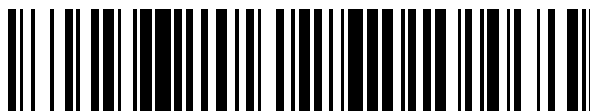


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 279**

51 Int. Cl.:

C07C 231/02 (2006.01)

C07F 5/02 (2006.01)

C07F 5/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.11.2014 PCT/EP2014/073692**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2015 WO15067601**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2014 E 14796024 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018 EP 3066071**

54 Título: **Proceso para la preparación de lopamidol**

30 Prioridad:

05.11.2013 EP 13191551

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

28.06.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BATTISTINI, ELISA;
BUONSANTI, FEDERICA;
IMPERIO, DANIELA;
LATTUADA, LUCIANO y
NAPOLITANO, ROBERTA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 674 279 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 lopamidol

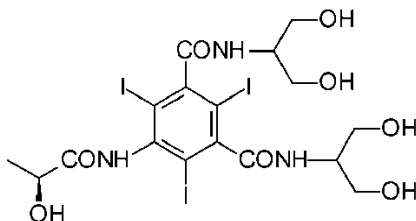
La presente invención se refiere al campo de la química orgánica, en particular a la síntesis de agentes de contraste yodados, más en particular al uso de oxiácidos de boro y derivados de los mismos como grupos protectores. La presente invención también proporciona compuestos útiles como productos intermedios en las síntesis anteriores.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los agentes de contraste, o medios de contraste, son sustancias que pueden alterar la forma en la que una región se analiza en la obtención de imágenes médicas. En particular, son capaces de cambiar el contraste de un órgano, una lesión, o cualquier otra estructura circundante, para hacer visibles detalles tales que de otro modo serían difíciles de detectar o apreciar.

Los agentes de contraste se usan principalmente en los campos de diagnóstico radiológico o en los 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 el análisis de rayos X, la presencia de uno o más átomos con alto número atómico (por ejemplo, yodo o bario).

El lopamidol (N,N'-bis[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-5-[(2S)(2-hidroxi-1-oxopropil)amino]-2,4,6-triyodo-1,3-benzendicarboxamida) (II), cuya fórmula estructural se indica a continuación, es uno de los numerosos agentes de diagnóstico triyodados, comercialmente disponibles y usados ampliamente para este fin:



lopamidol

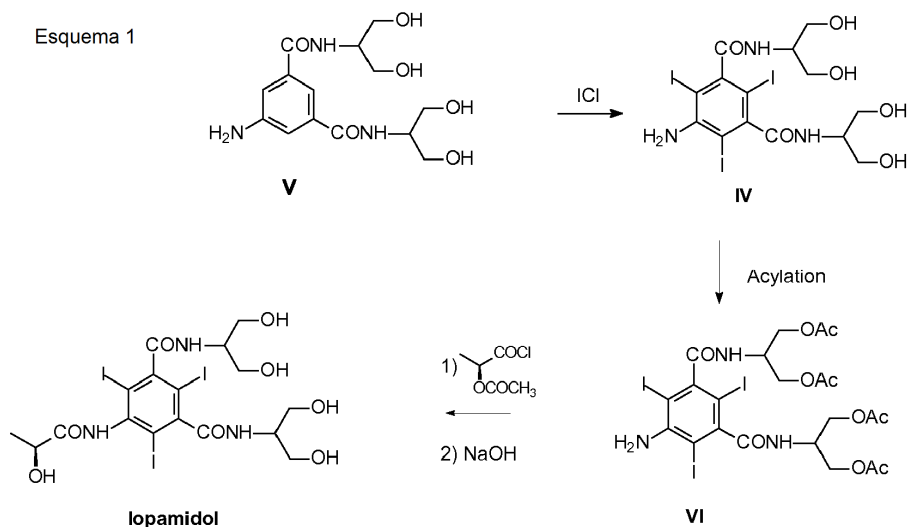
(II)

El uso generalizado de este compuesto en los diagnósticos hace necesario que los fabricantes dispongan de síntesis fáciles y convenientes a escala industrial.

El lopamidol y su síntesis se desvelaron por primera vez en el documento GB1472050.

Desde entonces ya se han descrito varios enfoques sintéticos: se caracterizan principalmente por la conversión de aminoderivados aromáticos en las carboxamidas correspondientes, mediante reacción con un derivado de α -hidroxiácido adecuado, véanse, por ejemplo: los documentos WO 02/44132, WO02/44125, WO 96/37459, WO 96/37460, US 5.362.905, WO 97/47590, WO 98/24757, WO 98/28259 y WO 99/58494.

La 5-amino-N,N'-bis[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-1,3-benzenodicarboxamida (V) es un producto intermedio clave en la síntesis de lopamidol. Como se muestra en el Esquema 1 a continuación donde se ha resumido la síntesis del estado de la técnica, su yodación da el producto intermedio 5-amino-N,N'-bis[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-2,4,6-triyodo-1,3-benzenodicarboxamida (IV) que puede hacerse reaccionar adicionalmente con agentes acilantes adecuados, tales como anhídrido acético con el fin de proteger los grupos hidroxilo (como se describe, es decir, en los documentos WO 02/44132 o en WO00/050385) y prevenir su reacción con cloruro de N-(S)-2-(acetiloxi)propanoílo (cloruro de 2-acetiloxipropanoílo) en la reacción posterior. Acetilando los grupos carboxamido-hidroxi más reactivos, se evita el uso de un exceso de cloruro de 2-acetiloxipropanoílo. Sin embargo, el grupo protector, después de la desprotección final con NaOH, se pierde y no puede recircularse.



Además, con el fin de proteger los grupos hidroxilo, se requiere un exceso de anhídrido acético y su presencia en la mezcla es incompatible en la siguiente etapa de reacción. Posteriormente, se requieren etapas de precipitación y cristalización adicionales.

- 5 El inconveniente principal de este enfoque está relacionado con el aislamiento del producto intermedio (VI), para obtener el sólido en una forma cristalina adecuada. Este procedimiento puede conducir a una pérdida del 10 % en el rendimiento.

Existe la necesidad de una síntesis económica de lopamidol, en particular una síntesis que permita la recuperación y recirculación del reactante usado como grupo protector de hidroxilo.

- 10 También existe la necesidad de proporcionar una síntesis, que, al menos en las últimas etapas, permita una serie de reacciones de una etapa con el fin de evitar el aislamiento de compuestos intermedios y aumentar el rendimiento global.

Además, la recuperación de reactantes, junto con una disminución de la producción y deposición de residuos, representan tareas altamente deseables en vista de un balance positivo de la reacción final.

- 15 Son conocidos los derivados de boro como agentes protectores en la síntesis química.

El documento GB2331098 y HR Bjørsvik, H Priebe, J Cervenka, AW Aabye, T Gulbrandsen y AC Bryde (A Selective Process for N-Alkylation in Competition with O-Alkylation: Boric Acid, Borax, and Metaborate as a Cheap and Effective Protecting Group Applicable for Industrial-Scale Synthetic Processes; Organic Process Research and Development 2001, 5, 472-478) desvelan un proceso para la N-alkilación de compuestos que contienen estructuras de 1,2- y/o 1,3-diol. Se desvelan agentes de contraste yodados como realización particular. Con el fin de evitar la competición de la O-alkilación, este documento enseña el uso de oxiácido de boro como agentes protectores de diol. También pueden usarse sales y ésteres. La reacción que implica la protección de diol por el oxiácido de boro se lleva a cabo en agua. Después de realizarse la reacción de N-alkilación, se lleva a cabo la desprotección de diol.

Otro uso diferente de oxiácidos bóricos a propósito de los medios de contraste yodados se desvela en Journal of Hazardous Materials 205-206 (2012) 10-16 (I Rustighia, I Donatia, M Ferluga, C Campa, AE Pasqua, M Rossi, S Paoletti; Borate complexes of X-ray iodinated contrast agents: Characterization and sorption studies for their removal from aqueous media). Los autores muestran un uso eficaz de los oxiácidos bóricos como un medio para eliminar medios de contraste yodados de agua residual.

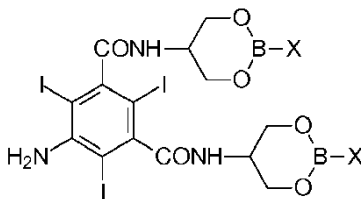
Este aducto tiene una buena estabilidad a pH alcalino y se adsorbe sobre la resina iónica Dowex 1X4, de la que se desorbe por medio de varios agentes desorbentes, principalmente sales.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Ahora se han encontrado grupos protectores que contienen boro que son versátiles y eficientemente reciclables. Las nuevas funciones protectoras que contienen boro permiten una síntesis de una etapa, sin aislamiento de productos intermedios, permitiendo la recuperación y recirculaciones de las funciones protectoras y un aumento significativo en el rendimiento global del proceso.

Además, estos grupos protectores pueden recuperarse y recircularse en el proceso y esto representa una ventaja significativa en términos de rentabilidad del proceso entero y conciencia ambiental.

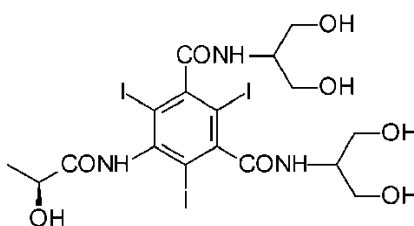
Es un objeto de la presente invención un compuesto intermedio de fórmula (I)



(I)

5 en la que X es OR₂ o R₃, y en la que R₂ y R₃ son un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆, opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, *t*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *t*-butilo y fenilo.

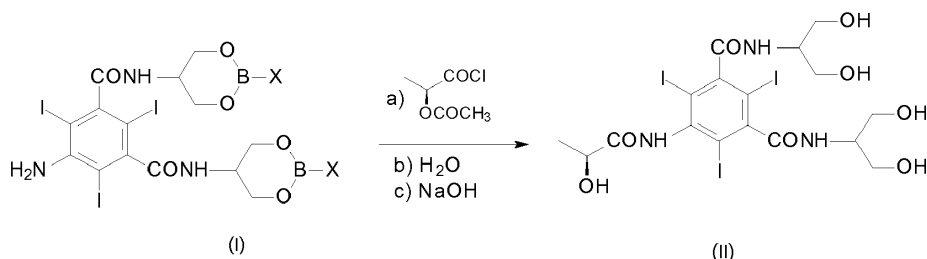
Es otro objeto de la presente invención un proceso para la preparación de lopamidol de fórmula (II)



lopamidol

(II)

que comprende la siguiente reacción resumida en el Esquema 2:



Esquema 2

10 en la que los diferentes grupos son como se definen anteriormente y que comprende las siguientes etapas:

a) hacer reaccionar el Compuesto (I) con el agente acilante cloruro de (S)-2-(acetiloxi)propanoilo en un medio de reacción proporcionando el derivado de N-(S)-2-(acetiloxi)propanoilo del Compuesto (I);

15 b) hidrolizar el producto intermedio de la etapa a) con una disolución acuosa a un pH comprendido de 0 a 7, preferentemente de 6 a 7, añadir agua o una disolución alcalina diluida tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, liberar los hidroxilos de los grupos protectores que contienen boro, obtener el derivado de acetiloxi del Compuesto (II) y opcionalmente recuperar el derivado de boro;

c) hidrólisis alcalina del derivado de acetiloxi del Compuesto (II) restaurando el grupo (S)-2-(hidroxi)propanoilo para obtener lopamidol (II).

20 En una primera realización preferida, en el compuesto de fórmula (I), X es OR₂, en la que R₂ es como se define anteriormente y está seleccionado preferentemente del grupo que consiste en: etilo, n-propilo y n-butilo.

En una segunda realización preferida, en el compuesto de fórmula (I), X es R₃, en la que R₃ es como se define anteriormente y está seleccionado preferentemente del grupo que consiste en: butilo, isobutilo, isopentilo, n-pentilo,

n-hexilo, ciclopentilo, ciclohexilo o fenilo, opcionalmente sustituidos con metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *t*-butilo o fenilo.

