

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 485 389**

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 09178842 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 2279998**

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

30 Prioridad:

21.07.2009 US 227096 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;
KJERNLI, TROND y
HOMESTAD, OLE MAGNE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 485 389 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 propilenglicol

Campo técnico

5 Esta invención se refiere a la síntesis de iodixanol (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 la 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida con propilenglicol como disolvente.

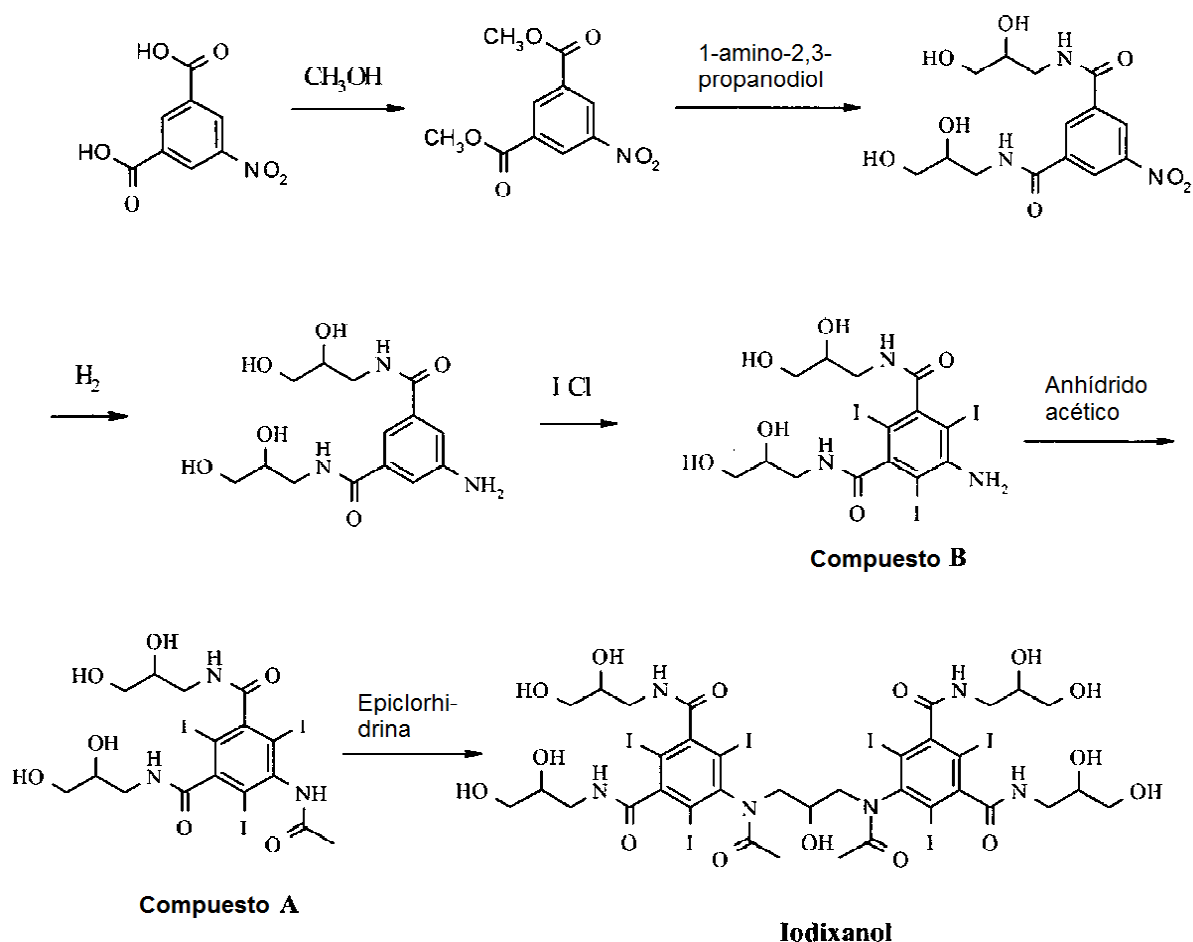
Antecedentes de la invención

10 El iodixanol es el nombre no patentado de la sustancia química farmacéutica de un agente de contraste de rayos X no iónico con el nombre comercial Visipaque™. Visipaque™ es uno de los agentes más usados 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 implica la producción de la sustancia química farmacéutica (denominada producción primaria) seguido de la formulación en el producto farmacéutico (denominada producción secundaria). La producción primaria del iodixanol implica una síntesis química en múltiples etapas y un procedimiento de purificación exhaustivo. Para un producto farmacéutico comercial es importante que la producción primaria sea eficaz y económica y proporcione una sustancia farmacéutica que cumpla las especificaciones, p. ej., expresadas en la Farmacopea de EE.UU.

