

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 577**

51 Int. Cl.:
C07C 231/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2011 E 11731379 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.09.2014 EP 2593423**

54 Título: **Proceso para la preparación de agentes de contraste**

30 Prioridad:

15.07.2010 IT PD20100222

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

10.12.2014

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;
CAPPELLETTI, ENRICO y
GAZZOTTI, ORNELLA**

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 524 577 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 agentes de contraste

CAMPO TÉCNICO

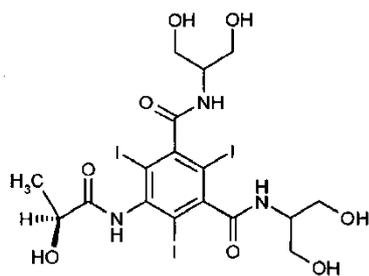
5 [0001] La presente invención se refiere en general a un proceso para la preparación de derivados de 5-[(2-hidroxiacil)amino]-2,4,6-triyodo-1,3-benzendicarboxamido, útiles como agentes de contraste en técnicas de diagnóstico.

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

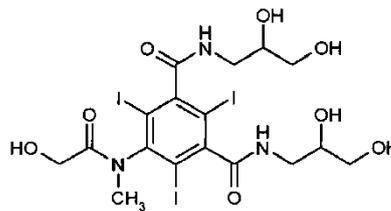
10 [0002] Los agentes de contraste o los medios de contraste son sustancias que pueden alterar la forma en la que se analiza una región en imaginología. En concreto, son capaces de cambiar el contraste de un órgano, de una herida o de cualquier otra estructura circundante para hacer visibles dichos detalles que de otra manera serían muy difíciles de detectar o apreciar.

15 [0003] Los agentes de contraste se utilizan principalmente en los campos de diagnóstico radiológico o de resonancia magnética nuclear. Dependiendo del campo de aplicación, estos derivados presentan características estructurales tales como, en el caso de moléculas útiles como agentes de contraste para análisis de rayos-X, la presencia de uno o varios átomos con un número atómico alto (por ejemplo, yodo o bario).

20 [0004] Iopamidol (N,N'-bis[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-5-[(2S)(2-hidroxi-1-oxopropil)amino]-2,4,6-triyodo-1,3-benzendicarboxamida) y Iomeprol (N,N'-bis (2,3-di-hidroxiopropil)-5-[(hidroxiacetil)metilamino]-2,4,6-triyodo-1,3-benzendicarboxamida), cuyas fórmulas estructurales se indican a continuación, son dos de los numerosos agentes de diagnóstico triyodados, disponibles comercialmente y ampliamente utilizados para este propósito:



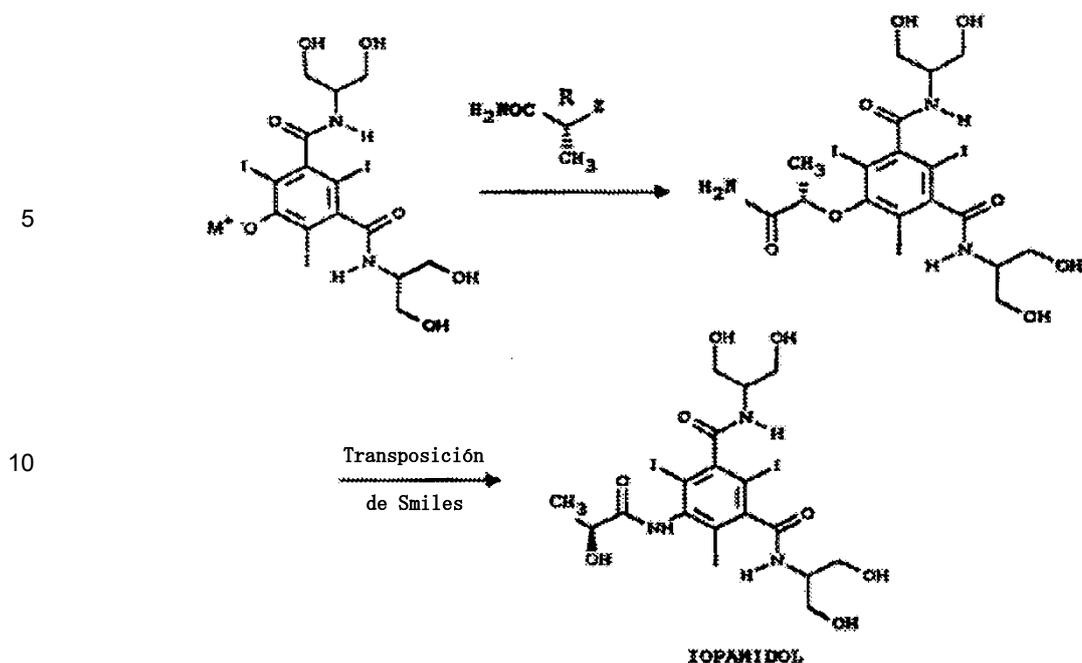
Iopamidol



Iomeprol

30 [0005] Entre los diversos procedimientos sintéticos conocidos en la técnica para preparar derivados aromáticos triyodados útiles en aplicaciones de radiología, algunos de dichos procedimientos implican la transposición de un precursor de éter triyodo fenil adecuado para proporcionar el producto deseado, donde se obtiene un nuevo grupo amida funcional mediante una transposición estructural del grupo de éter correspondiente (tal transposición se conoce como una "transposición de Smiles", véase como una referencia general: S. Smiles *et al.*, J. Chem. Soc 1931, 3264).

35 [0006] En concreto, a este respecto, WO97/05097 describe la preparación de iopamidol mediante la transposición de Smiles, a partir de un éter intermedio dado (obtenido éste último mediante una reacción SN₂ de un precursor, en una forma de sal del mismo) con un derivado (R)-2-propanamídico en varios disolventes orgánicos, según el siguiente esquema:



15

[0007] Dicha transposición se lleva a cabo en una mezcla alcalina de alcohol, normalmente constituida por metanol en presencia de KOH, a reflujo durante 2 horas, proporcionando así iopamidol con un rendimiento total de las dos etapas de 56 %. También se ejemplifican en WO97/05097 los derivados de (R)-2-propanamídico en los que el grupo saliente Z, involucrado en la primera etapa de condensación, es un grupo saliente generalmente elegido de entre: tosilato (TsO), mesilato (MsO) y cloro.

20

[0008] Anelli *et al.* (*Tetrahedron*, Vol. 53, Nº 34, 1997, pp. 11919-11928) describe la preparación de derivados de 5-[(2-hidroxiacil)amino]-2,3,6-triyodo-1,3-benzendicarboxamídico, incluyendo también iomeprol e iopamidol, mediante la transposición de Smiles de un precursor de éter adecuado. En concreto, se describen dos métodos (método A y B) que comprenden la utilización de una base, respectivamente en presencia de agua o de un disolvente orgánico, tal como DMF. No obstante, ambos métodos dan lugar a la coformación de productos secundarios en cantidades variables, debido a las reacciones competitivas de ciclación y/o hidrólisis del sustrato de partida. Además, la utilización de un disolvente acuoso en la preparación de iopamidol produce una reducción drástica en el rendimiento, en comparación con la misma reacción cuando se lleva a cabo en DMF (17,9 % frente a 99 % del método A frente al método B).

25

[0009] Cabe señalar, finalmente, que en el caso de sustancias destinadas a un uso parenteral como agentes de contraste, la pureza química y óptica final son de fundamental importancia, como lo exigen específicamente las autoridades sanitarias.

30

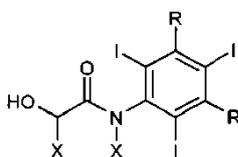
[0010] Se ha encontrado ahora un nuevo proceso para la preparación de derivados de 5-[(2-hidroxiacil)amino]-2,4,6-triyodo-1,3-benzendicarboxamídico, tales como iopamidol e iomeprol, mediante la transposición de Smiles de un precursor de éter triyodado adecuado, poniendo en contacto una disolución acuosa de dicho precursor con una fase sólida de intercambio aniónico. El proceso de la presente invención, que comprende un sistema de disolvente acuoso, permite llevar a cabo ventajosamente la reacción en condiciones más favorables, incluso desde el punto de vista medioambiental, que la técnica anterior y, aún más ventajosamente, permite obtener los productos finales, útiles como agentes de contraste, por ejemplo en radiología, con rendimientos altos, alto grado de pureza óptica y sustancialmente libres de subproductos.

35

40

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

[0011] La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un derivado de 5-[(2-hidroxiacil)amino]-2,4,6-triyodo de fórmula general (5) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



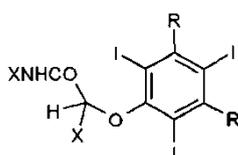
(5)

5

en el que:

R es, independientemente en cada ocurrencia, un grupo seleccionado de entre: -COOR' y -CON(R')₂;
 R' es, independientemente en cada ocurrencia: hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado,
 opcionalmente sustituido por uno o varios grupo(s) hidroxilo, como tal(es) o en una forma protegida de los mismos;
 y X es hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado;
 mediante transposición de Smiles de un compuesto de fórmula general (4) o de una sal del mismo:

10



(4)

15

20

en el que:

R, R' y X se definen como se ha descrito anteriormente;
 dicha transposición obtenida mediante la puesta en contacto del compuesto (4) con una fase sólida de intercambio aniónico, en presencia de un disolvente acuoso.