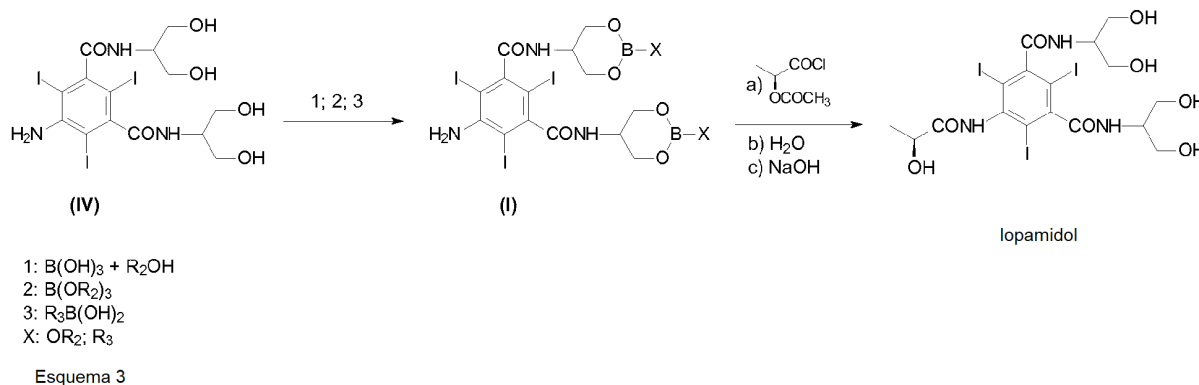
En la etapa a) del proceso anterior, dicho medio de reacción es un disolvente orgánico, seleccionado del grupo que consiste en *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dietilacetamida, *N,N*-dimetilpropionamida, *N*-metilpirrolidona, *N*-etilpirrolidona, tetrametilurea, *N,N'*-dimetiletilenurea (DMEU), *N,N*-dimetilpropilenurea (DMPU), opcionalmente en mezcla con un disolvente orgánico inmiscible con agua, en el presente documento definido co-disolvente.

En la etapa b) después de la hidrólisis de los grupos protectores de boro, la recuperación del derivado de boro puede llevarse a cabo por cromatografía o por extracción con disolvente. En caso de usar cromatografía, puede usarse una resina adecuada específica para la eliminación de boro. Por ejemplo, una resina adecuada contiene grupos diólicos y está diseñada para la complejación con ácido bórico o borónico y posterior secuestro. Una resina preferida es aquella que contiene grupos funcionales *N*-metil(polihidroxihexil)amina, también llamada metilglucamina.

Un ejemplo comercialmente disponible de una resina tal es Amberlite® IRA743. Sin embargo, pueden seleccionarse otras resinas entre las comercialmente disponibles, por ejemplo, o columnas equivalentes o análogas, tales como Duolite ES-371, Diaion CRB 02, Dowex BSR 1, Purolite S 108 y Purolite S110. Se proporcionan más detalles en la descripción detallada a continuación. Se hace hidrólisis de grupos protectores que contienen boro por adición de agua.

Sin embargo, la recuperación de los derivados de boro se lleva a cabo preferentemente por extracción con disolvente, en particular cuando, según el Esquema 3 y el reactante 3, R3 es butilo, fenilo o un fenilo sustituido con metilo (grupo tolijo), butilo o cuando se usa una boroxina de fórmula III y R3 tiene el mismo significado que para el reactante 3.

En general, el proceso para la preparación de lopamidol según la presente invención se presenta en el siguiente Esquema 3:

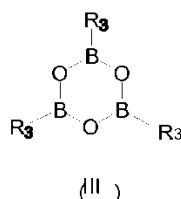


En el Esquema 3, que describe la síntesis de lopamidol (II) a partir de 5-amino-*N,N'*-bis[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-2,4,6-triyodo-1,3-bencenodioxamida (IV), X es como se ha definido anteriormente y en la primera etapa de reacción, los números 1; 2; 3, representan reactantes en realizaciones alternativas individuales. No mostrado en el esquema, pero también parte de la presente invención, es el reactante alternativo boroxina de fórmula III.

Según la presente invención, los términos "derivado de boro", "derivados de boro" o "grupo protector que contiene boro" significan los compuestos de boro que se usan según el Esquema 3 anterior, dando el compuesto de partida (IV) el Compuesto (I); además de los compuestos producidos en la hidrólisis del producto intermedio (I) y posterior liberación de los hidroxilos de los grupos protectores que contienen boro. Estos derivados de boro pueden ser opcionalmente recuperados en la etapa c) anterior y recirculados en el proceso. Los términos "derivado de boro" o "derivados de boro" generalmente comprenden oxiácidos de boro (tales como ácido bórico y ácidos borónicos), ésteres de los mismos y boroxina.

Según una primera realización preferida de la presente invención, y con referencia al Esquema 3, el compuesto intermedio (I), en la que X es OR_2 , se obtiene haciendo reaccionar el Compuesto (IV) con uno de un ácido bórico en un alcohol R_2OH o un éster de borato $B(OR_2)_3$, en la que R_2 es como se define anteriormente.

Según una segunda realización preferida de la presente invención, y también con referencia al Esquema 3, el compuesto intermedio (I), en la que X es R_3 , se obtiene haciendo reaccionar el Compuesto (IV) con un ácido borónico $R_3-B(OH)_2$, en la que R_3 es como se define anteriormente. Alternativamente, esta segunda realización preferida, no mostrada en el Esquema 3, pero parte de la presente invención, se logra haciendo reaccionar el Compuesto (IV) con una boroxina de fórmula (III):



en la que R₃ es como se define anteriormente.

En una realización de la presente invención, dicho proceso para la preparación de lopamidol (II) comprende:

- 5 x) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con un éster de ácido bórico B(OR₂)₃, en la que R₂ es como se define anteriormente (véase el Esquema 3 anterior, reactante 2) para proporcionar el producto intermedio de fórmula (I) anteriormente desvelado;
- a) tratar dicho compuesto intermedio (I) con cloruro de (S)-2-(acetiloxi)propanoilo para obtener el derivado de N-(S)-2-(acetiloxi)propanoilo del Compuesto (I)
- b) liberar el ácido bórico; y
- 10 c) restaurar el grupo (S)-2-(hidroxi)propanoilo para obtener lopamidol (II) por hidrólisis alcalina.

En dicho proceso, el éster de ácido bórico puede ser restaurado para uso posterior. A este respecto, el ácido bórico, obtenido en la etapa final, se recupera, se hace reaccionar con un alcohol R₂-OH, en la que R₂ es como se define anteriormente, y se recircula a un nuevo proceso.

- 15 En una realización de la etapa de recuperación, dicho ácido bórico se trata con una resina adecuada, tal como una resina específica para ácido bórico, por ejemplo la comercialmente disponible Amberlite™ IRA743, pretendiéndose que el experto en la materia pueda seleccionar la forma adecuada para recuperar el ácido bórico recurriendo al conocimiento común general en esta materia.

En otra realización de la presente invención, dicho proceso para la preparación de lopamidol (II) comprende:

- 20 x') hacer reaccionar el Compuesto (IV) con ácido bórico con un alcohol R₂OH, en la que R₂ es como se define anteriormente (véase el Esquema 3 anterior, reactante 1) para proporcionar el producto intermedio de fórmula (I) anteriormente desvelado;
- a) tratar dicho producto intermedio (I) con cloruro de (S)-2-(acetiloxi)propanoilo para obtener el derivado de N-(S)-2-(acetiloxi)propanoilo del Compuesto (I),
- b) liberar el ácido bórico; y
- 25 c) restaurar el grupo (S)-2-(hidroxi)propanoilo para obtener lopamidol (II) por hidrólisis alcalina.

En dicho proceso, el ácido bórico y el alcohol forman el éster de ácido bórico correspondiente *in situ*, y el proceso puede llevarse a cabo como en el caso explicado anteriormente usando el éster de ácido bórico. El éster de ácido bórico se restaura entonces para uso posterior como se muestra anteriormente.

El proceso puede llevarse a cabo en modo discontinuo, o, convenientemente, en modo continuo.

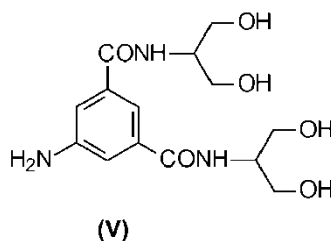
- 30 En otra realización de la presente invención, en el compuesto de fórmula (I) X es R₃ como se ha definido anteriormente y es preferentemente un fenilo, un fenilo sustituido con metilo, un metilo o un grupo butilo.

Según esta realización, un proceso a modo de ejemplo para la preparación de lopamidol (II) se ilustra en el Esquema 3 anterior, reactante 3.

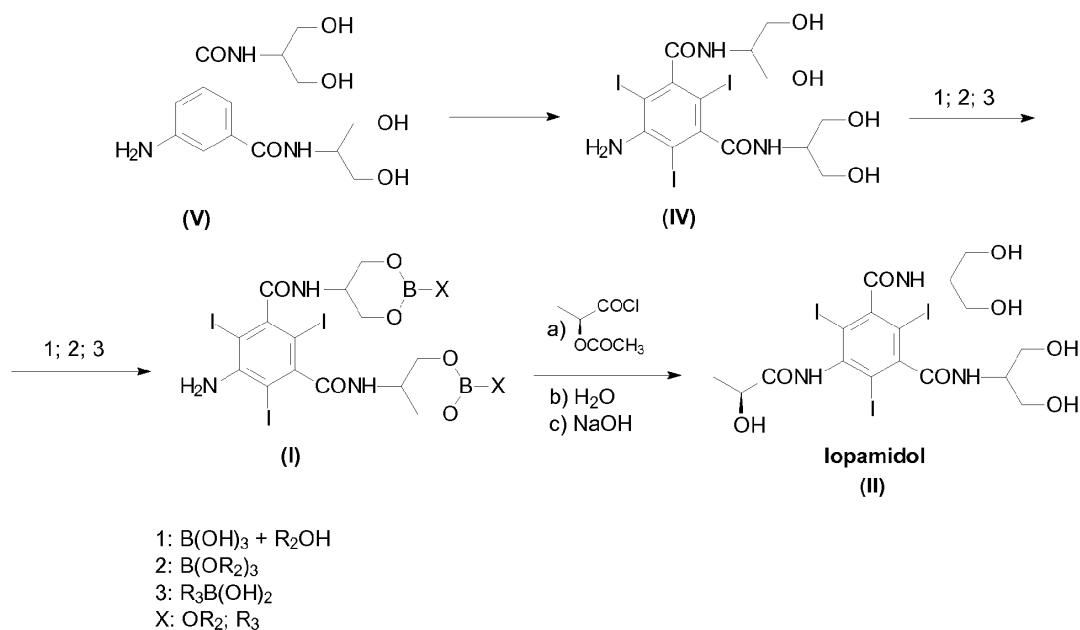
Dicho proceso comprende:

- 35 x") hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con un ácido borónico R₃-B(OH)₂ o una boroxina (III) en la que R₃ es como se define anteriormente, y está seleccionado preferentemente de un fenilo, un fenilo sustituido con metilo, metilo y butilo para proporcionar el producto intermedio de fórmula (I);
- a) tratar dicho producto intermedio (I) con cloruro de (S)-2-(acetiloxi)propanoilo para obtener el derivado de acetiloxi del Compuesto (I),
- 40 b) liberar el ácido borónico;
- c) restaurar el grupo (S)-2-(hidroxi)propanoilo para obtener lopamidol (II) por hidrólisis alcalina.

- 5 En dicho proceso el ácido borónico puede recuperarse para uso posterior. A este respecto, el ácido borónico, obtenido en la etapa final se recupera con dos posibles enfoques: extrayendo con un disolvente orgánico inmiscible con agua, por ejemplo 4-metil-2-pentanona, 2-pentanona, 3-pentanona, dibutil éter, 2-metil-tetrahidrofurano, ciclopentilmetil éter, metil isopropil cetona, metil isopentil cetona, acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de pentilo, acetato de isopentilo, acetato de isopropilo, eliminando el disolvente y recirculando el ácido borónico recuperado al proceso, o alternativamente, como se ha descrito anteriormente para la complejación con ácido bórico o borónico, es decir, tratando la mezcla de reacción final con una resina adecuada para la eliminación de boro, tal como aquellas mencionadas en la etapa c) anterior, entre ellas, por ejemplo, Amberlite® IRA 743.
- 10 El proceso de recuperación puede llevarse a cabo en un modo discontinuo, o, más convenientemente, en un modo continuo. En una realización preferida, se usan y recirculan ácidos fenilborónicos, *p*-tolilborónicos o *n*-butilborónicos.
- En otra realización, en el compuesto de fórmula (I), X es R₃, como se ha definido anteriormente, preferentemente fenilo, un fenilo sustituido con metilo, metilo o butilo. Más preferentemente, en el compuesto de fórmula (I) R₃ es fenilo.
- 15 La preparación del compuesto de fórmula (I) como producto intermedio en la preparación de lopamidol (II) también puede llevarse a cabo como se ha desvelado en la realización previa, pero usando una boroxina de fórmula (III) en lugar del ácido borónico. Trifenilboroxina y trimetilboroxina son boroxinas preferidas y R₃ en el Compuesto (I) es preferentemente fenilo o metilo. Según esta realización, se liberan ácido fenilborónico o ácido metilborónico tras la hidrólisis de los grupos hidroxilo, se liberan del resto protector que contiene boro y los ácidos borónicos pueden restaurarse para uso posterior, como se ha desvelado anteriormente.
- 20 El Compuesto (I) puede aislarse y caracterizarse como se describirá en más detalle más adelante.
- Por consiguiente, el compuesto de fórmula (I) representa un objeto adicional de la presente invención, además de su uso como producto intermedio en la síntesis de lopamidol (II).
- 25 Después de completarse la protección de OH, que se logra preferentemente por destilación de agua, se lleva a cabo una etapa de acetilación en el Compuesto (I), preferentemente en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en: *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida (DMAC), *N,N*-dietilacetamida, *N,N*-dimetilpropionamida, 1-metil-2-pirrolidona, 1-etil-2-pirrolidona, tetrametilurea, *N,N'*-dimetiletilenurea (DMEU), *N,N*-dimetilpropilenurea (DMPU). Preferentemente se usa *N,N*-dimetilacetamida y más preferentemente la *N,N*-dimetilacetamida tienen un contenido muy bajo de agua o es anhidro. El disolvente también puede comprender un co-disolvente que es un disolvente orgánico inmiscible con agua, seleccionado de entre: 4-metil-2-pentanona, 2-pentanona, 3-pentanona, dibutil éter, 2-metil-tetrahidrofurano, ciclopentilmetil éter, metil isopropil cetona, metil isopentil cetona, acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de pentilo, acetato de isopentilo, acetato de isopropilo. Una mezcla preferida de disolventes/co-disolventes se representa por DMAC y 4-metil-2-pentanona, 3-pentanona o 2-pentanona.
- 30 La presencia de un co-disolvente en la etapa a) es particularmente preferida cuando los grupos protectores de boro tienen que recuperarse en un momento posterior por co-extracción con disolvente.
- 35 En otra realización de la presente invención, el proceso puede llevarse a cabo a partir de un Compuesto (V) adecuado.



