

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 610**

51 Int. Cl.:

C07C 231/10 (2006.01)

C07C 231/02 (2006.01)

C07C 235/16 (2006.01)

C07C 237/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2010 E 10708209 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2013 EP 2408735**

54 Título: **Proceso para la preparación de derivados aromáticos carboxílicos triyodados**

30 Prioridad:

20.03.2009 EP 09155695

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

24.10.2013

73 Titular/es:

**BRACCO IMAGING S.P.A (100.0%)
Via Egidio Folli 50
20134 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**ANELLI, PIER LUCIO;
BROCCHETTA, MARINO;
FRETTA, ROBERTA;
LATTUADA, LUCIANO y
MORTILLARO, ARMANDO**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 426 610 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

Proceso para la preparación de derivados aromáticos carboxílicos triyodados

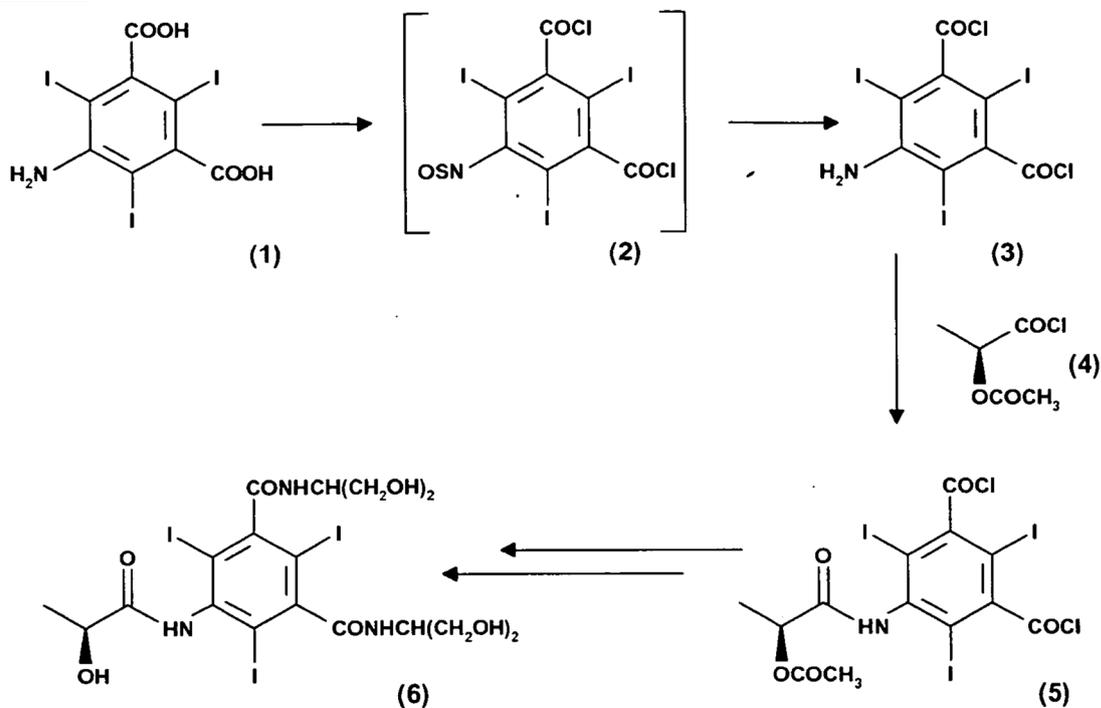
5 **Campo de la invención**

Generalmente, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de derivados aromáticos triyodados que comprende la condensación de un derivado de amino sulfínico con un α -hidroxiácido, para conseguir los correspondientes derivados amido que representan intermediarios útiles para la síntesis de agentes de contraste de rayos-X.

Técnica anterior

Los agentes de contraste, también conocidos como medios de contraste, con frecuencia se usan durante los exámenes médicos de formación de imágenes para resaltar partes específicas del cuerpo y hacer que se vean más fácilmente. Entre ellos, existen medios de contraste de rayos-X y medios yodados no iónicos tales como, por ejemplo, ditrizoato, iotalamato, ioxitalamato, metrizoato, iohexol, iomeprol (The Merck Index, XIII Ed., 2001, N°. 5071), iopamidol (The Merck Index, XIII Ed., 2001, N°. 5073), iopentol, iopromida, ioversol, ioxilan, iodixanol, iosarcosil, iogulamida, ioglutamida, iogluamida, acetrizoato, yodamida, iocetamida, ioxagato, iotrolano, iotasul, iodipamida, iocarmato, yodoxamato, iotroxato, iotrolano y similares. Ejemplos adicionales de agentes de contraste yodados similares también se describen, por ejemplo, en el documento WO 94/14478 (Bracco).

Dichos compuestos se pueden preparar por medio de una multiplicidad de rutas sintéticas, algunas de las cuales se caracterizan por la conversión de derivados amino aromáticos en las correspondientes carboxamidas, por medio de reacción con un derivado de α -hidroxiácido apropiado. Un ejemplo representativo de dicha reacción se puede encontrar dentro de los procesos para la preparación de iopamidol como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 02/44132, WO 96/37459, WO 96/37460, US 5.362.905, WO 97/47950, WO 98/24757, WO 98/28259 y WO 99/58494. Para una referencia general al proceso de preparación de iopamidol véase, por ejemplo, la ruta sintética como la del Esquema I siguiente:

Esquema I

De acuerdo con el Esquema I, se hace reaccionar de forma apropiada el derivado amino de fórmula (3) con cloruro de (2S)-2-(acetiloxi)propanoilo(4) para proporcionar el compuesto (5).

