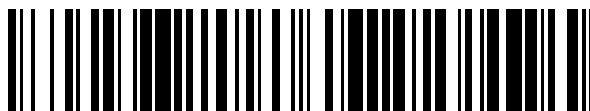


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 645**

51 Int. Cl.:

C07C 231/02 (2006.01)

C07C 237/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.12.2014** **PCT/EP2014/076885**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2015** **WO15082719**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2014** **E 14809013 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017** **EP 3077366**

54 Título: **Procedimiento alternativo de acetilación en la síntesis de agentes de contraste para rayos X no iónicos**

30 Prioridad:

06.12.2013 US 201361912794 P

25.03.2014 US 201461969932 P

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

23.10.2017

73 Titular/es:

GE HEALTHCARE AS (100.0%)

Nycoveien 1-2 4220 Nydalen

0401 Oslo, NO

72 Inventor/es:

SAANUM, INGER DAGNY;

HAALAND, TORFINN y

KALLEBERG, RITA

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 638 645 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

Procedimiento alternativo de acetilación en la síntesis de agentes de contraste para rayos X no iónicos

Campo técnico

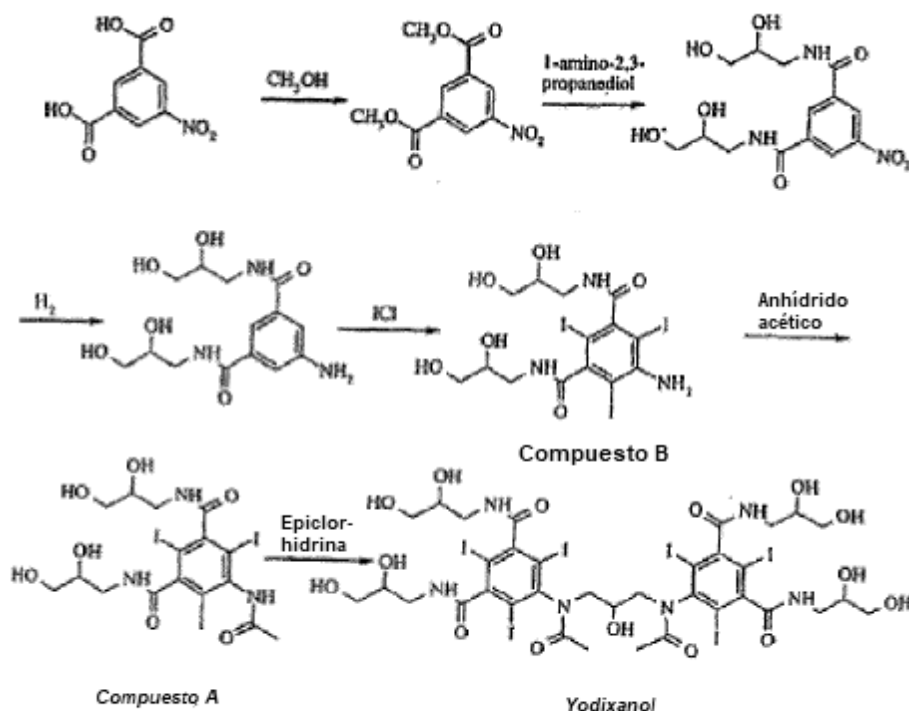
- La presente invención se refiere generalmente a la síntesis a gran escala de agentes de contraste de rayos X no iónicos. También se refiere a un procedimiento alternativo de acetilación para la síntesis de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxi-
 5 bis(2,3-dihidroxi-
 propil)-2,4,6-triyodoisofaltamida ("compuesto A"), un intermedio en la preparación industrial de agentes de contraste para rayos X no iónicos. El procedimiento puede realizarse a escala industrial para producir el compuesto A con aumento de pureza y mejores rendimientos en comparación con los procedimientos creados.

