(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 637 010**

(51) Int. Cl.:
C07C 231/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.11.2009** **PCT/EP2009/064413**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **27.05.2010** **WO10057765**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2009** **E 09744402 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2017** **EP 2365963**

(54) Título: **Proceso para la preparación de agente de contraste yodado**

(30) Prioridad:

18.11.2008 IT MI20082042

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.10.2017

(73) Titular/es:

BRACCO IMAGING S.P.A (100.0%)
Via Egidio Folli 50
20134 Milano, IT

(72) Inventor/es:

CERAGIOLI, SILVIA;
CIARCIELLO, GIOVANNI;
INCANDELA, SALVATORE y
MINOTTI, PIETRO

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 637 010 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).

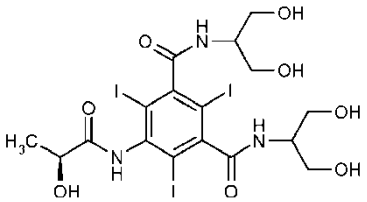
DESCRIPCIÓN

Proceso para la preparación de agente de contraste yodado

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de agentes de contraste yodados no iónicos y, en más detalles, se refiere a un proceso para la preparación de iopamidol con altos rendimientos y con un alto grado de pureza. El iopamidol, además de otros agentes de contraste yodados no iónicos, se emplea en el campo del diagnóstico en las técnicas de obtención de imágenes por rayos X.

Antecedentes

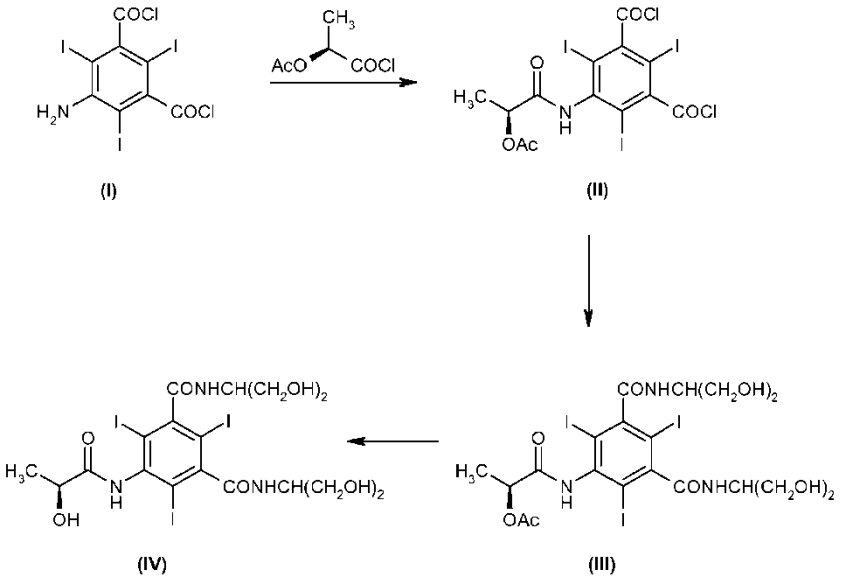
La N,N'-bis[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-5-[[(2S)-2-hidroxi-1-oxopropil]-amino]-2,4,6-triyodo-1,3-bencenodicarboxamida (véase la fórmula a continuación), generalmente conocida como iopamidol (The Merck Index, XIII Ed., 2001, Nr. 5073), es un compuesto ampliamente usado para metodologías de diagnóstico:



Se conocen varios procesos en la bibliografía para la preparación del iopamidol, por ejemplo a partir de ácido 5-nitroisoftálico, que contempla el uso de muchos reactivos y sistemas de disolventes, el aislamiento opcional de los productos intermedios sintéticos y la purificación del producto final. El ácido 5-nitroisoftálico, como un posible material de partida, se reduce adecuadamente al derivado de amina correspondiente, por ejemplo por hidrogenación catalítica, y posteriormente se yoda en el anillo de fenilo para así formar el derivado de 2,4,6-triyodo correspondiente.

Este último, por ejemplo, en presencia de cloruro de tionilo, se convierte entonces en el dicloruro de ácido 5-amino-2,4,6-triyodoisoftálico correspondiente (véanse, por ejemplo, los documentos WO 96/037458, WO96/037459, WO96/016927 y WO96/036590).

El proceso para la preparación del iopamidol a partir de dicloruro de ácido 5-amino-2,4,6-triyodoisoftálico, que comprende posibles variaciones del mismo, puede describirse según el siguiente esquema sintético (véanse, por ejemplo, los documentos WO 96/037460, US 5.362.905, WO 97/047590, WO 98/24757, WO 98/028259 y WO 99/058494):



El dicloruro de ácido 5-amino-2,4,6-triyodoisoftálico (I) se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula (II) en presencia de cloruro de ácido (S)-[2-(acetiloxi)]propiónico. El producto intermedio de fórmula (II) así preparado se convierte entonces en el acetil-iopamidol de fórmula (III) en presencia de 2-amino-1,3-propanodiol.

Finalmente, la hidrólisis del compuesto de fórmula (III) y la posterior etapa de purificación permiten el aislamiento del iopamidol (fórmula (IV).

