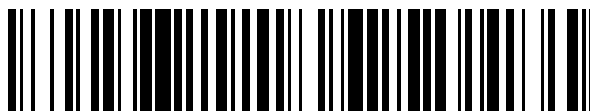


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 734**

51 Int. Cl.:

C07C 231/12 (2006.01)

C07C 237/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2009** **E 09178838 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2013** **EP 2277852**

54 Título: **Síntesis de yodixanol en agua**

30 Prioridad:

21.07.2009 US 227094 P

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

11.11.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BREKKE, GEIR;
ROGNE, OTTO;
KJERNLI, TROND y
SVENDSEN, TERJE

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 428 734 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

Síntesis de yodixanol en agua

Campo de la técnica

La presente invención se refiere a la síntesis de yodixanol (1,3-bis(acetamido)-N,N'-bis[3,5-bis(2,3-dihidroxiopropilaminocarbonil)-2,4,6-triyodofenil]-2-hidroxiopropano), más específicamente a la dimerización de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida con agua como disolvente.

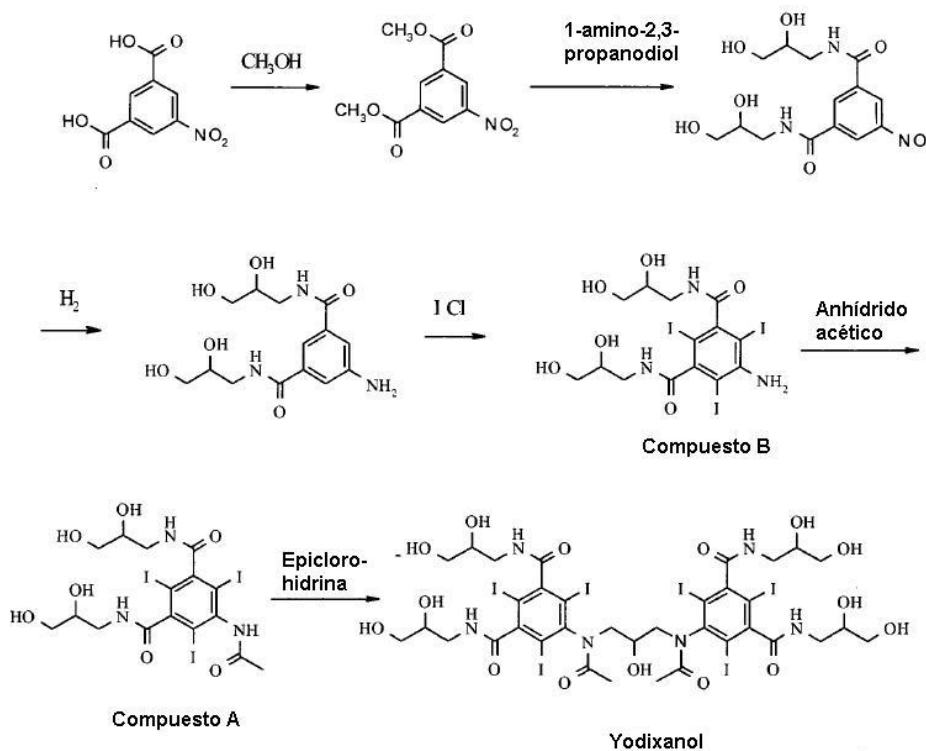
Antecedentes de la invención

El yodixanol es el nombre no patentado de la sustancia farmacológica química de un agente de contraste de rayos X no iónico comercializado con la marca Visipaque™. Visipaque™ es uno de los agentes más usados en los procedimientos de rayos X diagnósticos y se fabrica en grandes cantidades.

La fabricación de dichos agentes de contraste de rayos X no iónicos implica la producción de la sustancia farmacológica química (denominada producción primaria), seguida por la formulación en el producto farmacológico (denominado producción secundaria). La producción primaria de yodixanol implica una síntesis química de varias etapas y un exhaustivo procedimiento de purificación. Para un producto farmacológico comercial es importante que la producción primaria sea eficiente y económica y que proporcione una sustancia farmacológica que cumpla las especificaciones, por ejemplo como se expresa en la farmacopea de EE.UU.