Según esta realización, es un objeto de la presente invención un proceso según el siguiente Esquema 4:



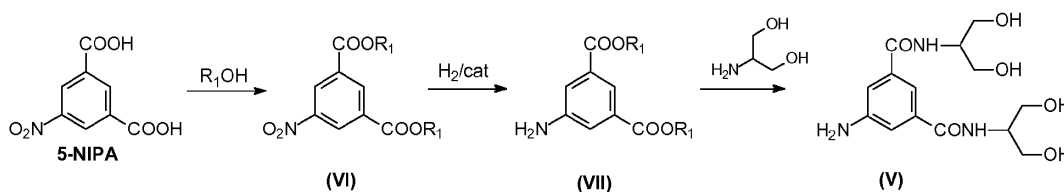
Esquema 4

El Esquema 4 describe la síntesis de lopamidol (II) a partir de 5-amino-*N,N'*-bis[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-1,3-bencenodicarboxamida (V); X es como se ha definido anteriormente y en la primera etapa de reacción los números 1; 2; 3 representan reactantes en realizaciones alternativas individuales. No mostrado en el esquema, pero también parte de la presente invención, es el reactante alternativo boroxina.

El Compuesto (V) también puede prepararse como se describe en los documentos WO02/44125 o WO00/029372.

La yodación del anillo aromático también se lleva a cabo según los métodos desvelados en la numerosa bibliografía sobre la síntesis de lopamidol, por ejemplo en los documentos WO96/037458, WO2009/103666, WO2010/121904, WO2011/154500 y WO2011/003894.

10 En un aspecto particular, y objeto de la presente invención, el Compuesto (V) se prepara según el siguiente Esquema 5:

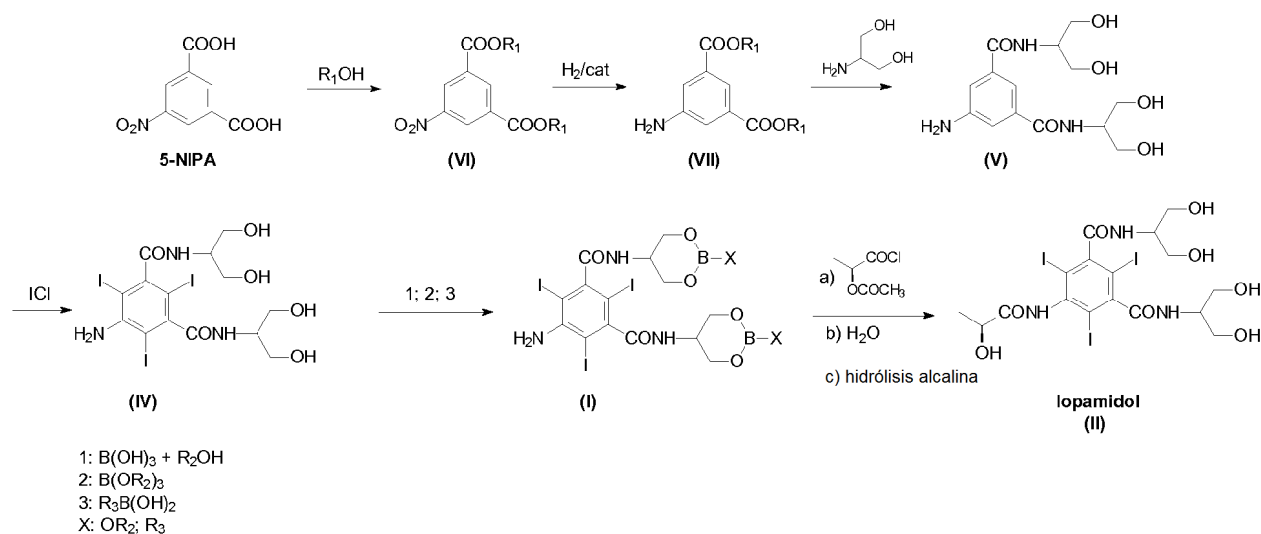


Esquema 5

El Esquema 5 describe la síntesis de 5-amino-*N,N'*-bis[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-1,3-bencenodicarboxamida (V) a partir de ácido 5-nitro-isoftálico (5-NIPA), en la que:

- se trata ácido 5-nitroisoftálico con un alcohol R_1OH , en la que R_1 es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal o ramificado, proporcionando el diéster (VI) correspondiente;
- se reduce el grupo 5-nitro al grupo 5-amino correspondiente dando el Compuesto (VII);
- se hace reaccionar el diéster con 2-amino-1,3-propanodiol proporcionando el Compuesto (V).

Es otro objeto de la presente invención un proceso para la preparación de lopamidol según el siguiente Esquema 6:



Esquema 6

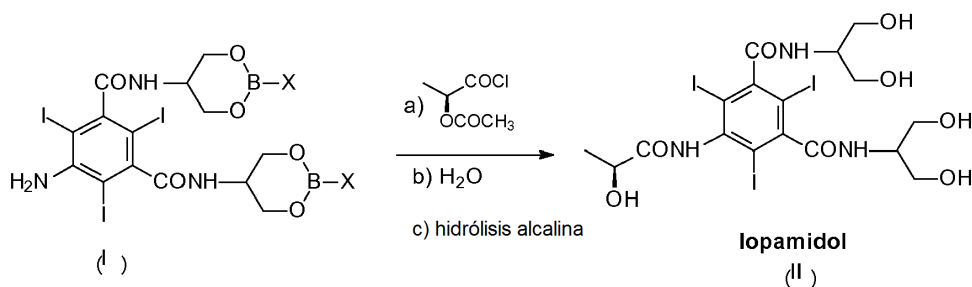
El Esquema 6 describe la síntesis de lopamidol (II) a partir de ácido 5-nitro-isoftálico, en la que:

- i) se trata ácido 5-nitroisofáltico con un alcohol R_1OH , en la que R_1 es un alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado, preferentemente butilo, proporcionando el diéster (VI);
- 5 ii) se reduce el grupo 5-nitro proporcionando el Compuesto (VII);
- iii) se hace reaccionar el diéster con 2-amino-1,3-propanodiol proporcionando el Compuesto (V);
- iv) se yoda el Compuesto (V) en las posiciones 2,4,6, proporcionando el Compuesto (IV);
- v) se trata el Compuesto (IV) con ácido bórico o un derivado del mismo según la presente invención, proporcionando el compuesto de fórmula (I) según la presente invención;
- 10 vi) el compuesto de fórmula (I) se transforma finalmente en lopamidol (II) como se ha descrito anteriormente.

Ahora se desvelarán en detalle los objetivos anteriores de la presente invención y otras realizaciones en la siguiente descripción.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

- 15 La presente invención desvela un proceso para la preparación de lopamidol (II) que comprende la siguiente reacción:



- 20 y que comprende las siguientes etapas:

- a) hacer reaccionar el Compuesto (I) con el agente acilante cloruro de (S)-2-(acetiloxi)propanoilo en un medio de reacción proporcionando el derivado de N-(S)-2-(acetiloxi)propanoilo del Compuesto (I);
- b) hidrolizar el producto intermedio de la etapa a) con una disolución acuosa a un pH comprendido de 0 a 7, preferentemente de 6 a 7, añadir agua o una disolución alcalina diluida tal como hidróxido sódico o hidróxido

potásico, liberar los hidroxilos de los grupos protectores que contienen boro, obtener el derivado de acetiloxi del Compuesto (II) y recuperación opcional del derivado de boro;

c) hidrólisis alcalina del derivado de acetiloxi del Compuesto (II) restaurando el grupo (S)-2-(hidroxi)propanoílo para obtener lopamidol (II).

- 5 Según la etapa a), el medio de reacción es preferentemente un medio de reacción que tiene el contenido mínimo de agua compatible con la reacción, más preferentemente, un medio de reacción anhidro.

El medio de reacción es convenientemente seleccionado por el experto habitual en la técnica, basándose en el conocimiento común de este tipo de reacción. El medio normalmente es un disolvente orgánico capaz de disolver el compuesto de fórmula (I) y no interferir con el reactivo acilante cloruro de (S)-2-(acetiloxi)propanoílo. Ejemplos preferidos de disolvente orgánico utilizable en esta etapa son disolventes apróticos dipolares inertes tales como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dietilacetamida, *N,N*-dimetilpropionamida, 1-metil-2-pirrolidona, 1-etil-2-pirrolidona, tetrametilurea, *N,N*-dimetiletilenurea (DMEU), *N,N*-dimetilpropilenurea (DMPU).

La *N,N*-dimetilacetamida (DMAC), con un bajo contenido de agua o anhídrica, es la preferida. El disolvente orgánico usado en esta etapa también puede estar en mezcla con un co-disolvente. Co-disolventes preferidos están seleccionados de entre aquellos orgánicos e inmiscibles con agua, tales como: 4-metil-2-pentanona, 2-pentanona, 3-pentanona, dibutil éter, 2-metil-tetrahidrofurano, ciclopentilmetil éter, metil isopropil cetona, metil isopentil cetona, acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de pentilo, acetato de isopentilo, acetato de isopropilo. Una mezcla de disolventes/co-disolventes preferida se representa por DMAC y 4-metil-2-pentanona, 3-pentanona o 2-pentanona.

En la etapa a), la relación estequiométrica entre el compuesto de fórmula (I) y el agente acilante quiral cloruro de (S)-2-(acetiloxi)propanoílo es la normalmente empleada en la síntesis de lopamidol (véase, por ejemplo, el documento [GB1472050](#) Ejemplo 1b). Se prefiere un exceso estequiométrico dependiendo de las condiciones de reacción.

La humedad debe mantenerse controlada en el entorno de reacción, por tanto, se prefiere llevar a cabo la reacción en una atmósfera inerte, por ejemplo nitrógeno seco o argón.

La temperatura de reacción normalmente es aproximadamente la temperatura ambiente, aún cuando puedan usarse temperaturas más altas o más bajas compatiblemente con la estabilidad de los reactantes y el producto final.

La reacción se lleva a cabo durante un tiempo que se extiende algunos minutos a algunos días, normalmente de 8 a 30 horas, más convenientemente de 12 a 30 horas, por ejemplo durante 18 horas. El tiempo de reacción depende de las condiciones de reacción: el disolvente usado, relación de reactantes y pureza, temperatura. El experto habitual en la técnica puede encontrar las condiciones óptimas recurriendo a su conocimiento y experiencia personal.

30 El fin de la reacción puede detectarse por medio analíticos habituales usados en la química orgánica, por ejemplo, equipo espectrométrico, tal como RMN ¹H, IR; equipo cromatográfico, por ejemplo TLC, HPLC, GLC.

Para este fin, y con referencia al Esquema 2, la mezcla de reacción resultante de la etapa a) del proceso de la presente invención se transfiere a un medio acuoso (etapa b). Convenientemente, se añade agua (o una disolución alcalina diluida, tal como una disolución de NaOH o KOH) en el mismo recipiente de reacción donde se ha realizado la etapa de acilación a). También puede hacerse la transferencia de la fase orgánica a un recipiente diferente que contiene agua. Normalmente, la cantidad de volumen o peso de agua es al menos la misma de la fase orgánica, preferentemente mayor, por ejemplo 2-3 veces el volumen de la fase orgánica, compatiblemente con las posteriores operaciones y no superando la dilución. Entonces se liberan los grupos hidroxilo protegidos del acetil-lopamidol de los grupos protectores que contienen boro mediante hidrólisis, añadiendo agua o disoluciones alcalinas diluidas, tales como NaOH o KOH diluido a la mezcla de reacción ácida.

