.2007**

(54) Título: **Preparación de iodixanol**

(30) Prioridad:
09.08.2004 NO 20043305

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.08.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.08.2012

(73) Titular/es:
GE HEALTHCARE AS
INTELLECTUAL PROPERTY DEPT. NYCOVEIEN 1-2
0401 OSLO, NO

(72) Inventor/es:
CERVENKA, Jan y
HUSSAIN, Khalid

(74) Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 386 792 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).

DESCRIPCION

Preparación de iodixanol

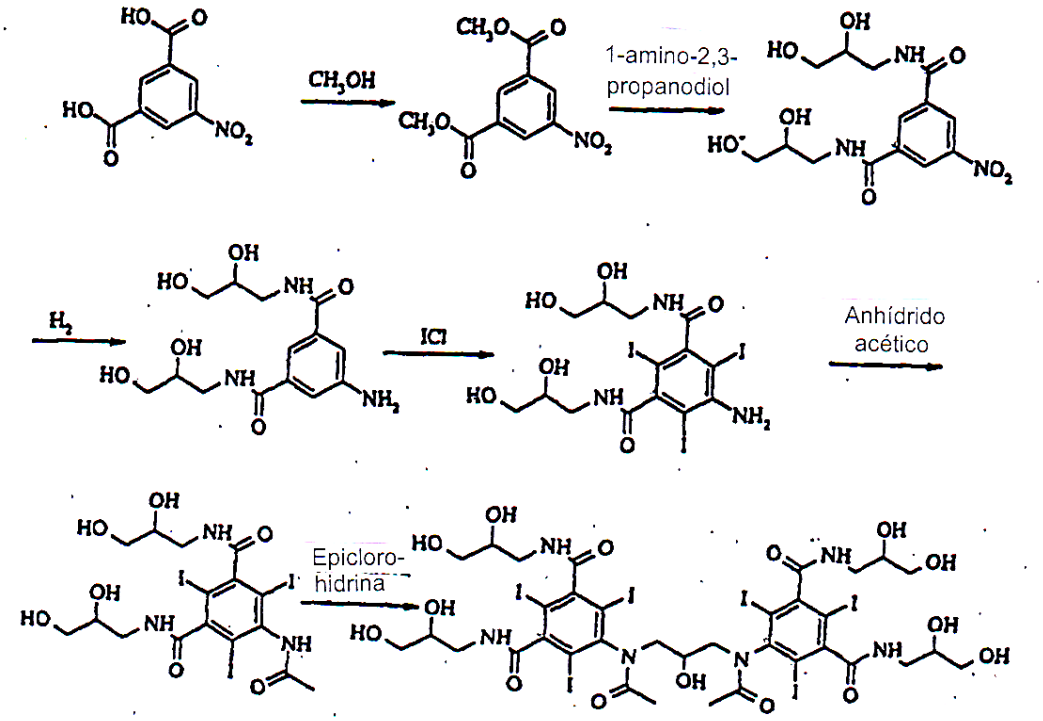
La presente invención está relacionada con la fabricación de iodixanol (1,3-bis(acetamido)-N,N'-bis[2,3-dihidroxipropilaminocarbonil)-2,4,6-triyodofenil]-2-hidroxipropano).

El iodixanol es un nombre no registrado de la substancia fármaco química de un agente de contraste de rayos X np iónico comercializado bajo el nombre comercial Visipaque™. El Visipaque™ es uno de los agentes de los más usados en procedimientos por rayos X de diagnóstico y se fabrica en grandes cantidades.

La fabricación de dichos agentes de contraste de rayos X no iónicos implica la producción de la substancia fármaco química (referida como producción primaria), seguido por la formulación en el producto fármaco (referido como producción secundaria). La producción primaria de iodixanol implica una síntesis química multi etapa y un procedimiento de purificación intenso. Para un producto fármaco comercial es importante que la producción primaria sea eficaz y económica y que proporcione una substancia fármaco que cumpla las especificaciones, por ejemplo, tales como las expresadas en la US Pharmacopea.

Se conocen un cierto número de procedimientos para la preparación de iodixanol. Todos ellos son procedimientos de síntesis química multi etapa y el coste del producto formulado final depende fundamentalmente, en consecuencia, de estos procedimientos. Por ello, es importante optimizar los procedimientos tanto por razones económicas como medioambientales.

