

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 246**

51 Int. Cl.:

**C07C 231/24** (2006.01)

**C07C 237/32** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2009 E 09176517 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2012 EP 2289870**

54 Título: **Procedimiento para purificar 5-amino-N, N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-isoftalamida, un intermedio en la preparación de agentes de contraste de rayos X no iónicos**

30 Prioridad:

**21.07.2009 US 227086 P**

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

**05.03.2013**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HAALAND, TORFINN y  
HOMESTAD, OLE, MAGNE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 397 246 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 purificar 5-amino-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-isofaltamida, un intermedio en la preparación de agentes de contraste de rayos X no iónicos

**Campo técnico**

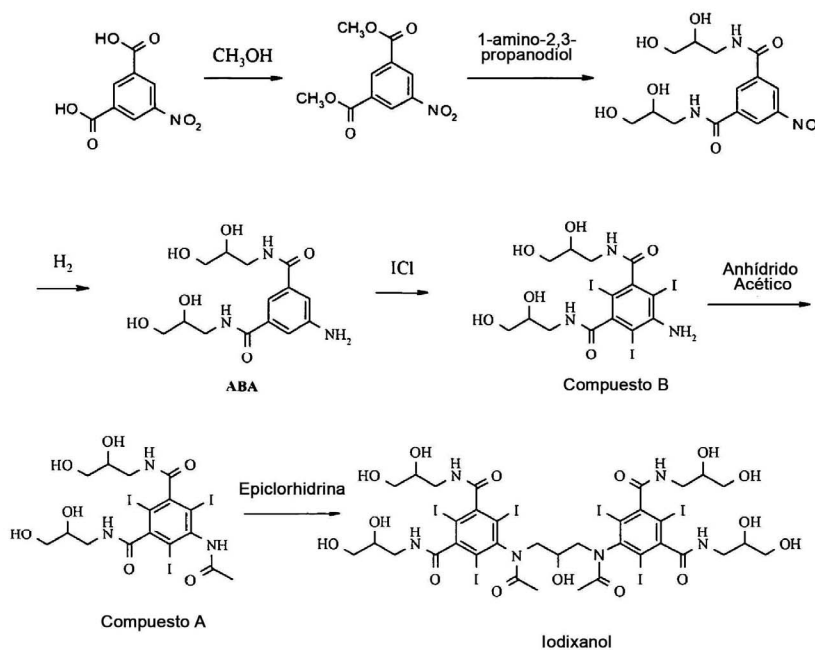
5 La presente invención se refiere, en general, a la preparación de agentes de contraste de rayos X no iónicos. Se refiere adicionalmente a un procedimiento para mejorar la pureza de 5-amino-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-isofaltamida (o ABA), un intermedio en la preparación industrial de agentes de contraste de rayos X no iónicos. En particular, se refiere a un procedimiento para retirar significativamente monometiléster de ABA y dímero de ABA de ABA antes de su yodación.

10 **Antecedentes de la invención**

Los agentes de contraste de rayos X no iónicos constituyen una clase muy importante de compuestos farmacéuticos producidos en grandes cantidades. 5-[N-(2,3-dihidroxiopropil)-acetamido]-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofaltamida ("iohexol"), N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-5-[(2-hidroxiacetil)-(2-hidroxietil)amino]-2,4,6-triyodo-benceno-1,3-dicarboxamida ("ioversol"), y 1,3-bis(acetamido)-N,N'-bis[3,5-bis(2,3-dihidroxiopropil-aminocarbonil)-2,4,6-triyodofenil]-2-hidroxiopropano ("iodixanol") son importantes ejemplos de tales compuestos. Contienen uno o dos anillos de benceno triyodados.

La producción industrial de iohexol, ioversol, e iodixanol implica una síntesis química multietapa. La sustancia farmacéutica final debe satisfacer las estrictas normas de pureza establecidas por las agencias reguladoras. Aunque la pureza es de suma importancia, también es importante reducir el coste de producción optimizando cada etapa de síntesis. Incluso una pequeña mejora en el diseño de la reacción puede conducir a un ahorro significativo en una producción a gran escala.