La recuperación de los grupos protectores que contienen boro después de su hidrólisis en el derivado de acetiloxi del compuesto de fórmula (I) en la etapa b) puede realizarse tratando la mezcla de reacción con una resina de intercambio iónico, normalmente una de intercambio aniónico, preferentemente una específica para el secuestro de boro, tal como una resina con funciones diólicas, más preferentemente con funciones seleccionadas en el grupo que consiste en: metilglucamina, dietanolaminometilo preferentemente en una matriz de poliestireno, glicidilo preferentemente en una matriz de metacrilato, iminodipropilenglicol, amino-bis(propano-cis-2,3-diol), hidroxietilaminopropilenglicol. Algunas resinas, tales como aquellas con funciones metilglucamina, también están comercialmente disponibles y pueden seleccionarse de catálogos de fabricantes, por ejemplo Resindion de Mitsubishi Chemical, Dow Chemical, etc. Un ejemplo típico es Duolite ES-371, ejemplo preferido es Amberlite™ IRA743 de Dow Chemical Company u otros proveedores. Esta realización se aplica preferentemente a derivados de ácido bórico: convenientemente, la resina se carga en una columna y la fase eluye a través de ella.

Alternativamente y según la realización preferida descrita más adelante cuando se usa un ácido borónico tal como ácido fenilborónico, p-tolilborónico o butilborónico o una boroxina (tal como fenilboroxina o metilboroxina) como los grupos protectores que contienen boro, la recuperación de grupos protectores que contienen boro se lleva a cabo por extracción con un disolvente orgánico inmiscible con agua seleccionado del grupo que consiste en: 4-metil-2-pentanona, 3-pentanona, 2-pentanona, dibutil éter, 2-metil-tetrahidrofurano, ciclopentilmetil éter, metil isopropil

cetona, metil isopentil cetona, acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de pentilo, acetato de isopentilo, acetato de isopropilo. Disolventes de extracción preferidos son 4-metil-2-pentanona (MIBK), 3-pentanona o 2-pentanona.

5 Según esta realización y el Esquema 3, el Compuesto I se prepara preferentemente directamente en un disolvente polar en mezcla con el disolvente orgánico inmiscible con agua (co-disolvente) útil para la extracción de grupos protectores que contienen boro como se describe más adelante. Una mezcla de disolventes/co-disolventes preferida se representa por DMAC y 4-metil-2-pentanona (MIBK), 3-pentanona o 2-pentanona (es decir, en una relación comprendida de 1:10 a 1:4 peso/peso).

10 El ácido borónico o boroxina se añaden en un ligero exceso molar en comparación con la triyodobencenocarboxamida (Compuesto IV). La suspensión se mezcla y se calienta a 90-95 °C y el agua se separa preferentemente por destilación para completar la reacción de protección. Puede evaluarse la formación del Compuesto I, es decir, por RMN ¹H.

15 Según una realización particularmente preferida, las etapas a)-c) pueden entonces llevarse a cabo en un único recipiente, por ejemplo del siguiente modo: se añade cloruro de (S)-2-(acetiloxi)propanoilo a la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno y se agita durante algunas horas, para lograr el derivado de acetiloxipropanoilo del Compuesto I.

La liberación de los grupos protectores de boro mediante hidrólisis del derivado de acetiloxipropanoilo del Compuesto I se obtiene normalmente con (agua o) una disolución alcalina diluida, a pH neutro (es decir, comprendido de 5-8), preferentemente comprendido de 6-7 que permite una buena selectividad en la recuperación adicional del grupo protector de boro con el disolvente inmiscible con agua.

20 La recuperación del grupo protector de boro, que normalmente es cuantitativa, puede llevarse a cabo en modo discontinuo o en continuo. En ambos procedimientos, la cantidad de disolvente orgánico inmiscible con agua se mantiene en una relación con el compuesto de ácido borónico comprendida de 1:10 a 1:20, preferentemente de 1:13 a 1:16, más preferentemente aproximadamente 1:15. En el procedimiento discontinuo, esta cantidad puede añadirse en una o más alícuotas.

25 La mezcla bifásica así obtenida comprende una fase acuosa con el acetil-lopamidol, que se recupera para la purificación, seguido de hidrólisis del grupo acetilo para lograr lopamidol, mientras que el ácido borónico se reparte en la fase orgánica que se recupera, opcionalmente preferentemente se destila para concentrar los grupos protectores que contienen boro y se recircula.

30 La recirculación de la disolución de ácido borónico puede llevarse a cabo después de la adición, del disolvente de reacción de elección, es decir, DMAC (5-10 % de la disolución orgánica) y destilación del co-disolvente, preferentemente a vacío y a una temperatura inferior a 40 °C para lograr una concentración de ácido borónico de aproximadamente el 10 %. La disolución recirculada puede entonces usarse indefinidamente, preferentemente mediante la adición de una pequeña cantidad (es decir, correspondiente al 5-20 % de ácido borónico recirculado presente en la disolución orgánica) de ácido borónico fresco.

35 Como siguiente etapa, o bien la disolución acuosa eluida de la columna específica para secuestrar el ácido borónico, o alternativamente que procede de la extracción por medio de un disolvente orgánico, y que comprende *N,N'*-bis[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-5-[(2S)(2-acetoxi-1-oxopropil)amino]-2,4,6-triyodo-1,3-benzendicarboxamida, también conocido como acetil-lopamidol, se desala entonces de las sales orgánicas e inorgánicas por medio de resinas de intercambio iónico.

40 En la etapa c), la disolución neutra obtenida se carga sobre una resina aniónica fuerte, preferentemente una resina con grupos funcionales trimetilamina unidos a un material de matriz polimérica tal como Relite® 3ASFB, para liberar lopamidol en bruto, esencialmente como se describe en el documento US 5.550.287, con la excepción de que el lopamidol se libera con una disolución acuosa diluida de un ácido fuerte, tal como HCl, H₂SO₄, siendo preferido ácido clorhídrico. Alternativamente, la liberación del lopamidol puede efectuarse discontinuamente, en condiciones básicas, como se ha desvelado, por ejemplo, en el documento WO97/30735, Ejemplo 1, es decir, tratando la mezcla que contiene el acetil-lopamidol en condiciones de pH fuertemente alcalino, seguido de eliminación de sales, preferentemente por cromatografía en resinas de intercambio iónico, preferentemente primero en una resina fuertemente catiónica, seguido de una resina aniónica débil.

50 La hidrólisis del acetil-lopamidol en una resina aniónica fuerte es más eficiente y, por tanto, se prefiere. Según esta realización, el proceso se hace más simple debido a que la purificación e hidrólisis se llevan a cabo, en la práctica, en una sola etapa.

El producto se purifica adicionalmente de un modo convencional, por ejemplo como se describe en más detalle en Parte experimental por cristalización con 2-butanol-agua dando una calidad farmacéutica según las farmacopeas nacionales o europeas.

55 El ácido bórico o el derivado del mismo usado en las realizaciones anteriores del proceso se recupera como se ha descrito anteriormente y se recircula preferentemente al proceso.

El novedoso compuesto de fórmula (I) puede prepararse según las diferentes realizaciones. Por ejemplo, a partir del Compuesto (IV) como se detalla más adelante, u otras vías sintéticas desveladas en el presente documento.

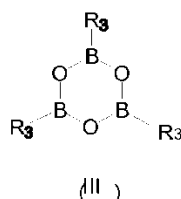
Aunque en el proceso para la preparación de lopamidol (II) el Compuesto (I) no se aísla necesariamente, puede aislarse, por ejemplo, después de la reacción con el Compuesto (IV), como se muestra en el Esquema 3 anterior para fines de caracterización, es decir, por RMN ¹H. El aislamiento del Compuesto (I) puede hacerse según métodos de procesamiento convencionales, muy conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, extracción, precipitación, separación cromatográfica. Una forma a modo de ejemplo de caracterizar el Compuesto (I) es disolverlo en un disolvente adecuado, por ejemplo dimetilacetamida, añadiendo un disolvente de precipitación, por ejemplo tolueno y aislando el precipitado formado. Convenientemente, el precipitado puede redisolverse, por ejemplo, calentando la disolución de precipitación, y enfriamiento posterior. El sólido blanco obtenido se aísla, por ejemplo, por filtración. La caracterización analítica puede hacerse según métodos muy conocidos, por ejemplo, análisis elemental, punto de fusión, espectroscopía (tal como RMN, IR) como mejor se detalla en Parte experimental.

En otro aspecto de la presente invención, el lopamidol (II) se prepara a partir del compuesto anterior de fórmula (IV).

Este compuesto es un producto intermedio muy conocido, al igual que su preparación, en la síntesis del estado de la técnica de lopamidol (II), véase, por ejemplo, el documento WO0244125 y las referencias citadas en su interior.

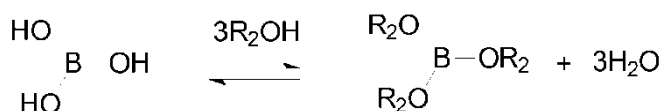
Según la presente invención, este Compuesto (IV) se trata con ácido bórico o un derivado del mismo para proporcionar el compuesto de fórmula (I), como se ha desvelado anteriormente.

El ácido bórico y sus derivados usados en la presente invención son compuestos muy conocidos que están comercialmente disponibles o pueden prepararse según métodos de la bibliografía. Por ejemplo, ésteres de ácido bórico B(OR₂)₃, en la que R₂ es como se define anteriormente, ácidos borónicos R₃-B(OH)₂, y boroxina de fórmula (III)



en la que R₃ tiene el mismo significado y realizaciones preferidas, que se han definido anteriormente, se describen junto con su preparación en la bibliografía general, tal como, por ejemplo, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, VCH, última edición; Dennis G. Hall (ed.) Boronic Acids, Wiley VCH, última ed.; March's Advanced Organic Chemistry, Wiley, last ed.; Kirk Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, Wiley, last ed.; Lawrence Barton et al. (eds.) Boron Compounds, Springer Verlag, 1977.

Solo por motivos de ejemplificación, los ésteres de ácido bórico se preparan según la reacción general:



en la que R₂ es como se define anteriormente.

En una realización de la presente invención, el Compuesto (IV) se trata con ácido bórico y un alcohol R₂OH en un medio de reacción. El medio de reacción es un disolvente compatible con condiciones de reacción, reactantes y producto final. Convenientemente, el medio de reacción es el mismo disolvente orgánico usado en la reacción del Compuesto (I) a lopamidol (II) (etapa a) (véase Esquema 2). En una realización preferida, *N,N*-dimetilacetamida es el disolvente. La reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida de 60 °C a 100 °C o más alta, durante un tiempo suficiente para completarse. La comprobación del fin de la reacción, es decir, hasta que el contenido de agua está en un mínimo o es muy bajo, por ejemplo < 0,5 %, se hace por métodos convencionales, por ejemplo por RMN ¹H o por determinación del contenido de agua en la mezcla de reacción, es decir, por la valoración de Karl Fischer. El compuesto obtenido (I) puede aislarse o tratarse directamente con el agente acilante quiral cloruro de (S)-2-(acetiloxi)propanoilo en el mismo disolvente de reacción, logrando así un proceso de "una etapa". El experto en la técnica conoce el significado del término proceso de "una etapa" y no son necesarias explicaciones adicionales.

En otra realización de la presente invención, el Compuesto (IV) se trata directamente con un éster de ácido bórico B(OR₂)₃ en un medio de reacción. La reacción puede llevarse a cabo como para la realización anterior de ácido bórico y alcohol. El Compuesto (I) puede ser o bien aislado para la posterior reacción o usarse en el proceso de "una etapa".

Los boratos preferidos están seleccionados del grupo que consiste en borato de *t*-butilo, *n*-propilo y etilo. También pueden usarse ésteres con diferentes grupos alquilo. La reacción puede llevarse a cabo como para la realización anterior de ácido bórico y alcohol. El Compuesto (I) puede ser o bien aislado para la posterior reacción o usarse en un proceso de "una etapa".

5 En otra realización de la presente invención, el Compuesto (IV) se trata con un anhídrido de ácido borónico, o boroxina de la fórmula (III) anterior. Boroxinas preferidas son tri(fenil)boroxina y tri(metil)boroxina. La reacción puede llevarse a cabo como para la realización anterior de ácido borónico. El Compuesto (I) puede ser o bien aislado para la posterior reacción o usarse en un proceso de "una etapa".

10 En una realización preferida, la reacción entre el Compuesto (IV) y el ácido bórico o su derivado se lleva a cabo durante un cierto tiempo y antes de cambiar a la siguiente etapa de N-acilación que da el lopamidol (II), es aconsejable eliminar parte del disolvente, por ejemplo mediante destilación, incluso mejor por destilación a vacío, con el fin de controlar el contenido de agua, preferentemente hasta que el contenido de agua sea el mínimo o al menos muy bajo, por ejemplo < 0,5 % (determinado por valoración de Karl Fischer).