Se puede obtener el compuesto (3), a su vez, haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (1) con un agente de cloración apropiado, por ejemplo cloruro de tionilo. Extraordinariamente, y de acuerdo con lo que se

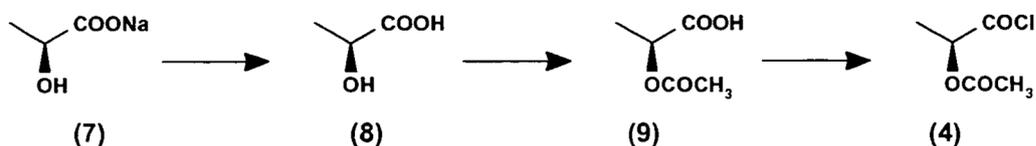
presenta en el documento WO 96/37459, se puede obtener un intermedio de derivado de sulfinilo de fórmula (2) durante la etapa de cloración.

5 El compuesto de fórmula (5) obtenido de este modo se hace reaccionar de manera adicional con el aminoalcohol de elección, en el presente caso el 2-amino-1,3-propanodiol, más conocido como serinol, y se desprotege en el grupo hidroxilo, para conseguir el lopamidol de fórmula (6).

10 Ambas reacciones se pueden llevar a cabo de acuerdo con métodos convencionales conocidos en la técnica, bien para la preparación de carboxamidas haciendo reaccionar derivados de cloruro de acilo con compuestos amino, o bien para la escisión del grupo protector de acetilo a partir de la función hidroxilo.

15 Como en el caso del Esquema I anterior, el compuesto (4) es la forma reactiva activada de ácido (2S)-2-hidroxi-propanoico, comúnmente conocido como ácido L-láctico, en el que el grupo hidroxilo se protege de forma apropiada como se ha comentado en la presente memoria. También debe apreciarse, a este respecto, que la preparación del compuesto (4) consume tiempo ya que requiere etapas sintéticas adicionales que comienzan a partir de la sal de sodio del ácido (2S)-2-hidroxi-propanoico (7), como viene ilustrado por medio del Esquema II siguiente:

Esquema II



20 De acuerdo con el Esquema II, se representa la primera etapa por medio de la conversión del compuesto (7) en ácido L-láctico (8), operando en condiciones ácidas. El compuesto obtenido de este modo se protege a continuación en el grupo hidroxilo de manera que conduzca al correspondiente intermedio acetilado (9) que, una vez recuperado y purificado, se convierte de manera adicional en el cloruro de acilo deseado (4), funcionalizando de manera apropiada el grupo carboxílico con un agente de cloración apropiado, normalmente cloruro de tionilo.

25 Además del consumo de tiempo, el protocolo de acuerdo con el Esquema II conduce a la formación del compuesto deseado (4) tras un proceso que contempla algunas etapas de destilación bien para el aislamiento o para la purificación de los compuestos intermedios. Además, a pesar del hecho de que cada una de las etapas anteriores se puede llevar a cabo de acuerdo con métodos convencionales, el uso de reactivos sensibles al aire y/o la humedad, por ejemplo cloruro de tionilo, puede requerir la adopción de condiciones de reacción más problemáticas, al menos cuando se opera con grandes cantidades de sustratos y reactivos, como en el caso de la escala industrial.

30 Por ello, sería particularmente ventajoso encontrar un modo alternativo de preparar lopamidol, con altos rendimientos y con un elevado grado de pureza, por medio de un proceso que comprenda cualquier precursor de intermedio apropiado con un reaccionante alternativo al compuesto (4).

35 En este sentido, ejemplos de la preparación de compuestos carboxamido aromáticos concretos haciendo reaccionar derivados de sulfinilo con α -hidroxiácidos se presentan en la bibliografía. Véase, por ejemplo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**; 16; 4784-4787; y *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**; 17; 6261-6265, en el que se hace reaccionar un resto de α -hidroxiácido con sustratos de sulfinilo aromáticos no impedidos estéricamente. De igual forma, también se presenta la reacción de α -hidroxiácidos concretos con derivados de sulfinilo apropiados, denominados en el documento como derivados de N-sulfinilamina o incluso N-sulfinilanilina, en *Tetrahedron Lett.* **2000**; 41; 6017-6020; y *Tetrahedron Lett.* **1986**; 27; 1921-1924.

40 De manera interesante, todas las N-sulfinilanilinas presentadas en los documentos anteriormente mencionados de la técnica anterior y referidas actualmente como compuestos Ar-N=S=O están basadas esencialmente en moléculas bastante simples procedentes de:

- 50
- la propia anilina, en la que Ar corresponde a fenilo;
 - anilinas mono-sustituidas, en las que Ar corresponde a p-cloro-C₆H₄-, p-metil-C₆H₄-, p-nitro-C₆H₄-; o
 - anilinas disustituidas, en las que Ar representa 2-fluoro-4-metoxycarbonil C₆H₃- o 2,4-dicloro-C₆H₃.