La presente mejora se refiere a 5-amino-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-isofaltamida (conocida también como bisamida del ácido aminoisofáltico, bisamida AIPA o ABA). ABA es un intermedio común en la preparación industrial de iodixanol e iohexol. Por ejemplo, una de las etapas de síntesis típicas en la preparación de iodixanol es la yodación de ABA usando cloruro de yodo para convertir ABA en 5-amino-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofaltamida (Compuesto B). Véase el Esquema 1; véanse también las Patentes de Estados Unidos N° 6.441.235 y 6.274.762. La presente invención se refiere a retirar cantidades sustanciales de impurezas en ABA antes de su reacción de yodación.



Esquema 1

30 El documento US 2002/095053 desvela la preparación de 5-aminoisofaltamidas. El documento US- B1-6 274 762 desvela la preparación de compuestos de tri-yodo benceno. El documento US 2004/082811 desvela la preparación de 5-amino-1,3-benceno-dicarboxamidas N,N-sustituidas, por ejemplo, iopamidol e iohexol.

5 El documento US 6.441.235 desvela un procedimiento de conversión de 5-NIPA bisamida (5-nitro-N,N'-bis(R)-isofalamida) en ABA (5-amino-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-isofalamida). Específicamente, ABA puede aislarse en forma de base libre retirando por filtración el catalizador y retirando el disolvente por evaporación o destilación; o en forma de una sal de adición de ácidos mediante la adición de un ácido fuerte orgánico o inorgánico a la solución de producto, con lo que la sal de adición de ácidos respectiva se separa en una forma cristalina de la solución.

10 El documento RE38.856E desvela un procedimiento de tratamiento del Compuesto B (5-amino-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodoisofalamida). Específicamente, el documento RE38.856E desvela que el medio de reacción (por ejemplo, de ABA al Compuesto B) "normalmente se neutraliza con una base tal como hidróxido sódico antes del aislamiento de los compuestos triyodados". (Col. 2,11, 7-9.)

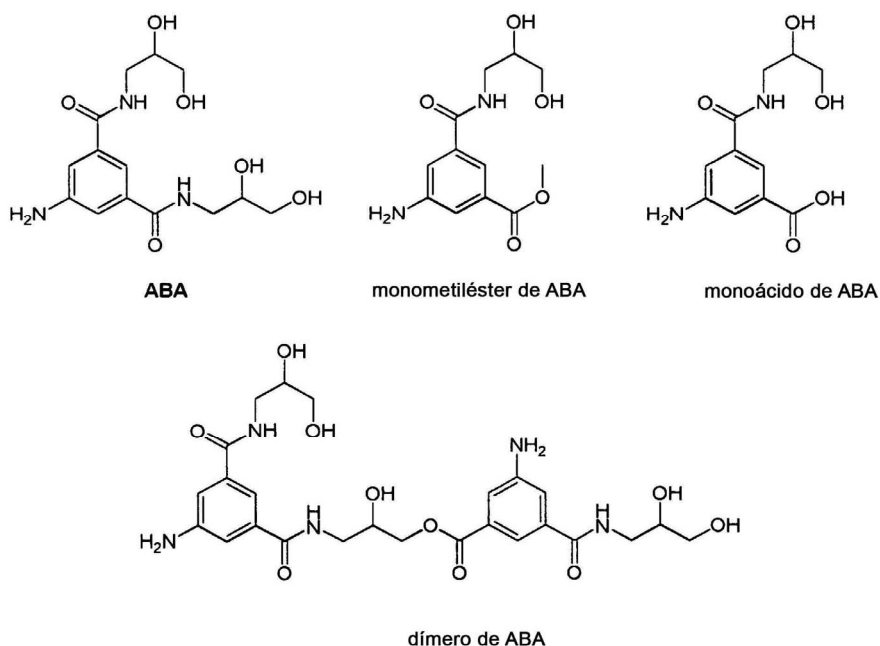
Ninguno de los documentos desvela la eliminación de impurezas de ABA antes de la yodación.