25

[0012] Con más detalle, la fase sólida puede ser una resina de intercambio aniónico adecuadamente seleccionada por los expertos en la materia, tal como un estireno o una resina de núcleo acrílico poliamino, diversamente funcionalizado, por ejemplo, con grupos de amonio cuaternarios, tales como Amberlite® o un equivalente, o Dowex® o tipos equivalentes, o resina de tipo Purolite® o equivalentes, disponibles en diferentes mallas y porosidades. Preferiblemente, la resina se selecciona de entre: Amberlite® IRA 400 (Número de registro CAS (CAS N°) 9002-24-8) y Purolite® A830 (Número de registro CAS (CAS N°) 457070-04-1).

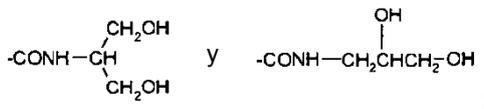
30

[0013] Preferiblemente, la resina elegida se envasa adecuadamente en una columna para permitir el contacto con la disolución o la suspensión acuosa que contiene el precursor (4) normalmente por elución a lo largo de la columna.

[0014] A este respecto, el disolvente acuoso es preferiblemente agua.

35

[0015] En un aspecto preferido de la invención, en las fórmulas (4) y (5) que se muestran anteriormente en el texto: R es un grupo seleccionado de entre:

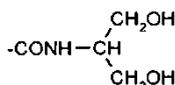


40

y X es independientemente metilo o hidrógeno.

[0016] Según un modo de realización todavía más preferido, el presente proceso se refiere a la preparación de un compuesto de la fórmula (5) en el que:

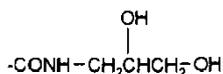
R es



45

y X es hidrógeno, o en el que:

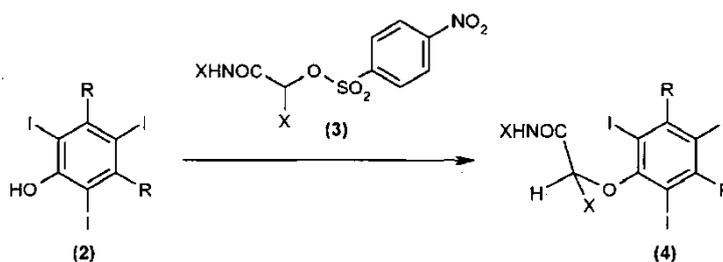
R es



y X es metilo.

- 5 **[0017]** Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de (5), en esencia como se describe anteriormente, en el que el compuesto de la fórmula (4) se obtiene mediante sustitución nucleófila de un compuesto de la fórmula (2), o una sal del mismo, con un derivado nitrofenil sulfonil amida de la fórmula (3), en presencia de un disolvente seleccionado de entre: agua y una mezcla acuosa con uno o varios disolventes orgánicos polares.

10



15

en el que:

R es, independientemente en cada ocurrencia, un grupo seleccionado de entre: $-\text{COOR}'$ y $-\text{CON}(\text{R}')_2$;

R' es, independientemente en cada ocurrencia: hidrógeno o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por uno o varios grupo(s) hidroxilo, como tal(es) o en una forma protegida de los mismos; y X es hidrógeno o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) lineal o ramificado.

20

[0018] Preferiblemente, el compuesto de la fórmula (2) está en forma de sal, normalmente una sal alcalina, preferiblemente sal de sodio.

[0019] Según un modo de realización adicional preferido, el compuesto de la fórmula (3) se selecciona de entre:

25

(R)-2-[[[(4-nitrofenil)sulfonil]oxi]propilamida; y
2-[[[(4-nitrofenil)sulfonil]oxi]etilamida,

mientras que el compuesto de la fórmula (5) es preferiblemente iopamidol o iomeprol. Ventajosamente, el proceso de la presente invención permite aislar el producto final (5) iopamidol, con rendimientos y pureza óptica superiores que la técnica anterior (como se describe por ejemplo en WO97/05097).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

30

[0020] La presente invención se refiere, en general, a un proceso para la preparación de derivados de 5-[(2-hidroxiacil)amino]-2,4,6-triyodo mediante una reacción de transposición de Smiles, poniendo en contacto un precursor de la fórmula (4), o una sal del mismo, con una fase sólida de intercambio aniónico adecuada.

35

[0021] A menos que se especifique lo contrario, el término "grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) lineal o ramificado" significa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, tales como por ejemplo: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y similares, preferiblemente metilo.

[0022] El término "fase sólida de intercambio aniónico" o "intercambio aniónico" o "fase sólida" significa un soporte sólido capaz de realizar un intercambio de aniones con la disolución o la suspensión en contacto a la misma.