Antecedentes de la invención

- Los agentes de contraste para rayos X no iónicos constituyen una clase muy importante de compuestos farmacéuticos producidos en grandes cantidades. 5-[N-(2,3-dihidroxi-
 10 propil)-acetamido]-N,N'-bis(2,3-dihidroxi-
 propil)-2,4,6-triyodoisofaltamida ("iohexol"), 5-[N-(2-hidroxi-3-metoxipropil)-acetamido]-N,N'-bis(2,3-dihidroxi-
 propil)-2,4,6-triyodoisofaltamida ("iopentol") y 1,3-bis(acetamido)-N,N'-bis[3,5-bis(2,3-dihidroxi-
 15 propil)-aminocarbonil]-2,4,6-triyodofenil]-2-hidroxi-
 propano ("yodixanol") son ejemplos importantes de tales compuestos. Generalmente contienen uno o dos anillos de benceno triyodados.

- Por ejemplo, el yodixanol, comercializado con el nombre comercial Visipaque®, es uno de los agentes más utilizados en los procedimientos de diagnóstico por rayos X. GE Healthcare en Lindesnes, Noruega, lo produce en grandes cantidades. La producción industrial de yodixanol implica una síntesis química en múltiples pasos como se muestra en el Esquema 1 a continuación. Véase también la patente de EE.UU. n° 6.974.882. Para reducir el coste del
 20 producto final, es crítico optimizar cada etapa de síntesis. Incluso una pequeña mejora en el diseño de la reacción puede conducir a ahorros significativos en una producción a gran escala.

La patente europea EP2277851 describe un procedimiento similar llevado a cabo a altas temperaturas después de añadir el catalizador ácido.



Esquema 1

- 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxi-
 25 propil)-2,4,6-triyodoisofaltamida ("compuesto A") es un intermedio clave tanto en la síntesis a escala industrial de dichos agentes de contraste no iónicos para rayos X. El compuesto A se prepara mediante la acetilación de 5-amino-N,N'-bis(2,3-dihidroxi-
 propil)-2,4,6-triyodoisofaltamida (compuesto B). La acetilación se consigue usando una mezcla de anhidrido acético y ácido acético como reactivo acetilante. Sin embargo, tras la acetilación, no sólo se forma el compuesto A, sino que también se forman varios subproductos.
- Por lo tanto hay necesidad en la técnica de un proceso de acetilación que pueda producir el compuesto A con una cantidad inferior de subproductos; aumentando así la pureza y el rendimiento del compuesto A. Este procedimiento

de acetilación no sólo debe ser capaz de realizarse a escala de laboratorio sino también a escala industrial. La presente invención, como se describe más adelante, responde a dicha necesidad.

Compendio de la invención

- Según la presente invención, se ha descubierto ahora que reduciendo significativamente la temperatura de reacción durante la reacción de acetilación del compuesto B, puede conseguirse una reducción en la cantidad de subproductos producidos; por lo tanto, se pueden producir mayores rendimientos y una mayor pureza del compuesto A. También se ha descubierto ahora cómo conseguir dicha temperatura de reacción más baja durante la etapa de acetilación del compuesto B a escala industrial. Específicamente, se ha descubierto ahora que al añadir con cuidado una cantidad catalítica de un catalizador ácido tal como se describe en la presente memoria (p. ej. ácido para-toluensulfónico (APTS)) en la mezcla de reacción de acetilación del compuesto B durante un período de varias horas, pueden conseguirse temperaturas de acetilación menores. A su vez, se reduce la cantidad de subproductos formados en la acetilación, lo que a su vez da como resultado un aumento de la pureza del compuesto A y, por consiguiente, un aumento del rendimiento del compuesto A en las etapas de purificación posteriores. La presente invención proporciona un procedimiento de acetilación alternativo para producir el compuesto A que puede realizarse tanto a escala de laboratorio como a escala industrial. En una realización preferida de la invención, el procedimiento se lleva a cabo como un proceso discontinuo. La presente invención proporciona un proceso alternativo de acetilación para producir el compuesto A que puede realizarse como proceso discontinuo o proceso continuo. En una realización preferida de la invención, el proceso se lleva a cabo como proceso discontinuo.