Se conoce en la técnica el uso de bases adecuadas en la reacción de condensación entre 2-amino-1,3-propanodiol y el compuesto (II) donde, particularmente, una amina terciaria se añade al sistema de reacción antes de la adición de 2-amino-1,3-propanodiol (véase, por ejemplo, el documento WO 98/24757).

Tal adición resulta ser sorprendentemente ventajosa ya que permite la neutralización del ácido que se forma durante la reacción entre el compuesto (II) y el 2-amino-1,3-propanodiol, evitando mediante esto la posible salificación y no deseada de dicho ácido con el 2-amino-1,3-propanodiol.

Entre las posibles aminas terciarias que pueden emplearse, aminas terciarias alifáticas, en particular, se ha informado de tales como, por ejemplo, trietilamina, tripropilamina, tributilamina y diisopropiletilamina.

Como se desveló en las solicitudes de patente anteriormente mencionadas, el uso de bases inorgánicas en lugar de las aminas terciarias no resultaría tan favorable como el uso de una amina terciaria, ya que requeriría tiempos de reacción particularmente largos, debido a la insolubilidad de las bases en el disolvente de reacción orgánico, tal como, por ejemplo, dimetilacetamida (DMA).

Además, las sales resultantes de la reacción del exceso de dicloruro de ácido (S)-[2-(acetiloxi)]propiónico en el sistema de reacción probablemente se filtrarían junto con el producto, y por tanto podrían ayudar a comprometer el rendimiento global y el perfil de impurezas del producto final.

Que nosotros sepamos, el uso de bases específicas en la reacción de condensación entre un aminoalcohol y un dicloruro de ácido isoftálico apropiado se ha descrito en la bibliografía, incluso para la preparación de otros agentes de contraste yodados no iónicos.

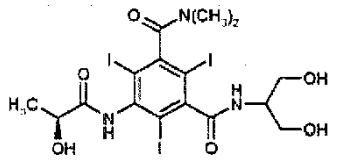
Los presentes inventores se refieren, por ejemplo, a un proceso para la preparación de ioversol (The Merck Index, XIII Ed., 2001, Ne. 5085) haciendo reaccionar 3-amino-1,2-propanodiol con dicloruro de ácido 5-acetoxiacetamido-2,4,6-triyodoisoftálico, en presencia de bases y disolventes orgánicos dipolares apróticos, particularmente dimetilacetamida (DMA), dimetilformamida (DMF) o sulfóxido de dimetilo (DMSO).

Sin embargo, las únicas evidencias experimentales observadas sobre la reacción de condensación anterior, siempre que dicha reacción se lleve a cabo en presencia de bases inorgánicas como se describe, por ejemplo, en la patente india IN 187816, contemplan el uso de hidróxido sódico en presencia de isopropanol como posible disolvente o, alternativamente, el empleo de carbonato de potasio en DMF.

Sorprendentemente, los presentes inventores han encontrado ahora que esas bases inorgánicas específicas, tales como, por ejemplo, óxidos o hidróxidos de metales alcalinotérreos, en las condiciones de reacción expuestas como en el presente documento, pueden ser convenientemente empleadas en el proceso para la preparación de iopamidol. Un proceso tal permite al mismo tiempo la neutralización del ácido a medida que se forma durante la reacción de condensación anteriormente mencionada y el uso de condiciones suaves en el disolvente seleccionado. Dicho proceso, además, permite la preparación de iopamidol con altos rendimientos y con un alto grado de pureza.

A este respecto, como es para los otros agentes de contraste que se usan en el campo de diagnóstico, es de gran importancia también para el iopamidol que el material de partida pueda obtenerse con un alto grado de pureza para que sean capaz de optimizarse, incluso con resultados sorprendentes, las etapas de purificación según se requiera para el logro del producto final, siendo lo último previsto para la administración y, por tanto, en conformidad con los límites y las especificaciones según la Farmacopea.

Entre las impurezas conocidas relacionadas con el iopamidol hay que tener en cuenta, en particular, el compuesto N,N-dimetil-N'-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-5-[[(2S)-2-hidroxipropanoil]amino]-2,4,6-triodo-N,N-dimetilbenceno-1,3-dicarboxamida, cuya estructura se informa a continuación:

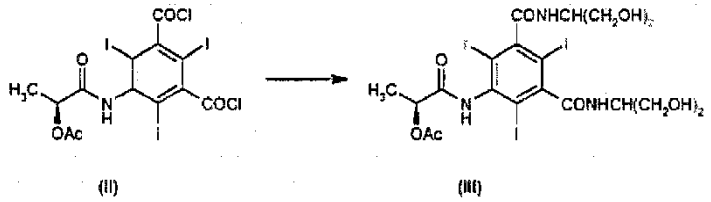


El compuesto anterior, en lo sucesivo indicado como la impureza F, está dentro de la lista de posibles productos secundarios generados a partir de la síntesis de iopamidol (por ejemplo, véase la Farmacopea Europea 6.0 Ed, 01/2008:1115).