Se conocen un número de procedimientos para la preparación de yodixanol. Estos son procedimientos sintéticos químicos de varias etapas y, por tanto, los costes del producto final formulado dependen principalmente de estos procedimientos. Por tanto, es importante optimizar los procedimientos por motivos tanto económicos como ambientales.

En una realización preferida de preparación de yodixanol descrita en el documento EP 108638, el intermedio final 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida (en lo sucesivo en el presente documento "Compuesto A") se hace reaccionar con un agente de dimerización tal como epidlorohidrina en una etapa de dimerización, para dar la sustancia farmacológica, véase el Esquema I.



Esquema I

Normalmente, la reacción se lleva a cabo en el disolvente no acuoso 2-metoxietanol y generalmente da como resultado la conversión de 40 a 60% del compuesto A en yodixanol. El producto contiene grandes cantidades de impurezas y habitualmente se purifica mediante cristalización. Cantidades demasiado grandes de impurezas dificultan la purificación y para alcanzar la pureza deseada, el yodixanol bruto producido mediante el procedimiento

químico sintético cristaliza dos veces. El procedimiento requiere tiempo y se necesitan aproximadamente 3 días para la primera cristalización y aproximadamente 2 días para la segunda. Por tanto, el procedimiento de cristalización es muy exigente en términos de tiempo y tamaño del equipo, se necesitarán varios días para realizarlo y a menudo es un cuello de botella en los procedimientos a escala industrial.

- 5 Por consiguiente, se desea identificar disolventes alternativos de bajo coste y a los que se pueda acceder con facilidad que se puedan usar en la etapa de dimerización y que cumplan los criterios mencionados anteriormente.

El documento GB 2331098 describe la síntesis de yodixanol usando agua como disolvente. No obstante, el procedimiento descrito también usa ácido bórico para reducir la cantidad de impurezas. El ácido bórico no es ecológico y el nivel de impurezas en el producto final sigue siendo alto.

- 10 El documento EP 108638 describe la síntesis de yodixanol usando agua como disolvente. No obstante, la concentración del compuesto A en agua es baja y la cantidad de impurezas en el producto final es alta.

Sorprendentemente se ha descubierto ahora que se puede usar agua como disolvente en la etapa de dimerización del compuesto A a escala industrial y cumplirá los requisitos indicados anteriormente.

Sumario de la invención

- 15 La presente invención proporciona un procedimiento de dimerización a gran escala de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida en yodixanol.

Por consiguiente, la invención proporciona un procedimiento para la dimerización de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida en un intervalo de temperaturas de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 °C usando agua como disolvente a una concentración de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 3 ml de disolvente por g de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida en presencia de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,4 equivalentes molares de epiclorohidrina respecto a la 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida y en el que la solución de reacción tiene un valor de pH de aproximadamente 11,5 a aproximadamente 13,0.

- 20 El presente procedimiento usa un disolvente de bajo coste que es ecológico y proporciona rendimientos suficientemente altos y la pureza en el producto final para hacer que el procedimiento de fabricación de yodixanol sea económicamente factible a escala industrial.