La presente invención proporciona un procedimiento que comprende las etapas siguientes:

- 20 (i) reacción de 5-amino-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodoisofalamida ("compuesto B") con una mezcla de anhídrido acético/ácido acético para formar una suspensión;
- (ii) calentamiento de dicha suspensión a 60°C; y
- (iii) adición de un catalizador ácido (preferiblemente ácido para-toluensulfónico (APTS)) a dicha suspensión a un ritmo tal que la temperatura de reacción se mantenga a un intervalo de temperatura de 65-85°C.
- 25 La presente invención también proporciona un proceso a escala industrial que comprende las etapas siguientes:
 - (i) reacción de 5-amino-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodoisofalamida ("compuesto B") con una mezcla de anhídrido acético/ácido acético para formar una suspensión;
 - (ii) calentamiento de dicha suspensión a aproximadamente 60°C;
 - (iii) adición de un catalizador ácido (preferiblemente, ácido para-toluensulfónico (APTS)) a dicha suspensión a un ritmo tal que la temperatura de reacción se mantenga a un intervalo de temperatura de aproximadamente 65-85°C para formar el compuesto A sobreacetilado; y
 - (iv) desacetilar dicho compuesto A sobreacetilado para formar el compuesto A.
- 30

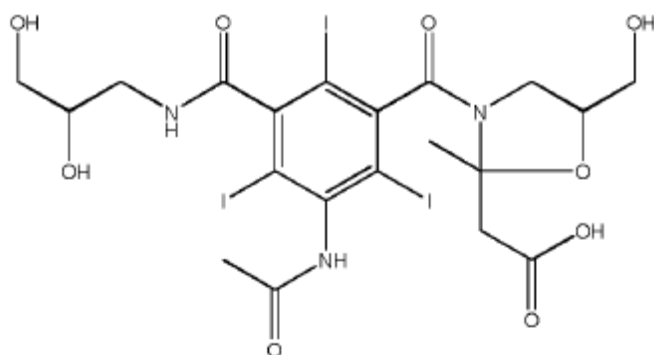
La presente invención también proporciona un proceso a escala industrial que comprende las etapas siguientes:

- 35 (i) reacción de 5-amino-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodoisofalamida ("compuesto B") con una mezcla de anhídrido acético/ácido acético para formar una suspensión;
- (ii) calentamiento de dicha suspensión a aproximadamente 60°C; y
- (iii) adición de un catalizador ácido (preferiblemente ácido para-toluensulfónico (APTS)) a dicha suspensión a un ritmo tal que la temperatura de reacción se mantenga a un intervalo de temperatura de aproximadamente 65-85°C para formar el compuesto A sobreacetilado;
- 40 (iv) desacetilación del compuesto A sobreacetilado para formar el compuesto A; y
- (v) aislamiento del compuesto A.