Ventajosamente, el proceso de la presente invención permite la preparación de iopamidol con una cantidad particularmente baja de impureza F, además de otros productos secundarios, mientras que se usen bases inorgánicas. Todo lo anterior permite la eliminación de tales productos secundarios por etapas de purificación normales, para así recoger el producto final dentro de las limitaciones impuestas, como se indició previamente.

Descripción de la invención

Es, por tanto, un objeto de la presente invención un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (III) que comprende la reacción de condensación del dicloruro de ácido de fórmula (II) con 2-amino-1,3-propanodiol, siendo dicha reacción llevada a cabo en un disolvente dipolar aprótico y en presencia de un óxido o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo:



Como se expone ampliamente en la parte experimental, el uso de tales bases inorgánicas específicas permite el logro del producto de fórmula (III) sin los inconvenientes conocidos en la técnica.

A menos que se proporcione de otro modo, los términos "óxido o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo" significan los óxidos o hidróxidos de litio, potasio, magnesio o calcio. Con respecto a los óxidos, particularmente se prefieren los óxidos de calcio y de magnesio. Preferentemente, la reacción se realiza en presencia de hidróxido de sodio o de calcio, e incluso más preferentemente, en presencia de hidróxido de calcio.

La adición del hidróxido se lleva a cabo según aquellas técnicas convencionalmente empleadas en aplicaciones industriales, es decir, añadiendo una cantidad adecuada de la base seleccionada, bien en una forma sólida o bien como una disolución acuosa.

Dicha adición se realiza por una única adición o, alternativamente, en porciones, hasta el logro de la cantidad necesaria de hidróxido.

Normalmente, la base seleccionada se emplea en una relación de al menos 2:1 (equivalentes) en comparación con la cantidad de compuesto (II) [es decir, en una relación de 1:1 (equivalentes), en comparación con la cantidad de 2-amino-1,3-propanodiol] y más preferentemente en exceso.

Como se informó en la parte experimental, la base puede añadirse a la disolución del compuesto (II) bien previamente, o al mismo tiempo, o bien incluso después de la adición del 2-amino-1,3-propanodiol.

Durante la adición de la base y el 2-amino-1,3-propanodiol al sistema de reacción, la mezcla se agita convenientemente, según los procedimientos comunes que se emplean industrialmente.

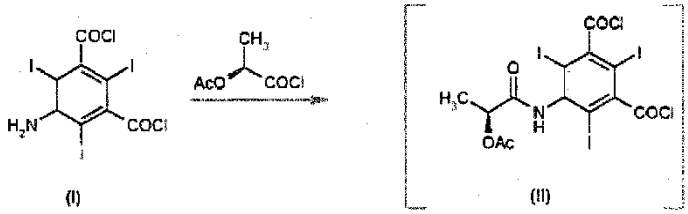
Según un aspecto preferido de la invención, la adición de tanto el 2-amino-1,3-propanodiol como la base se realiza gradualmente, monitorizando la temperatura de la mezcla de reacción, siendo dicha temperatura mantenida por debajo de aproximadamente 30 ºC.

Como se informó anteriormente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico dipolar aprótico, preferentemente dimetilacetamida (DMA).

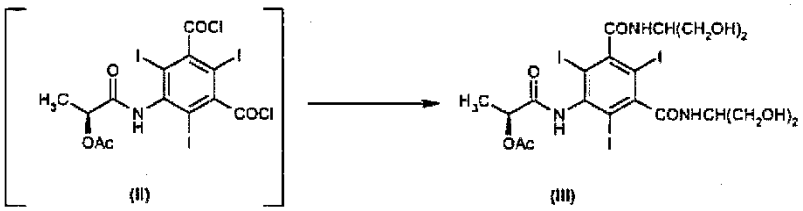
Tanto los reactivos como los disolventes que se emplean en la reacción son conocidos y se usan ampliamente en el contexto industrial. También el material de partida, es decir, el compuesto de fórmula (II), es un compuesto conocido, y, en caso, puede prepararse según el esquema anterior, a partir del dicloruro de ácido 5-amino-2,4,6-triyodoisoftálico correspondiente de fórmula (I).

A este respecto, hay que tener en cuenta que el compuesto de fórmula (III) puede obtenerse según el proceso objeto de la presente invención, bien a partir del compuesto de fórmula (II) como tal, u, opcionalmente, bien a partir del compuesto de fórmula (I) correspondiente, sin la necesidad de aislar el producto intermedio de fórmula (II), así formado. Por tanto, es un objeto adicional de la presente invención un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (III) que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar dicloruro de ácido 5-amino-2,4,6-triyodoisoftálico de fórmula (I) con cloruro de ácido (S)-[2-(acetiloxi)]propiónico, en un disolvente orgánico dipolar aprótico, para obtener una disolución del compuesto de fórmula (II), y



b) añadir un óxido o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo y 2-amino-1,3-propanodiol a la disolución del compuesto de fórmula (II), para obtener el compuesto de fórmula (III)



La reacción de condensación entre el dicloruro de ácido 5-amino-2,4,6-triyodoisoftálico de fórmula (I) y el cloruro de ácido (S)-[2-(acetiloxi)]propiónico, según la etapa (a), se lleva a cabo siguiendo métodos conocidos en la técnica, preferentemente en DMA como posible disolvente orgánico dipolar aprótico.