15 Digno de mención, el enfoque de protección de diol por los derivados de boro usados según la presente invención puede usarse también para la preparación de otros agentes de contraste de rayos X yodados, además de lopamidol, tales como, por ejemplo, lomeprol, lodixanol, loversol, lohexol, lopromida, etc.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de lopamidol (II) como se muestra en el Esquema 4 anterior. La 5-amino-*N,N'*-bis[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-1,3-bencenodicarboxamida (Compuesto (V)) es un compuesto muy conocido y una de sus preparaciones se desvela, por ejemplo, en el documento WO0244125. Según la presente invención, este compuesto se somete a yodación del anillo de benceno con un método conocido en la técnica, por ejemplo como se ha desvelado en el mismo documento WO0244125 y referencias citadas en su interior, para obtener 5-amino-*N,N'*-bis[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-2,4,6-triyodo-1,3-bencenodicarboxamida (Compuesto (IV)).

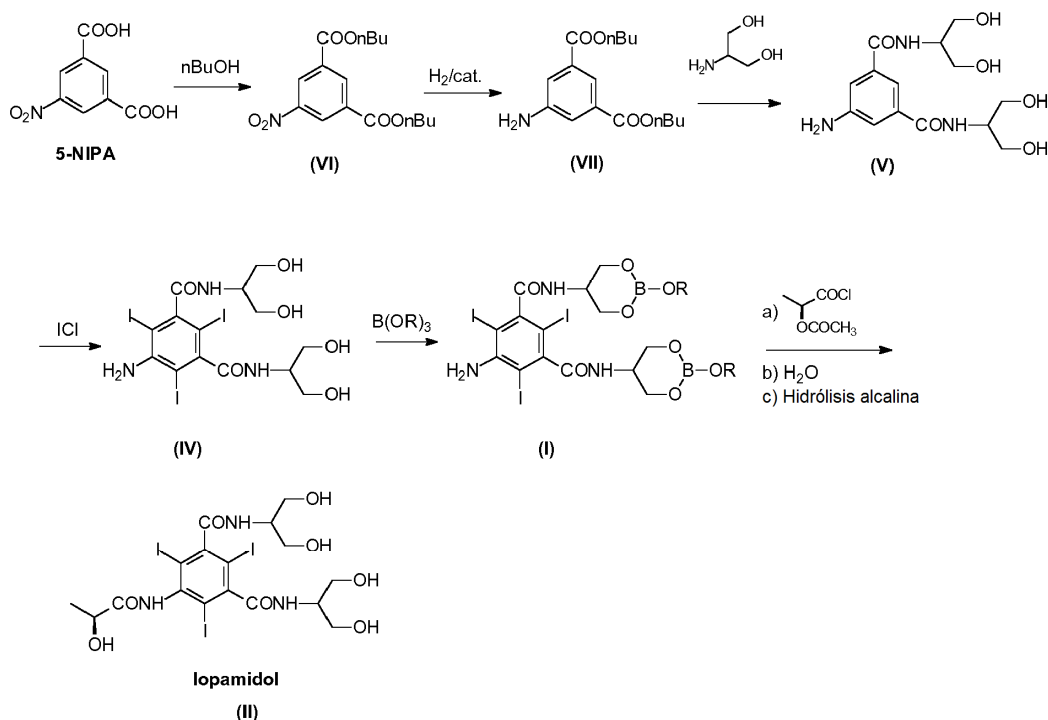
25 En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de lopamidol (II) como se muestra en el Esquema 5 anterior. A partir de ácido 5-nitro-1,3-bencenodicarboxílico (ácido 5-nitroisoftálico o 5-NIPA), se prepara 5-amino-*N,N'*-bis[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-1,3-bencenodicarboxamida (V), por ejemplo como se ha desvelado en los documentos WO0244125 y WO029372.

30 Según la presente invención, este Compuesto (V) se somete a yodación del anillo de benceno como se ha mencionado antes para obtener 5-amino-*N,N'*-bis[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-2,4,6-triyodo-1,3-bencenodicarboxamida (Compuesto (IV)).

El Compuesto (IV) se procesa entonces según la presente invención en lopamidol (II) a través del producto intermedio (I).

Ventajosamente, puede realizarse un proceso de "una etapa".

35 La vía sintética preferida para el Compuesto (V) se describe en el Esquema 7 a continuación, mostrado para una realización a modo de ejemplo:



Esquema 7

El Esquema 7 representa la vía sintética para lopamidol (II) a partir de 5-NIPA según una realización a modo de ejemplo.

La primera parte de la síntesis, de NIPA al Compuesto (V), es una síntesis de "una etapa", sin aislamiento de producto intermedio. Consiste en tres etapas (esterificación, hidrogenación, amidación), llevadas a cabo en un disolvente conveniente, por ejemplo *n*-butanol en caso de que se prefiera un éster de *n*-butilo. La esterificación se realiza en presencia de un catalizador de esterificación muy conocido, por ejemplo un catalizador de ácido tal como ácido para-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico, preferentemente ácido metanosulfónico.

Posteriormente, la hidrogenación se lleva a cabo como es conocido por el experto, por ejemplo como se describe en el documento EP1337505 y preferentemente por hidrogenación catalítica en presencia de 5 % de Pd/C u otro catalizador equivalente. En este caso, después de la eliminación del catalizador, la mezcla se concentra para la siguiente etapa de amidación, que se lleva a cabo esencialmente por dos métodos alternativos:

- Amidación pura, sin disolvente y con un exceso coherente de serinol, que se recupera por una resina aniónica y se recicla a la reacción. El Compuesto (V) no se aísla, sino que se transfiere directamente a un recipiente de reactor nuevo para la etapa de yodación.
- Amidación en presencia de un disolvente orgánico y un co-disolvente como se describe en el documento EP1337505, preferentemente en metanol, en presencia de un catalizador básico. Durante la reacción se produce una precipitación y el compuesto obtenido (V) se separa por filtración. El sólido se redisuelve directamente en agua y se transfiere al siguiente recipiente de reactor para la etapa de yodación.

Una realización preferida se representa por la amidación en presencia de un disolvente orgánico y un co-disolvente.

La reacción de yodación se realiza en una disolución acuosa que contiene el Compuesto (V), sintetizado siguiendo uno de los dos enfoques mencionados anteriormente. El procedimiento de yodación se hace según métodos muy conocidos, véase anteriormente para referencias relacionadas, dando el producto intermedio (IV). Entonces, el proceso continúa como se ha desvelado anteriormente según las etapas a)-c). La presente divulgación describe además un proceso para la recuperación de ácidos borónicos de una mezcla de reacción donde éstos se usan como grupos protectores de diol. Esto permite su reutilización para el mismo fin en una nueva síntesis. Aún cuando esta recuperación y recirculación se lleven a cabo preferentemente en el proceso para la preparación de lopamidol según la presente invención y como se ha descrito anteriormente, la recuperación representa una realización más general para la recirculación de ácidos borónicos, debido a que proporciona rendimientos cuantitativos (normalmente >90 %, preferentemente >95 % y más preferentemente al menos el 99 %) de estos reactivos generalmente caros, representando así una gran ventaja económica para la industrialización a gran escala.

Puede preverse una ventaja incluso mayor cuando este proceso se lleva a cabo en un modo continuo y en procesos industriales donde pueden optimizarse la recuperación y recirculación.

5 Según esta realización, se añade la mezcla de reacción acuosa obtenida después de la hidrólisis de los grupos protectores de diol, que comprende el ácido borónico usado para la protección de diol o en la que un ácido borónico se forma después de la hidrólisis (por ejemplo, cuando se usa una boroxina de fórmula III para la protección de diol) y que opcionalmente comprende un disolvente polar tal como: *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida (DMAC), *N,N*-diethylacetamida, *N,N*-dimetilpropionamida, *N*-metilpirrolidona, *N*-etilpirrolidona, tetrametilurea, *N,N'*-dimetiletilenurea (DMEU), *N,N'*-dimetilpropileno urea (DMPU) con un disolvente orgánico inmiscible con agua.

10 El disolvente orgánico inmiscible con agua está seleccionado de entre: 4-metil-2-pentanona (MIBK), 3-pentanona, 2-pentanona, dibutil éter, 2-metil-tetrahidrofurano, ciclopentilmetil éter, metil isopropil cetona, metil isopentil cetona, acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de pentilo, acetato de isopentilo, acetato de isopropilo.

Una relación preferida entre el ácido borónico y el disolvente inmiscible con agua (el disolvente de extracción de ácido borónico) comprende de 1:10-1:20 (peso/peso), más preferentemente comprendido de 1:13- 1:16 e incluso más preferentemente aproximadamente 1:15.

15 El ácido borónico usado como el grupo protector de diol que contiene boro, recuperado según esta realización, es preferentemente ácido fenilborónico, *p*-tolilborónico o butilborónico, o cuando se usan fenilboroxina o metilboroxina para la protección del diol, puede recuperarse ácido fenilborónico o ácido metilborónico tras la hidrólisis.

20 El disolvente orgánico inmiscible con agua puede re-extraerse adicionalmente con una alícuota de una disolución acuosa con un pH comprendido de 0-7, o preferentemente próximo a neutralidad a un pH comprendido de 6 a 7 cuando la recuperación se lleva a cabo después de la hidrólisis del Compuesto I y según la presente invención para mejorar la selectividad de la recuperación de ácido borónico.

El reparto del ácido borónico en la fase orgánica para su recuperación puede lograrse ya sea en modo discontinuo o en continuo, por métodos de optimización conocidos para el experto.

Los siguientes ejemplos ilustran además la invención en más detalle.

25 **Ejemplo 1: Preparación de lopamidol (II) a partir del Compuesto (IV) y usando un ácido borónico**

Con referencia al Esquema 3, se mezclaron 5-amino-*N,N'*-bis[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-2,4,6-triyodo-1,3-bencenocarboxamida (IV) (1 kg; 1,42 moles) y ácido fenilborónico (X = Ph) (363 g; 2,98 moles) en *N,N*-dimetilacetamida (4 kg). La suspensión se agitó y se calentó a 90-95 °C. La disolución obtenida se calentó a 90-95 °C durante 1 h, luego se destiló a vacío *N,N*-dimetilacetamida (aproximadamente 3 kg) y se llevó a un contenido de agua inferior al 0,5 %, evaluado por valoración de Karl Fischer. En este momento estaba completa la formación del producto intermedio (I) (evaluado por RMN ¹H). El residuo se enfrió a 30-35 °C y, bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente cloruro de (S)-2-(acetiloxi)propanoílo (380 g; 2,52 moles). La mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente y, bajo una atmósfera de nitrógeno, entonces se añadió agua para obtener una disolución diluida, adecuada para la purificación cromatográfica. Después de 1 h de agitación la disolución se cargó sobre una columna de Amberlite® IRA743 (17 l) (Dow Chemical Company) y se eluyó con agua (3 volúmenes de lecho). La disolución se cargó sobre una columna de Relite® 3ASFB (resina aniónica; 4 l) y se descargó el eluato. La columna de Relite 3ASFB se eluyó entonces secuencialmente con 2 volúmenes de lecho de una disolución ácida acuosa (ácido clorhídrico diluido), y se lavó con 3-4 VL (volúmenes de lecho) de agua, recuperando cuantitativamente el sustrato. La disolución obtenida se neutralizó a pH 7, se concentró por destilación a vacío durante 2 horas. La disolución se cargó sobre una columna de Amberlite® XAD 1600 (3,6 l) (Dow Chemical Company) y se eluyó con 4 VL de disolución de hidróxido sódico altamente diluida. La disolución se cargó sobre dos columnas de resina de intercambio iónico (catiónica Dowex® C350, 4,7 l; aniónica Relite® MG1/P, 2 l, Dow Chemical Company). El eluato se concentró y el residuo sólido cristalizó en 2-butanol proporcionando lopamidol (II) (904 g; 1,16 moles) como un sólido blanco puro con un rendimiento del 82 %.

45 RMN ¹H, RMN ¹³C, IR y EM están de acuerdo con la estructura indicada.

Se recuperó ácido fenilborónico con un rendimiento > 90 %.

Se empleó un procedimiento idéntico con ácido *n*-butilborónico (X = *n*-Bu) y se recuperó lopamidol (II) con un rendimiento del 80 %.

