

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 485 388**

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 09178841 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 2277853**

54 Título: **Síntesis de iodixanol en metanol**

30 Prioridad:

21.07.2009 US 227095 P

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

13.08.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**JOHNSEN, HANNE JORUNN;
HOLMAAS, LARS TERJE y
HOMESTAD, OLE MAGNE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 485 388 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 metanol

Campo técnico

Esta invención se refiere a la síntesis de iodixanol (1,3-bis(acetamido)-N,N'-bis[3,5-bis(2,3-dihidroxiopropilamino-carbonil)-2,4,6-triidofenil]-2-hidroxiopropano), más específicamente a la dimerización de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triiodo-isoftalamida con metanol como disolvente.

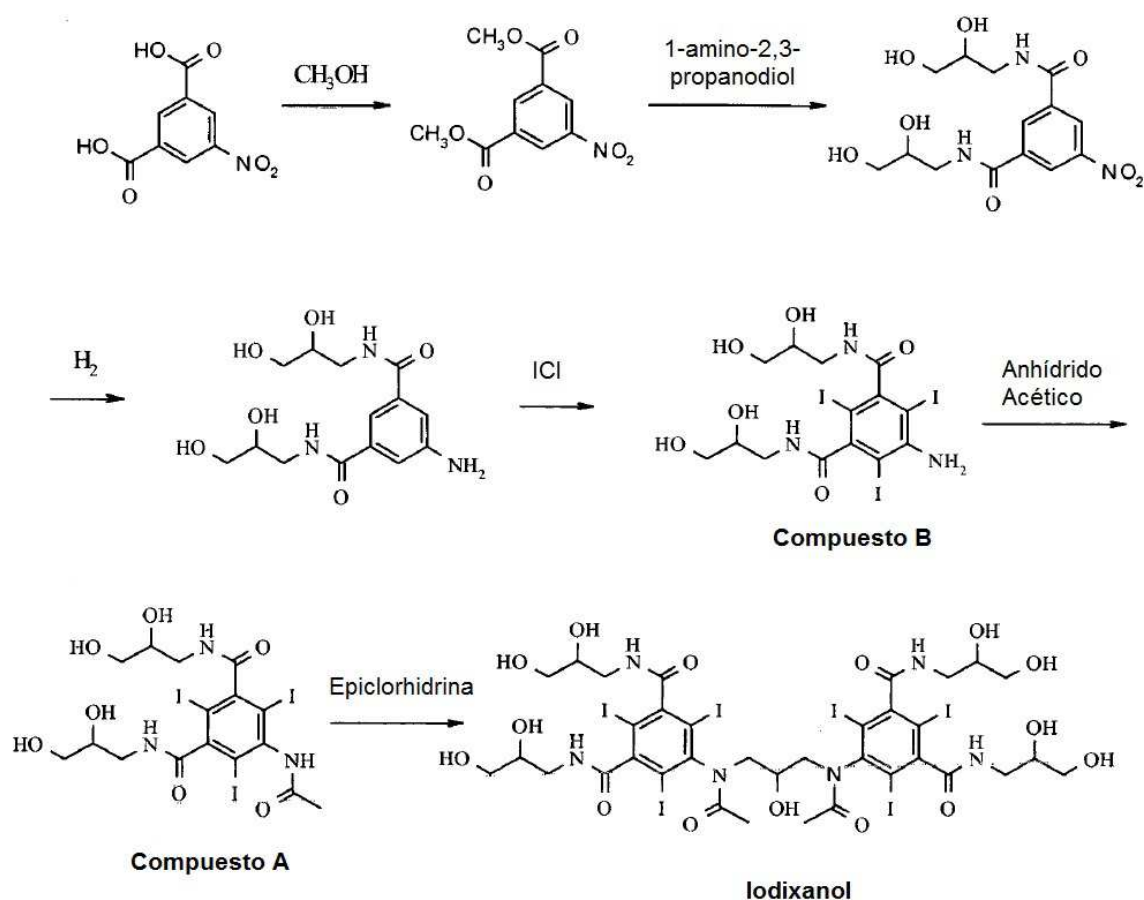
Antecedentes de la invención

Iodixanol es el nombre no registrado de la sustancia química farmacológica de un agente de contraste de rayos X no iónico comercializado bajo el nombre comercial de VisipaqueTM. VisipaqueTM es uno de los agentes más usados en los procedimientos diagnósticos de rayos X y se fabrica en grandes cantidades.

