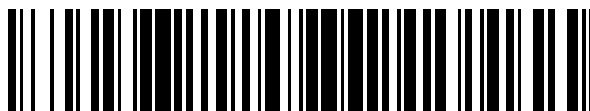


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 483 993**

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 09178844 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 2277854**

54 Título: **Síntesis de iodixanol en 1-metoxi-2-propanol y agua o metanol**

30 Prioridad:

**21.07.2009 US 227097 P**

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

**08.08.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HOMESTAD, OLE MAGNE**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 483 993 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 iodixanol en 1-metoxi-2-propanol y agua o metanol

## Campo técnico

5 Esta invención se refiere a la síntesis de iodixanol (1,3-bis(acetamido)-N,N'-bis[3,5-bis(2,3-dihidroxi-propilaminocarbonil)-2,4,6-triyodofenil]-2-hidroxi-propano), más específicamente a la dimerización de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxi-propil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida con una mezcla de disolventes que comprende 1-metoxi-2-propanol y agua o metanol.

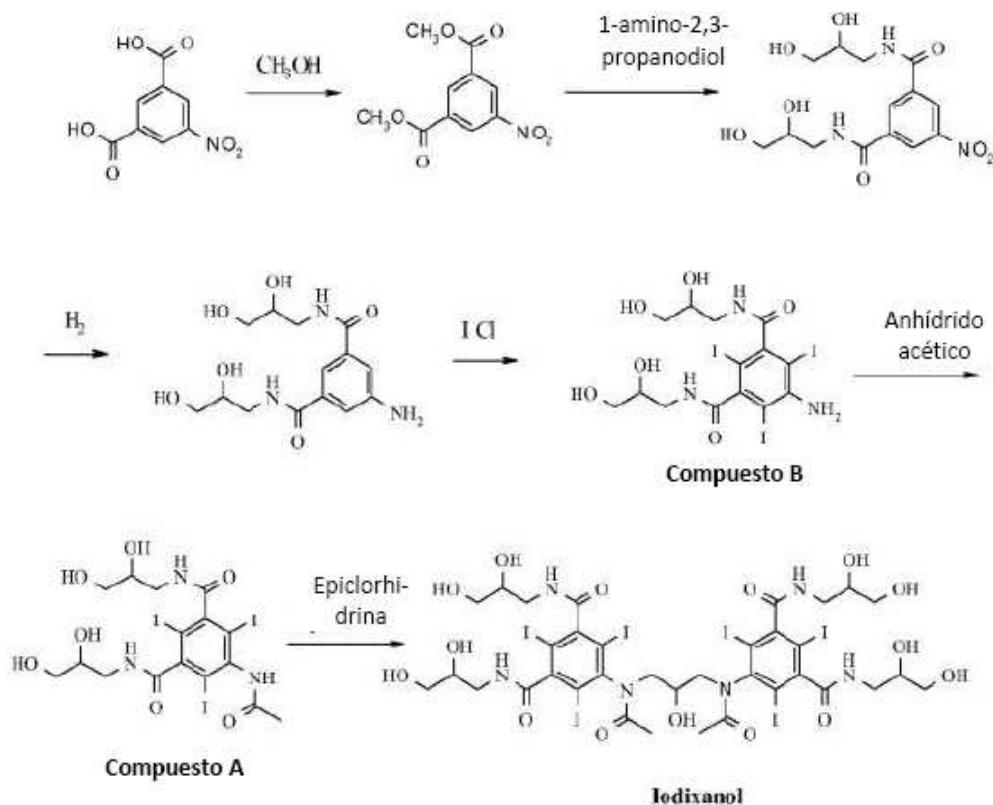
## Antecedentes de la invención

10 El iodixanol es la denominación común de la sustancia química medicamentosa de un agente de contraste de rayos X no iónico comercializado con el nombre comercial de Visipaque™. Visipaque™ es uno de los agentes más utilizados en los procedimientos de diagnóstico por rayos X y se fabrica en grandes cantidades.