Se conocen tres procedimientos fundamentales de síntesis química para la preparación de iodixanol, todos los cuales parten del ácido 5-nitroisoftálico. En el primer procedimiento descrito en la Patente EP 108638, el producto intermedio final, 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodoisoftalamida (en la presente invención en adelante "Compuesto A") se hace reaccionar con un agente de dimerización tal como epiclorohidrina, para proporcionar la substancia fármaco, véase Esquema I.



Compuesto A **Iodixanol**

Esquema I

El rendimiento general en este procedimiento es relativamente bajo y la purificación del producto final iodixanol es costoso en dinero y tiempo. El procedimiento de purificación descrito en la Patente EP 108638 implica purificación mediante cromatografía líquida preparativa. El uso de cromatografía líquida preparativa es una seria desventaja en los procedimientos industriales, debido, en particular, a los altos costes implicados.

Se han realizado diversos intentos para encontrar procedimientos de fabricación alternativos. Priebe y otros (Acta Radiol., vol. 36, Supl. 399, págs. 21-31, (1995)) han publicado intentos para incrementar el rendimiento de la síntesis

química. Esta publicación describe otra vía que evita la última etapa difícil del procedimiento del Esquema I. Sin embargo, la vía implica ocho etapas de reacción a partir del ácido 5-nitroisoftálico, lo cual no es deseable, y una de las etapas incluye la cloración con cloruro de tionilo, el cual es extremadamente corrosivo. Igualmente, la introducción de los átomos de yodo se produce muy pronto en la secuencia, lo cual es desventajoso, puesto que el yodo es el reactivo más caro en el procedimiento. No se informa del rendimiento y el procedimiento de purificación final para esta vía.

La tercera vía para el iodixanol implica la síntesis de ácido 5-amino-2,4,6-triyodoisoftálico (Documento WO 96/37458) y, a continuación, de su dicloruro (Patente WO 96/37459), seguido de conversión en el Compuesto A (Documento de EE.UU. 5705692) y, finalmente, la dimerización como en el procedimiento del Esquema I. En consecuencia, este procedimiento tiene las mismas desventajas que el primer procedimiento, e igualmente usa una etapa de cloración de ácido no deseable.

Se han realizado diversos intentos para encontrar procedimientos de purificación alternativos que eviten el procedimiento de cromatografía líquida descrito en la Patente Europea 108636.

El documento WO 99/18054 describe un procedimiento para la cristalización de,entre otros, el iodixanol, en el que la cristalización se efectúa con alta energía térmica, específicamente bajo presión elevada y a una temperatura por encima del punto de ebullición de la solución a presión atmosférica. En la página 3 del documento se listan un cierto número de disolventes adecuados.

El documento WO 00/47549 describe un procedimiento para la preparación de iodinaxol en el que el Compuesto A sin reaccionar se precipita a partir de la mezcla de reacción y se recupera para ser reutilizado en una partida posterior. Esto incrementa el rendimiento general del procedimiento y la eliminación de la mayor parte del Componente A sin reaccionar de la mezcla de reacción permite reemplazar la costosa purificación mediante cromatografía líquida preparativa por procedimientos de cristalización convencionales.

Cuando el iodixanol se cristaliza a partir de una mezcla de metanol y 2-propanol (Patente WO 99/18054) con una pequeña cantidad de agua residual bajo reflujo, la cristalización es lenta y el efecto de purificación es limitado. Con el fin de lograr la pureza deseada, el iodixanol bruto producido mediante el procedimiento químico de síntesis, se cristaliza dos veces. El procedimiento es costoso en tiempo y precisa aproximadamente 3 días para la primera cristalización y aproximadamente 2 días para la segunda.

Lo procedimientos para la purificación de iohexol, la substancia fármaco de otro medio de contraste de rayos X no iónico Omnipaque™, se encuentran descritos igualmente en diversas publicaciones. El iohexol (5-(N-(2,3-dihidroxipropil)acetamido)-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodoisoftalamida) se sintetiza a partir del Compuesto A mediante N-alquilación del grupo carboxamida con buenos rendimientos. El iohexol se purifica mediante una o más cristalizaciones. A partir de la Patente WO 02/083623 se conoce un procedimiento para la purificación de iohexol mediante cristalización a partir de 1-metoxi-2-propanol o mezclas de 1-metoxi-2-propanol con agua y/o isopropanol.