40

[0023] Según un modo de realización general, y como se describe con más detalle en la parte experimental, el compuesto de la fórmula (4), opcionalmente obtenido por reacción del compuesto de la fórmula (2) con el derivado de amida apropiado de la fórmula (3), se pone en contacto con una fase sólida adecuada, que da lugar a la formación selectiva del compuesto final (5) con rendimientos altos y sustancialmente libre de productos secundarios.

45

[0024] Dicho contacto se puede obtener mediante elución a través de una columna llena con la fase sólida adecuada, o de forma alternativa, mediante el llamado "método por tandas" (*batch method*). Éste último está destinado como cualquier método que incluye un reactor adecuado en el que los reactivos involucrados en el proceso se ponen en contacto y se hacen reaccionar entre sí, normalmente, bajo agitación.

5 **[0025]** Según un modo de realización preferido, el contacto entre el compuesto (4) y la fase sólida se consigue a lo largo de la columna, y a este respecto, la fase sólida se puede utilizar como tal y envasarse en una columna en el momento necesario o, de forma alternativa, la fase sólida puede estar presente en una columna ya preenvasada, fácilmente disponible en el mercado. Como ya se ha mencionado, el precursor (4), presente en un medio acuoso, se pone en contacto con la fase sólida mediante elución a lo largo de la columna, o mediante agitación vigorosa en el caso de un método por tandas, a una velocidad de elución o agitación dada, respectivamente, y durante un periodo de tiempo adecuado, que generalmente varía de unas pocas horas a varios días, dependiendo principalmente de la cantidad de material de partida. En el caso de un proceso de columna, el compuesto (4) normalmente se eluye en un medio acuoso varias veces a lo largo de la columna, según métodos conocidos, tales como, por ejemplo, el método de la gravedad o el método de alta presión a una velocidad de flujo constante, por ejemplo, aproximadamente 600-800 mL/seg.

10 **[0026]** Según un aspecto preferido, el compuesto (4) se disuelve o se suspende en un medio acuoso seleccionado de entre: agua y mezclas acuosas de un disolvente orgánico polar, por ejemplo, un alcohol tal como metanol, etanol o similar, o un éter polar tal como dioxano, tetrahidrofurano o similar. Preferiblemente, el compuesto (4) se disuelve o se suspende en agua.

15 **[0027]** Normalmente, y según un modo de realización preferido, la fase sólida es una resina de intercambio aniónico fuerte o una resina de intercambio aniónico débil, ambas comercialmente disponibles y que preferiblemente tienen un núcleo estireno-divinilbenceno. Ejemplos de tales resinas adecuadas son: Amberlite® (disponible en Rohm and Haas Company, Filadelfia, EE.UU.), Dowex® o Purolite® (disponible en The Purolite Company, Bala Cynwyd, PA, EE.UU.). Con más detalle, las resinas preferidas son: Purolite® A-830 (Número CAS 457070-04-1) y Amberlite® IRA 400 (Número CAS 9002-24-8), siendo ésta última aún más preferida.

20 **[0028]** La resina seleccionada se puede funcionalizar de diversas maneras o se puede utilizar como tal, o incluso, la resina se puede activar previamente mediante métodos que los expertos en la materia conocen, tales como, activación por lavado ácido, por ejemplo con ácido clorhídrico.

25 **[0029]** Cabe señalar que la fuerza del intercambio aniónico, los tiempos de contacto y la temperatura se deberían seleccionar con el fin de maximizar el rendimiento del producto final deseado, con especial atención a una aplicación a escala industrial del presente proceso. De hecho, se observó que bajo las condiciones de reacción de este proceso, la utilización de una resina aniónica débil puede provocar que el producto final tenga especial predilección por el alto grado de pureza obtenible. Por otro lado, la utilización de una resina aniónica fuerte puede ser conveniente en esos casos en los que se prefiere la efectividad de la transposición de Smiles, desde el punto de vista del rendimiento.

30 **[0030]** Según la presente invención, la transposición de Smiles para proporcionar los derivados de la fórmula (5) se lleva a cabo eligiendo la resina de intercambio aniónico adecuada, con un pH de la reacción comprendido entre aproximadamente 6 y aproximadamente 9, preferiblemente entre aproximadamente 6 y aproximadamente 7, durante un tiempo de reacción que comprende de 24 a 40 horas, y que normalmente opera a temperatura ambiente, por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 15-30 °C. Aún más preferiblemente, el presente proceso describe la preparación de (5) poniendo en contacto una disolución del precursor correspondiente (4) en agua, a una concentración molar entre aproximadamente 0,05 y 0,07 M, mediante elución a lo largo de una columna llena de resina Amberlite® IRA-400, y operando con un pH comprendido entre aproximadamente 6 y aproximadamente 7 (las concentraciones molares de una sustancia dada se conciben en el presente documento como la cantidad molar de dicha sustancia, dividida por el volumen total de mezcla).