### Sumario de la invención

15 La presente invención proporciona un procedimiento para eliminar dos impurezas comunes en ABA, monometiléster de ABA y dímero de ABA, antes de la reacción de yodación de ABA en una síntesis a escala industrial de iohexol, ioversol, e iodixanol. Específicamente, el procedimiento se refiere a hidrolizar ABA a un pH entre 12 y 13 en medio acuoso para convertir el monometiléster de ABA en monoácido de ABA. Después del presente procedimiento, ABA está sustancialmente libre de monometiléster de ABA y dímero de ABA, lo que simplifica en gran medida los procedimientos de purificación posteriores.

### Descripción detallada de la invención

20 ABA puede estar en su forma libre o como un clorhidrato como el material de partida para la yodación en la síntesis de iodixanol e iohexol. Tres impurezas comunes de ABA son monometiléster de ABA, dímero de ABA y monoácido de ABA, como se muestra a continuación:



25 Estas impurezas pueden yodarse junto con el propio ABA. Entre ellas, el monoácido de ABA yodado es relativamente fácil de retirar en las etapas de purificación posteriores. Pero se ha descubierto que el monometiléster de ABA triyodado y el dímero de ABA yodado son extremadamente difíciles de retirar en etapas de purificación posteriores. Por ejemplo, el monometiléster de ABA triyodado es notablemente estable prácticamente a todos los pH, y es difícil de retirar en las etapas de cristalización posteriores.

30 Debido a que iohexol, ioversol, e iodixanol tienen todas estrictas especificaciones reguladoras con respecto al perfil de impurezas, es importante limitar la cantidad de impurezas yodadas relacionadas a un mínimo. Se requieren etapas de purificación extensivas (incluyendo recristalización) en las fases posteriores de la síntesis si los niveles iniciales de monometiléster de ABA y dímero de ABA no son reducidos. Sin embargo, etapas de purificación adicionales aumentarían el coste de producción o reducirían el rendimiento de producción debido a la pérdida de intermedios, o sustancia farmacéutica final, como resultado de los nuevos procedimientos de purificación en las

fases posteriores de la síntesis.

Se ha descubierto que el nivel de monometiléster de ABA puede reducirse de una manera eficaz por hidrólisis básica. La hidrólisis se realiza en un medio de reacción acuoso, que incluye un medio que contiene una mezcla de agua y otro disolvente. El producto de reacción de la hidrólisis es monoácido de ABA, que puede retirarse fácilmente en la cristalización tanto de ABA como de los productos triodados posteriores. Además, el dímero de ABA se retira simultáneamente de ABA en el mismo procedimiento de hidrólisis. Debido a la retirada temprana de estas impurezas de ABA, mejoran los rendimientos de todas las demás etapas posteriores. Por ejemplo, la pureza del Compuesto B y, por lo tanto, del Compuesto A aumenta y, a su vez, la dimerización del Compuesto A a iodixanol resulta más eficaz.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento para eliminar las impurezas de monometiléster de ABA y de dímero de ABA contenidas en una solución acuosa de 5-amino-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-isofotlamida (ABA) o clorhidrato de ABA hidrolizando dichas impurezas en dicha solución acuosa a un pH entre 12 y 13 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico.