Ejemplo 2: Preparación de lopamidol (II) a partir del Compuesto (IV) y usando un ácido borónico

50 Con referencia al Esquema 3, se mezclaron 5-amino-*N,N'*-bis[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-2,4,6-triyodo-1,3-bencenocarboxamida (IV) (1 kg; 1,42 moles) y ácido fenilborónico (X = Ph) (363 g; 2,98 moles) en *N,N*-dimetilacetamida (4 kg). La suspensión se agitó y se calentó a 90-95 °C. La disolución obtenida se calentó a 90-95 °C durante 1 h, luego se destiló a vacío *N,N*-dimetilacetamida (aproximadamente 3 kg). El residuo debe tener un contenido de agua inferior al 0,5 %, evaluado por valoración de Karl Fischer. En este momento estaba completa la

- formación del producto intermedio (I), como se ha determinado por RMN ¹H en una alícuota de la mezcla de reacción, se secó y el residuo se trató como se describe a continuación. El residuo se enfrió a 30-35 °C y, bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente cloruro de (S)-2-(acetiloxi)propanoílo (384 g; 2,55 moles). La mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente y, bajo una atmósfera de nitrógeno, entonces se añadió agua (9 kg).
- 5 Después de 1 h de agitación la disolución se cargó sobre una columna de Relite MG1/P (2,2 l) y se eluyó con agua (15 l). La disolución se extrajo con 4-metil-2-pentanona (3 x 4 l) y la fase acuosa se cargó sobre una columna Relite 3ASFB para la hidrólisis, se eluyó secuencialmente con 2 volúmenes de lecho de agua, recuperando cuantitativamente el sustrato. La disolución obtenida se neutralizó a pH 7, se concentró por destilación a vacío durante 2 horas. La disolución se
- 10 cargó sobre una columna de Amberlite® XAD 1600 (3,6 l) y se eluyó con 4 VL de disolución de hidróxido sódico altamente diluida. La disolución se cargó sobre dos columnas de resina de intercambio iónico (catiónica Dowex® C350, 4,7 l; aniónica Relite® MG1/P, 2 l). El eluato se concentró y el residuo sólido cristalizó en 2-butanol proporcionando lopamidol (II) (959 g; 1,23 moles) como un sólido blanco puro, con un rendimiento del 87 %. RMN ¹H, RMN ¹³C, IR y EM están de acuerdo con la estructura indicada.
- 15 Se recuperó ácido fenilborónico con un rendimiento >95 %. El disolvente se separó por destilación y volvió a emplearse directamente una disolución concentrada en la síntesis.

También se extrajo ácido fenilborónico con 3-pentanona con resultados comparables.

Procedimiento para el aislamiento del Compuesto (I):

- 20 Se redisolvió el producto intermedio protegido (12,4 g) en dimetilacetamida (10 g) y se añadió tolueno (100 ml) para formar un precipitado. La disolución se calentó a 60 °C durante 30 minutos y se redisolvió el precipitado; la disolución se enfrió a 5 °C durante 2 h y el sólido obtenido se separó por filtración, dando un sólido blanco. La caracterización analítica está de acuerdo con la estructura propuesta.

Punto de fusión= 180-185 °C.

- 25 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) (ppm): 4,07 (dd, 1H, 7), 4,31 (dd, 1H, 7), 4,38 (m, 1H, 6), 7,35 (t, 1H, 10), 7,43 (t, 1H, 11), 7,70 (d, 1H, 9), 9,12 (d, 1H, CONH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) (ppm): 45,35 (C6), 64,05 (C7), 74,45 (C4), 80,30 (C2), 127,94 (C10), 131,06 (C11) 133,00 (C8), 134,05 (C9), 147,88 (C1) 148,82 (C3), 170,20 (C5).

Ejemplo 3: Preparación de lopamidol (II) a partir del Compuesto (IV) y usando un ácido borónico

- 30 Con referencia al Esquema 3, se mezclaron 5-amino-*N,N'*-bis[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-2,4,6-triyodo-1,3-bencenocarboxamida (IV) (1 kg; 1,42 moles) y ácido fenilborónico (X = Ph) (360 g; 2,95 moles) en *N,N*-dimetilacetamida (0,76 kg) y metil isobutil cetona (MIBK) (3,24 kg). La suspensión se agitó y se calentó a 90-95 °C, entonces se destiló a vacío la mezcla MIBK/agua (2,8 kg) y se llevó a un contenido de agua inferior al 0,5 %, evaluado por valoración de Karl Fischer, obteniéndose una disolución amarilla clara. En este momento estaba completa la formación del producto intermedio (I) (evaluado por RMN ¹H). El residuo se enfrió a 30-35 °C y, bajo una
- 35 atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente cloruro de (S)-2-(acetiloxi)propanoílo (380 g; 2,52 moles). La mezcla se agitó durante 18 h a 30-35 °C y, bajo una atmósfera de nitrógeno, entonces se añadió disolución de NaOH diluida a pH neutro. Se añadió otra porción de metil isobutil cetona (4-5 kg) a la mezcla bifásica y se extrajo ácido fenilborónico. La fase acuosa se cargó sobre dos columnas de resina de intercambio iónico (una resina catiónica, Dowex® C350, 2 l; una resina aniónica Relite® MG1/P, 2,6 l). Las columnas se eluyeron con 2 VL de agua. La disolución obtenida se cargó sobre la columna Relite 3ASFB para la hidrólisis: se recuperó lopamidol (II) por elución
- 40 con 2 VL de una disolución ácida acuosa (ácido clorhídrico diluido), y se lavó con 3-4 volúmenes de lecho de agua. La disolución obtenida se neutralizó a pH 7, se concentró por destilación a vacío durante 2 horas. La disolución se cargó sobre una columna de Amberlite® XAD 1600 (3,6 l) y se eluyó con 4 VL de disolución de hidróxido sódico altamente diluida. La disolución se cargó sobre dos columnas de resina de intercambio iónico (catiónica Dowex® C350, 4,7 l; aniónica Relite® MG1/P, 2 l). El eluato se concentró y el residuo sólido cristalizó en 2-butanol proporcionando lopamidol (II) (992 g; 1,28 moles) como un sólido blanco. Rendimiento 90 %.
- 45

Se recuperó PBA con un rendimiento del 95 %.

Ejemplo 4: Preparación de lopamidol (II) a partir del Compuesto (IV) y usando un ácido borónico

- 50 La síntesis se llevó a cabo esencialmente como se describe en el Ejemplo 3. Brevemente, y con referencia al Esquema 3, se mezclaron 5-amino-*N,N'*-bis[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-2,4,6-triyodo-1,3-bencenocarboxamida (IV) (1 kg; 1,42 moles) y ácido fenilborónico (X = Ph) (360 g; 2,95 moles) en *N,N*-dimetilacetamida (0,76 kg) y metil isobutil cetona (MIBK) (3,24 kg). La suspensión se agitó y se calentó a 90-95 °C, entonces se destiló a vacío la mezcla de MIBK/agua (2,8 kg) y se llevó a un contenido de agua inferior al 0,5 %, evaluado por valoración de Karl Fischer, obteniéndose una disolución amarilla clara. En este momento estaba completa la formación del producto
- 55 intermedio (I) como se evalúa por RMN ¹H. El residuo se enfrió a 30-35 °C y, bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente cloruro de (S)-2-(acetiloxi)propanoílo (380 g; 2,52 moles). La mezcla se agitó durante 18 h a 30-

- 35 °C y, bajo una atmósfera de nitrógeno, entonces se añadió disolución de NaOH diluida (9 kg) a pH neutro. Se extrajo PBA con tres porciones de metil isobutil cetona (3 x 3,2 kg). La fase acuosa se cargó sobre dos columnas de resina de intercambio iónico (una resina catiónica, Dowex® C350, 2 l; una resina aniónica Relite® MG1/P, 2,6 l). Las columnas se eluyeron con agua. La disolución obtenida se cargó sobre la columna Relite 3ASFB para la hidrólisis: se recuperó lopamidol (II) por elución con una disolución ácida acuosa (ácido clorhídrico diluido), y se lavó con agua. La disolución obtenida se cargó sobre una columna de Relite® MG1/P (1,8 l), Amberlite® XAD 1600 (3,6 l) y Dowex® C350 catiónica (0,2 l), y se eluyó con 4 VL de disolución de hidróxido sódico altamente diluida. El eluato se concentró y el residuo sólido cristalizó en 2-butanol proporcionando lopamidol (II) (1003 g; 1,29 moles) como un sólido blanco. Rendimiento 91 %.
- 10 Se recuperó PBA con un rendimiento del 95 %.

Ejemplo 5: Preparación de lopamidol (II) a partir del Compuesto (IV) y usando un ácido fenilborónico (PBA) recirculado

Se ha probado si el ácido fenilborónico recuperado podría ser reutilizado por adición directa a la mezcla de reacción.

- 15 Con referencia al Esquema 3, se usó la fase orgánica (MIBK que contiene ácido fenilborónico), obtenida a partir de la extracción de ácido fenilborónico y recuperada de la mezcla de reacción obtenida en el Ejemplo 4, para realizar una síntesis de un nuevo lote de lopamidol. Primero se añadió DMAC (0,6 kg) a la mezcla orgánica y la disolución se destiló a vacío a <40 °C concentrando el PBA, para alcanzar una concentración adecuada. Posteriormente, la disolución orgánica, que contenía 95 % del ácido fenilborónico recuperado requerido, se mezcló con 5-amino-N,N'-bis[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-2,4,6-triyodo-1,3-bencenocarboxamida (IV) (1 kg; 1,42 moles) y se añadió ácido fenilborónico fresco (X = Ph) (18 g; 0,15 moles), correspondiente a aproximadamente el 5 % de la cantidad total requerida. La suspensión se agitó y se calentó a 90-95 °C, y la reacción continuó como se describe en el Ejemplo 4, proporcionando rendimiento de lopamidol comparable al obtenido con PBA sólido (fresco).

Ejemplo 6. Preparación de lopamidol (II) a partir del Compuesto (IV) con ácido fenilborónico (PBA) en DMAC y un co-disolvente. Recuperación de PBA.

- 25 La síntesis se llevó a cabo sustancialmente como se describe en el Ejemplo 4, pero usando volúmenes reducidos. Brevemente: se mezclaron 5-amino-N,N'-bis[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-2,4,6-triyodo-1,3-bencenocarboxamida (IV) (1 kg; 1,42 moles) y ácido fenilborónico (X = Ph) (360 g; 2,95 moles) en N,N-dimetilacetamida (0,76 kg) y metil isobutil cetona (MIBK) (3,24 kg). La suspensión se agitó y se calentó a 90-95 °C, entonces se destiló a vacío la mezcla de MIBK/agua (2,8 kg) y se llevó a un contenido de agua inferior al 0,5 %, evaluado por valoración de Karl Fischer, obteniéndose una disolución amarilla clara. En este momento estaba completa la formación del producto intermedio (I) como se evalúa por RMN ¹H. El residuo se enfrió a 30-35 °C y, bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente cloruro de (S)-2-(acetiloxi)propanoilo (380 g; 2,52 moles). La mezcla se agitó durante 18 h a 30-35 °C y, bajo una atmósfera de nitrógeno, entonces se añadió NaOH (2,7 kg) a pH neutro. Se añadió otra porción de metil isobutil cetona (2 kg) a la mezcla bifásica y se extrajo ácido fenilborónico. La fase orgánica se lavó con agua (0,9 kg) y las fases acuosas se recogieron y se extrajeron con otras dos porciones de MIBK (2 kg). Pasó menos del 0,8 % de acetil-lopamidol a la fase orgánica. La fase acuosa se cargó en dos columnas de resina iónica y el procesamiento continuó como se ha descrito anteriormente.

- 40 Se usó la fase orgánica (ácido fenilborónico que contiene MIBK), obtenida a partir de la extracción de ácido fenilborónico y recuperada de la mezcla de reacción, para realizar una síntesis de un nuevo lote de lopamidol, esencialmente como se describe en el Ejemplo 5. Brevemente, primero se añadió DMAC (0,6 kg) a la mezcla orgánica y la disolución se destiló a vacío a <40 °C eliminando 2-2,3 kg de MIBK con el fin de tener una cantidad final de 3,65 kg de MIBK. Posteriormente, la disolución orgánica, que contenía 95 % del ácido fenilborónico recuperado requerido, se mezcló con amino-N,N'-bis[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-2,4,6-triyodo-1,3-bencenocarboxamida (V) (1 kg; 1,42 moles) y se añadió ácido fenilborónico fresco (X = Ph) (18 g; 0,15 moles), correspondiente a aproximadamente el 5 % de la cantidad total requerida. La suspensión se agitó y se calentó a 90-95 °C, y la reacción continuó como se describe previamente, dando lopamidol.

Ejemplo 7. Preparación de lopamidol (II) a partir del Compuesto (IV) con ácido fenilborónico (PBA) en DMAC y un co-disolvente. Recuperación de PBA con 2-pentanona.