35 **[0031]** Durante el proceso de columna, con el fin de mantener el pH tan constante como sea posible, se recomienda evaporar los posibles residuos de amina (liberados generalmente por la resina) de la disolución eluida. Este recurso permite, convenientemente, obtener un producto final con rendimientos muy altos, incluso de hasta aproximadamente 90 %. En este caso, la disolución que queda de esta manera después de dicha evaporación parcial, y si es el caso, que contiene parte del compuesto de partida (4) que aún no ha reaccionado, se diluye con agua o con el disolvente acuoso utilizado para la elución a lo largo de la columna y se eluye de nuevo por la columna. Estas últimas etapas (es decir, evaporación y reelución en la columna) se repiten preferiblemente una o varias veces, por ejemplo, en intervalos regulares de 6 y 24 horas, durante el proceso entero, con el fin de obtener el producto final con un alto rendimiento, como se describe en la parte experimental adjunta.

40 **[0032]** La detección del compuesto final (5) en la disolución eluida se puede realizar mediante cualquier técnica analítica conocida en la técnica, tal como, por ejemplo, detección UV o similar.

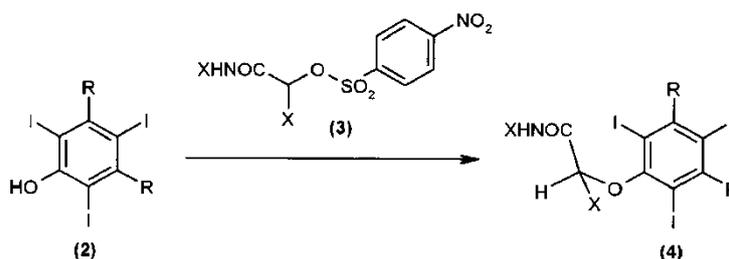
45 **[0033]** La resina del final del proceso se puede regenerar convenientemente según técnicas conocidas, tales como, por ejemplo, lavándola con un alcohol inferior, por ejemplo, metanol, permitiendo convenientemente así reutilizar la misma resina en aplicaciones posteriores.

50 **[0034]** Según se informa ampliamente en el presente documento, el proceso de la presente invención permite, ventajosamente, la preparación y el aislamiento de los compuestos de la fórmula (5), tales como iopamidol e

iomeprol, con altos rendimientos de reacción (más de 90%), y una pureza óptica final (exceso enantiomérico "ee" de 99 %), operando en presencia de un disolvente acuoso.

[0035] Se reconocerá que, puesto que la transposición de Smiles, según la presente invención, se produce con retención de la configuración, cuando X no es hidrógeno, la configuración de este estereocentro en (4) se retendrá en el producto final (5). De esta manera, para corroborar esto, y a modo de ejemplo, mediante el presente proceso es posible preparar iopamidol, es decir, (N,N'-bis[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-5-[(2S)-(2-hidroxi-1-oxopropil)amino]-2,4,6-triyodo-1,3-benzendicarboxamida), así como el isómero (2R) correspondiente, a partir del precursor correspondiente (4) en la configuración (S) o (R), respectivamente. Según un modo de realización preferido, la invención se refiere a la reacción de Smiles que da lugar a la formación de iopamidol.

[0036] En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de (5) como se ha descrito anteriormente, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (4) se obtiene mediante reacción de un compuesto de la fórmula (2), o una sal del mismo, con un derivado de nitrofenil sulfonil amida de la fórmula (3):



en el que:

R, independientemente en cada ocurrencia, se selecciona de un grupo consistente en: -COOR' y -CON(R')₂; R' es, independientemente en cada ocurrencia: hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por uno o varios grupo(s) hidroxilo, como tal(es) o en una forma protegida de los mismos; y X es hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado; en presencia de un disolvente seleccionado de entre: agua y una mezcla acuosa con uno o varios disolventes orgánicos polares.

[0037] Preferiblemente, el compuesto de partida de la fórmula (2) está en forma de una sal del mismo, normalmente una sal alcalina, preferiblemente una sal de sodio.

[0038] Según los modos de realización preferidos como se han descrito anteriormente, el compuesto de la fórmula (3) se selecciona preferiblemente de entre:

(R)-2-[[4-nitrofenil)sulfonil]oxi]propilamida y 2-[[4-nitrofenil) sulfonil]oxi]etilamida.

[0039] Según el proceso para la preparación de (4) a partir de (2) como se ha descrito anteriormente, el producto final (5) se obtiene ventajosamente con rendimientos más altos que la técnica anterior (82 % frente a 56 % como se describe por ejemplo en WO97/05097) y pureza óptica (ee) de más de 99 %.