La mezcla de reacción así obtenida se añade entonces directamente al óxido o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo seleccionado junto con la cantidad adecuada de 2-amino-1,3-propanodiol, de un modo como se informó previamente.

Sin embargo, a diferencia de la reacción realiza a partir del derivado de fórmula (II) aislado, en la reacción realizada bajo un procedimiento "de una etapa", la cantidad de base que va a emplearse es sorprendentemente más alta.

En un caso tal, la base se emplea no solo para la neutralización del ácido formado durante la reacción de amidación entre el dicloruro de ácido 5-amino-2,4,6-triyodoisoftálico (I) y el cloruro de ácido (S)-[2-(acetiloxi)]propiónico, sino también para la neutralización del ácido que puede surgir del posible exceso de dicloruro de ácido (S)-[2-(acetiloxi)]propiónico, y, por tanto, para la neutralización del ácido formado durante la reacción de amidación entre el compuesto (II) y el 2-amino-1,3-propanodiol.

Por tanto, según una realización preferida de la invención, cuando el proceso presente se lleva a cabo sin aislamiento del producto intermedio (II), la base seleccionada se emplea en una relación de al menos 3:1 (equivalentes) con respecto a la cantidad de dicloruro de ácido 5-amino-2,4,6-triyodoisoftálico de fórmula (I), y más preferentemente en exceso. Normalmente, debido a la presencia del ácido en el material de reacción en bruto que contiene el compuesto de fórmula (II), la adición de la base al sistema de reacción se realiza antes de que se produzca en realidad la adición del 2-amino-1,3-propanodiol.

También en este caso, la adición de los reactivos, por ejemplo la adición del hidróxido o óxido, bien en una forma sólida o bien como disolución acuosa, y el 2-amino-1,3-propanodiol, se efectúa preferentemente lentamente o en porciones, con agitación y manteniendo la temperatura por debajo de aproximadamente 30 ºC.

Incluso más preferentemente, la adición de la base al material de reacción en bruto, que contiene el producto intermedio de fórmula (II), se realiza a una temperatura entre aproximadamente 5 ºC y aproximadamente 20 ºC.

El compuesto así obtenido de fórmula (III), bien a partir del compuesto aislado de fórmula (II) o a partir del precursor correspondiente de fórmula (I), se convierte después en iopamidol (IV), operando según los métodos conocidos en la bibliografía.

Normalmente, por ejemplo como se informa en la parte experimental, el compuesto de fórmula (III) se aísla primero del material de reacción en bruto, se purifica, opcionalmente por un pase a través de resinas de intercambio iónico, y entonces se hidroliza en condiciones básicas para la escisión del grupo acetilo.

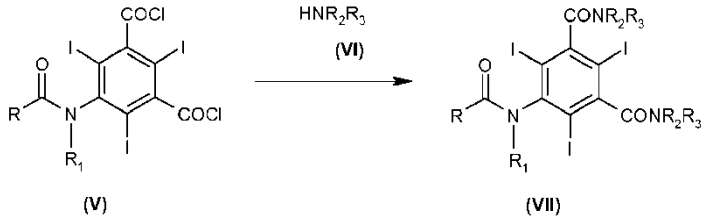
En este respecto, es un objeto adicional de la presente invención un proceso para la preparación de iopamidol (IV) que comprende la hidrólisis básica del acetil-iopamidol correspondiente de fórmula (III), siendo dicho compuesto de fórmula (III) preparado como se indicó previamente, es decir, por una reacción de condensación del compuesto de fórmula (II), como tal o cuando esté presente en el material de reacción en bruto, preparado mediante reacción entre dicloruro de ácido 5-amino-2,4,6-triyodoisoftálico de fórmula (I) y cloruro de ácido (S)-[2-(acetiloxi)]propiónico, con 2-amino-1,3-propanodiol en un disolvente dipolar aprótico y en presencia de un óxido o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo.

Condiciones operativas específicas y posibles variaciones de las especificaciones usadas, por ejemplo referentes a los tiempos de adición de los reactivos, la dilución opcional de la mezcla de reacción, el exceso de base, la concentración del hidróxido seleccionado siempre que deba añadirse como disolución acuosa o, adicionalmente posibles variaciones referentes a la temperatura y/o el tiempo de reacción, deben ser previstas como posible optimización del proceso en objeto y están comprendidas en el alcance de la invención.

El proceso en objeto conduce al producto deseado con alto rendimiento y con un alto grado de pureza. La cantidad de las impurezas existentes, y entre ellas la impureza F como se ha mencionado anteriormente, es particularmente baja de manera que dichas impurezas pueden eliminarse por metodologías de purificación convencionales.

Además, el presente proceso puede tener una aplicabilidad industrial general y puede ser ventajosamente aplicado en la preparación de otros agentes de contraste no iónicos yodados, cuya síntesis contempla la reacción de condensación entre un derivado adecuado del dicloruro del ácido 5-amino-2,4,6-triyodoisoftálico y un aminoalcohol.