- 50 El proceso se llevó a cabo sustancialmente como se describe en el Ejemplo 4 usando 2-pentanona en lugar de MIBK. En resumen: se mezclaron 5-amino-N,N'-bis[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-2,4,6-triyodo-1,3-bencenocarboxamida (IV) (1 kg; 1,42 moles) y ácido fenilborónico (X = Ph) (360 g; 2,95 moles) en N,N-dimetilacetamida (0,76 kg) y 2-pentanona (3,24 kg). La suspensión se agitó y se calentó a 90-95 °C, entonces se destiló a vacío ligero la mezcla de 2-pentanona/agua (2,8 kg) y se llevó a un contenido de agua inferior al 0,5 %, evaluado por valoración de Karl Fischer, obteniéndose una disolución amarilla clara. En este momento estaba completa la formación del producto intermedio (I) como se evalúa por RMN ¹H. El residuo se enfrió a 30-35 °C y, bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente cloruro de (S)-2-(acetiloxi)propanoilo (380 g; 2,52 moles). La mezcla se agitó durante 18 h a 30-35 °C y, bajo una atmósfera de nitrógeno, entonces se añadió disolución de NaOH (4,4 kg) a pH neutro. Se añadió otra porción de 2-pentanona (2,4 kg) a la mezcla bifásica y se extrajo ácido

fenilborónico. La extracción se repitió 2 veces más con 2-pentanona (1,6 kg x 2). Se logró una recuperación cuantitativa de PBA pero aprox. el 4 % de acetil-lopamidol se encontró en la fase orgánica.

El procedimiento se repitió lavando la fase orgánica (2-pentanona) con agua, recuperándose así más producto y proporcionando una recuperación de PBA equivalente.

5 **Ejemplo 8. Recuperación de PBA usando disolución de NaOH diluida y volúmenes de disolvente más altos.**

El proceso se llevó a cabo sustancialmente como se describe en los Ejemplos 6 y 7, pero usando volúmenes más altos de una disolución de NaOH más diluida. En este caso, la fase acuosa se re-extrajo con aproximadamente dos veces el volumen de disolvente para lograr la misma recuperación de acetil-lopamidol y PBA.

10 Se llevó a cabo un procesamiento similar con 3-pentanona, 2-pentanona, metil isopropil cetona, metil isopentil cetona y ciclopentil metil éter, que proporcionó rendimientos sintéticos de lopamidol comparables, además de tanto rendimientos de recuperación de lopamidol como de PBA.

Ejemplo 9. Preparación de lopamidol (II) a partir del Compuesto (IV) y usando ácido p-tolilborónico

15 Con referencia al Esquema 3, se mezclaron 5-amino-*N,N'*-bis[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-2,4,6-triyodo-1,3-bencenocarboxamida (IV) (1 kg; 1,42 moles) y ácido p-tolilborónico (405 g; 2,98 moles) en *N,N*-dimetilacetamida (0,75 kg) y metil isobutil cetona (MIBK) (3,25 kg). La suspensión se agitó y se calentó a 90-95 °C, entonces se destiló a vacío la mezcla de MIBK/agua (2,8 kg) y se llevó a un contenido de agua inferior al 0,5 %, evaluado por valoración de Karl Fischer, obteniéndose una disolución amarilla clara. En este momento estaba completa la formación del producto intermedio (I) como se evalúa por RMN ¹H. El residuo se enfrió a 30-35 °C y, bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente cloruro de (S)-2-(acetiloxi)propanoílo (380 g; 2,52 moles). La mezcla se agitó durante 18 h a 30-35 °C y, bajo una atmósfera de nitrógeno, entonces se añadió disolución de NaOH diluida a pH neutro. Se añadió otra porción de metil isobutil cetona (4 kg) a la mezcla bifásica y se extrajo ácido p-tolilborónico. La fase acuosa se cargó sobre dos columnas de resina de intercambio iónico (una resina catiónica, Dowex® C350, 2 l; una resina aniónica Relite® MG1/P, 2,6 l) y el procesamiento continuó como se describe en el **Ejemplo 4** proporcionando lopamidol (II) (992 g; 1,28 moles) como un sólido blanco. Rendimiento 90 %

25 **Ejemplo 10: Preparación de lopamidol (II) a partir del Compuesto (IV) y usando ácido butilborónico**

30 Con referencia al Esquema 3, se mezclaron 5-amino-*N,N'*-bis[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-2,4,6-triyodo-1,3-bencenocarboxamida (IV) (1 kg; 1,42 moles) y ácido butilborónico (303,6 g; 2,98 moles) en *N,N*-dimetilacetamida (4,0 kg). La suspensión se agitó y se calentó a 90-95 °C, entonces se destiló a vacío la mezcla de DMA/agua (2,8 kg) y se llevó a un contenido de agua inferior al 0,5 %, evaluado por valoración de Karl Fischer, obteniéndose una disolución amarilla clara. En este momento estaba completa la formación del producto intermedio (I) como se evalúa por RMN ¹H. El residuo se enfrió a 25 °C y, bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente cloruro de (S)-2-(acetiloxi)propanoílo (380 g; 2,52 moles). La mezcla se agitó durante 18 h a TA y bajo una atmósfera de nitrógeno, entonces se añadió disolución de NaOH diluida a pH neutro. Se añadió una porción de metil isobutil cetona (5 kg) a la mezcla bifásica y se extrajo ácido butilborónico. La fase acuosa se cargó sobre dos columnas de resina de intercambio iónico (una resina catiónica, Dowex® C350, 2 l; una resina aniónica Relite® MG1/P, 2,6 l) y el procesamiento continuó como se describe en el Ejemplo 4 proporcionando lopamidol (II) (992 g; 1,28 moles) como un sólido blanco. Rendimiento 90 %.

Ejemplo 11: Preparación de lopamidol (II) a partir del Compuesto (IV) y usando una boroxina

40 Con referencia al Esquema 3, se mezclaron 5-amino-*N,N'*-bis[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-2,4,6-triyodo-1,3-bencenocarboxamida (IV) (255 g; 0,362 moles) y trifenilboroxina (Compuesto (III), R₃ = Ph) (82,3 g; 0,264 moles) en *N,N*-dimetilacetamida (1 kg). La suspensión se agitó y se calentó a 90-95 °C. La disolución obtenida se calentó a 90-95 °C durante 1 h, luego se destiló a vacío la *N,N*-dimetilacetamida (aproximadamente 700 g). El residuo debe tener un contenido de agua inferior al 0,5 %, evaluado por valoración de Karl Fischer. En este momento estaba completa la formación del producto intermedio (I) (evaluado por RMN ¹H). El residuo se enfrió a 30-35 °C y, bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente cloruro de (S)-2-(acetiloxi)propanoílo (98 g; 0,651 moles). La mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de nitrógeno, entonces se añadió agua (190 g). Después de 1 h de agitación la disolución se purificó por elución sobre una serie de columnas como se describe en el Ejemplo 4 proporcionando lopamidol (II) (219 g; 0,282 moles) como un sólido blanco.

Rendimiento: 78 %. RMN ¹H, RMN ¹³C, IR y EM están de acuerdo con la estructura indicada.

50 Se empleó un procedimiento idéntico con trimetilboroxina (III) (R₃ = Me); el rendimiento de lopamidol (II) fue del 75 %.

Ejemplo 12: Preparación de lopamidol (II) a partir del Compuesto (IV) y usando un éster de ácido bórico

Con referencia al Esquema 3, se calentó 5-amino-*N,N'*-bis[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-2,4,6-triyodo-1,3-bencenocarboxamida (IV) (200 g; 0,284 moles) en *N,N*-dimetilacetamida (800 g) a 60 °C obteniéndose una

disolución, entonces se añadió borato de tri-*n*-butilo ($X = OR_2$, $R_2 = n\text{-Bu}$) (137,2 g; 0,596 moles). La disolución se agitó y se calentó a 105 °C durante 2 h, luego se destilaron a vacío *N,N*-dimetilacetamida y *n*-butanol recogiendo aproximadamente 730 g de destilado. Se añadió más *N,N*-dimetilacetamida (95 g) a la mezcla de reacción y se destiló a vacío. En este momento estaba completa la formación del producto intermedio (I) (evaluado por RMN ¹H).

5 El residuo se enfrió a temperatura ambiente y, bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente cloruro de (S)-2-(acetiloxi)propanoílo (85,5 g; 0,568 moles). La mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de nitrógeno, entonces se añadió agua (1,5 kg), desprotegiendo los grupos hidroxilo y obteniéndose una disolución diluida adecuada para la purificación cromatográfica. Después de 1 h de agitación la disolución se cargó sobre una columna de XAD® 1600 (4 l), la resina se lavó con agua (3 VL) y el eluato que contenía ácido bórico, *N,N*-
10 dimetilacetamida y butanol se cargó sobre una columna de IRA743 (4,1 l) para la recuperación de DMAC, butanol y ácido bórico. Se eluyó acetil-lopamidol de XAD 1600 con NaOH (0,20 % en peso/peso; 5 VL), se concentró a vacío a un volumen final de 2 l y se hidrolizó en lote con NaOH a pH=12 a 35 °C durante 20-24 horas. La disolución se cargó sobre dos resinas de intercambio iónico (una catiónica Amberjet® 1200, 0,9 l; una aniónica Relite® MG1, 0,8 l). El eluato se concentró y el residuo sólido cristalizó en 2-butanol proporcionando lopamidol (II) (159 g; 0,205 moles)
15 como un sólido blanco.

Rendimiento: 72 %. RMN ¹H, RMN ¹³C, IR y EM están de acuerdo con la estructura indicada.

Se empleó un procedimiento idéntico con borato de trietilo y borato de tri-*n*-propilo.

Ejemplo 13: Preparación de lopamidol (II) a partir del Compuesto (IV) y usando un ácido bórico y alcohol

20 Con referencia al Esquema 3, se suspendieron 5-amino-*N,N'*-bis[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-2,4,6-triyodo-1,3-bencenocarboxamida (IV) (200 g; 0,284 moles), *n*-BuOH (600 g, 8,10 moles) y ácido bórico (36,8 g, 0,60 moles) en *N,N*-dimetilacetamida (720 g) y se calentó a 60 °C, obteniéndose una disolución homogénea. La disolución se agitó y se calentó a 90 °C durante 1 h, luego se destilaron a vacío *N,N*-dimetilacetamida y *n*-butanol durante 4 h, recogiendo aproximadamente 1,1 kg de destilado. En este momento estaba completa la formación del producto intermedio (I) (evaluado por RMN ¹H). El residuo se enfrió a temperatura ambiente y, bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió
25 lentamente cloruro de (S)-2-(acetiloxi)propanoílo (85,28 g; 0,57mol). La mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, entonces se añadió agua (1,5 kg). Después de 1 h de agitación la disolución se cargó sobre una columna de XAD® 1600 (4 l), la resina se lavó con agua (3 VL) y el eluato que contenía ácido bórico, DMAC y *n*-BuOH se cargó sobre una columna de IRA743 (4,1 l) para la recuperación de DMAC, *n*-BuOH y ácido bórico. Se eluyó acetil-lopamidol de XAD 1600 con NaOH (0,20 % en peso/peso; 5
30 volúmenes de lecho), se concentró a vacío dando un volumen final de 2 l y se hidrolizó en lote con NaOH a pH=12 y a 35 °C. La disolución se cargó sobre dos resinas de intercambio iónico (una catiónica Amberjet® 1200, 0,9 l; una aniónica Relite® MG1, 0,8 L). El eluato se concentró y el residuo sólido cristalizó en 2-butanol proporcionando lopamidol (II) (170 g; 0,218 moles) como un sólido blanco. Rendimiento: 77 %.

Ejemplo 14: Procedimiento: Síntesis de una etapa a partir de ácido 5-nitroisoftálico dando el Compuesto (V).

35 Con referencia al Esquema 6, se disolvió ácido 5-nitroisoftálico (NIPA; 100 g; 0,47 moles) en butanol (600 g), en presencia de una cantidad catalítica de ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (9,01 g; 0,047 moles). La mezcla se calentó a 125 °C y el agua se eliminó azeotrópicamente mediante destilación. El producto intermedio (VI) se obtuvo con una conversión cuantitativa (>98 %). La disolución homogénea se hidrogenó sin aislamiento en presencia de 5 % de Pd/C (3,0 g) como catalizador. La suspensión obtenida se mantuvo con agitación mecánica y se purgó con lavados de nitrógeno, al final de lo cual la reacción de hidrogenación se llevó a cabo a una temperatura comprendida
40 entre 50 y 70 °C. La reacción estaba completa en 4-8 horas (132,76 g; 0,453 moles). Se pasó un flujo de nitrógeno a través del recipiente de reacción para lavar cualquier gas hidrógeno, el catalizador se separó por filtración y la disolución obtenida se transfirió a un nuevo reactor.

Referente a la amidación, la reacción se llevó a cabo por dos métodos alternativos.

45 i) Amidación empleando metanol como co-disolvente:

Se cargó serinol en un ligero exceso (94,84 g; 1,04 moles) a la mezcla hidrogenada, que contenía 132,76 g de (VII). La disolución se concentró, eliminando el agua generada en la etapa previa y la mayoría del butanol.

