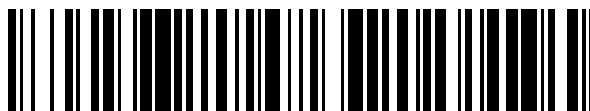


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 712**

51 Int. Cl.:

C07C 231/02 (2006.01)

C07C 231/24 (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/EP2014/076873**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2015 WO15082718**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2014 E 14814792 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.07.2018 EP 3077367**

54 Título: **Proceso alternativo para la purificación de un intermedio en la síntesis de agentes de contraste de rayos X no iónicos**

30 Prioridad:

06.12.2013 US 201361912807 P
25.03.2014 US 201461969959 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.09.2018

73 Titular/es:

GE HEALTHCARE AS (100.0%)
Nycoveien 1-2 4220 Nydalen
0401 Oslo, NO

72 Inventor/es:

HAALAND, TORFINN;
ASKILDSEN, ARNE;
KALLEBERG, RITA HESKESTAD;
SILALAH, SUMIHAR;
FARBROT, ALF MARTIN y
SAANUM, INGER DAGNY

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 683 712 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 alternativo para la purificación de un intermedio en la síntesis de agentes de contraste de rayos X no iónicos

Campo técnico

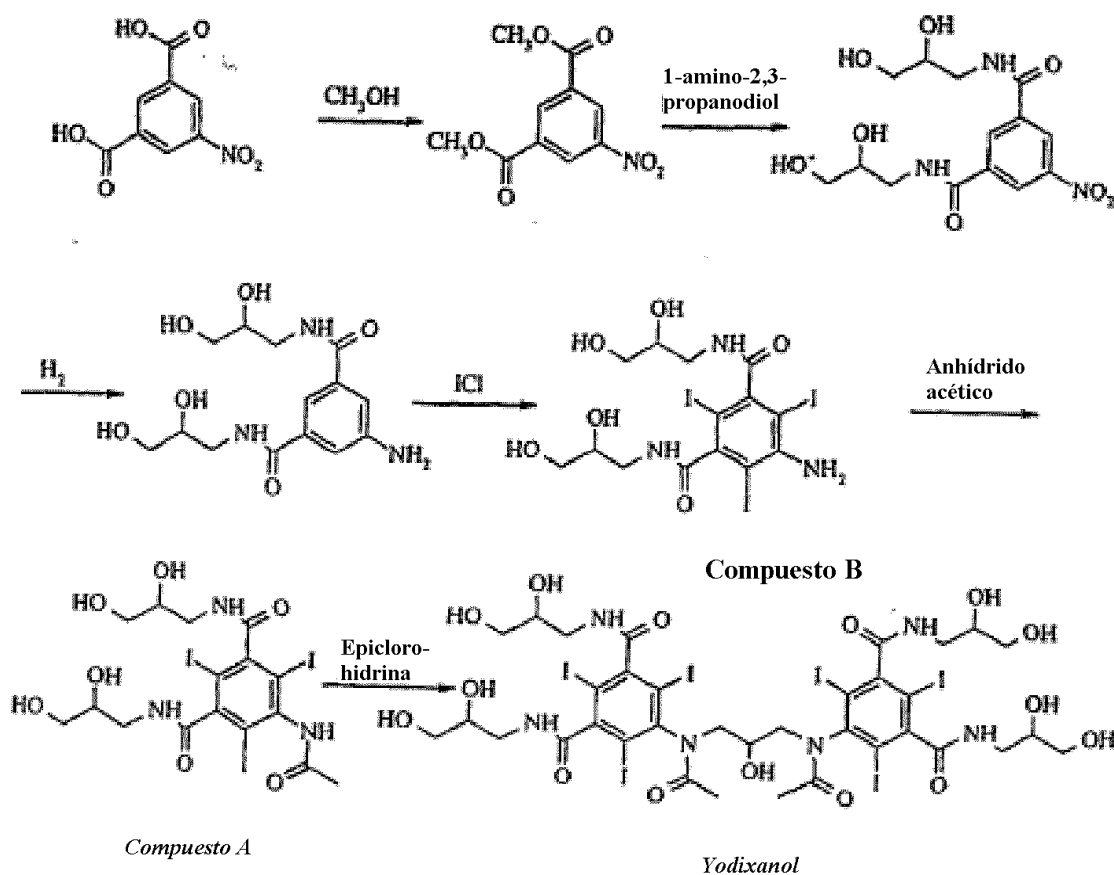
5 Esta invención se refiere en general a agentes de contraste de rayos X no iónicos. Además se refiere a un proceso alternativo para la producción de un intermedio usado en la síntesis de agentes de contraste de rayos X no iónicos. En particular, se refiere a un proceso posterior alternativo para la producción de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida ("Compuesto A"), un intermedio clave en la producción de yodixanol y iohexol, que son dos de los agentes de medios de contraste de rayos X no iónicos disponibles comercialmente más importantes.