15 La fabricación de dichos agentes de contraste de rayos X no iónicos incluye la producción de la sustancia química medicamentosa (denominada producción primaria) seguida por la formulación como un producto farmacéutico (denominada producción secundaria). La producción primaria de iodixanol incluye una síntesis química de multietapas y un procedimiento riguroso de purificación. Para un producto farmacéutico comercial es importante que la producción primaria sea eficiente y económica y que proporcione una sustancia activa que cumpla las especificaciones, p.ej. las que se indican en la Farmacopea de los Estados Unidos.

20 Se conocen muchos métodos para la preparación de iodixanol. Todos son procedimientos químicos sintéticos de multietapas y el coste del producto final formulado de este modo depende principalmente de estos procedimientos. Es importante por lo tanto optimizar los procedimientos tanto por razones económicas como por razones medioambientales.

En un método preferido para la preparación de iodixanol descrito en el documento EP 108638, el intermedio final 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxi-propil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida (de aquí en adelante "Compuesto A") se hace reaccionar con un agente de dimerización tal como epiclorhidrina para dar la sustancia activa, véase el Esquema I.



25

Esquema I

Usualmente, la reacción se lleva a cabo en el disolvente no acuoso 2-metoxietanol y generalmente da como resultado la conversión de 40 a 60 % de Compuesto A en iodixanol. El producto contiene grandes cantidades de impurezas y normalmente se purifica por cristalización. Cantidades demasiado grandes de impurezas hacen difícil la purificación y para conseguir la pureza deseada, el iodixanol crudo producido por el procedimiento químico sintético se cristaliza dos veces. El procedimiento necesita mucho tiempo y requiere aproximadamente 3 días para la primera cristalización y aproximadamente 2 días para la segunda. Por lo tanto, el procedimiento de cristalización es muy exigente en términos de tiempo y de tamaño del equipo, necesita varios días para su realización y a menudo es un cuello de botella en los procedimientos a escala industrial.

Existe por lo tanto el deseo identificar disolventes alternativos de bajo coste y fácilmente accesibles que se puedan utilizar en la etapa de dimerización y que cumplan los criterios mencionados antes.

El documento WO 99/18054 describe un método de cristalización de iodixanol en el que se utiliza en el ejemplo, una mezcla de disolventes que comprende metanol y propan-2-ol. Se sugiere un amplio número de otros disolventes generales, sin embargo muchos de ellos no serán factibles a escala industrial y no hay sugerencias con respecto a cómo realizar la cristalización en términos de proporciones o parámetros del proceso.

Los documentos WO 98/23296 y US 5349085 describen la síntesis de iodixanol y mencionan los disolventes posibles de la misma manera general que el documento WO 99/18054, incluyendo alcoholes y glicol respectivamente.

El documento WO 2006/016815 describe la purificación de iodixanol mediante cristalización utilizando 1-metoxi-2-propanol como disolvente.

Se ha encontrado ahora sorprendentemente que se puede utilizar una mezcla de disolventes que comprende 1-metoxi-2-propanol y agua o metanol en la etapa de dimerización del Compuesto A a escala industrial y que cumplirá los requisitos listados antes.

#### Sumario de la invención

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 hasta iodixanol.

Por lo tanto, 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 temperatura de 10 a 20 °C utilizando una mezcla de disolventes que comprende 70 a 90 % en volumen de 1-metoxi-2-propanol y 10 a 30 % en volumen de agua o metanol en una concentración de 0,8 a 2,0 ml de disolvente por gramo de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida en presencia de 0,30 a 0,40 equivalentes moles de epiclorhidrina.