Es, por tanto, un objeto adicional de la presente invención un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (VII) que comprende la reacción de condensación entre el dicloruro de ácido de fórmula (V) con un aminoalcohol de fórmula (VI), siendo dicha reacción llevada a cabo en un disolvente dipolar aprótico y en presencia de un óxido o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo



en la que

R es un grupo alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxi opcionalmente en una forma protegida, estando dicho grupo alquilo opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos seleccionados de -O- y -NH-;

R_1 es un átomo de hidrógeno o tiene uno de los significados de R;

R_2 es un grupo alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, sustituido con al menos un grupo hidroxi;

R_3 es un átomo de hidrógeno o tiene uno de los significados de R_2.

En la presente descripción, a menos que se proporcione de otro modo, el término "grupo alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono" significa aquellos grupos tales como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, y similares.

Dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxi como tales, o preferentemente, en una forma protegida.

Con el término "forma protegida" los presentes inventores pretenden que el grupo hidroxi esté convenientemente protegido por un resto adecuado que es responsable de la preservación del grupo objeto, durante el transcurso de la reacción, para ser posteriormente eliminado según métodos conocidos, de manera que se escinda el grupo hidroxi de nuevo a la forma original.

El grupo hidroxi está preferentemente protegido por un grupo acilo, por ejemplo acetilo ($-COCH_3$), de manera que el resto acetoxi ($-OCOCH_3$) correspondiente se forma así.

Como una referencia general al uso de grupos protectores en la síntesis orgánica, véase, entre otros, T. W. Green; Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley, N.Y. 1981). A menos que se establezca de otro modo, el aminoalcohol de fórmula (VI) está seleccionado preferentemente de 2-amino-1,3-propanodiol o 3-amino-1,2-propanodiol, de manera que el grupo R_2 se corresponde con [$-CH(CH_2OH)_2$ o $-CH_2CHOHCH_2OH$], respectivamente.

Con respecto al disolvente orgánico dipolar aprótico, el óxido o hidróxido apropiado, además de los principales parámetros de proceso, véase lo que se describió previamente.

Según un ejemplo de una realización práctica, a una disolución de dicloruro de ácido 5-amino-2,4,6-triyodoisoftálico (I) en un disolvente dipolar aprótico, preferentemente DMA, se añade una cantidad adecuada de cloruro de ácido (S)-[2-(acetiloxi)]propiónico, manteniéndose la mezcla de reacción con agitación a una temperatura preferentemente inferior a 30 ºC.

Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluye apropiadamente en una cantidad complementaria de disolvente y opcionalmente se enfría, por ejemplo, a aproximadamente 15 ºC.

Por adiciones posteriores con agitación, y manteniendo la temperatura bajo control, así se añaden una cantidad adecuada de base seleccionada, por ejemplo hidróxido de calcio en polvo, junto con una cantidad apropiada de 2-amino-1,3-propanodiol.

La mezcla se mantiene finalmente con agitación durante la noche a la temperatura seleccionada, por ejemplo a aproximadamente 30 ºC, hasta el fin de la reacción. El material de partida obtenido se destila a vacío para eliminar la mayoría del disolvente, y el bruto residual se diluye con agua y se purifica por medio de una resina catiónica, según técnicas convencionales. El material eluido, que contiene el producto de fórmula (III), se hidroliza entonces en condiciones básicas y, al fin de la reacción, la mezcla se ajusta a un pH sustancialmente neutro (es decir, aproximadamente 7).

La mezcla resultante, que contiene iopamidol (IV), se purifica finalmente por métodos conocidos, que comprenden, por ejemplo, purificación a través de resinas, nanofiltración y cristalización en presencia de un alcohol adecuado, tal como, por ejemplo, 2-butanol.

Las posteriores etapas de filtración y de secado conducen al iopamidol (IV) que cumple las especificaciones de pureza anteriormente mencionadas.

Con la intención de ilustrar mejor la presente invención y sin imponer ningún límite a ella, los siguientes ejemplos se proporcionan en consecuencia.

Ejemplo 1:

Preparación del compuesto de fórmula (III) a partir del compuesto aislado (II), en presencia de hidróxido de calcio.

Se añadió lentamente hidróxido de calcio (12,8 g, 0,173 moles), con agitación y manteniendo la temperatura por debajo de 25 ºC, a una disolución del compuesto (II) (120 g, 0,169 moles) en 305 g de DMA.

Más adelante, a la mezcla de reacción se añadió gota a gota una disolución de 2-amino-1,3-propanodiol en DMA (133 g, 28 % en peso/peso, 0,406 moles) en un periodo de tiempo de aproximadamente 45 minutos. La mezcla se mantuvo a aproximadamente 30 ºC durante 10 horas, hasta el fin de la reacción. El material de reacción en bruto que contenía el derivado de fórmula (III) puede purificarse e hidrolizarse según el procedimiento del Ejemplo 3 más adelante.

Perfil de HPLC de la mezcla después del tratamiento de la muestra con NaOH:

Iopamidol (IV): 97,9 %;

Impureza F: 0,2 %.

Ejemplo 2:

Preparación del compuesto de fórmula (III) a partir del compuesto aislado (II), en presencia de hidróxido sódico.

Con agitación y manteniendo la temperatura por debajo de 25 ºC, se añadió hidróxido sódico (13,9 g, 0,346 moles) lentamente a una disolución del compuesto (II) (120 g, 0,169 moles) en 305 g de DMA.