10 Antecedentes de la invención

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

La producción industrial de agentes de contraste de rayos X no iónicos implica una síntesis química de múltiples etapas. Para reducir el coste del producto final, es crucial optimizar el rendimiento en cada etapa. Incluso un pequeño incremento del rendimiento puede conducir a un ahorro significativo en una producción a gran escala. En particular, el yodo es uno de los reactivos más caros del proceso. Por tanto, es especialmente importante obtener un rendimiento elevado con pocos subproductos y pérdidas mínimas para cada intermedio sintético que implique un compuesto yodado. Además, la pureza mejorada de un intermedio de reacción, especialmente en la última etapa de síntesis, es esencial para proporcionar una sustancia farmacológica final que cumpla las especificaciones normativas, tales como las expresadas en la Farmacopea de EE.UU. Además de las cuestiones económicas y normativas, el impacto ambiental de un proceso industrial se está convirtiendo en una consideración cada vez más importante en el diseño y la optimización de los procedimientos sintéticos.

Un proceso mediante el cual se puede preparar yodixanol (1,3-bis(acetamido)-N,N'-bis[3,5-bis(2,3-dihidroxiopropilaminocarbonil)-2,4,6-triyodofenil]-2-hidroxiopropano) es según el Esquema 1 siguiente partiendo de ácido 5-nitroisoftálico. Véase también la patente de EE.UU. nº 6.974.882. Como parte del proceso de acetilación establecido, el intermedio 5-amino-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-1,3-bencenodicarboxamida ("Compuesto B") se acetila para proporcionar la 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida sobreacetilada ("Compuesto A"). Véase también el documento EP 2281811 A1, que describe la reacción del Compuesto B con anhídrido acético en presencia de ácido p-tolueno sulfónico para obtener el Compuesto A acetilado. Posteriormente el Compuesto A sobreacetilado se desacetila para eliminar los grupos O-acetilo formados durante la reacción de acetilación previa para proporcionar el Compuesto A. Después de la desacetilación, el Compuesto A se puede purificar (p.ej., mediante cristalización). Después se puede aislar el Compuesto A purificado. El Compuesto A aislado se puede secar después para su almacenamiento, o se puede usar directamente en la producción de yodixanol (p.ej., la dimerización del Compuesto A en presencia de epiclorhidrina da como resultado la formación de yodixanol).



Esquema I

Por lo tanto, la conversión del Compuesto B en el Compuesto A es una etapa clave e importante en la producción tanto a pequeña escala como a escala industrial de yodixanol.

- 5 Existe la necesidad de procesos efectivos y eficientes para la producción a escala industrial de intermedios tales como 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofotalamida ("Compuesto A"). La presente invención, como se describe más adelante, satisface tal necesidad proporcionando procesos semicontinuos posteriores alternativos para la producción del Compuesto A que proporcionan un incremento significativo del rendimiento y una reducción significativa de consumo de energía y de tiempo de proceso.