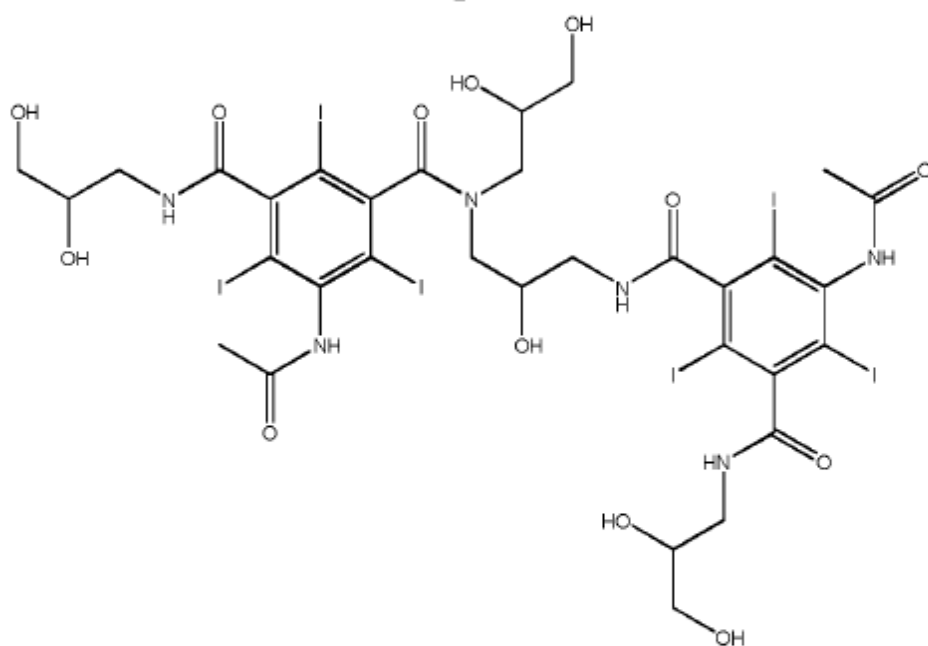
Descripción detallada de la invención

- En el procedimiento creado a escala industrial, el compuesto B se añade a una mezcla de anhídrido acético y ácido acético. La suspensión resultante se calienta entonces a aproximadamente 60°C. Cuando se alcanza la temperatura, se añade un catalizador ácido (p. ej., ácido para-toluensulfónico (APTS)) en una porción y en cantidades catalíticas. A pesar de la máxima refrigeración en la camisa del reactor, la temperatura de la mezcla de reacción aumenta rápidamente hasta 120-125°C debido a la reacción de acetilación exotérmica. La parte principal de la reacción de acetilación, por tanto, tendrá lugar a 120-125°C. Debido a la alta temperatura de reacción, se forman cantidades considerables de los siguientes subproductos I, II y III además del compuesto A:

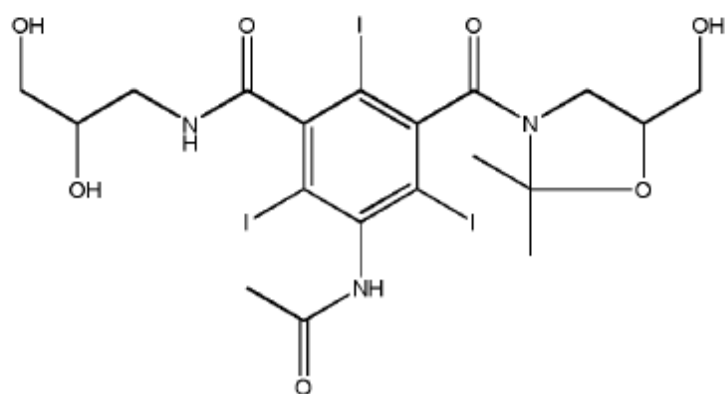
50



I



II



III

Según la presente invención, se proporciona un procedimiento de acetilación alternativo. Según la presente invención, el compuesto B se añade a una mezcla de anhídrido acético y ácido acético. La suspensión resultante se calienta entonces a aproximadamente 60°C. A esta temperatura, se añade una cantidad catalítica de un catalizador ácido. Ejemplos de un catalizador ácido adecuado incluyen, por ejemplo, un ácido sulfónico tal como ácido metansulfónico, ácido para-toluensulfónico (APTS) y ácido sulfúrico. De éstos, se prefiere el ácido para-toluensulfónico (APTS). Según la invención, el catalizador ácido puede añadirse en forma sólida o de solución. Ejemplos de disolventes adecuados para formar dicha solución incluyen ácido acético, anhídrido acético o una mezcla de ácido acético y anhídrido acético. La adición se realiza cuidadosamente mientras se controla la temperatura. En una realización, el APTS se añade en forma sólida en varias porciones. En una realización, el APTS se añade en forma de solución donde el APTS se disuelve en un pequeño volumen de ácido acético. En una realización, el APTS se añade en forma de solución donde el APTS se disuelve en un pequeño volumen de anhídrido acético. En una realización, el APTS se añade en forma de solución en la que APTS se disuelve en un pequeño volumen de una mezcla de ácido acético y anhídrido acético. El ritmo/velocidad de adición del catalizador ácido, preferiblemente APTS, es tal que la temperatura de reacción máxima se mantiene a aproximadamente 65-85°C. En general, el tiempo de adición será durante varias horas con el fin de controlar la reacción exotérmica.