En consecuencia, existe un deseo de alcanzar un procedimiento de purificación en el que el iodixanol bruto obtenido mediante N-alquilación del Compuesto A como se ilustra en el Esquema I y denominado en la presente invención en adelante como “dimerización”, pueda obtenerse en una forma suficientemente pura mediante un máximo de dos etapas de cristalización y, preferiblemente, mediante una única etapa de cristalización. El tiempo de cristalización total debería acortarse y no debería exceder de 4 días. Es un deseo adicional el lograr mejoras de economía del procedimiento de purificación mediante la reducción de consumo de energía y de las cantidades de disolvente necesarios en el procedimiento y lograr producción superior de producto por unidad de volumen de reactor.

De manera sorprendente, se ha encontrado que usando un disolvente que comprende 1-metoxi-2-propanol en la etapa de purificación del iodixanol bruto se cumplen una o más de las mejoras deseadas listadas anteriormente.

En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la fabricación de iodixanol mediante la realización de un procedimiento de purificación de un producto bruto que contiene iodixanol en un disolvente que comprende 1-metoxi-2-propanol. El procedimiento de purificación es preferiblemente un procedimiento de cristalización.

En las reivindicaciones adjuntas se especifican realizaciones adicionales de la invención.

El producto bruto se obtiene de entre los procedimientos conocidos a partir del estado de la técnica, por ejemplo, a partir del procedimiento de dimerización ilustrado en el Esquema I anterior. La propia etapa de dimerización puede llevarse a cabo tal como se describe en la Patente Europea 108638 y el documento WO 98/23296, por ejemplo, usando epiclorohidrina, 1,3-dicloro-2-hidroxipropano o 1,3-dibromo-2-hidroxipropano como el agente de dimerización. Usualmente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente no acuoso tal como alcohol de C_{1-6}, preferiblemente 2-metoxietanol y/o metanol, y generalmente da como resultado una conversión del 40 al 60% de Compuesto A a iodixanol. La dimerización en agua pura o mezclas de agua y uno o más alcoholes (por ejemplo, alcanoles de C_{1-6}) o en un disolvente que comprende 1-metoxi-2-propanol es igualmente posible.

Antes de la etapa de purificación, el producto bruto preferiblemente se desaliniza, eliminando la sal formada durante la síntesis química y preferiblemente se lleva a cabo también la reducción de la cantidad de material de partida residual (Compuesto A). Igualmente, debería reducirse también todo disolvente orgánico usado durante la síntesis química, si es necesario, hasta una cantidad que no interfiera substancialmente con el procedimiento de purificación.

El producto bruto procedente de la dimerización y después de las etapas de manipulación, está en solución acuosa con pequeñas trazas de disolvente orgánico. El producto bruto contiene aproximadamente 75-90% en peso de iodixanol, 3-10% en peso de iohexol, 3-7% en peso de Compuesto A, e igualmente cantidades menores de otras impurezas. Este producto bruto es el material de partida para la posterior purificación, preferiblemente mediante cristalización, a partir de un disolvente que comprende 1-metoxi-2-propanol. Los procedimientos de manipulación son los convencionalmente usados y conocidos a partir del estado de la técnica.

En el procedimiento de purificación, el producto bruto que comprende iodixanol en solución acuosa se ajusta al contenido de agua deseado, si es necesario. La eliminación del agua puede llevarse a cabo igualmente mediante destilación o mediante destilación azeotrópica, mediante la adición de 1-metoxi-2-propanol. Después de ajustar el contenido de agua a la proporción deseada, se agrega una cantidad calculada de 1-metoxi-2-propanol y la mezcla se siembra, preferiblemente, con cristales de iodixanol. El contenido en agua y la cantidad de 1-metoxi-2-propanol depende de la supersaturación inicial deseada con respecto al iodixanol. El intervalo de 1-metoxi-2-propanol/agua debería ser aproximadamente de 1 a 20 g de 1-metoxi-2-propanol por g de agua, preferiblemente 1 a 10 g de 1-metoxi-2-propanol por g de agua, más preferido 1 a 5 g de 1-metoxi-2-propanol por g de agua e incluso más preferido 1,5 a 3 g de 1-metoxi-2-propanol por g de agua. Además, el intervalo de 1-metoxi-2-propanol/producto bruto debería ser aproximadamente de 0,2 a 4 g de 1-metoxi-2-propanol por g de producto bruto y preferiblemente 0,3 a 2 g de 1-metoxi-2-propanol por g de producto bruto.