20 Se conocen una serie de métodos para la preparación del iodixanol. Estos son todos procedimientos sintéticos químicos de múltiples etapas y por lo tanto el coste del producto formulado final depende principalmente de estos procedimientos. Por lo tanto, es importante optimizar los procedimientos tanto por razones económicas como medioambientales.

En un método preferido para preparar el iodixanol descrito en el documento EP 108638, la 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida intermedia final (en lo sucesivo denominado "compuesto A") se hace reaccionar con un agente de dimerización, tal como epiclorhidrina, para dar la sustancia farmacéutica, véase el esquema I.



Esquema I

La reacción normalmente se lleva a cabo en el disolvente no acuoso 2-metoxietanol y en general da como resultado la conversión de 40 a 60% del compuesto A en iodixanol. El producto contiene grandes cantidades de impurezas y normalmente se purifica por cristalización. Cantidades demasiado grandes de impurezas hacen la purificación difícil, y para lograr la pureza deseada, el iodixanol bruto producido por el procedimiento químico sintético se cristaliza dos veces. El procedimiento requiere tiempo y tarda 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 tamaño del equipamiento, se tardará varios días en llevar a cabo y a menudo es un cuello de botella en los procedimientos a escala industrial.

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

El documento WO 99/18054 describe un método de cristalización del iodixanol donde se usa una mezcla de disolventes que comprende metanol y propan-2-ol en el ejemplo. Se sugiere un gran número de otros disolventes generales, sin embargo, muchos de estos no son factibles a una escala industrial y no hay sugerencias de cómo llevar a cabo la cristalización en términos de proporciones o parámetros del procedimiento.

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

Ahora se ha encontrado sorprendentemente que se puede usar propilenglicol como disolvente en la etapa de dimerización del compuesto A en una escala industrial y cumplirá los requisitos listados antes.

Resumen de la invención

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

Por lo tanto, la invención proporciona un procedimiento para la dimerización de la 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida en un intervalo de temperaturas de 10 a 20°C usando propilenglicol como disolvente en una concentración de 0,8 a 1,3 ml de disolvente por g de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-

2,4,6-triyodo-isoftalamida, en presencia de 0,3 a 0,4 equivalentes molares de epíclorhidrina, y en donde la disolución de la reacción tiene un valor de pH de 11,5 a 12,0.

El presente procedimiento usa un disolvente de bajo coste que no daña el medioambiente y proporciona rendimientos y pureza suficientemente altos en el producto final para hacer el procedimiento de fabricación del iodixanol económicamente factible a una escala industrial.

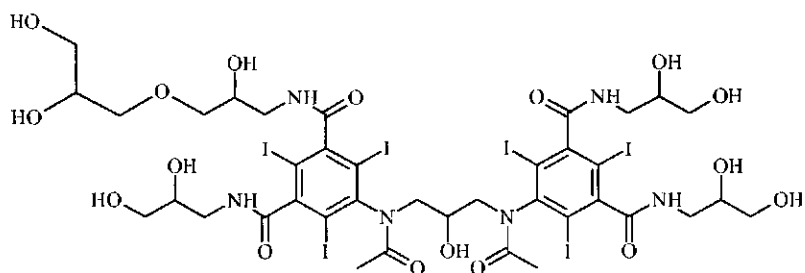
Descripción detallada de la invención

El iodixanol bruto se obtiene a partir de procedimientos conocidos del estado de la técnica, por ejemplo, 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 usando epíclorhidrina como el agente de dimerización. La reacción normalmente se lleva a cabo en el disolvente no acuoso 2-metoxietanol y en general produce la conversión de 40 a 60% del compuesto A en iodixanol.

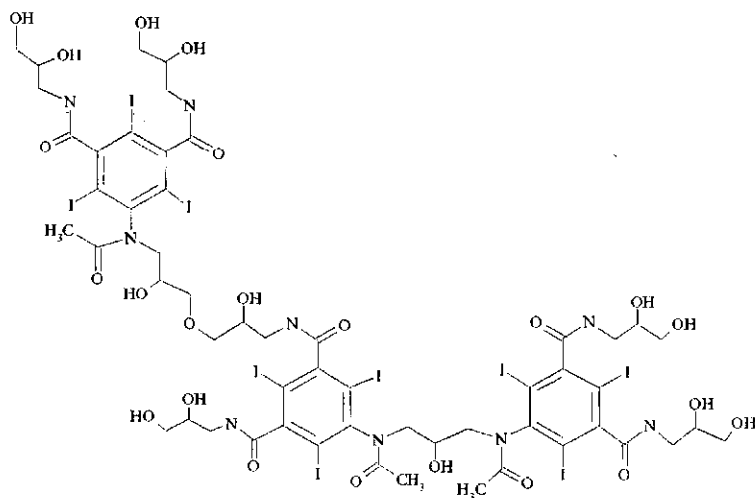
Hasta ahora se ha sugerido el propilenglicol como un posible disolvente alternativo en la etapa de dimerización para preparar el iodixanol, sin embargo, no hay documentación que haya puesto de manifiesto que el uso del propilenglicol puede ser factible a una escala industrial. Por lo tanto, se han usado otros disolventes, en especial el 2-metoxietanol, en la producción a gran escala del iodixanol.