La fabricación de dichos agentes de contraste de rayos X no iónicos implica la producción de la sustancia de fármaco químico (referida como producción primaria) seguida de la formulación en el producto farmacológico (referida como producción secundaria). La producción primaria de iodixanol implica una síntesis química multi etapa y un proceso intensivo 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, p.ej. tal como se expresa en la Farmacopea de EE.UU.

Para la preparación de iodixanol se conocen una serie de métodos. Éstos son procesos sintéticos químicos multi etapa y, por tanto, el coste del producto final formulado depende principalmente de dichos procesos. Por lo tanto, es importante optimizar los procesos por razones tanto económicas como 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-dihidroxiopropil)-2,4,6-triiodo-isoftalamida (a partir de aquí "Compuesto A") se hace reaccionar con un agente de dimerización tal como epiclorhidrina para producir la sustancia fármaco, véase el Esquema I.



Esquema I

La reacción se lleva a cabo habitualmente en el disolvente no acuoso 2-metoxietanol y generalmente da como resultado en la conversión de entre un 40 y un 60% del Compuesto A en iodixanol. El producto contiene grandes cantidades de impurezas y normalmente se purifica mediante cristalización. Las cantidades demasiado grandes de impurezas dificultan la purificación y para alcanzar la pureza deseada, el iodixanol sin purificar producido mediante el proceso químico sintético se cristaliza dos veces. El proceso requiere mucho tiempo y necesita aproximadamente 3 días para la primera cristalización y aproximadamente 2 días para la segunda. Por lo tanto, el proceso de cristalización es muy demandante en términos de tiempo y tamaño de equipos, necesitando varios días para llevarse a cabo, y a menudo es un cuello de botella de los procesos de escala industrial.

Por tanto, se desea identificar disolventes alternativos de bajo coste y fácilmente accesibles que puedan usarse en la etapa de dimerización y que cumplan los criterios mencionados anteriormente.

La Patente WO 99/18054 describe un método de cristalización de iodixanol en el que se usa en el ejemplo una mezcla de disolventes que comprende metanol y propan-2-ol. Se sugiere un vasto número de disolventes diferentes, aunque muchos de ellos no serían viables a escala industrial, y no se realizan sugerencias sobre cómo llevar a cabo la cristalización en términos de parámetros de proceso y ratios.

La patente US 5349085 describe un método para preparar iodixanol en el que se usa agua como disolvente a temperatura ambiente con epichlorhidrina como agente de dimerización.

La patente WO 98/23296 muestra la síntesis de iodixanol y menciona posibles disolventes de forma general como en la WO 99/18054, incluyendo alcoholes.

Ahora se ha descubierto, de forma sorprendente, que el metanol se puede usar como disolvente en la etapa de dimerización del Compuesto A a escala industrial, cumpliendo los requisitos mencionados antes.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un proceso de dimerización a gran escala de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triiodo-isoftalamida a iodixanol.

Por tanto, la invención proporciona un proceso para la dimerización de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triiodo-isoftalamida en un rango de temperatura de 10 a 20°C, usando metanol como disolvente en una concentración de 0,8 a 2,0 mL de disolvente por g de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triiodo-isoftalamida en presencia de 0,30 a 0,36 equivalentes molares de epiclorhidrina, y donde la disolución de reacción tiene un valor de pH de 11,5 a 12,2.

El presente proceso usa un disolvente de bajo coste que es medioambientalmente adecuado y que proporciona rendimientos y purezas suficientemente elevados en el producto final como para hacer que el proceso de iodixanol sea económicamente viable a escala industrial.