Después de un periodo de cristalización inicial, preferiblemente 0-20 horas y más preferido a partir de 0-12 horas, se agrega una cantidad adicional de 1-metoxi-2-propanol a intervalos o de manera continua, usualmente con proporción creciente. Cuando el contenido de agua está por encima de la proporción final deseada, esta se reduce mediante destilación azeotrópica, preferiblemente usando una columna de destilación. La destilación azeotrópica se lleva a cabo bajo condiciones adecuadas mientras el iodixanol está precipitando del licor madre. La destilación azeotrópica se continua hasta que el contenido en agua está dentro del intervalo de 0,25-0,05 g/g, preferiblemente 0,20-0,10 g/g, de producto bruto. Cuando se ha alcanzado el contenido en agua deseado, y se ha agregado la cantidad final de 1-metoxi-2-propanol, la suspensión se agita durante algún tiempo, preferiblemente durante 2-20 horas y más preferido durante 2-10 horas, para completar la cristalización. La cantidad total de 1-metoxi-2-propanol es aproximadamente de 0,8-4 g de 1-metoxi-2-propanol por g de producto bruto, preferiblemente 1,0 a 2 g de 1-metoxi-2-propanol por g de producto bruto. El precipitado, preferiblemente en la forma de producto cristalino, se recoge, se filtra y se lava, preferiblemente con un alcanol tal como metanol. Una única etapa de purificación será normalmente suficiente para obtener iodixanol en una pureza que satisfaga la especificación. El procedimiento de purificación total precisa desde 1 a 4 días, preferiblemente 1 a 3 días y usualmente aproximadamente 2 días es adecuado.

Cuando se usa un disolvente que comprende 1-metoxi-2-propanol en el procedimiento de purificación, particularmente la purificación por cristalización, puede permitirse un contenido en agua mayor en el producto bruto al inicio del procedimiento de cristalización que el contenido en agua permisible cuando se usan disolventes conocidos a partir del estado de la técnica, por ejemplo, disolventes tales como metanol/isopropanol. El iodixanol a altas concentraciones en agua es una solución altamente viscosa que es difícil de manipular. El mayor contenido en agua inicial, que es posible cuando se usan disolventes que comprenden 1-metoxi-2-propanol, evitan, fundamentalmente, el problema de la manipulación de soluciones altamente viscosas e igualmente ahorra tiempo y reduce el consumo de energía. El mayor contenido en agua inicial es igualmente factible debido a la posibilidad de una posterior eliminación del agua durante la cristalización.

Los procedimientos de cristalización del estado de la técnica tal como se han expuesto anteriormente, se llevan a cabo a una temperatura de aproximadamente 70ºC. Las temperaturas superiores promueven las cinéticas del procedimiento de cristalización. Mediante el uso de un disolvente que comprende 1-metoxi-2-propanol en el procedimiento de cristalización, es posible trabajar a temperatura superior a 70ºC a presión ambiente. La temperatura de trabajo óptima depende del contenido en agua de la solución. A los contenidos en agua especificados, son posibles temperaturas superiores dentro del área de desde 100 hasta 110ºC y más específicamente desde 102 hasta 105ºC. Es posible una temperatura de hasta 119ºC, la cual es el punto de ebullición del 1-metoxi-2-propanol a la presión ambiente. Pueden usarse temperaturas incluso superiores incrementando la presión. Durante la optimización de la temperatura de cristalización, debe tenerse en cuenta también que puede ocurrir la desintegración del iodixanol o sus precursores (Compuesto A) o de productos secundarios (iohexol) a las temperaturas superiores.