Como se ha explicado antes, la dimerización en general produce la conversión de 40 a 60% del compuesto A. Sin embargo, el producto contiene grandes cantidades de impurezas y hay que someterlo a procedimientos de tratamiento costosos, como, por ejemplo, múltiples cristalizaciones.

Las impurezas más importantes en la reacción en relación con las consecuencias del tratamiento son los llamados picos posteriores. Esta expresión se refiere a tiempos de retención en HPLC de fase inversa, donde los picos posteriores tienen tiempos de retención ligeramente mayores que los del propio iodixanol. La mayoría de los picos posteriores son trímeros o dímeros O-alquilados. A continuación se dan dos ejemplos:

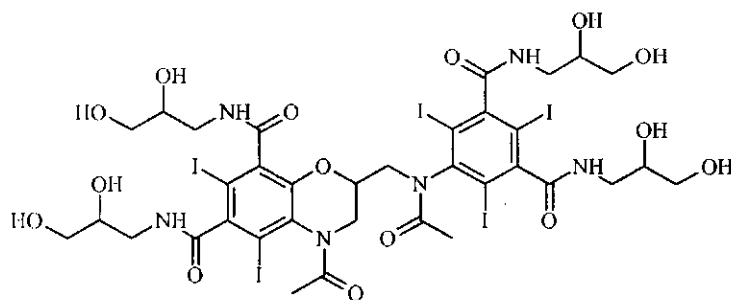
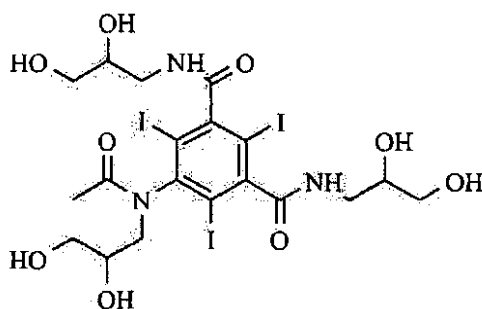


(O primario)-alquil-iodixanol



Trímero de iodixanol (O primario)-alquilo

Otros subproductos importantes son, por ejemplo, el iohexol y iodixanol N-acetil-ciclado, cuyas estructuras se muestran a continuación. El iohexol es bastante fácil de separar en la posterior cristalización del iodixanol, incluso cuando está presente en varios tantos por ciento en peso.

*Iodixanol N-acetil-ciclado**Iohexol*

- 5 Una selectividad típica requerida para poder llevar a cabo un tratamiento económicamente factible y obtener la calidad de producto requerida es que la cantidad de picos posteriores no supere 2% con 55-60% de conversión del compuesto A en iodixanol. Es incluso más ventajoso si los picos posteriores no superan 1,4% con esta conversión.

Ahora se ha encontrado sorprendentemente que en condiciones específicas, la etapa de dimerización se puede llevar a cabo con propilenglicol como disolvente produciendo un producto que cumple los requisitos con el fin de hacer factible el procedimiento general de fabricación de iodixanol.

10 Por lo tanto, la invención proporciona un procedimiento para la dimerización de la 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida en un intervalo de temperatura de 10 a 20°C usando propilenglicol como disolvente, en una concentración de 0,8 a 1,3 ml de disolvente por g de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida, en presencia de 0,3 a 0,4 equivalentes molares de epiclorhidrina, y en donde la disolución de la reacción tiene un valor de pH de 11,5 a 12,0.

El procedimiento según la presente invención se lleva a cabo con una concentración de 0,8 a 1,3 ml de disolvente por g de compuesto A, pero incluso más preferiblemente con una concentración de 0,8 a 1,0.

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

El agente de dimerización usado en la presente invención es epiclorhidrina que se añade en una cantidad de 0,3 a 0,4 equivalentes molares, preferiblemente de 0,31 a 0,35.

El valor de pH en la disolución de la reacción es de 11,5 a 12,0, pero incluso más preferiblemente de 11,7 a 11,9. El valor de pH se varía a lo largo de la dimerización, teniendo un valor más alto al inicio de la dimerización que al final.

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

Para ajustar más el valor de pH de la disolución de la reacción, se puede usar cualquier ácido adecuado, preferiblemente ácido clorhídrico (HCl) concentrado.