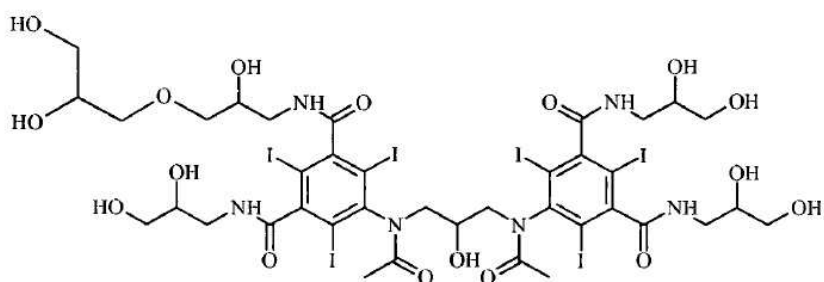
Descripción detallada de la invención

El iodixanol sin purificar se obtiene en procesos conocidos de la técnica, p.ej. en el proceso de dimerización ilustrado en el anterior Esquema I. La propia etapa de dimerización puede llevarse a cabo como se describe en los documentos EP 108638 y WO 98/23296, por ejemplo usando epiclorhidrina 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 entre un 40 y un 60% de Compuesto A en iodixanol.

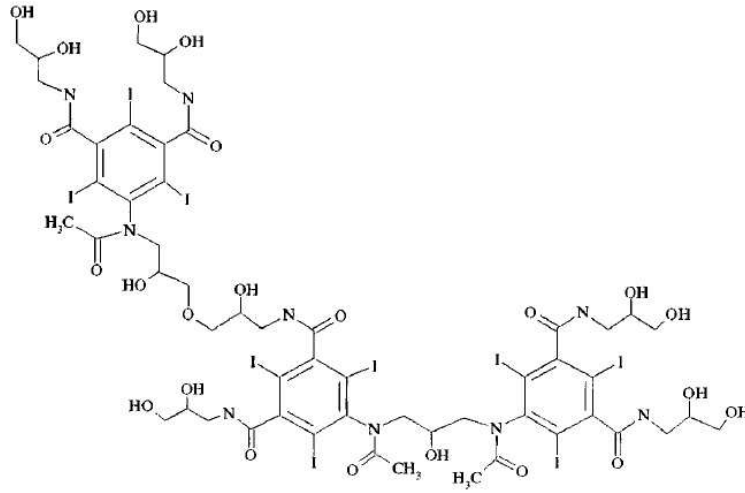
Hasta ahora se ha sugerido el metanol como posible disolvente alternativo en la etapa de dimerización para preparar iodixanol, sin embargo ningún documento ha revelado que el uso de metanol puede ser viable a escala industrial. Por tanto, se han usado otros disolventes, especialmente 2-metoxietanol, en una escala de producción grande de iodixanol.

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

Las impurezas más importantes de la reacción con respecto a las consecuencias del procesado son los conocidos como "picos retrasados". Este término se refiere a tiempos de retención en HPLC de fase inversa, donde los picos retrasados presentan tiempos de retención ligeramente mayores que el propio iodixanol. La mayoría de los picos retrasados son trímeros o dímeros O-alkilados. A continuación se muestran dos ejemplos:

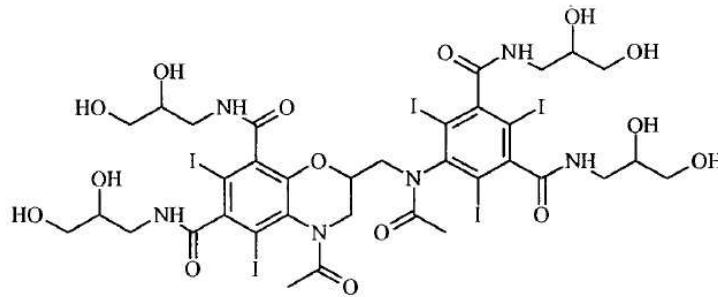


O-alkil iodixanol primario

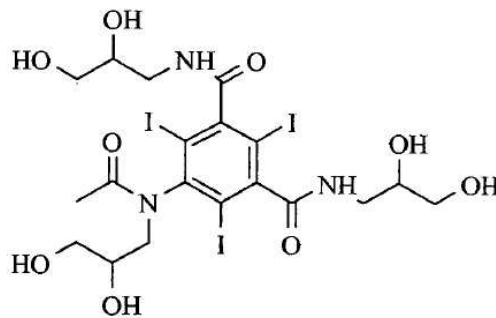


Trímero de O-alkil primario de iodixanol

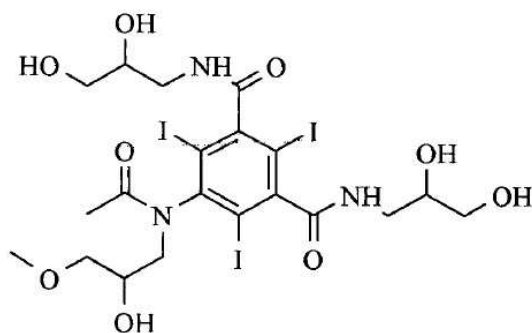
Otros productos de importancia son, p.ej., iopentol, iohexol y N-acetil iodixanol ciclado, cuyas estructuras se muestran a continuación. El iohexol y el iopentol son relativamente fáciles de eliminar en la posterior cristalización del iodixanol, incluso aunque estén presentes en un porcentaje en peso de varias unidades.



N-acetil iodixanol ciclado



iohexol

*lopentol*

Una selectividad típica requerida para poder llevar a cabo un procesamiento económicamente viable y obtener la calidad de producto requerida es cuando la cantidad de picos retrasados no excede del 2% a una conversión del Compuesto A del 55-60% a iodixanol. Es incluso más ventajoso si los picos retrasados no exceden del 1,4% a dicha conversión.

Ahora se ha descubierto de forma sorprendente que en condiciones específicas la etapa de dimerización puede llevarse a cabo con metanol como disolvente dando como resultado un producto que cumpla con los requerimientos a fin de hacer viable el proceso global de fabricación de iodixanol.

De este modo, la invención proporciona un proceso para la dimerización de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxi-propil)-2,4,6-triiodo-isoftalamida en un rango de temperatura de 10 a 20°C usando metanol como disolvente en una concentración de 0,8 a 2,0 mL por g de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxi-propil)-2,4,6-triiodo-isoftalamida en presencia de 0,30 a 0,36 equivalentes molares de epíclorhidrina, y donde la disolución de reacción tiene un valor de pH de 11,5 a 12,2.

El proceso según la presente invención se lleva a cabo con una concentración de 0,8 a 2,0 mL de disolvente por g de Compuesto A, más preferiblemente de 0,8 a 1,0 y aún más preferiblemente de 0,80 a 0,85.

La temperatura durante la dimerización debería estar en el rango de 10 a 20°C, prefiriéndose 10°C. La temperatura puede ser constante a lo largo de la dimerización o puede variarse dentro del rango especificado, preferiblemente la temperatura disminuye a lo largo de la dimerización.

El agente de dimerización usado en la presente invención es epíclorhidrina, que se añade en 0,3 a 0,36 equivalentes molares.

El valor de pH en la disolución de reacción va de 11,5 a 12,2. El valor de pH varía a lo largo de la dimerización, teniendo un valor más alto al principio de la dimerización que al final.

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

Para un ajuste adicional del valor de pH de la disolución de reacción, se puede usar cualquier ácido adecuado, preferiblemente ácido clorhídrico (HCl) concentrado.

La etapa de dimerización se dejará evolucionar durante varias horas con un tiempo de reacción preferido de entre 12 y 48 horas, y particularmente preferido de entre 24 y 48 horas. La reacción puede detenerse mediante adición de cualquier ácido, preferiblemente ácido clorhídrico. La reacción se puede monitorizar, p.ej., mediante HPLC, para determinar la etapa apropiada en la que se debería detener la reacción.