La mezcla se enfrió, se añadió metanol (524 g) y la temperatura aumentó a 55-60 °C. Se añadió gota a gota una disolución de metilato de sodio (21,19 g; 0,118 moles) en metanol y se mantuvo a esta temperatura hasta la conversión completa (7-10 horas). La mezcla se enfrió a 15 °C y se mantuvo durante 3 h, y entonces el sólido se separó por filtración, proporcionando un sólido blanco (V), que se lavó con metanol. El sólido obtenido se redisolvió directamente en agua y se transfirió a un reactor para la siguiente reacción de yodación. Rendimiento basado en un sólido seco= 95 %

55 ii) Amidación pura, con un exceso de serinol:

Se enfrió la mezcla hidrogenada, que contenía (VII) (132,76 g; 0,45 moles) a temperatura ambiente y se añadió un exceso de serinol (247,40 g; 2,72 moles). La disolución se concentró, eliminando azeotrópicamente la mezcla

ES 2 674 279 T3

agua/butanol a 100 °C a vacío. La mezcla se calentó a 125 °C durante un periodo de 4-6 horas, entonces se enfrió a 70-80 °C. Se cargó agua (929,3 g) en el reactor. La disolución diluida así obtenida se cargó sobre una serie de dos columnas, la primera era un resina ácida débil (carboxílico, 700 ml) para recuperar selectivamente y recircular serinol, la segunda era una resina aniónica (amina terciaria, 50 ml) para purificar la disolución de (V).

5 Procedimiento para la yodación: con (V) procedente del procedimiento de co-disolvente:

10 ia) Se redisolvió el sólido húmedo (735 g; 2,05 moles) en agua (7 l), el metanol residual se separó por destilación, calentando a 70-75 °C, entonces la disolución se calentó a 70-90 °C y se cargó ácido sulfúrico (106 g; 1,03 moles). Se añadió gota a gota ICI (1919 g; 6,65 moles) durante 1,5 h. (IV) empezó a precipitar y la suspensión se calentó durante 6-8 h. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se separó por filtración, proporcionando un sólido blanco. Rendimiento= 92 %

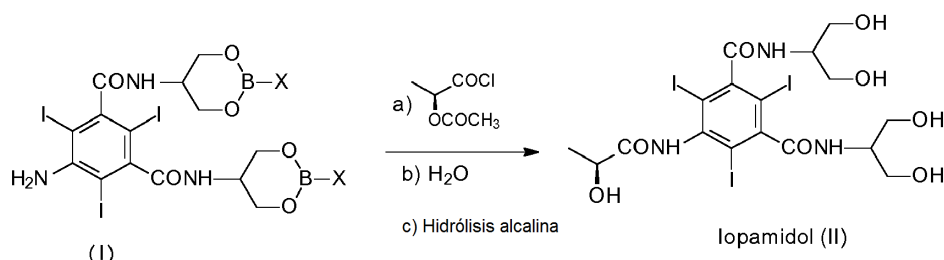
10 iia) Yodación con (V) procedente del procedimiento puro:

Se concentró la disolución procedente de la amidación, se calentó a 70-90 °C y se cargó ácido sulfúrico. El procedimiento fue como se informó anteriormente.

15 Entonces se llevó a cabo la síntesis de lopamidol (II) según el Esquema 3 o según uno cualquiera de los Ejemplos precedentes.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de lopamidol (II) que comprende la siguiente reacción:



5 en la que X es OR₂ o R₃, y en la que R₂ y R₃ son un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆, opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *t*-butilo y fenilo;

y que comprende las siguientes etapas:

- a) hacer reaccionar el Compuesto (I) con el agente acilante cloruro de (S)-2-(acetiloxi)propanoilo en un medio de reacción proporcionando el derivado de N-(S)-2-(acetiloxi)propanoilo del Compuesto (I);
- 10 b) hidrolizar el producto intermedio de la etapa a) con una disolución acuosa a un pH comprendido de 0 a 7, añadir agua o una disolución alcalina diluida, liberar los hidroxilos de los grupos protectores que contienen boro, obtener el derivado de acetiloxi del Compuesto (II) y recuperación opcional del derivado de boro;
- c) hidrólisis alcalina del derivado de acetiloxi del Compuesto (II) restaurando el grupo (S)-2-(hidroxi)propanoilo para obtener lopamidol (II).

15 2. El proceso según la reivindicación 1, en el que X es OR₂.

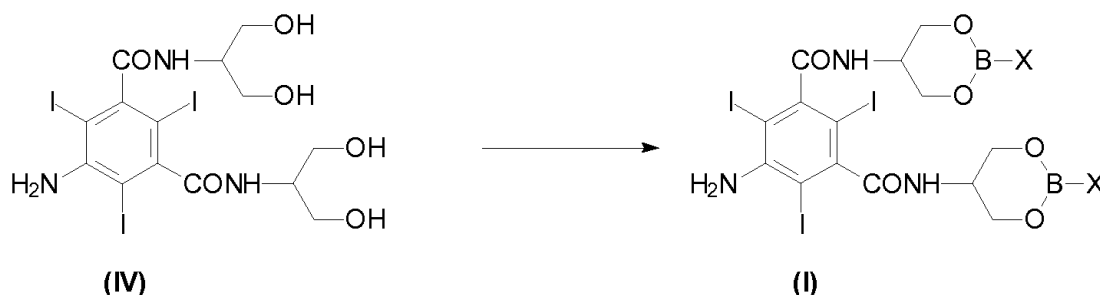
3. El proceso según la reivindicación 1, en el que X es R₃.

4. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que dicho medio de reacción en la etapa a) es un disolvente orgánico anhidro.

20 5. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que dicho medio de reacción en la etapa a) está seleccionado del grupo que consiste en N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N,N-dietilacetamida, N,N-dimetilpropionamida, N-metilpirrolidona, N-etilpirrolidona, tetrametilurea, N,N'-dimetiletilenurea (DMEU) y N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), opcionalmente en mezcla con un co-disolvente.

6. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que en dicha etapa b) la recuperación del derivado de boro se lleva a cabo por cromatografía o por co-extracción con disolvente.

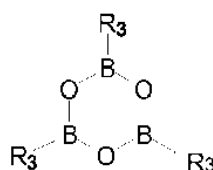
25 7. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que dicho compuesto de fórmula (I) se prepara a partir del compuesto de fórmula (IV), según la siguiente reacción:



30 en la que X es OR₂ o R₃, y en la que R₂ y R₃ son un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₆, opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *t*-butilo y fenilo; y que comprende:

hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con uno de un ácido bórico en un alcohol R₂OH o un éster de borato B(OR₂)₃, en la que R₂ es como se define anteriormente, proporcionando el compuesto de fórmula (I), en la que X es OR₂; o

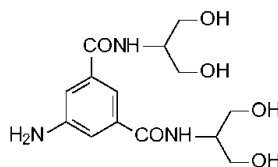
hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con uno de un ácido borónico $R_3\text{-B(OH)}_2$, o una boroxina de fórmula (III):



(III)

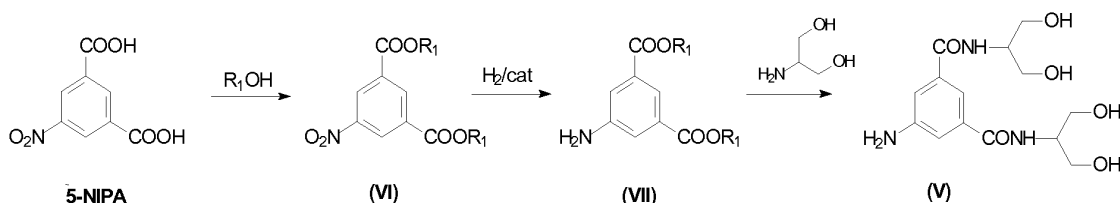
proporcionando el compuesto de fórmula (I), en la que X es R_3 .

- 5 8. El proceso según la reivindicación 7, en el que se usa un éster de borato B(OR)_3 .
9. El proceso según la reivindicación 8, en el que el éster de borato está seleccionado del grupo que consiste en: borato de tri-*n*-butilo, borato de tri-*n*-propilo y borato de tri-etilo.
10. El proceso según la reivindicación 7, en el que se usa un ácido borónico $R_3\text{B(OH)}_2$ o una boroxina (III).
- 10 11. El proceso según la reivindicación 10, en el que el ácido borónico está seleccionado del grupo que consiste en: ácido fenilborónico, ácido toliborónico y ácido butilborónico o la boroxina (III) está seleccionada del grupo que consiste en tri-fenilboroxina y tri-metilboroxina.
- 15 12. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 10 o 11 que comprende la recuperación de ácido borónico por co-extracción con disolvente, en el que dicho co-disolvente es un disolvente orgánico inmiscible con agua seleccionado en el grupo que consiste en: 4-metil-2-pentanona, 2-pentanona, 3-pentanona, dibutil éter, 2-metil-tetrahydrofurano, ciclopentilmetil éter, metil isopropil cetona, metil isopentil cetona, acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de pentilo, acetato de isopentilo, acetato de isopropilo.
13. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que es un proceso de una etapa.
14. El proceso según la reivindicación 7, en el que dicho compuesto de fórmula (IV) se prepara sometiendo a yodación el siguiente Compuesto (V):



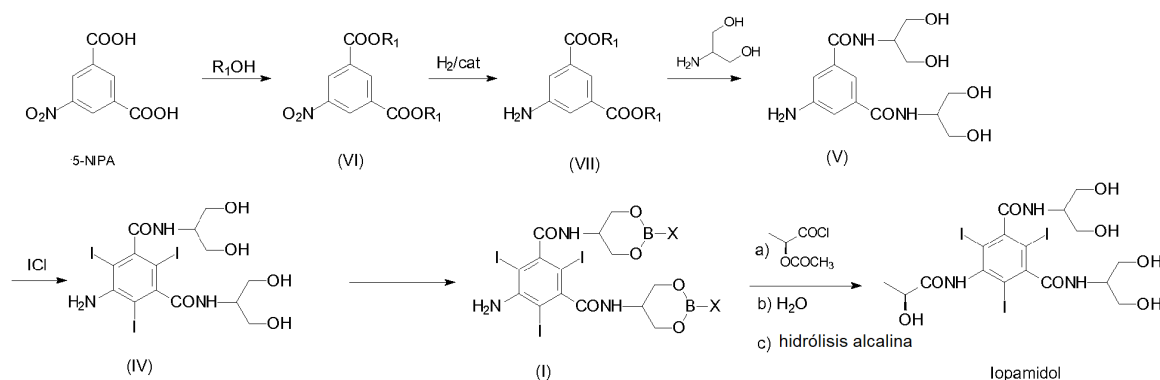
(V)

- 20 15. El proceso según la reivindicación 14, en el que dicho Compuesto (V) se prepara según el siguiente esquema de reacción:



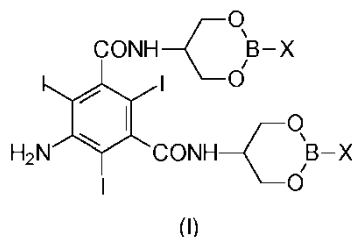
en el que:

- 25 i) se trata ácido 5-nitroisoftálico con un alcohol $R_1\text{OH}$, en la que R_1 es un alquilo $C_1\text{-}C_4$ lineal o ramificado, proporcionando el diéster correspondiente;
- ii) se reduce el grupo 5-nitro al grupo 5-amino correspondiente proporcionando el Compuesto (VII);
- iii) se hace reaccionar el diéster con 2-amino-1,3-propanodiol proporcionando el Compuesto (V).
16. Un proceso para la preparación de lopamidol (II) según el siguiente esquema de reacción:



en el que:

- i) se trata ácido 5-nitroisoftálico (5-NIPA) con un alcohol R_1OH , en la que R_1 es un alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado, proporcionando el diéster (VI);
 - 5 ii) se reduce el grupo 5-nitro proporcionando el Compuesto (VII);
 - iii) se hace reaccionar el diéster con 2-amino-1,3-propanodiol proporcionando la 5-amino-N,N'-bis[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-1,3-benzenodicarboxamida (V);
 - iv) se yoda el Compuesto (V) en las posiciones 2,4,6, proporcionando la 5-amino-N,N'-bis[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-2,4,6-triyodo-1,3-benzenodicarboxamida (IV);
 - 10 v) se trata el Compuesto (IV) con ácido bórico o un derivado del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 8-12, proporcionando el compuesto de fórmula (I);
 - vi) se transforma el compuesto de fórmula (I) en lopamidol (II) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o 14.
17. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, que comprende además la purificación y aislamiento de lopamidol (II).
18. El proceso según la reivindicación 17, en el que dicha purificación es hasta calidad farmacéutica.
19. Un compuesto de fórmula (I)



- 20 en la que X es OR_2 o R_3 , y en la que R_2 y R_3 son un alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6 , arilo C_6 , opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo y fenilo.
20. El compuesto de la reivindicación 19, en el que X está seleccionado del grupo que consiste en: fenilo, fenilo sustituido con metilo, metilo y butilo.
21. El compuesto de la reivindicación 20, en el que X es fenilo.
- 25 22. El uso del compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 20-21 y derivado de N-(S)-2-(acetiloxi)propanoilo del mismo como producto intermedio en la síntesis de lopamidol (II).