Más adelante, se añadió gota a gota una disolución de 2-amino-1,3-propanodiol en DMA (133 g, 28 % en peso/peso, 0,406 moles) a la mezcla de reacción, durante aproximadamente 45 minutos. La mezcla se mantuvo a aproximadamente 30 ºC durante 10 horas, hasta el fin de la reacción.

El material de reacción en bruto que contenía el derivado de fórmula (III) puede purificarse e hidrolizarse según el procedimiento del siguiente Ejemplo 3.

Perfil de HPLC de la mezcla después del tratamiento de la muestra con NaOH:

Iopamidol (IV): 97,4 %;

Impureza F: 0,3 %.

Ejemplo 3:

Preparación de iopamidol (IV) a partir del compuesto aislado (II), en presencia de hidróxido de calcio.

Se añadió una disolución de 2-amino-1,3-propanodiol en DMA (610 g, 28 % en peso/peso, 1,87 moles) a una disolución del compuesto (II) (600 g, 0,845 moles) en DMAC (1510 g) con agitación y durante aproximadamente 45 minutos.

Entonces se añadió lentamente hidróxido de calcio (70,0 g, 0,945 moles) a la mezcla de reacción, manteniendo la temperatura por debajo de 30 ºC. La mezcla se mantuvo adicionalmente a aproximadamente 30 ºC durante 10 horas, hasta el fin de la reacción.

La mezcla de reacción en bruto se destiló entonces a vacío (95 ºC, 10 mbar, 7,5 mmHg) para eliminar la mayoría del disolvente, hasta la obtención de un residuo viscoso. El residuo caliente se trató entonces con agua desionizada (1455 g) y el pH se ajustó a 1,7 mediante la adición de ácido clorhídrico (33 g, 34 % en peso/peso).

La disolución resultante se eluyó a través de 1500 ml de una resina de intercambio catiónico fuerte (Dowex C350™ de DOW) en la forma de Na^+, para eliminar los iones Ca^{2+}, junto con el exceso de 2-amino-1,3-propanodiol.

La disolución eluida se trató después con una disolución de hidróxido sódico (250 g, 30 %) y se mantuvo a aproximadamente 35 ºC durante 7 horas, con el fin de hidrolizar el éster acético. El pH se ajustó entonces a un valor de aproximadamente 7 mediante la adición de ácido clorhídrico y la disolución resultante se trató con sulfito de sodio (0,25 g), se purificó en una resina PS-DVB (1300 ml, Amberlite XAD100™ de Rohm and Haas) y entonces se desaló por nanofiltración.

La etapa de desalación final se realizó por una serie de placas de dos resinas que comprendían 425 ml de una resina de intercambio catiónico fuerte en la forma H^+ (Dowex C350™) y 500 ml de resina de intercambio aniónico débil (Relite MG1® de Mitsubishi).

La disolución resultante se concentró entonces a vacío, obteniéndose mediante esto un contenido de agua del 30 % en peso/peso, y el residuo se cristalizó en 2-butanol (1250 g). La cristalización se completó añadiendo una alícuota adecuada de 2-butanol y separando simultáneamente por destilación el azeótropo a presión atmosférica, hasta un contenido de agua en la suspensión próximo al 3 % en peso/peso. Después de enfriarse el sistema a aproximadamente 25 ºC, el producto se filtró y se secó a vacío a aproximadamente 50 ºC, para obtener iopamidol (591 g, 90,0 % de rendimiento, a partir del compuesto (II). El iopamidol así obtenido satisfizo las especificaciones de pureza tal como es requerido.

Ejemplo 4

Preparación del compuesto (II)

Se disolvieron dicloruro de ácido 5-amino-2,4,6-triyodoisoftálico (I) (506 g, 0,85 moles) y clorhidrato de dimetilacetamida (37 g) en DMA (690 g) a 25 ºC. A la disolución así obtenida se añadió entonces cloruro de ácido (S)-[2-(acetiloxi)]propiónico durante 4 horas, manteniendo la temperatura entre aproximadamente 10º y 15 ºC. La temperatura de la disolución se estableció entonces a aproximadamente 20 ºC y la agitación continuó durante 30 horas. El material en bruto se usó como tal, como se indica en los siguientes Ejemplos 5-9.

Perfil de HPLC:

Compuesto (II): 94 %;

Dicloruro de ácido 5-amino-2,4,6-triyodoisoftálico (I): <0,1 %.

Ejemplo 5

Preparación del compuesto de fórmula (III) a partir del material de reacción en bruto que contiene el compuesto de fórmula (II).

Se diluyeron 423 g del material de reacción en bruto en DMA según el Ejemplo 4 [0,25 moles teóricos del compuesto (II)] con DMA (199 g) y la mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente -5 ºC. Entonces se añadió lentamente hidróxido de calcio (42 g, 0,567 moles) a la mezcla de reacción, con agitación y manteniendo la temperatura por debajo de 5 ºC.