[0040] El derivado de nitrofenil sulfonil amida de la fórmula (3) se puede preparar convenientemente mediante métodos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Markert *et al.*, *Chem. Ber.*, 1927, 60, 2456) o, de forma alternativa, comprarse como tal. Generalmente, el compuesto de partida de la fórmula (2) está presente como una sal del mismo, preferiblemente una sal de sodio, en tanto que el pH de la reacción se mantiene entre 6 y 9. Preferiblemente, dicho pH está entre aproximadamente 7 y aproximadamente 8.

[0041] Para la medición del pH normalmente se utiliza un electrodo de vidrio, aunque los valores de pH se pueden cambiar, utilizando una base, tal como una base inorgánica, por ejemplo, NaOH.

[0042] Según un modo de realización ilustrativo de la invención y según la parte experimental que aparece a continuación, el compuesto (3) se añade a la sal de sodio del compuesto (2), en un disolvente acuoso seleccionado de entre agua o agua mezclada con un disolvente orgánico polar, por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano y similares, en una relación 1:1 o preferiblemente en presencia de un exceso de agua. A este respecto, el disolvente orgánico polar seleccionado es dioxano y la relación de peso agua/disolvente orgánico es 2:1, o más preferiblemente 3:1. Según un modo de realización aún más preferido, el disolvente acuoso es una mezcla de agua/dioxano de 3:1 en peso.

[0043] La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente o, más preferiblemente, se calienta por ejemplo a una temperatura entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 90 °C, más preferiblemente entre 70 °C y

80°C. El pH del medio de reacción se monitoriza y posiblemente se ajusta para obtener valores entre aproximadamente 7 y aproximadamente 8, como se describe previamente. Monitorizando el progreso de la reacción, por ejemplo, mediante análisis de cromatografía en capa fina (TLC, por sus siglas en inglés), cuando el porcentaje de (2) residual resulta ser insignificante (generalmente menos de aproximadamente 10 %), la disolución se trata de esta manera mediante purificación y evaporación del disolvente para obtener el derivado deseado (4).

[0044] El compuesto de la fórmula (4) obtenido de esta manera se somete entonces a la transposición de Smiles mediante el contacto con una fase sólida de intercambio aniónico en presencia de un disolvente acuoso, como se ilustró de forma extensa anteriormente.

[0045] El producto final (5) se obtiene por tanto a partir de (2) con rendimientos superiores a 70 % (rendimiento total de dos etapas: 82 %) y pureza óptica alta (ee 99,5 %) utilizando un proceso fiable que permite trabajar en presencia de disolventes de reacción acuosos.

[0046] En la presente invención se reconocerá que cuando X no es hidrógeno, el compuesto (3), y consecuentemente los compuestos (4) y (5), tienen un centro quiral y, por lo tanto, pueden estar presentes en dos configuraciones (R) o (S), llamadas de otra manera (D) o (L), así como en una forma racémica. Se presenta el proceso que implica la transposición de Smiles de un compuesto de la fórmula (4) obtenido mediante reacción del precursor adecuado con (3), siendo éste último previsto ya sea en la configuración (R) o (S), que da lugar a la formación del (5) final de una manera estereoespecífica. Por lo tanto, por ejemplo, el presente proceso puede dar lugar a la formación del compuesto (N,N'-bis-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-5-[(2-hidroxi-1-ossopropil)amino]-2,4,6-triyodo-1,3-benzendicarboxamida) con configuración (2S) (a saber iopamidol) o el isómero (2R) correspondiente, a partir del precursor (2-[[[(4-nitrofenil)sulfonil]oxi]propilamida (3) con configuración (R) o (S), por consiguiente. De hecho, debido al tipo de reacción SN₂ entre (3) y (2), el compuesto (4) se obtiene mediante inversión de la configuración. Convenientemente, la reacción de Smiles posterior, que ocurre con retención de la configuración, hace que todo el proceso sea altamente estereoespecífico.

[0047] Por consiguiente, como se ha descrito de forma amplia anteriormente, la presente invención tiene en cuenta los derivados de 5-[(2-hidroxiacil)amino]-2,4,6-triyodo de fórmula general (5), útiles como agentes de contraste en los métodos de diagnóstico por imágenes, con rendimientos y grado de pureza óptica altos, utilizando un proceso fiable y reproducible, también aplicable a una escala industrial, que comprende la transposición de Smiles en una fase sólida de intercambio aniónico en presencia de un medio acuoso. Esta invención se puede destinar convenientemente a la preparación de iopamidol o iomeprol, sustancialmente libres de subproductos, y de acuerdo con las especificaciones de pureza requeridas para su utilización como agentes de contraste, normalmente en radiología.

[0048] La presente invención se ilustrará a continuación con ejemplos que no están destinados a suponer ninguna limitación de su alcance.