30 La etapa de dimerización se dejará desarrollar durante varias horas, con un tiempo de reacción preferido de 12 a 48 horas y en particular es preferido de 24 a 48 h. La reacción se puede terminar por inactivación con cualquier ácido, preferiblemente ácido clorhídrico. La reacción se puede seguir, por ejemplo, por HPLC, para determinar el estadio adecuado en el cual debe tener lugar la inactivación.

La invención se ilustra mejor mediante los siguientes ejemplos que no deben considerarse limitantes del alcance de la invención a los procedimientos específicos o productos descritos en ellos.

Ejemplos

Ejemplo 1

- 5 Se disolvió 5-acetilamino-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodoisofalamida (compuesto A) (201,5 g, 0,268 mol) en una disolución de propilenglicol (200 ml, compuesto A 1,00 ml/g) e hidróxido sódico (16,06 g, 0,402 mol, 1,50 eq) a 45°C. La mezcla se enfrió a 10°C y se añadió ácido clorhídrico concentrado (24 g, 0,230 mol, 0,86 eq) seguido de epiclorhidrina (7,68 g, 0,083 mol, 0,31 eq) en una porción. Después de 48 h, un análisis por HPLC mostró la
10 siguiente composición: 51,2% de iodixanol, 41,5% de compuesto A, 1,06% de picos posteriores, 0,05% de iodixanol N-acetil-ciclado y 5,33 % de iohexol.

Ejemplo 2

- Se disolvió 5-acetilamino-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodoisofalamida (compuesto A) (201,5 g, 0,268 mol) en una disolución de propilenglicol (200 ml, compuesto A 1,00 ml/g) e hidróxido sódico (16,06 g, 0,402 mol, 1,50 eq) a 45°C. La mezcla se enfrió a 10°C y se añadió ácido clorhídrico concentrado (25 g, 0,240 mol, 0,89 eq) seguido de
15 epiclorhidrina (8,68 g, 0,094 mol, 0,35 eq) en una porción. Después de 48 h, un análisis por HPLC mostró la siguiente composición: 52,7% de iodixanol, 37,1% de compuesto A, 0,94% de picos posteriores, 0,05% de iodixanol N-acetil-ciclado y 7,96 % de iohexol.

Ejemplo 3

- Se disolvió 5-acetilamino-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodoisofalamida (compuesto A) (202,1 g, 0,270 mol) en una disolución de propilenglicol (200 ml, compuesto A 1,00 ml/g) e hidróxido sódico (16,06 g, 0,402 mol, 1,50 eq) a 45°C. La mezcla se enfrió a 22°C y se añadió ácido clorhídrico concentrado (24 g, 0,230 mol, 0,86 eq) seguido de
20 epiclorhidrina (8,68 g, 0,094 mol, 0,35 eq) en una porción. La temperatura se redujo gradualmente a 10°C a lo largo de 10 h. Después de 24 h, un análisis por HPLC mostró la siguiente composición: 52,7% de iodixanol, 38,6% de compuesto A, 1,02% de picos posteriores, 0,03% de iodixanol N-acetil-ciclado y 6,77 % de iohexol.

Ejemplo 4

- Se disolvió 5-acetilamino-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodoisofalamida (compuesto A) (202,1 g, 0,270 mol) en una disolución de propilenglicol (200 ml, compuesto A 1,00 ml/g) e hidróxido sódico (17,13 g, 0,428 mol, 1,60 eq) a 45°C. La mezcla se enfrió a 22°C y se añadió ácido clorhídrico concentrado (25 g, 0,240 mol, 0,89 eq) seguido de
30 epiclorhidrina (8,18 g, 0,088 mol, 0,33 eq) en una porción. La temperatura se redujo gradualmente a 10°C a lo largo de 10 h. Después de 24 h un análisis por HPLC mostró la siguiente composición: 53,4% de iodixanol, 39,4% de compuesto A, 1,20% de picos posteriores, 0,04% de iodixanol N-acetil-ciclado y 5,16 % de iohexol.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Un procedimiento para la dimerización de la 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida (compuesto A) en un intervalo de temperaturas de 10 a 20° C usando propilenglicol como disolvente en una concentración de 0,8 a 1,3 ml de disolvente por g de compuesto A, en presencia de 0,3 a 0,4 equivalentes molares de epiclorhidrina con respecto al compuesto A, y en donde la disolución de la reacción tiene un valor de pH de 11,5 a 12,0, de modo que el pH varía a lo largo de la dimerización, teniendo un valor más alto al inicio de la dimerización que al final de la misma.
- 2.- El procedimiento de la reivindicación 1, en donde dicho intervalo de temperaturas es de 10° C a 15° C.