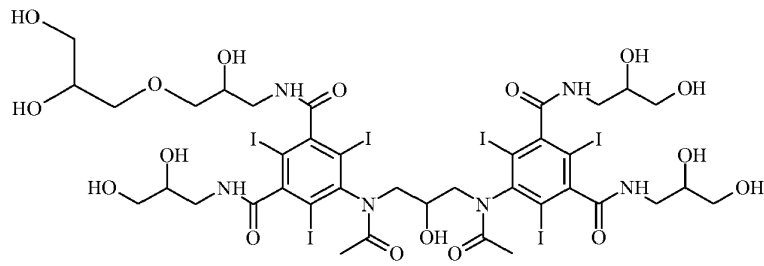
El presente procedimiento utiliza una mezcla de disolventes de bajo coste que es respetuosa con el medio ambiente y proporciona rendimientos y pureza suficientemente altos en el producto final como para hacer que el procedimiento de fabricación de iodixanol sea económicamente factible a escala industrial.

#### Descripción detallada de la invención

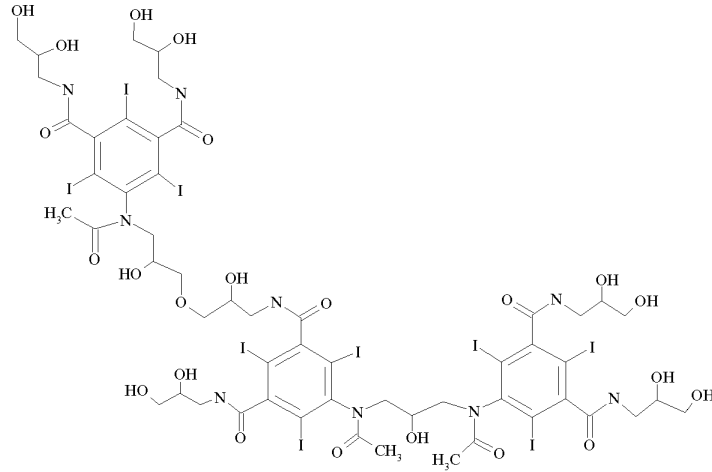
El iodixanol crudo se obtiene a partir de procedimientos conocidos en la técnica, p.ej. a partir del procedimiento de dimerización ilustrado en el Esquema I anterior. La propia etapa de dimerización se puede llevar a cabo como se describe en los documentos EP 108638 y WO 98/23296, por ejemplo utilizando epiclorhidrina como el agente de dimerización. La reacción se realiza usualmente en el disolvente no acuoso 2-metoxietanol y generalmente da como resultado la conversión de 40 a 60 % de Compuesto A en iodixanol.

Como se ha explicado antes la dimerización generalmente da como resultado la conversión de 40 a 60 % de Compuesto A. Sin embargo, el producto contiene grandes cantidades de impurezas y necesita ser sometido a procedimientos de manipulación costosos, tales como, por ejemplo, cristalizaciones múltiples.

Las impurezas más importantes de la reacción con respecto a las consecuencias de la manipulación son los llamados picos posteriores (*backpeaks*). Este término se refiere a los tiempos de retención en HPLC de fase inversa, en donde los picos posteriores tienen tiempos de retención ligeramente más largos que el propio iodixanol. La mayor parte de los picos posteriores son trímeros o dímeros O-alkilados. A continuación se dan dos ejemplos:

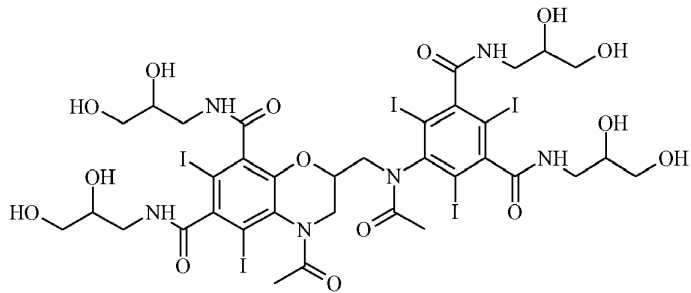


O-alkil-iodixanol primario

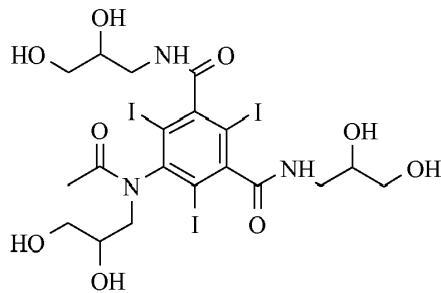


Trímero O-alkil-iodixanol primario

- 5 Otros subproductos de importancia son p.ej. iohexol y N-acetil-iodixanol ciclado, cuyas estructuras se muestran a continuación. El iohexol es bastante fácil de separar en la cristalización posterior de iodixanol, incluso aunque esté presente en varios porcentajes en peso.