La hidrólisis de la presente invención se realiza a un pH de 12 a 13. Se ha descubierto que este intervalo de pH da una velocidad de hidrólisis adecuada y, al mismo tiempo, evita la hidrólisis de las cadenas secundarias de amida en ABA. La reacción puede completarse en menos de 1 hora, preferentemente en menos de 15-20 minutos o incluso en un minuto. La reacción normalmente se realiza a temperatura ambiente, por ejemplo 20-25 °C. Los niveles de monometiléster de ABA y dímero de ABA pueden llegar a cero después de la reacción. Normalmente, el monometiléster de ABA puede reducirse del 0,4 a 0,7 % a menos del 0,04 %, como se observa por HPLC, y el dímero de ABA del 0,1 % a menos del 0,01 %. La cantidad de monoácido de ABA aumenta normalmente del 0,2-0,3 % al 0,6-0,8 % en la reacción en base al análisis por HPLC.

### **Ejemplos**

#### **EJEMPLO 1**

A una solución acuosa de ABA (200 ml, 38,8 % p/p) a pH 2,0 se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (50 % p/p, 11 ml) durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se observó un pH de 13,0. Un análisis por HPLC inmediato mostró que la cantidad de monometiléster de ABA se había reducido del 0,34 al 0,09 %. La cantidad de dímero de ABA no había cambiado. Después de 10 minutos a pH 13,0 HPLC mostró que el monometiléster de ABA se había reducido adicionalmente al 0,00 % y el dímero de ABA del 0,04 al 0,02 %. El ajuste de pH a 3,0 mediante ácido clorhídrico (17,5 % p/p, 18 ml) durante 15 minutos no dio cambios en el perfil de impurezas.

#### **EJEMPLO 2**

A una solución acuosa de ABA (200 ml, 38,8 % p/p) a pH 2,0 se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (50 % p/p, 16 ml) durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se observó un pH de 13,0. Un análisis por HPLC inmediato mostró que la cantidad de monometiléster de ABA se había reducido del 0,34 al 0,00 % y el dímero de ABA del 0,04 al 0,00 %. La cantidad de monoácido de ABA había aumentado del 0,16 al 0,47 %. Después de 10 minutos a pH 13,0 HPLC no mostró cambios en el perfil de impurezas excepto un aumento en el contenido de monoácido de ABA del 0,47 al 0,54 %. El ajuste de pH a 3,3 mediante ácido clorhídrico (17,5 % p/p, 34 ml) durante 15 minutos no dio cambios adicionales en el perfil de impurezas.

#### **EJEMPLO 3**

A una solución acuosa de ABA (100 ml, 38,8 % p/p) a pH 2,0 se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (50 % p/p, 8 ml) durante 2 minutos a temperatura ambiente. Se observó un pH de 13,0. Un análisis por HPLC inmediato mostró que la cantidad de monometiléster de ABA se había reducido del 0,34 al 0,00 % y el dímero de ABA del 0,04 al 0,00 %. La cantidad de monoácido de ABA había aumentado del 0,16 al 0,52 %. Después de 10 minutos a pH 13,0 HPLC no mostró cambios en el perfil de impurezas. El ajuste de pH a 3,0 mediante ácido clorhídrico (17,5 % p/p, 17 ml) durante 2 minutos no dio cambios en el perfil de impurezas.

#### **EJEMPLO 4**

A una solución acuosa de ABA-HCl (pH aproximadamente 0) se le añade una solución acuosa de hidróxido sódico (50 % p/p) a un pH de 12,5-13,0 durante 15-30 minutos a 20-25 °C. El contenido de monometiléster de ABA se reduce de aproximadamente el 0,4 % a menos del 0,01 % y el contenido de dímero de ABA de aproximadamente el 0,1 % a menos del 0,01 %. El ajuste del pH a 2,5-3,0 mediante ácido clorhídrico (17,5 % p/p) durante 15-60 minutos no da cambios en el perfil de impurezas.

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento para eliminar las impurezas de monometiléster de ABA y de dímero de ABA contenidas en una solución acuosa de 5-amino-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-isofalamida (ABA) o clorhidrato de ABA hidrolizando dichas impurezas en dicha solución acuosa a un pH entre 12 y 13 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico.
- 5