Se ha comprobado también que mediante el uso de un disolvente que comprende 1-metoxi-2-propanol, los cristales de iodixanol pueden obtenerse con mayor pureza de la esperada. Tal como se ha explicado anteriormente, el procedimiento de purificación se finaliza mediante la filtración del iodixanol precipitado, preferible en forma de cristales, a partir de los disolventes y finalmente el lavado de los cristales con un alcanol tal como metanol. La eficacia de la etapa que implica la recogida, filtración y lavado del producto iodixanol, depende del tamaño y la forma de los cristales. De manera sorprendente, se ha encontrado que el procedimiento de la invención proporciona cristales que son más fáciles y más rápidos de filtrar y lavar.

El sistema disolvente usado en la etapa de purificación comprenderá agua además de 1-metoxi-2-propanol. Opcionalmente, pueden usarse co-disolventes adicionales, por ejemplo alcanoles de C_1 a C_4 tales como metanol y/o isopropanol.

Los ejemplos siguientes no limitativos ilustran la invención. Salvo que se indique lo contrario, % significa % en peso.

Ejemplo 1

A una solución de 220 g de producto bruto conteniendo 83,5% de iodixanol en 130 ml de agua, se agregaron 660 ml de 1-metoxi-2-propanol y se llevaron a reflujo a una temperatura de 103 a 105ºC. El producto bruto contenía 6,4% de Compuesto A, 7,9% de iohexol y aproximadamente 2% de otras impurezas. Se agregaron cristales de siembra de iodixanol y la solución se mantuvo bajo reflujo durante 40 horas. El agua se eliminó mediante destilación azeotrópica usando una torre de destilación simple. El agua se eliminó en diversas porciones pequeñas del destilado azeotrópico durante 2 días. En total, se separaron por destilación 87 g de agua en 210 ml de destilado. Después de 8 horas de equilibrado final bajo reflujo, los cristales se separaron por filtración, se lavaron con metanol y se secaron. Se aislaron 156 g de cristales secos de 98,6% de pureza, lo que representa un rendimiento del 71% a partir del producto bruto y 85% de recuperación de iodixanol.

Ejemplo 2

Se disolvieron 300 g de producto bruto seco conteniendo 84,5% de iodixanol, 5,4% de Compuesto A, 7,5% de iohexol y aproximadamente 3% de otras impurezas en 55 g de agua y se agregaron 165 ml de 1-metoxi-2-propanol a 100ºC. Se agregaron 2,4 g de iodixanol cristalino de siembra a la solución transparente y la mezcla se agitó bajo reflujo durante toda la cristalización. Después de 10,5 horas del equilibrado final, se agregaron de manera continua 331 ml de 1-metoxi-2-propanol a la mezcla de cristalización durante 24,5 horas, siguiendo un gradiente de flujo progresivo en el cual el flujo se incrementó hacia el final. Después de un tiempo adicional de 5 horas, se alcanzó una concentración residual casi constante en el licor madre, y la cristalización se acabó. Los cristales se separaron por filtración, se lavaron con metanol y se secaron. Se obtuvieron 214 g de cristales de iodixanol de 99,0% de pureza, lo que representa un rendimiento del 71% a partir del producto bruto y 84% de recuperación de iodixanol.

Ejemplo 3

Se concentraron 108 kg de una solución acuosa conteniendo 43 kg de producto bruto, mediante evaporación del disolvente. El producto bruto contenía 83,8% de iodixanol, 5,5% de Compuesto A, 8,2% de iohexol y aproximadamente 3% de otras impurezas. Al concentrado se agregaron 1,7 litros de 1-metoxi-2-propanol por kg de producto bruto. El contenido en agua se ajustó a 0,35 litros de agua por kg de producto bruto. A continuación la solución se llevó a reflujo, se sembró con 350 g de cristales de iodixanol y se agitó durante 18 horas. Adicionalmente se agregaron 74,5 litros de 1-metoxi-2-propanol en 4 porciones durante 31 horas. El tamaño de las porciones se incrementó hacia el final. Después de agitación adicional a reflujo durante aproximadamente 17 horas, los cristales se separaron por filtración y se lavaron con metanol. La pureza del producto fue del 98,8%. El rendimiento calculado fue del 74% del producto bruto y 87% de recuperación de iodixanol.