La invención se ilustra adicionalmente a través de los siguientes ejemplos, que no pretenden ser limitativos de la invención en cuanto al alcance en relación a los procedimientos o los productos específicos descritos en los mismos.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se disolvió 5-acetilamino-N,N'-bis (2,3-dihidroxi-propil)-2,4,6-triiodoisoftalamida (Compuesto A) (201,5 g, 0,268 moles) en una disolución de metanol (168 mL, 0,84 mL/g de Compuesto A) e hidróxido sódico (13,92 g, 0,348 moles, 1,30 eq.) a 45°C. La mezcla se enfrió a 10°C y se añadió ácido clorhídrico concentrado (16 mL, 0,192 moles, 0,72

eq.) seguido de epiclorhidrina (7,43 g, 0,080 mol, 0,30 eq.) añadida en una porción. Tras 48 horas un análisis de HPLC mostró la siguiente composición: 46,8 % de iodixanol, 46,3 % de Compuesto A, 1,09 % de picos retrasados, 0,06% de N-acetil iodixanol ciclado, 3,80 % de iohexol y 1,23 % de iopentol.

Ejemplo 2

Se disolvió 5-acetilamino-N,N'-bis (2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triiodoisoftalamida (Compuesto A) (201,5 g, 0,268 moles) en una disolución de metanol (168 mL, 0,84 mL/g de Compuesto A) e hidróxido sódico (13,92 g, 0,348 moles, 1,30 eq.) a 45°C. La mezcla se enfrió a 10°C y se añadió ácido clorhídrico concentrado (17 mL, 0,204 moles, 0,76 eq.) seguido de epiclorhidrina (8,92 g, 0,096 moles, 0,36 eq.) añadida en una porción. Tras 48 horas un análisis de HPLC mostró la siguiente composición: 50,4 % de iodixanol, 40,3 % de Compuesto A, 1,37 % de picos retrasados, 0,06 % de N-acetil iodixanol ciclado, 5,75 % de iohexol y 1,37 % de iopentol.

Ejemplo 3

Se disolvió 5-acetilamino-N,N'-bis (2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triiodoisoftalamida (Compuesto A) (201,5 g, 0,268 moles) en una disolución de metanol (200 mL, 1,00 mL/g de Compuesto A) e hidróxido sódico (13,92 g, 0,348 moles, 1,30 eq.) a 45°C. La mezcla se enfrió a 20°C y se añadió ácido clorhídrico concentrado (17 mL, 0,204 moles, 0,76 eq.) seguido de epiclorhidrina (8,92 g, 0,096 moles, 0,36 eq.) añadida en una porción. Tras 48 horas un análisis de HPLC mostró la siguiente composición: 52,1 % de iodixanol, 36,2 % de Compuesto A, 1,42 % de picos retrasados, 0,20 % de N-acetil iodixanol ciclado, 7,42 % de iohexol y 2,06 % de iopentol.

Ejemplo 4

Se disolvió 5-acetilamino-N,N'-bis (2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triiodoisoftalamida (Compuesto A) (201,5 g, 0,268 moles) en una disolución de metanol (168 mL, 0,84 mL/g de Compuesto A) e hidróxido sódico (13,92 g, 0,348 moles, 1,30 eq.) a 45°C. La mezcla se enfrió a 15°C y se añadió ácido clorhídrico concentrado (17 mL, 0,204 moles, 0,76 eq.) seguido de epiclorhidrina (8,17 g, 0,088 moles, 0,33 eq.) añadida en una porción. Tras 48 horas un análisis de HPLC mostró la siguiente composición: 50,9 % de iodixanol, 39,1 % de Compuesto A, 1,40 % de picos retrasados, 0,13 % de N-acetil iodixanol ciclado, 7,00 % de iohexol y 1,59 % de iopentol.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la dimerización de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triiodoisoftalamida (Compuesto A), en el que la temperatura durante la dimerización se encuentra en el intervalo de 10 a 20°C usando metanol como disolvente en una concentración de 0,8 a 2,0 mL de disolvente por g de Compuesto A en presencia de 0,30 a 0,36 equivalentes molares de epiclorhidrina referido al Compuesto A, y en el que la disolución de reacción tiene un valor de pH de 11,5 a 12,2, con lo que el pH varía a lo largo de la dimerización presentando un valor más alto al inicio de la dimerización que al final de la misma.
2. El proceso definido en la Reivindicación 1, en el que la temperatura es de 10°C.