55 No obstante, hasta el conocimiento de los inventores, nunca se ha descrito dicho método sintético para la preparación de carboxamidas concretas, en una etapa individual, partiendo de compuestos impedidos estéricamente, en particular de N-sulfinilanilinas completamente sustituidas, concretamente penta-sustituidas en el anillo aromático. En este sentido, merece la pena hacer notar que dentro del proceso de preparación de lopamidol, el anillo aromático de los derivados de sulfinilo anteriores de fórmula (2) está completamente sustituido en las

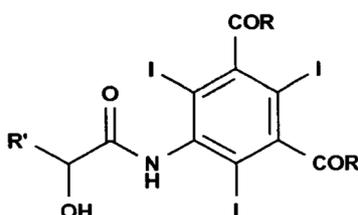
posiciones 3 y 5 por dos restos de carbonilo (por ejemplo, grupos -COCl) y, de manera interesante, en las posiciones 2, 4 y 6 por tres átomos de yodo que se sabe que son sustituyentes particularmente voluminosos.

5 Los inventores han encontrado de este modo que las N-sulfinilaminas completamente sustituidas e impedidas estéricamente son capaces de reaccionar, en una etapa individual y bajo condiciones de operación suaves, con α -hidroxiácidos apropiados o una de sus sales, para dar los derivados carboxamido deseados, de acuerdo con un mecanismo sintético alternativo.

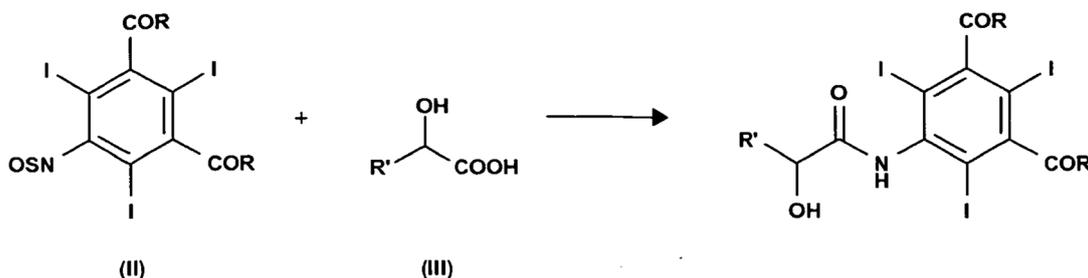
10 **Sumario de la invención**

De este modo la presente invención proporciona un proceso muy ventajoso para la preparación de lopamidol, partiendo de α -hidroxiácidos disponibles comercialmente o una de sus sales, evitando por medio del mismo los inconvenientes anteriores relacionados con la síntesis de (4).

15 Además, es un objetivo de la invención un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula:



20 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un α -hidroxiácido de fórmula (III), o una de sus sales, en presencia de una base apropiada:

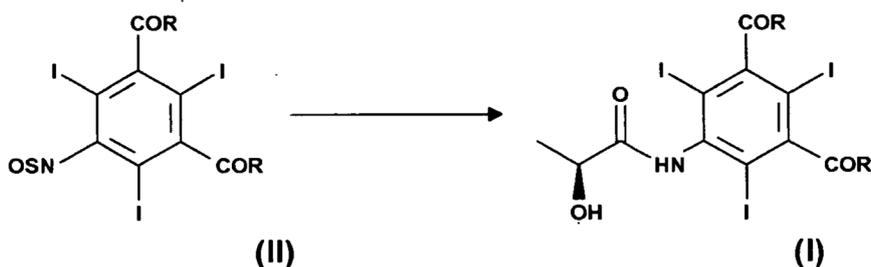


25 en el que:
R' es hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido por uno o más grupos hidroxil protegidos;

30 **R**, el mismo en cada aparición, está seleccionado entre el grupo que consiste en alcoxi (-OR₁), amino (-NH₂ o -NHR₁) o un átomo de cloro; y en el que **R₁** es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido por uno o más grupos hidroxil protegidos.

35 **Descripción detallada de la invención**

De acuerdo con una primera realización, la presente invención se basa en un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con ácido (2S)-2-hidroxi-propanoico, o una de sus sales, en presencia de una base apropiada:



en el que:

R, el mismo en cada aparición, está seleccionado entre el grupo que consiste en alcoxi-OR₁, amino -NH₂ o -NHR₁, o un átomo de cloro; y en el que **R**₁ es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por uno o más grupos hidroxil protegidos.

5

Además, como se detalla en la sección experimental, el proceso de la invención permite la preparación de derivados carboxamido con una tasa de conversión que es inesperadamente más elevada que la que se obtiene con los correspondientes sustratos no yodados.

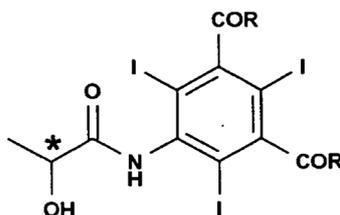
De este modo, la presente invención está basada en un proceso para la síntesis de carboxamidas aromáticas y sus derivados haciendo reaccionar N-sufinilaminas triyodadas penta-sustituidas con un α -hidroxiácido apropiado o una de sus sales.