N-acetil-iodixanol ciclado



iohexol

Una selectividad típica requerida para poder llevar a cabo una manipulación económicamente factible y obtener la calidad de producto requerida es que la cantidad de picos posteriores (*backpeaks*) no debería exceder del 2 % en una conversión del 55-60 % de Compuesto A en iodixanol. Todavía es más ventajoso si los picos posteriores no exceden del 1,4 % en esta conversión.

- 5 Se ha encontrado ahora sorprendentemente que en condiciones específicas la etapa de dimerización se puede realizar con una mezcla de disolventes que comprende 1-metoxi-2-propanol y agua o metanol dando como resultado un producto que cumple los requisitos con el fin de hacer factible el procedimiento global de fabricación de iodixanol.

10 Por lo tanto la invención proporciona un procedimiento para la dimerización de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida en un intervalo de temperatura de 10 a 20 °C utilizando una mezcla de disolventes que comprende 70 a 90 % en volumen de 1-metoxi-2-propanol y 10 a 30 % en volumen de agua o metanol en una concentración de 0,8 a 2,0 ml de disolvente por gramo de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida en presencia de 0,30 a 0,40 equivalentes moles de epíclorhidrina.

15 El procedimiento según la presente invención se lleva a cabo con una concentración de 0,8 a 2,0 ml de disolvente por gramo de Compuesto A, preferiblemente de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,0 y aún más preferiblemente de aproximadamente 0,85 a aproximadamente 1,0.

La temperatura durante la dimerización debe estar en el intervalo de 10 a 20 °C, siendo la más preferida 10 °C. La temperatura puede ser constante a lo largo de toda la dimerización o puede variar dentro del intervalo especificado, preferiblemente la temperatura se reduce a lo largo de toda la dimerización.

20 El agente de dimerización utilizado en la presente invención es epíclorhidrina que se añade en 0,3 a 0,4 equivalentes moles, siendo 0,3 el más preferido.

El valor de pH de la solución de reacción es de 11,0 a 12,5, más preferiblemente de aproximadamente 11,5 a aproximadamente 12 y lo más preferiblemente de aproximadamente 11,7 a aproximadamente 11,9. El valor de pH puede variar preferiblemente a lo largo de toda la dimerización teniendo un valor más alto al comienzo de la dimerización que al final.

25 La base utilizada para aumentar el valor del pH de la solución de reacción puede ser cualquier base adecuada. Preferiblemente la base es hidróxido de sodio (NaOH) o hidróxido de potasio (KOH), siendo el hidróxido de sodio el más preferido.

Para un ajuste posterior del valor de pH de la solución de reacción se puede utilizar cualquier ácido adecuado, preferiblemente ácido clorhídrico concentrado (HCl).

30 La etapa de dimerización deberá poderse realizar 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 determinar sofocando con cualquier ácido, preferiblemente ácido clorhídrico. Se puede monitorizar la reacción, p.ej. por HPLC, para determinar la fase apropiada en la que se debe realizar la sofocación.

35 La invención se ilustra además con los siguientes ejemplos que no se pretende que limiten el alcance de la invención a los procedimientos o productos específicos descritos en ellos.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

40 Se disolvió 5-acetilamino-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofotalamida (Compuesto A) (205,8 g, 0,268 moles) en una solución de 1-metoxi-2-propanol (140 mL, 0,70 mL/g de Compuesto A), agua (60 mL, 0,30 mL/g de Compuesto A) e hidróxido de sodio (13,92 g, 0,348 moles, 1,30 equivalentes) a 45 °C. Se enfrió la mezcla a 10 °C y se añadió ácido clorhídrico concentrado (18 g, 0,173 moles, 0,65 equivalentes) seguido por epíclorhidrina (7,43 g, 0,080 moles, 0,30 equivalentes) añadida en una porción. Después de 40 horas, un análisis por HPLC demostró la siguiente composición: 52,8 % de iodixanol, 1,10 % de *backpeaks* y 2,9 % de iohexol.