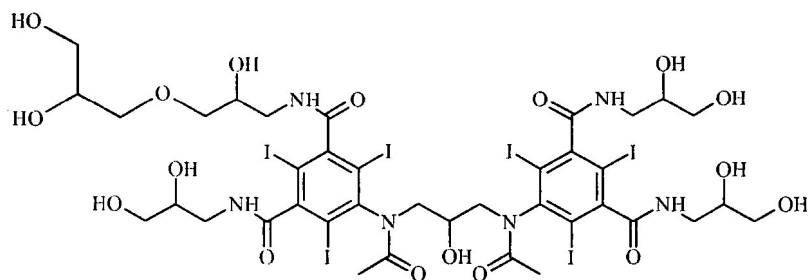
Descripción detallada de la invención

- 30 El yodixanol bruto se obtiene de los procedimientos conocidos en la técnica actual, del procedimiento de dimerización ilustrado en el esquema I anterior. La propia etapa de dimerización se puede llevar a cabo como se describe en los documentos EP 108638 y WO 98/23296, usando, por ejemplo, epiclorohidrina como agente de dimerización. Normalmente, la reacción se lleva a cabo en el disolvente no acuoso 2-metoxietanol y generalmente da como resultado la conversión de 40 a 60% del compuesto A en yodixanol.

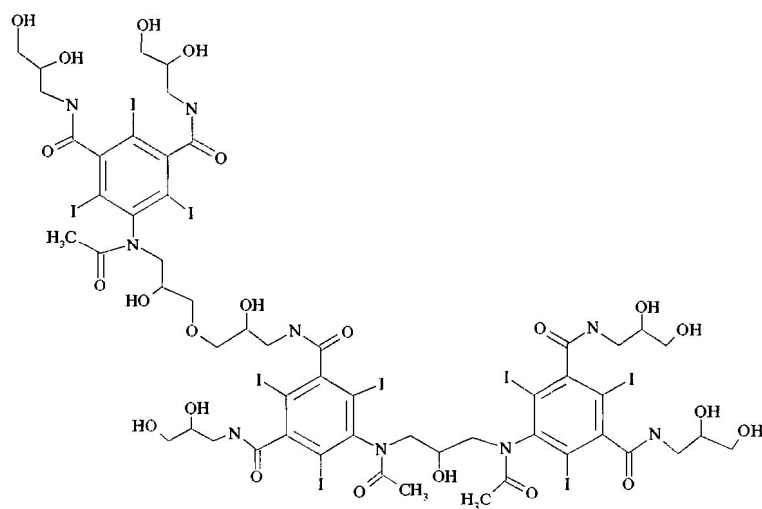
- 35 Hasta ahora, se ha sugerido el agua como posible disolvente alternativo en la etapa de dimerización para preparar yodixanol, aunque ninguna documentación ha revelado que el uso de agua puede ser factible a escala industrial. Concentraciones bajas del compuesto A en agua usadas en la técnica anterior dan volúmenes de la solución del procedimiento grandes con un rendimiento por lote bajo y, por tanto, no son adecuados a escala industrial. Asimismo, se ha usado ácido bórico en la técnica anterior para reducir la cantidad de impurezas en el producto final, pero el ácido bórico se evitará por motivos ambientales. Por consiguiente, otros disolventes, especialmente 2-metoxietanol, se han usado en la producción de yodixanol a gran escala.

- 40 Como se ha explicado anteriormente, la dimerización generalmente tiene como resultado la conversión del 40% al 60% del compuesto A. No obstante, el producto contiene grandes cantidades de impurezas y requiere la realización de procedimientos de trabajo costosos, como, por ejemplo, múltiples cristalizaciones.

- 45 Las impurezas más importantes en la reacción con respecto a las consecuencias del trabajo son los denominados picos retrógrados. Este término hace referencia a los tiempos de retención en la HPLC de fase inversa, en la que los picos retrógrados tienen tiempos de retención ligeramente más largos que el propio yodixanol. La mayoría de los picos retrógrados son trímeros o dímeros O-alquilados. A continuación se proporcionan dos ejemplos:



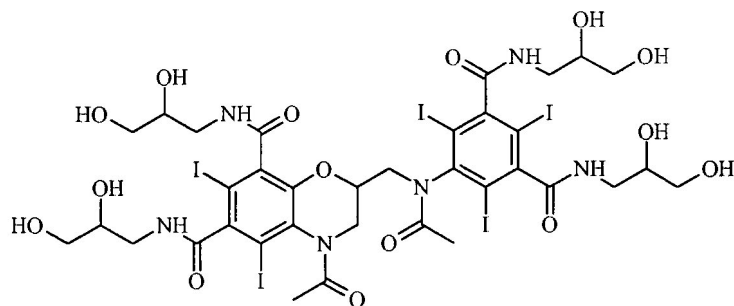
O-alkilyodixanol primario



Trímero O-alkilyodixanol primario

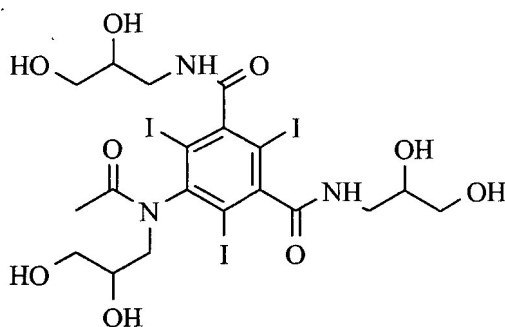
5

Otros subproductos de importancia son, por ejemplo, yohexol y N-acetilyodixanol ciclado cuyas estructuras se muestran a continuación. El yohexol es bastante fácil de retirar en la posterior cristalización del yodixanol, incluso cuando está presente en varios porcentajes en peso.



N-acetilyodixanol ciclado

10

**Yohexol**

Una selectividad típica requerida para realizar un trabajo económicamente factible y obtener la calidad requerida del producto es que la cantidad de picos retrógrados no deberá superar el 2% a una conversión del 50-60% del compuesto A en yodixanol. A conversiones menores, la cantidad de picos retrógrados deberá ser incluso menor, por ejemplo no superior a aproximadamente 1% a aproximadamente una conversión del 40%.

Sorprendentemente se ha descubierto que en condiciones específicas, la etapa de dimerización se lleva a cabo con agua como disolvente, lo que tiene como resultado un producto que cumple los requisitos con el fin de hacer factible el procedimiento global de fabricación de yodixanol. Lo más importante es que se ha descubierto que disminuyendo la cantidad de epiclorhidrina añadida se pueden alcanzar cantidades aceptables de picos retrógrados en el producto final.

Adicionalmente, aumentando la concentración del compuesto A en agua con el fin de hacer que el procedimiento sea factible a escala industrial se produciría un incremento de los picos retrógrados, lo que crearía dificultades en la etapa de cristalización y un producto final no lo bastante puro para cumplir los patrones fijados. Llevar a cabo la dimerización a temperatura reducida, por ejemplo por debajo de la temperatura ambiente, reduce la cantidad de picos retrógrados y permite realizar la dimerización a concentraciones más altas.

Por tanto, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de 1,3-bis(acetamido)-N,N'-bis[3,5-bis(2,3-dihidroxiopropilaminocarbonil)-2,4,6-triyodo-fenil]-2-hidroxiopropano mediante dimerización de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida, llevándose a cabo el procedimiento en las condiciones siguientes:

- i) a un intervalo de temperatura de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 °C;
- ii) usando agua como disolvente a una concentración de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 3 ml de disolvente por g de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida;
- iii) En presencia de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,4 equivalentes molares de epiclorhidrina respecto a la -acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida; y iv) en el que la solución de reacción tiene un valor de pH de aproximadamente 11,5 a aproximadamente 13,0.

El procedimiento de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo con una concentración de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 3 ml de disolvente por g de compuesto A, más preferentemente inferior a 2,0 y, lo más preferentemente, aproximadamente 1,0.

La temperatura durante la dimerización deberá estar en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 °C, pero incluso más preferido es de aproximadamente 10 a aproximadamente 15°C. La temperatura puede ser constante en la dimerización o variar dentro del intervalo especificado, preferentemente la temperatura se disminuye a lo largo de la dimerización.

El agente de dimerización usado en la presente invención es epidlorohidrina, que se añade en aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,4 equivalentes molares, preferentemente de aproximadamente 0,23 a aproximadamente 0,36.