El proceso anterior es particularmente ventajoso ya que permite la preparación de los compuestos de fórmula (I) con elevados rendimientos y pureza, sin necesidad de hacer reaccionar el correspondiente derivado anilino con el compuesto (4), preparándose el último como se presenta de manera inicial a través de procesos de multietapa bastante problemáticos.

De manera importante, debido a que los compuestos de fórmula (I) son ópticamente activos, el proceso de la invención toma en consideración su preparación partiendo del correspondiente precursor de α -hidroxiácido ópticamente activo, o una de sus sales, conservando por completo la configuración óptica durante el transcurso de la reacción.

Claramente, el proceso anterior engloba la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquier configuración en el átomo de carbono asimétrico (*) que porta el grupo hidroxil,

25



es decir cualquier enantiómero (S) o (R) o incluso cualquiera de sus mezclas racémicas (R, S) [identificándose cada una de las cuales como (L), (D) o (L, D)], dependiendo de la configuración del ácido láctico o de la sal usada.

30

De acuerdo con el proceso de la invención, dentro de los compuestos anteriores, R puede representar un grupo alcoxi -OR₁, en el que R₁ es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por uno o más grupos hidroxil protegidos. Además, a menos que se exprese lo contrario, R también puede representar un grupo amino -NH₂ ó NHR₁, en el que R₁ es como se presentado anteriormente, o un átomo de cloro.

35

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique lo contrario, la expresión "alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado" significa un grupo alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de ellos incluyen, pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-hexilo y similares. Por analogía, el término alcoxi -OR₁ se basa en grupos alquil-oxi en los que alquilo se ha presentado de forma inicial. Ejemplos no limitantes de grupos alcoxi lineales o ramificados incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-hexiloxi y similares.

40

Por analogía, el término alcoxi -OR₁ se basa en los grupos alquil-oxi en los que alquilo es como se ha presentado inicialmente. Ejemplos no limitantes de grupos alcoxi lineales o ramificados incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, tec-butoxi, n-hexiloxi y similares.

45

Con la expresión "grupo hidroxil protegido" los inventores se refieren, a menos que se exprese lo contrario, a un grupo hidroxil protegido de forma apropiada con un resto seleccionado entre los ampliamente conocidos en la técnica, específicamente destinado a evitar la presencia de cualquier reacción no deseada que implique el propio grupo hidroxil libre (por ejemplo, no protegido). Dicho grupo protector seleccionado o resto no debería suponer ningún obstáculo durante el proceso total y, entonces, se debería retirar fácilmente para conseguir el producto final con el grupo hidroxil relevante (o grupos) en forma no protegida. Ejemplos no limitantes de dichos grupos protectores son, entre otros, grupos acilo que incluyen alquilcarbonilo, arilcarbonilo o grupos arilalquilcarbonilo en los que el alquilo es como se ha definido anteriormente. Preferentemente, el grupo protector hidroxil es un grupo alquilcarbonilo tal como acetilo (-COCH₃).

55

Además, en circunstancias apropiadas, se puede emplear de manera eficaz un grupo protector individual para la protección de más de un grupo hidroxilo, al mismo tiempo. De igual forma, por ejemplo en el caso de dióles vecinos, estos últimos se pueden proteger de forma apropiada por medio de la formación de cetales o acetales cíclicos intramoleculares, que se pueden escindir fácilmente como apropiados en condiciones conocidas.

5 Para una referencia general a grupos protectores en química orgánica véase, por ejemplo, T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley, N.Y. 1981).

10 Por consiguiente, también en el caso de carboxamidas (I) y (II) en las que R es (-NHR₁), dicho grupo R₁ también puede estar sustituido de manera opcional por uno o más, por ejemplo uno o dos, grupos hidroxilo protegidos, como se ha presentado inicialmente.

15 Debido a todo lo anterior, de este modo se identifican unos pocos compuestos dentro de las fórmulas (I) y (II), por ejemplos que se pueden referir a ésteres de ácido isoftálico (por ejemplo, cuando R = -OR₁) o incluso como dicloruro de ácido isoftálico (por ejemplo, cuando R = -Cl).

20 De igual forma, en el caso en el que R representa un grupo amino, de este modo se contemplan carboxamidas de ácido isoftálico (por ejemplo, cuando R = -NH₂), que incluyen por ejemplo N-alquilcarboxamidas (por ejemplo, cuando R = NHR₁), de acuerdo con el proceso de la invención.

De acuerdo con una realización preferida, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) partiendo de un compuesto de fórmula (II), en la que R es un átomo de cloro.

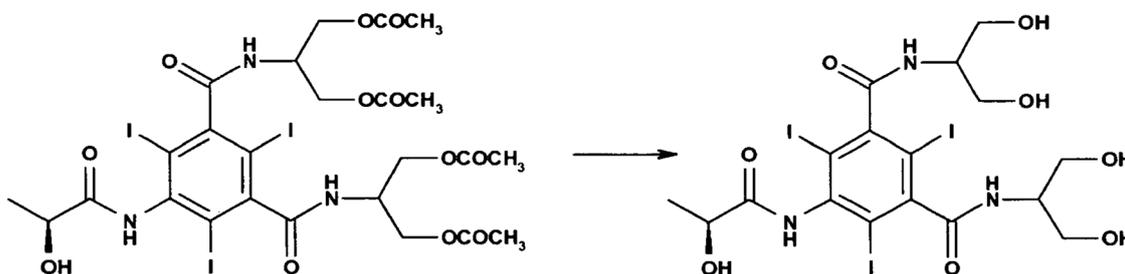
25 De acuerdo con una realización preferida adicional, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) partiendo de un compuesto de fórmula (II), en el que R es -OR₁ y R₁ es como se ha definido anteriormente. Incluso más preferentemente, R₁ es un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, en particular metilo. De acuerdo con una realización adicional preferida, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) partiendo de un compuesto de fórmula (II), en el que R es -NH₂ o -NHR₁ y R₁ es como se ha definido anteriormente.