Ejemplo 4

Se disolvieron 300 g de producto bruto seco conteniendo 84,5% de iodixanol, 5,4% de Compuesto A, 7,5% de iohexol y aproximadamente 3% de otras impurezas en 54 g de agua y 100 ml de 1-metoxi-2-propanol a 85ºC. A continuación, la solución se llevó a reflujo, se sembró con 2,4 g de cristales de iodixanol y se agitó durante 8 horas. Adicionalmente, se agregaron 350 ml de 1-metoxi-2-propanol en 4 porciones durante 30 horas. El tamaño de las porciones se incrementó hacia el final. Después de agitación adicional a reflujo durante 10 horas, los cristales se separaron por filtración, se lavaron con metanol y se secaron. Se obtuvieron 227 g de cristales de iodixanol de 98,9% de pureza, lo que representa un rendimiento del 75% a partir del producto bruto y 88% de recuperación de iodixanol.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la fabricación de iodixanol mediante la realización de un procedimiento de purificación de un producto bruto que contiene iodixanol en un disolvente que comprende 1-metoxi-2-propanol.

2. Un procedimiento tal como se reivindica en la reivindicación 1, en el que el producto bruto contiene aproximadamente 75-90% en peso de iodixanol, 3-10% en peso de iohexol, 3-7% en peso de 5-acetamido-N,N'-bis[2,3-dihidroxipropil]-2,4,6-triyidoisoftalamida y cantidades menores de otras impurezas.

3. Un procedimiento tal como se reivindica en las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el procedimiento de purificación es un procedimiento de cristalización.

4. Un procedimiento tal como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 3, en el que el producto bruto está en solución acuosa.

5. Un procedimiento tal como se reivindica en las reivindicaciones 3 y 4, en el que el procedimiento de cristalización comprende una única etapa de cristalización.

6. Un procedimiento tal como se reivindica en la reivindicación 5, en el que el tiempo del procedimiento de cristalización total es desde 1 a 4 días, preferiblemente aproximadamente 2 días.

7. Un procedimiento tal como se reivindica en las reivindicaciones 3 a 6, en el que el procedimiento de cristalización se realiza a una temperatura por encima de 70ºC, preferiblemente desde 100 hasta 110ºC y más preferiblemente desde 102 hasta 105ºC.

8. Un procedimiento tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el intervalo de 1-metoxi-2-propanol/agua es aproximadamente de 1 a 20 gramos de 1-metoxi-2-propanol por gramo de agua.

9. Un procedimiento tal como se reivindica en la reivindicación 8, en el que el intervalo de 1-metoxi-2-propanol/agua es aproximadamente de 1 a 10 gramos de 1-metoxi-2-propanol por gramo de agua.

10. Un procedimiento tal como se reivindica en las reivindicaciones 8 y 9, en el que el intervalo de 1-metoxi-2-propanol/agua es aproximadamente de 1 a 5 gramos de 1-metoxi-2-propanol por gramo de agua.

11. Un procedimiento tal como se reivindica en las reivindicaciones precedentes 8 a 10, en el que el intervalo de 1-metoxi-2-propanol/agua es aproximadamente de 1,5 a 3 gramos de 1-metoxi-2-propanol por gramo de agua.

12. Un procedimiento tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el intervalo de 1-metoxi-2-propanol/producto bruto es aproximadamente de 0,2 a 4 gramos de 1-metoxi-2-propanol por gramo de producto bruto.

13. Un procedimiento tal como se reivindica en la reivindicación 12, en el que el intervalo de 1-metoxi-2-propanol/producto bruto es aproximadamente de 0,3 a 2 gramos de 1-metoxi-2-propanol por gramo de producto bruto.

14. Un procedimiento tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el disolvente comprende 1-metoxi-2-propanol, agua y un co-disolvente, y en el que el co-disolvente comprende alcanoles de C_1 a C_4.

15. Un procedimiento tal como se reivindica en la reivindicación 14, en el que los co-disolventes comprenden metanol y/o isopropanol.

16. Un procedimiento de las reivindicaciones precedentes, que comprende además la filtración y lavado del iodixanol precipitado con un alcanol, preferiblemente con metanol.