### Ejemplo 2

45 Se disolvió 5-acetilamino-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofotalamida (Compuesto A) (205,8 g, 0,268 moles) en una solución de 1-metoxi-2-propanol (180 mL, 0,90 mL/g de Compuesto A), agua (20 mL, 0,10 mL/g de Compuesto A) e hidróxido de sodio (13,92 g, 0,348 moles, 1,30 equivalentes) a 45 °C. Se enfrió la mezcla a 15 °C y se añadió ácido clorhídrico concentrado (18,46 g, 0,178 moles, 0,65 equivalentes) seguido por epíclorhidrina (7,93 g, 0,085 moles, 0,32 equivalentes) añadida en una porción. Después de 24 horas, un análisis por HPLC demostró la  
50 siguiente composición: 50,7 % de iodixanol, 1,33 % de *backpeaks* y 3,1 % de iohexol

**Ejemplo 3**

5 Se disolvió 5-acetilamino-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisoftalamida (Compuesto A) (205,8 g, 0,268 moles) en una solución de 1-metoxi-2-propanol (140 mL, 0,70 mL/g de Compuesto A), metanol (60 mL, 0,30 mL/g de Compuesto A) e hidróxido de sodio (13,92 g, 0,348 moles, 1,30 equivalentes) a 45 °C. Se enfrió la mezcla a 10 °C y se añadió ácido clorhídrico concentrado (18,48 g, 0,178 moles, 0,67 equivalentes) seguido por epiclohidrina (7,43 g, 0,080 moles, 0,30 equivalentes) añadida en una porción. Después de 48 horas, un análisis por HPLC demostró la siguiente composición: 50,0 % de iodixanol, 1,08 % de *backpeaks* y 3,17 % de iohexol.

**Ejemplo 4**

10 Se disolvió 5-acetilamino-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisoftalamida (Compuesto A) (200 kg, 0,268 kmoles) en una solución de 1-metoxi-2-propanol (112 L, 0,56 L/g de Compuesto A), agua (48 L, 0,24 mL/g de Compuesto A) e hidróxido de sodio (13,92 kg, 0,348 kmoles, 1,30 equivalentes) a 55 °C. Se enfrió la mezcla a 15 °C y se añadió ácido clorhídrico concentrado (18 kg, 0,173 kmoles, 0,65 equivalentes) seguido por epiclohidrina (8,425 kg, 0,091 kmoles, 0,34 equivalentes) añadida en una porción. Se añadió ácido clorhídrico 10,9 M (0,05 L, 0,54 moles, 0,002 equivalentes) después de 18,5 horas. Después de 34,5 horas, un análisis por HPLC demostró la siguiente composición: 59,4 % de iodixanol, 2,03 % de *backpeaks*, 0,14 % de N-acetil-iodixanol ciclado y 3,81 % de iohexol.

15

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Procedimiento para la dimerización de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxi-propil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida (Compuesto A) en donde la temperatura durante la dimerización está en el intervalo de 10 a 20 °C, que utiliza una mezcla de disolventes que comprende 70 a 90 % en volumen de 1-metoxi-2-propanol y 10 a 30 % en volumen de agua o metanol en una concentración de 0,8 a 2,0 ml de disolvente por gramo de Compuesto A en presencia de 0,30 a 0,40 equivalentes moles de epiclorhidrina con respecto al Compuesto A, en donde la solución de reacción tiene un pH de 11,0 a 12,5 y en donde el pH se varía a lo largo de toda la dimerización teniendo un valor más alto al comienzo de la dimerización que al final de la misma.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde dicha temperatura es 10 °C.