El valor del pH en la solución de reacción es de aproximadamente 11,5 a aproximadamente 13,0, pero incluso más preferentemente de aproximadamente 12,1 a aproximadamente 11,7. El valor del pH puede variar, preferentemente, a lo largo de la dimerización que tiene un valor más alto al inicio de la dimerización al principio que al final.

La base usada para elevar el valor del pH de la solución de reacción puede ser cualquier base adecuada. Preferentemente, la base es hidróxido sódico (NaOH) o hidróxido potásico (KOH), siendo el hidróxido sódico el más preferido.

Para ajustes adicionales del valor del pH de la solución de reacción se puede usar cualquier ácido adecuado, preferentemente ácido clorhídrico (HCl) concentrado.

Se permitirá que la etapa de dimerización proceda durante varias horas con un tiempo de reacción preferido de 12 a 48 horas y particularmente preferido de 24 a 48 horas. La reacción se puede terminar inactivando con cualquier ácido, preferentemente ácido clorhídrico. La reacción se puede monitorizar, por ejemplo mediante HPLC, para determinar la etapa adecuada a la que debería tener lugar la inactivación.

- 5 La invención se ilustra adicionalmente mediante los ejemplos siguientes, que no se deben interpretar como limitantes de la invención en el alcance a los procedimientos específicos o productos descritos en ella.

Ejemplos

Ejemplo 1

- 10 Pellas de hidróxido sódico (1,19 eq.) se disolvieron en agua (250 ml) y se añadió 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida (compuesto A) (50 g). El pH se ajustó con ácido clorhídrico 2M de 12,7 a 12,2 y la mezcla se enfrió hasta 20°C, seguido de la adición de epidlorohidrina (0,27 eq.) añadida en tres porciones durante 70 minutos. Tras 48 horas, un análisis de HPLC mostró la composición siguiente: 43,5 % de yodixanol, 0,8 % picos retrogrades y 5,1 % de yohexol.

Ejemplo 2

- 15 Pellas de hidróxido sódico (1,19 eq.) se disolvieron en agua (150 ml) y se añadió 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida (compuesto A) (50 g). El pH se ajustó con ácido clorhídrico 2M de 12,7 a 12,2 y la mezcla se enfrió hasta 20°C, seguido de la adición de epidlorohidrina (0,27 eq.) añadida en tres porciones durante 70 minutos. Tras 24 horas, un análisis de HPLC mostró la composición siguiente: 45,6 % de yodixanol, 1,4 % picos retrogrades y 4,6 % de yohexol.

Ejemplo 3

- 20 Pellas de hidróxido sódico (1,19 eq.) se disolvieron en agua (140 ml) y se añadió 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida (compuesto A) (70 kg). El pH se ajustó con ácido clorhídrico 2M de 12,7 a 12,2 y la mezcla se enfrió hasta 15 °C, seguido de la adición de epidlorohidrina (0,27 eq.) añadida en tres porciones durante 70 minutos. Tras 16 horas, un análisis de HPLC mostró la composición siguiente: 38 % de yodixanol, aproximadamente 1% de picos retrogrades y < 4% de yohexol.
- 25

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de 1,3-bis(acetamido)-N,N'-bis[3,5-bis(2,3-dihidroxiopropilaminocarbonil)-2,4,6-triyodofenil]-2-hidroxiopropano mediante dimerización de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida, llevándose a cabo el procedimiento en las condiciones siguientes:

- 5 i) a un intervalo de temperatura de 10 a 20 °C;
- ii) usando agua como disolvente a una concentración de 0,8 a 3 ml de disolvente por g de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida;
- iii) en presencia de 0,2 a 0,4 equivalentes molares de epiclorohidrina respecto a 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida en yodixanol; y
- 10 iv) en el que la solución de reacción tiene un valor de pH de 11,5 a 13,0.