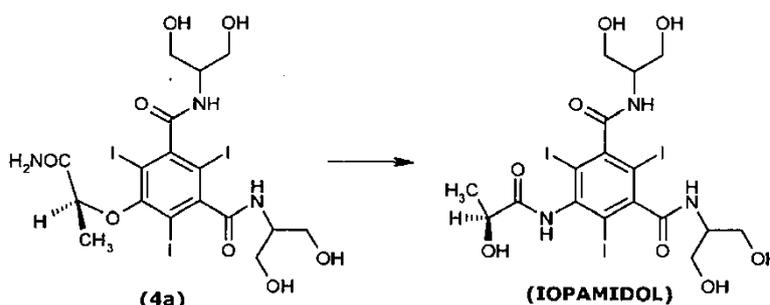
PARTE EXPERIMENTAL

Ejemplo 1: Preparación de (5) mediante transposición de Smiles en presencia de una fase sólida de intercambio aniónico en un medio acuoso (procedimiento general).

[0049] Una disolución con pH 6-7 del compuesto (4) en un disolvente acuoso adecuado se cargó en una columna llena de una fase sólida de intercambio aniónico, y se eluyó a través de la columna a un flujo constante. A intervalos de 6 y 24 horas, la elución se detuvo y la disolución eluida de esta manera, que mostraba un pH entre aproximadamente 9 y aproximadamente 11, se evaporó parcialmente y se diluyó con el disolvente de reacción acuoso, ajustando el pH a su valor inicial, mediante adición de una base. La reacción se monitorizó continuamente, y el análisis de cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC, por sus siglas en inglés) mostró una disminución progresiva del compuesto (4) a favor de (5).

Ejemplo 1a: Preparación de iopamidol mediante transposición de Smiles en presencia de Amberlite® IRA400.

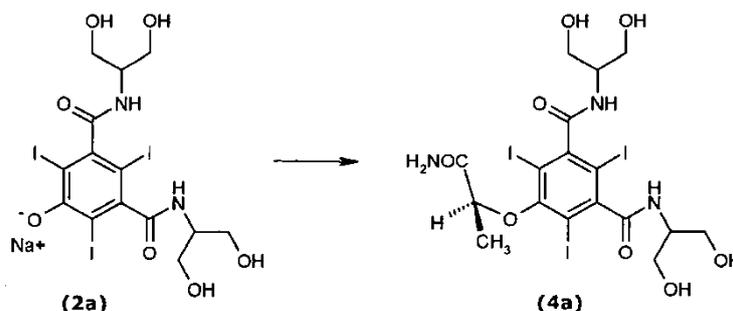
[0050]



[0051] Se repitió el procedimiento general del Ejemplo 1, utilizando el compuesto de la fórmula (4a) (7,5 g, 9,6 mmol) en H₂O (150 ml) en presencia de Amberlite® IRA400, siendo ésta última envasada en una columna.

[0052] El tiempo de elución fue de 32 horas a una velocidad de flujo constante de 600 mL/hora. El análisis HPLC de la reacción mostró que la concentración de (4a) disminuye con el tiempo a favor de iopamidol (93 % de rendimiento, ee > 99 %) esencialmente sin la formación concomitante de subproductos no deseados.

Ejemplo 2: preparación de (4a) mediante reacción de (2a) con (R)-2-[[4-nitrofenil]sulfonyl]oxi]propanamida.



Se añadió (R)-2-[[4-nitrofenil]sulfonyl]oxi]propanamida (26,7 g, 97,2 mmol) en porciones durante aproximadamente 1,5 horas a una disolución de 5-hidroxi-N,N'-bis[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-2,4,6-triiodo-1,3-benzendicarboxamida (2a) en forma de sal de sodio (44,2, 60,8 mmol) en una disolución de H₂O/1,4-dioxano 75:25 (aproximadamente 300 mL), y la mezcla de reacción se agitó a 70-80 °C en presencia de un electrodo de vidrio para la medición del pH.

[0053] El pH de la reacción se mantuvo a aproximadamente 7-8 añadiendo NaOH 1M, hasta que el porcentaje residual de (2) fue de menos de aproximadamente 10 %, como se midió mediante el análisis TLC.

[0054] La disolución se concentró y se eluyó en a través de una columna de Amberlite® IR-120, el eluido se neutralizó con NaOH 2M (30 mL), se concentró al vacío y se mantuvo a baja temperatura (aproximadamente 5 °C) durante 15 horas. Después de la filtración y el secado, se obtuvo una primera tanda del compuesto (4a) (33,3 g, 42,8 mmol, rendimiento = 71 %) como un sólido blanco.