30 Más preferentemente, R₁ es un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido por uno o más grupos hidroxilo protegidos.

35 Incluso más preferentemente, dentro de esta clase, R₁ es un grupo -CH(CH₂OH)₂ en el que los grupos hidroxilo están protegidos de forma apropiada.

Compuestos de fórmula (I) son agentes de contraste útiles a usar en el diagnóstico, o sus precursores, por medio de desprotección apropiada de cualquier grupo hidroxilo opcional de acuerdo con métodos conocidos.

40 Normalmente, por ejemplo en la síntesis de Iopamidol, este último se puede obtener por medio de desprotección de un compuesto correspondiente de fórmula (I) en el que R es -NHR₁ y R₁ es -CH(CH₂OH)₂ en la que los grupos hidroxilo están protegidos, por ejemplo en forma de intermedios acetilados:



45 Como se ha comentado inicialmente, y de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, el presente proceso se lleva a cabo haciendo reaccionar de forma apropiada el compuesto de fórmula (II) con ácido (2S)-2-hidroxipropanoico o una de sus sales.

50 Ejemplos apropiados de las sales anteriores incluyen sales de metal alcalinos o metales alcalino térreos, preferentemente sales de sodio, litio o potasio.

Incluso más preferentemente, el proceso de la invención se lleva a cabo en presencia de una sal de sodio, disponible comercialmente con un elevado grado de pureza óptica.

55

De acuerdo con la estequiometría de la reacción, la proporción molar entre el sustrato de sulfinilo de fórmula (II) y el α -hidroxiácido o una de sus sales debería ser de al menos 1 a 1.

5 Preferentemente, no obstante, se lleva a cabo la reacción en presencia de un exceso del α -hidroxiácido o la sal seleccionados.

Tanto el sustrato aromático de fórmula (II) como el α -hidroxiácido seleccionado o una de sus sales se hacen reaccionar en presencia de una base tal como, por ejemplo, cualquier base orgánica apropiada.

10 Ejemplos preferidos de dicha base son, por ejemplo, imidazol, 1H-benzotriazol o 1,2,4-triazol, siendo la última particularmente preferida.

Normalmente, la cantidad molar de base con respecto al material de partida (II) variará de aproximadamente 10 % a aproximadamente 150 %, por ejemplo de aproximadamente 110 %.

15 Con respecto a las condiciones de operación, a menos que se exprese lo contrario, el presente proceso se lleva a cabo en presencia de un disolvente apropiado, preferentemente un disolvente aprótico entre los adoptados convencionalmente en síntesis orgánica. Los inventores se refieren, por ejemplo, a N,N-dimetilacetamida (DMAC), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N-metil-2-pirrolidona (NMP), acetonitrilo (CH₃CN), diclorometano (DCM) y similares, así como también a posibles mezclas de los mismos.

Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de DMAC o DMSO.

25 En línea con el presente proceso para la preparación de agentes de contraste de rayos-X o sus intermedios, se lleva a cabo la reacción de los compuestos (II) para dar los productos (I) a una temperatura que varía entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 40 °C, más preferentemente a temperatura ambiente, es decir de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C.

30 El tiempo de reacción puede variar de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 horas, aunque la reacción normalmente se complete en aproximadamente 4 horas.

De acuerdo con un aspecto opcional de la invención, el proceso de preparación de los compuestos (I) se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador apropiado que, cuando se requiere, se puede usar para aumentar la tasa de conversión del compuesto (II) con respecto a (I). Ejemplos apropiados de catalizadores incluyen catalizadores de transferencia de fase tales como, por ejemplo, sales de amonio cuaternarias mientras que se prefiere bromuro de tetrabutil amonio ([N(Bu)₄]⁺Br⁻).

40 Los materiales de partida del presente proceso se conocen en la técnica y se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales, por ejemplo como se presenta en las siguientes secciones. De igual forma, se conoce cualquier disolvente o reaccionante adicional, que también incluye el catalizador opcional, y se pueden adoptar en las síntesis orgánicas.

45 En un procedimiento experimental preferido práctico, se puede llevar a cabo el proceso de la invención como se muestra a continuación.

En un reactor equipado con un agitador magnético y una sonda de temperatura, mantenido bajo atmósfera de gas inerte, se disuelve una cantidad apropiada del compuesto (II) en un sistema apropiado de disolvente aprótico, a la temperatura seleccionada.

50 Se añade una cantidad apropiada de base, opcionalmente junto con un catalizador apropiado, y posteriormente se ajusta hasta que se obtiene una disolución. Se añade una cantidad apropiada de ácido (L)-láctico o una de sus sales, a la mezcla y se agita la suspensión obtenida de este modo durante un período de tiempo, por ejemplo unas pocas horas, hasta que se completa la reacción.