Posteriormente, se añadió una disolución de 2-amino-1,3-propanodiol en DMA (231 g, 24 % en peso/peso, 0,608 moles) durante 1 hora. La mezcla se calentó entonces hasta 70 ºC y se mantuvo en dichas condiciones durante 3 horas, hasta el fin de la reacción.

Perfil de HPLC de la mezcla, después del tratamiento de la muestra con NaOH:

Iopamidol (IV): 89,6 %;

Impureza F: 0,4 %.

Ejemplo 6

Preparación del compuesto de fórmula (III) a partir del material de reacción en bruto que contiene el compuesto de fórmula (II).

Se modificó el procedimiento del Ejemplo 5 operando a una temperatura más baja, como se describe en el presente documento más adelante.

Se diluyeron 423 g del material de reacción en bruto en DMA según el Ejemplo 4 [0,25 moles teóricos del compuesto (II)] con DMA (200 g) y la mezcla se enfrió a una temperatura de aproximadamente -5 ºC. Entonces se añadió lentamente hidróxido de calcio (46,3 g, 0,625 moles) a la mezcla de reacción, con agitación y a una temperatura inferior a 5 ºC. Posteriormente, se añadió una disolución de 2-amino-1,3-propanodiol en DMA (231 g, 24 % en peso/peso, 0,61 moles) durante 1 hora. La mezcla se calentó entonces hasta aproximadamente 30 ºC y se mantuvo en dichas condiciones durante 20 horas, hasta el fin de la reacción.

Perfil de HPLC de la mezcla, después del tratamiento de la muestra con NaOH:

Iopamidol (IV): 93,9 %;

Impureza F: 0,3 %.

Ejemplo 7

Preparación de iopamidol (IV)

Se diluyeron 1440 g del material de reacción en bruto en DMA según el Ejemplo 4 [(0,85 moles teóricos del compuesto (II)] con DMA (677 g) y la mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 15 ºC. Entonces se añadió hidróxido de calcio (157 g, 2,12 moles) a la mezcla de reacción en 5 porciones, con agitación y manteniendo la temperatura por debajo de 20 ºC. Después de eso, se añadió una disolución de 2-amino-1,3-propanodiol en DMA (785 g, 24 % en peso/peso, 2,06 moles) durante una hora. La mezcla se calentó entonces suavemente a 30 ºC y se mantuvo bajo tales condiciones durante 20 horas, hasta el fin de la reacción. El material de reacción en bruto se destiló entonces a vacío (95 ºC, 10 mbar, 7,5 mmHg) para eliminar la mayoría del disolvente, hasta la formación de un residuo viscoso. El residuo caliente se trató entonces con agua desionizada (1460 g) y el pH se ajustó a 2 mediante la adición de ácido clorhídrico (108 g, 34 % en peso/peso).

La disolución resultante se eluyó entonces en 2500 ml de una resina de intercambio catiónico fuerte (Dowex C350™ de Dow) en la forma de Na^+, para eliminar los iones Ca^{++} junto con el exceso de 2-amino-1,3-propanodiol.

La eluida se trató entonces con una disolución de hidróxido sódico (260 g, 30 %) y se mantuvo a 35 ºC durante 7 horas para hidrolizar el éster acético. El pH se ajustó a 7 mediante la adición de ácido clorhídrico y la disolución resultante se trató con sulfito de sodio (0,25 g), se purificó en una resina PS-DVB (1300 ml, Amberlite XAD1600™ de Rohm and Haas) y luego se desaló por nanofiltración. La etapa de desalación final se realizó por una serie de placas de dos resinas que comprendían 425 ml de una resina de intercambio catiónico fuerte en la forma H^+ (Dowex C350™) y 500 ml de una resina de intercambio aniónico débil (Relite MG1® de Mitsubishi). La disolución resultante se concentró entonces a vacío hasta la obtención de un contenido de agua de aproximadamente el 30 % en peso/peso, y el residuo se cristalizó entonces en 2-butanol (1250 g). La cristalización se completó añadiendo 2-butanol y separando simultáneamente por destilación el azeótropo a presión atmosférica hasta que el contenido de agua en la suspensión fue aproximadamente el 3 % en peso/peso. Después de enfriarse a 25 ºC, el producto se filtró y se secó a vacío a aproximadamente 50 ºC, para obtener iopamidol (576 g, 87,3 % de rendimiento a partir del compuesto II). El iopamidol así obtenido satisface las especificaciones de pureza tal como es requerido.

Ejemplo 3a:

Preparación de iopamidol (IV) a partir del compuesto aislado (II), en presencia de óxido de calcio o magnesio.

Se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 3 previo, con la excepción que el hidróxido de calcio se sustituyó por una misma cantidad molar de o bien óxido de calcio o bien óxido de magnesio. Los resultados se enumeran a continuación:

		Análisis de HPLC (% de área)	
Entrada	**Base**	**Iopamidol**	**Impureza F**
1.	CaO	98,6	0,14
2.	$Ca(OH)_2$	98,5	0,14
3.	MgO	37,7	0,25

Ejemplo 7a:

Preparación de iopamidol (IV) en presencia de óxido de calcio

Se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 7 previo, con la excepción que el hidróxido de calcio se sustituyó por una misma cantidad molar de óxido de calcio.