[0055] El filtrado se evaporó adicionalmente, el residuo sólido obtenido de esta manera se calentó en etanol, y la suspensión resultante se filtró para eliminar el sodio 4-nitrobenzensulfonato insoluble. Después de 15 horas a aproximadamente 5 °C, la segunda tanda del compuesto (4a) obtenido de esta manera como crudo se disolvió en agua y se purificó por elución mediante una columna de Amberlite® IR-120, eluyéndola con agua. El eluido neutralizado se evaporó, y el residuo sólido se cristalizó a partir del etanol para proporcionar la segunda tanda de compuesto (4a) como un sólido puro (6,9 g, 8,8 mmol, rendimiento = 15 %) que se combinó con la primera tanda, dando lugar al compuesto (4a) con un rendimiento total de 86 %.

Ejemplo 3: preparación de iopamidol, a partir de (4a) preparado según el procedimiento del Ejemplo 2.

[0056] El compuesto de la fórmula (4a), obtenido con el procedimiento del Ejemplo 2, se sometió a la transposición de Smiles, según el procedimiento general del Ejemplo 1.

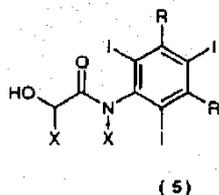
[0057] El producto final se cristalizó a partir de etanol para dar lugar al compuesto base con un rendimiento de 95%.

[0058] Rendimiento total de (2) (Ejemplo 2 + Ejemplo 3) = 82 %, HPLC 99,9 %, $[\alpha]_{436}^{20} = +144,3$ (c 2,5 Cu (II) L2, H₂O) = 99,5 % sobre el valor teórico de 145.

Reivindicaciones

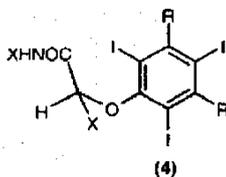
1. Un proceso para la preparación de un derivado de 5-[(2-hidroxiacil)amino]-2,4,6-triyodo de fórmula general (5) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5



en el que:

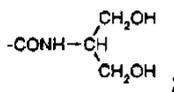
- 10 R es, independientemente en cada ocurrencia, un grupo seleccionado de entre: -COOR' y -CON(R')₂;
 R' es, independientemente en cada ocurrencia: hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por uno o varios grupo(s) hidroxilo, como tal(es) o en una forma protegida de los mismos;
 y X es hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado;
 15 mediante transposición de Smiles de un compuesto de la fórmula general (4) o de una sal del mismo:



- 20 en el que:
 R, R' y X se definen como se ha descrito anteriormente;
 dicha transposición obtenida mediante la puesta en contacto del compuesto (4) con una fase sólida de intercambio aniónico, en presencia de un disolvente acuoso.

2. Proceso según la reivindicación 1, en el que:

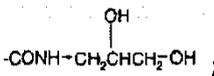
25 R es



y X es hidrógeno.

30 3. Proceso según la reivindicación 1, en el que:

R es



35 y X es un grupo metilo.

4. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3, en el que la fase sólida de intercambio aniónico es una resina de intercambio aniónico débil o una resina de intercambio aniónico fuerte.

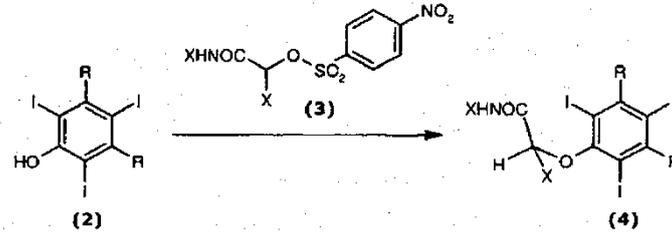
5. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 4, en el que la fase sólida de intercambio aniónico se selecciona de entre: Amberlite® IRA 400 y Purolite® A830.

40 6. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 5, en el que el disolvente acuoso es agua.

7. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 6, en el que el pH de la reacción está comprendido entre 6 y 9.

8. Proceso según la reivindicación 1, en el que la preparación del compuesto de la fórmula (4) se lleva a cabo mediante sustitución nucleófila de un compuesto de la fórmula (2), o de una sal del mismo, con un derivado amídico nitro fenil sulfonil de la fórmula (3),

5



10 en el que:

R es independientemente un grupo seleccionado de entre -COOR' y -CON(R')₂;

R' es independientemente hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o varios grupo(s) hidroxilo, opcionalmente en una forma protegida; y

X es hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado;

15 en presencia de un disolvente seleccionado de entre: agua y una mezcla de agua con uno o varios disolventes orgánicos polares.

9. Proceso según la reivindicación 8, en el que el compuesto de la fórmula (3) es:

(R)-2-[[[(4-nitrofenil)sulfonil]oxi]propanamida; o
2-[[[(4-nitrofenil)sulfonil]oxi]jetanamida.

20 10. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 8 o 9, en el que el disolvente es una mezcla de agua/dioxano en una relación de 3:1 en peso.