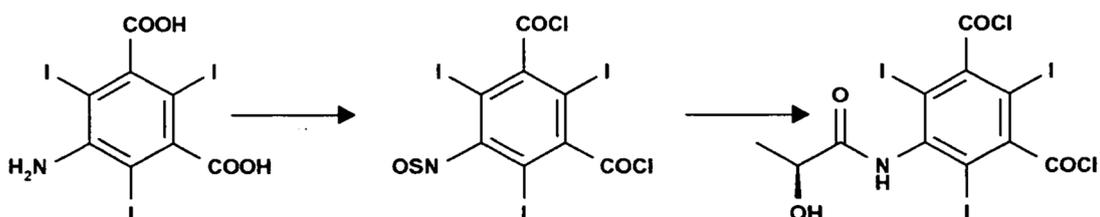
55 Se puede controlar el progreso de la reacción de acuerdo con métodos convencionales (por ejemplo, a través de técnicas de HPLC).

60 Se obtiene el compuesto esperado de fórmula (I) con elevados rendimientos y pureza, y se puede recoger y purificar de acuerdo con medios convencionales. Alternativamente, se puede procesar de manera directa hasta el compuesto final pretendido para una aplicación de diagnóstico como puede ser el caso.

65 A este respecto, merece la pena hacer notar que los compuestos de fórmula (I) en los que R son átomos de cloro, como intermedios útiles para la síntesis de agentes de contraste, en particular de Iopamidol, se pueden obtener de acuerdo con el presente proceso, bien partiendo del correspondiente compuesto de fórmula (II), como se ha comentado de manera amplia anteriormente, o, alternativamente, partiendo de su precursor de ácido 5-amino-2,4,6-triyodoisofáltico, sin necesidad de ninguna purificación del intermedio de fórmula (II) obtenido de este modo.

Además, otro objeto de la presente invención es un proceso para la preparación de dicloruro de ácido 5-[(2S)-2-hidroxi-propionilamino]-2,4,6-triyodoisofáltico, comprendiendo dicho proceso:

- 5 (a) hacer reaccionar ácido 5-amino-2,4,6-triyodoisofáltico con un agente de cloración apropiado para obtener una sustancia bruta que comprende dicloruro de ácido 5-sulfinilamino-2,4,6-triyodoisofáltico; y
 (b) tratar la sustancia bruta de la etapa (a) con ácido (2S)-2-hidroxi-propanoico, o una de sus sales, en presencia de una base apropiada, como se muestra en el Esquema siguiente.



10

El proceso anterior es particularmente ventajoso ya que permite preparar el compuesto de fórmula (I) en el que R son átomos de cloro a partir del precursor ácido 5-amino-2,4,6-triyodoisofáltico, un intermedio ampliamente conocido para la síntesis de agentes de contraste.

15

El agente de cloración proporciona por un lado las conversiones de los grupos carboxilo en los correspondientes grupos de cloruro de acilo y por otro, la formación del grupo reactivo de N-sulfinilo.

20

Se conoce una variedad de agentes de cloración apropiados en la técnica y se pueden usar en el presente proceso. Entre ellos, se prefiere particularmente cloruro de tionilo, véase, para una referencia general, el documento GB1.472.050; Pillai et al., *J. Org. Chem.* **1994**; 59; 1344-50 y Harrie J.M. et al. *Org. Proc. Res. Dev.* **1999**; 3; 38-43.

25

Las condiciones operativas de la etapa (a) se han presentado ampliamente en la técnica y comprenden, por ejemplo, la reacción del material de partida con cloruro de tionilo, opcionalmente en presencia de una amina terciaria como se describe por ejemplo en *Bull. Korean Chem. Soc.* **1990**; 11; 494-496. Similarmente, Chidambaram et al. (*Organic Process Research & Development* 2002, 6, 632-636) describen la síntesis de un compuesto de 4-aminosulfinilo por medio de la reacción de éster etílico de ácido 4-amino-3-fluorobenzoico con SOCl_2 , mientras que el documento DE1085648B (LentiaGMBH) describió la preparación, como intermedio, de cloruro de ácido 3-sulfinilamino-2,4,6-triyodobenzoico, haciendo reaccionar ácido 3-amino-2,4,6-triyodobenzoico con cloruro de tionilo.

30

Se puede usar una variedad de disolventes en la etapa (a), y preferentemente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico seleccionado entre los comúnmente conocidos en síntesis orgánica tales como, *entre otros*, diclorometano (DCM), tolueno y similares (véase por ejemplo un documento de referencia general WO 96/37459).

35

Alternativamente, la etapa (a) se puede llevar a cabo en presencia de cloruro de tionilo que actúa por un lado como reaccionante y por otro, como medio de disolvente. Claramente, al final de la reacción, es preciso retirar cualquier exceso de cloruro de tionilo de manera apropiada de acuerdo con medios convencionales, por ejemplo por medio de destilación a vacío.

40

Posteriormente, se puede llevar a cabo la etapa siguiente (b) como se ha presentado inicialmente con detalle.