Se obtuvo iopamidol con 83,0 % de rendimiento a partir del compuesto II y satisface las especificaciones de pureza tal como es requerido.

Ejemplo 8

Ejemplo comparativo para la preparación del compuesto de fórmula (III) en presencia de carbonato sódico.

Se modificó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 5 previo usando carbonato sódico en lugar de hidróxido de calcio, como sigue.

Se diluyeron 423 g del material de reacción en bruto en DMA según el Ejemplo 4 (0,25 moles teóricos del compuesto II) con DMA (200 g) y la mezcla se enfrió a -5 ºC. Entonces se añadió lentamente carbonato sódico (119 g, 1,13 moles) a la mezcla de reacción, con agitación y manteniéndola a una temperatura más baja de 5 ºC. Después, se añadió una disolución de 2-amino-1,3-propanodiol en DMA (231 g, 24 % en peso/peso, 0,61 moles) durante 1 hora. La mezcla se calentó entonces a 70 ºC y se mantuvo en tales condiciones durante 3 horas hasta el fin de la reacción.

Perfil de HPLC:

Iopamidol (IV): 92,0 %

Impureza F: 0,2 %

Impurezas totales: 8 %.

Después de la filtración de las sales, operando según el Ejemplo 3, se obtuvo iopamidol (IV) (rendimiento = 78,0 %) por purificación e hidrólisis del compuesto de fórmula (III). El producto no satisface las especificaciones de pureza .

Ejemplo 9

Ejemplo comparativo para la preparación del compuesto de fórmula (III) en presencia de trietilamina.

Se modificó el procedimiento según el Ejemplo 5 usando trietilamina en lugar de hidróxido de calcio como sigue.

Se diluyeron 423 g del material de reacción en bruto en DMA según el Ejemplo 4 (0,25 moles teóricos del compuesto II) con DMA (199 g) y la mezcla se enfrió a una temperatura de aproximadamente -5 ºC. Entonces se añadió lentamente trietilamina (114 g, 1,13 moles) a la mezcla de reacción, con agitación y manteniendo la temperatura más baja de 5 ºC. Después de eso, se añadió una disolución de 2-amino-1,3-propanodiol en DMA (231 g, 24 % en peso/peso, 0,61 moles) durante 1 hora. La mezcla se calentó entonces a 70 ºC y se mantuvo en tales condiciones durante 3 horas hasta el fin de la reacción.

Operando de una manera análoga al Ejemplo 3, el iopamidol (IV) se obtuvo así por purificación e hidrólisis del compuesto de fórmula (III).

Perfil de HPLC:

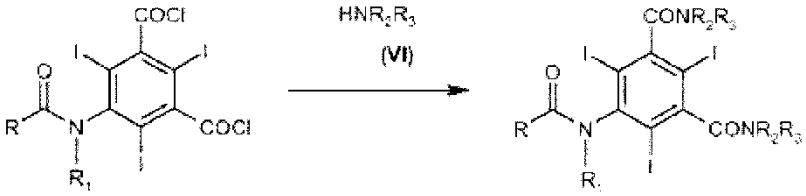
Iopamidol (IV): 89,1 %;

Impureza F: no detectada;

Impurezas totales: 10,9 %.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (VII) que comprende la reacción de condensación entre un compuesto de fórmula (V) y el aminoalcohol de fórmula (VI), siendo dicha reacción llevada a cabo en presencia de dimetilacetamida (DMA), y en presencia de un óxido o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo



en la que:

R es un grupo alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono;

R_1 es un átomo de hidrógeno o tiene uno de los significados de R;

R_2 es un grupo alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, sustituido con al menos un grupo hidroxi;

R_3 es un átomo de hidrógeno o tiene uno de los significados de R_2.

2. El proceso según la reivindicación 1 en el que, dentro del significado de R, dicho grupo alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono está sustituido con uno o más grupos hidroxilo y dichos grupos hidroxilo están opcionalmente en una forma protegida.

3. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 en el que, dentro del significado de R, dicho grupo alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono está interrumpido por uno o más heteroátomos seleccionados de -O- y -NH-.

4. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo está seleccionado de hidróxido de sodio o de calcio.

5. El proceso según la reivindicación 4, en el que el hidróxido es hidróxido de calcio.

6. El proceso según la reivindicación 1, en el que el óxido de metal alcalino o alcalinotérreo está seleccionado de óxido de magnesio o de calcio.

7. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que:

R es $-CH(OCOCH_3)CH_3$;

R1 es H;

R2 es $-CH(CH_2OH)_2$, y

R3 es H.

8. El proceso según la reivindicación 7 en el que

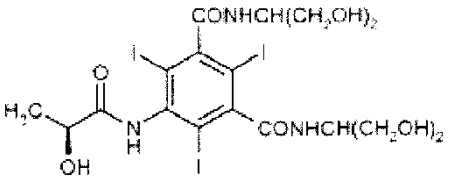
R es$-CH(OCOCH_3)CH_3$;

R_1 es H;

R_2 es $-CH(CH_2OH)_2$; y

R_3 es H

y que comprende además la etapa de someter el compuesto (VII) a una hidrólisis básica, para obtener iopamidol (IV):



(IV)