En una realización preferida, el ritmo/velocidad de la adición del catalizador ácido, preferiblemente APTS, es tal que la temperatura máxima de reacción se mantiene a aproximadamente 70-80°C.

Según la presente invención, la adición del catalizador ácido, preferiblemente APTS, produce una mezcla de reacción que comprende un compuesto A sobreacetilado con cantidades menores de subproductos en comparación con el procedimiento de acetilación creado. La mezcla de reacción que comprende el compuesto A sobreacetilado puede desacetilarse a continuación usando un agente desacetilante. No hay ninguna restricción concreta sobre la naturaleza del agente de desacetilación usado, y cualquier agente de desacetilación normalmente utilizado en reacciones convencionales puede ser igualmente empleado en la presente memoria. Ejemplos de agentes desacetilantes adecuados incluyen bases inorgánicas acuosas que incluyen carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de litio; e hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio. De éstos, se prefieren los hidróxidos de metal alcalino, particularmente hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, y más preferiblemente hidróxido de sodio. Por ejemplo, la mezcla de reacción que comprende el compuesto A sobreacetilado se puede desacetilar mediante la adición de una base, tal como hidróxido sódico, para formar el compuesto A que a su vez puede purificarse a continuación (por ejemplo, por cristalización) y aislarse por técnicas conocidas.

La invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos que no deben interpretarse como restrictivos de la invención en su alcance a los procedimientos específicos descritos en ellos.

Ejemplos

Ejemplos 1 y 2 (acetilación establecida)

Acetilación: Para ambos ejemplos 1 y 2, se añadió el compuesto B (200 g) a una mezcla de anhídrido acético (191,8 ml) y ácido acético (103,3 ml). La suspensión se calentó hasta aproximadamente 60°C, antes de añadir APTS en polvo (1,0 g) en una porción. Debido a la reacción exotérmica, la temperatura aumentó rápidamente hasta aproximadamente 120-125°C.

En el ejemplo 1, la temperatura se mantuvo a aproximadamente 120°C durante aproximadamente 2 horas para formar el compuesto A sobreacetilado, antes de pasar a la siguiente etapa del proceso de desacetilación para formar el compuesto A.

En el ejemplo 2, la solución se enfrió en una camisa del reactor hasta 70°C inmediatamente después de alcanzar la temperatura máxima de aproximadamente 120-125°C. El ritmo de enfriamiento fue de aproximadamente 1°C/minuto, y la solución se mantuvo a 70°C durante la noche para formar el compuesto A sobreacetilado antes de pasar a la siguiente etapa del proceso de desacetilación para formar el compuesto A.

Desacetilación: Después de la acetilación, la solución de reacción que contiene el compuesto A sobreacetilado se concentró a presión reducida, antes de añadir metanol y agua antes de la etapa de desacetilación. Después se añadió hidróxido sódico a una mezcla de reacción metanol - agua para llevar a cabo la desacetilación. La mezcla de reacción resultante se diluyó además con agua antes de la cristalización.

Cristalización: Para conseguir la cristalización, se añadió en primer lugar ácido clorhídrico hasta que la mezcla de reacción quedó ligeramente turbia, y luego la mezcla de reacción se sembró con compuesto A. La suspensión resultante se agitó durante 45 minutos antes de añadir más ácido clorhídrico hasta pH 7. La suspensión se enfrió entonces a 15°C durante la noche. Al día siguiente la suspensión se filtró y la torta de filtración se lavó con metanol y después se secó en un horno de vacío.

La mezcla de reacción se analizó por HPLC antes de la etapa de cristalización y la cantidad total de subproductos formados durante la síntesis de acetilación fue 1,38% en el ejemplo 1 y 1,34% en el ejemplo 2. Formándose la mayoría de los subproductos durante la etapa de acetilación.

Ambos experimentos dieron como resultado una concentración total de compuesto A y subproductos en la solución madre separados en la etapa de filtración después de la cristalización de 1,1 g/100 ml.