45

Se conoce el material de partida del presente proceso, y se puede preparar fácilmente de acuerdo con métodos convencionales, por ejemplo, por medio de hidrogenación o incluso por medio de reducción química de ácido 5-nitroisofáltico disponible comercialmente, seguido de yodación del anillo aromático (véase una referencia general, el documento WO 96/37458).

Incluso más, la presente invención se refiere a un proceso que se puede aplicar de manera eficaz en la preparación industrial de agentes de contraste, en particular lopamidol.

50

Dicho proceso apropiado puede conducir al producto final de manera directa, por medio de un número menor de etapas totales, si se compara con la ruta sintética que se ilustra en el Esquema I.

55

Por tanto, es un objeto adicional de la presente invención un proceso para la preparación de lopamidol haciendo reaccionar dicloruro de ácido 5-[(2S)-2-hidroxi-propionilamino]-2,4,6-triyodoisofáltico, obteniéndose este último como se ha comentado previamente, con 2-amino-1,3-propanodiol, llevándose a cabo dicha reacción de acuerdo con métodos convencionales; véase, por ejemplo una referencia general entre otras, los documentos WO 96/037460, US 5.362.905, WO 97/047590, WO 98/24757, WO 98/028259 y WO 99/058494. El proceso de la presente invención es

susceptible de aplicación general y, además, se puede aplicar bien a una variedad de sustratos aromáticos que se pretende hacer reaccionar de forma apropiada con α -hidroxiácidos seleccionados o sus sales.

5 De este modo, el proceso de la presente invención permite preparar lopamidol, de acuerdo con las condiciones operativas presentadas ampliamente.

10 Como se ha comentado anteriormente, los inventores ha encontrado que la reacción de sustratos impedidos estéricamente con un resto de α -hidroxiácido (por ejemplo, ácido láctico) o una de sus sales conduce a productos de condensación con un rendimiento incluso más elevado si se compara con el correspondiente material de partida aromático no yodado y parcialmente sustituido. Como se destaca en los Ejemplos 1 y 2 de la siguiente sección experimental, el rendimiento de conversión de los derivados de sulfínico en los correspondientes derivados amido disminuye desde 88,8 %, cuando se considera el sustrato tri-yodado como material de partida, hasta 33,6 % para el sustrato no yodado menos impedido estéricamente.

15 Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren mejor el proceso de la presente invención, sin que supongan limitación alguna sobre la misma.

Parte experimental

20 Se analizaron los productos de reacción, en forma de los siguientes ejemplos, por medio de técnicas de HPLC, como se muestra a continuación:

25 Columna: FLUOPHASEPFP (perfluorofenilo) 100 Angstroms 5 μ m, 250 x 4,6 mm
 Fase móvil: A: agua, B: acetonitrilo/metanol 85/15
 gradiente de elución
 Detección (UV): 245 nm

Ejemplo 1

30 **Preparación del compuesto (I) a partir del compuesto (II), en el que R = -OCH₃.**

35 En un reactor de 100 ml, equipado con agitador magnético y sonda de temperatura y mantenido bajo nitrógeno, se disolvió el compuesto (II) (10,44 g, 0,0165 mol) en DMAC (45 ml) a 20-25 °C. Tras calentar la disolución a 40 °C, se añadió 1,2,4-triazol (1,20 g; 0,0175 mol) y se agitó la mezcla hasta que se obtuvo una disolución.

Se añadió sal de sodio de ácido (2S)-2-hidroxi-propiónico ((L)-lactato de sodio; 1,96 g; 0,0175 mol) a la disolución y se agitó la suspensión obtenida a 40 °C durante 5 horas.

40 Se controló la reacción por medio de HPLC. Al final de la reacción, el análisis de HPLC de la mezcla mostró que la cantidad de producto (I) correspondió a 88,8 % (% de área de HPLC).

Ejemplo 2 (comparativo)

45 **Preparación del derivado que corresponde al compuesto (I) no yodado en el que R = -OCH₃**

Se repitió el proceso del Ejemplo 1 sobre el correspondiente éster dimetilico no yodado de ácido 5-(N-sulfínilamino)isofáltico de sustrato (II).

50 En un reactor de 100 ml, equipado con un agitador magnético y sonda de temperatura y mantenido bajo nitrógeno, se suspendió el compuesto no yodado (II) (4,08 g, 0,016 mol) en DMAC (90 ml) a 20-25 °C. Tras calentar la suspensión hasta 40 °C, se añadió 1,2,4-triazol (1,20 g; 0,0175 mol) y (L)-lactato de sodio (1,96 g; 0,0175 mol) y se agitó la mezcla a 40 °C durante 3 horas.

55 Se controló la reacción por medio de HPLC. Al final de la reacción, el análisis de HPLC de la mezcla mostró que el compuesto no yodado (I) representó un 33,6 % (% de área de HPLC).

60 Una comparación entre los Ejemplos 1 y 2 proporciona claramente que el proceso de la invención permite obtener, inesperadamente, los compuestos deseados de fórmula (I) con un grado de conversión superior, de manera interesante, al obtenido con los correspondiente sustratos menos impedidos estéricamente.

65

Ejemplo 3

Preparación de los compuestos de fórmula (I) a partir de los correspondiente derivados de fórmula (II) en los que R = -OCH₃, -Cl o -NHCH(CH₂OCOCH₃)₂.

Se obtuvo una variedad de compuestos de fórmula (I) por medio del siguiente procedimiento experimental como en el Ejemplo 1, con las condiciones de reacción indicadas en la siguiente Tabla 1.

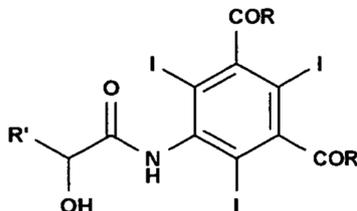
Tabla 1. Datos experimentales

| Compuesto (I) | Base : sustrato (II) (proporción molar) | Disolvente | Tiempo / Temp | Rendimiento |
|---|--|------------|---------------|-------------|
| R = -OCH ₃ | 1,2,4-triazol (0,5:1) | DMAC | 10 h, 40 °C | 66,1 % |
| | 1,2,4-triazol (1,1:1) | DMSO | 1 h, 40 °C | 66,0 % |
| | Imidazol (0,5:1) | DMAC | 10 h, 40 °C | 71,0 % |
| | Imidazol (1,1:1) | DMAC | 10 h, 40 °C | 76,7 % |
| | 1H-benzotriazol (0,5:1) | DMAC | 10 h, 40 °C | 76,2 % |
| | 1H-benzotriazol (1,1:1) | DMAC | 10 h, 40 °C | 76,7 % |
| R = -Cl | 1,2,4-triazol(*) (1,3:1) | DMAC | 4 h, 20-25 °C | 61,7 % |
| | 1,2,4-triazol(*) (1,3:1) | DMAC | 2 h, 40 °C | 51,2 % |
| | 1,2,4-triazol (1,1:1) | DMAC | 4 h, 40 °C | 44,2 % |
| | 1H-benzotriazol (*) (0,13:1) | DMAC | 6 h, 20-25 °C | 43,5 % |
| | 1,2,4-triazol(*) (1,3:1) | DMAC | 4 h, 0 °C | 42,0 % |
| R = - NHCH(CH ₂ OCOCH ₃) ₂ | 1,2,4-triazol (1,1:1) | DMSO | 5 h, 40 °C | 34,4 % |

(*) Se añadió bromuro de [N(Bu)₄] junto con la base, en una cantidad catalítica de 10 % frente al material de partida.

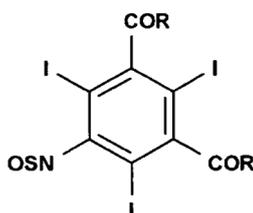
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula



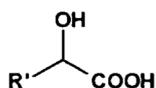
5

comprendiendo el proceso hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



II

10 con un α -hidroxiácido de fórmula III



III

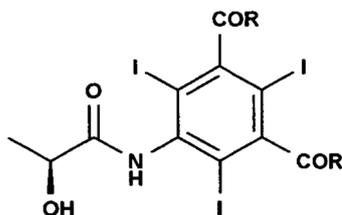
15 o una de sus sales, en presencia de una base, en el que:

R' es hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido por uno o más grupos hidroxil protegidos;

20 R, el mismo en cada aparición, está seleccionado entre el grupo que consiste en alcoxi -OR₁, amino -NH₂ o -NHR₁ o un átomo de cloro;

R₁ es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido por uno o más grupos hidroxil protegidos.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un compuesto de fórmula I



I

25

comprendiendo el proceso hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con ácido (2S)-2-hidroxi-propiónico, o una de sus sales, en presencia de una base apropiada, en el que R, el mismo en cada aparición, está seleccionado entre el grupo que consiste en alcoxi -OR₁, amino -NH₂ o -NHR₁ o un átomo de cloro; y

30 R₁ es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos hidroxil protegidos.

3. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que R es un átomo de cloro.
4. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que R es -OR₁ y R₁ es un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado.
5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R₁ es metilo.
6. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que R es -NH₂ o -NHR₁ y R₁ es un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido por uno o más grupos hidroxil protegidos.
7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R₁ es -CH(CH₂OCOCH₃)₂.
8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2 en el que la sal del ácido (2S)-2-hidroxi-propiónico está seleccionada entre el grupo que consiste en: sal de litio, sodio y potasio.
9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicha sal de ácido (2S)-2-hidroxi-propanoico es una sal de sodio.
10. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en el que la base es una base heterocíclica seleccionada entre imidazol, 1H-benzotriazol o 1,2,4-triazol.
11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la base heterocíclica es 1,2,4-triazol.
12. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 llevado a cabo en presencia de un catalizador de transferencia de fase.
13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el catalizador de transferencia de fase es bromuro de tetrabutil amonio.
14. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el compuesto II se obtiene por medio de la reacción de ácido 5-amino-2,4,6-triyodoisoftálico con un agente de cloración que contiene azufre, y dicho compuesto II se hace reaccionar inmediatamente con ácido (2S)-2-hidroxi-propanoico, o una de sus sales, para dar dicloruro de ácido 5-[(2S)-2-hidroxi-propionilamino]-2,4,6-triyodoisoftálico de fórmula I.
15. Un proceso para la preparación de lopamidol que comprende el proceso de acuerdo con la reivindicación 3 ó 14, y la reacción posterior de dicloruro de ácido 5-[(2S)-2-hidroxi-propionilamino]-2,4,6-triyodoisoftálico formado de este modo, con 2-amino-1,3-propanodiol.