Ejemplos comparativos 3 y 4 (Acetilación alternativa)

Acetilación: Para cada uno de los ejemplos 3 y 4, se añadió el compuesto B (200 g) a una mezcla de anhídrido acético (150,4 ml) y ácido acético (141,6 ml) para formar una suspensión. Se disolvió por separado APTS (1,6 g) en una pequeña cantidad de anhídrido acético (3,0 ml). La suspensión se calentó a aproximadamente 60°C, antes de
5 añadir la solución de APTS durante un periodo de aproximadamente 2 horas para formar el compuesto A sobreacetilado, antes de pasar a la siguiente etapa del proceso de desacetilación para formar el compuesto A.

En el Ejemplo 3, la temperatura se mantuvo a 80-85°C mientras se añadía solución de APTS, y se mantuvo a 80°C durante la noche.

10 En el Ejemplo 4, la temperatura se mantuvo a 65-70°C mientras se añadía APTS y se mantuvo a 65°C durante la noche.

Desacetilación: Después de la acetilación, la mezcla de reacción que contiene el compuesto A sobreacetilado se concentró a presión reducida, antes de añadir metanol y agua previo a la etapa de desacetilación. Después se añadió hidróxido sódico a una mezcla de reacción metanol-agua para llevar a cabo la desacetilación. La mezcla de reacción resultante se diluyó además con agua antes de la cristalización.

15 Cristalización: Para conseguir la cristalización, se añadió en primer lugar ácido clorhídrico hasta que la mezcla de reacción quedó ligeramente turbia, y luego la mezcla de reacción se sembró con compuesto A. La suspensión resultante se agitó durante 45 minutos antes de añadir ácido clorhídrico adicional hasta aproximadamente pH 7. La suspensión se enfrió entonces a 15°C durante la noche. Al día siguiente la suspensión se filtró y la torta de filtración se lavó con metanol y después se secó en un horno de vacío.

20 La mezcla de reacción se analizó por HPLC antes de la etapa de cristalización y la cantidad total de subproductos formados durante la síntesis de acetilación fue 0,11% en el ejemplo 3 y 0,10% en el ejemplo 4.

Ambos experimentos dieron como resultado una concentración total de compuesto A y subproductos en la solución madre separados en la etapa de filtración de 0,6 g/100 ml. La acetilación alternativa dio un aumento de pureza total de A de aproximadamente 0,2% puntos después de la cristalización, comparada con el procedimiento creado,
25 analizada por HPLC.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la síntesis de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodoisoflamida (compuesto A) que comprende las etapas siguientes:
 - 5 (i) reacción de 5-amino-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodoisoflamida ("compuesto B") con una mezcla de anhídrido acético/ácido acético para formar una suspensión;
 - (ii) calentar dicha suspensión hasta aproximadamente 60°C; y
 - (iii) añadir un catalizador ácido a dicha suspensión a un ritmo tal que la temperatura de reacción se mantenga a un intervalo de temperatura de aproximadamente 65-85°C.
- 10 2. El procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además la etapa de:
 - (iv) añadir un agente desacetilante a la mezcla de reacción de la etapa (iii).
3. El procedimiento según la reivindicación 2, que comprende además la etapa de:
- 15 (v) purificar la mezcla de reacción de la etapa (iv).
4. El procedimiento según la reivindicación 3, en donde dicha etapa de purificación es una etapa de cristalización.
5. El procedimiento según la reivindicación 4, en donde dicha etapa de cristalización se consigue sembrando con el
- 20 compuesto A.
6. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde dicho catalizador ácido es un ácido sulfónico.
- 25 7. El procedimiento según la reivindicación 6, en donde dicho catalizador ácido es ácido para-toluensulfónico (APTS).
8. El procedimiento según la reivindicación 7, en donde dicho APTS se añade en una cantidad catalítica en forma sólida.
- 30 9. El procedimiento según la reivindicación 7, en donde dicho APTS se añade en una cantidad catalítica en forma de solución de APTS disuelto en un pequeño volumen de anhídrido acético.