10 Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 ilustra el procesamiento continuo posterior de la disolución que comprende el Compuesto A bruto que resulta del proceso de acetilación alternativo descrito en la presente memoria y la cristalización simple de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofotalamida ("Compuesto A").

- 15 La FIG. 2 ilustra el procesamiento continuo posterior de la disolución tras la desacetilación con acetilación alternativa y sin cristalización, y el secado de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofotalamida ("Compuesto A").

Sumario de la invención

- 20 La presente invención proporciona un proceso alternativo para la acetilación de 5-amino-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-1,3-bencenodicarboxamida ("Compuesto B") para formar el Compuesto A, seguido de un proceso posterior continuo alternativo para la producción de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofotalamida ("Compuesto A") que comprende la precipitación, purificación (p.ej., un sistema de separación tal como microfiltración o centrifuga, un sistema de filtración de membrana (p.ej., sistema de nanofiltración)), y secado.

- 25 La presente invención proporciona un proceso alternativo para la acetilación de 5-amino-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-1,3-bencenodicarboxamida ("Compuesto B") para formar el Compuesto A seguido de un proceso posterior continuo alternativo para la producción de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofotalamida ("Compuesto A") que comprende un sistema de filtración de membrana (p.ej., sistema de nanofiltración) sin la necesidad de cristalización y secado.

La presente invención proporciona un proceso posterior continuo alternativo para la producción de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida ("Compuesto A") que comprende la precipitación, purificación (p.ej., un sistema de separación tal como microfiltración o centrifuga, un sistema de filtración de membrana (p.ej., sistema de nanofiltración)), y secado.

- 5 La presente invención proporciona un proceso posterior continuo alternativo para la producción de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida ("Compuesto A") que comprende un sistema de filtración de membrana (p.ej., sistema de nanofiltración) sin la necesidad de cristalización y secado.

La presente invención proporciona un proceso que comprende las etapas de:

- 10 (i) hacer reaccionar 5-amino-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida ("Compuesto B") con una mezcla de anhídrido acético/ácido acético para formar una primera suspensión;
- (ii) calentar dicha primera suspensión a alrededor de 60 °C;
- (iii) añadir un catalizador ácido (preferiblemente, ácido para-toluensulfónico (APTS)) a dicha suspensión a un ritmo tal que la temperatura de reacción se mantiene en un intervalo de temperatura de alrededor de 65-85 °C;
- 15 (iv) añadir un agente desacetilante a la mezcla de reacción de la etapa (iii) para formar una mezcla de reacción que comprende el Compuesto A;
- (v) purificar la mezcla de reacción de la etapa (iv) que comprende el Compuesto A, en la que dicha etapa de purificación comprende las etapas de:
- 20 (vi) hacer pasar dicha mezcla de reacción de la etapa (iv) que comprende el Compuesto A a través de un sistema de separación para crear una segunda suspensión y un líquido;
- (vii) recoger la segunda suspensión de la etapa (vi) y repetir la etapa (v);
- (viii) recoger el líquido de la etapa (vi) y hacerlo pasar a través de un sistema de filtración de membrana;
- (ix) recoger la fracción retenida de la etapa (viii) y repetir la etapa (v); y
- (x) repetir continuamente las etapas (v)-(ix).

- 25 Según el proceso de la invención, el proceso puede comprender además la etapa de: (xii) secar la mezcla de reacción de la etapa (iv) que comprende el Compuesto A.

La presente invención proporciona un proceso que comprende las etapas de:

- (i) hacer reaccionar 5-amino-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida ("Compuesto B") con una mezcla de anhídrido acético/ácido acético para formar una suspensión;
- 30 (ii) calentar dicha suspensión a alrededor de 60 °C;
- (iii) añadir un catalizador ácido (preferiblemente, ácido para-toluensulfónico (APTS)) a dicha suspensión a un ritmo tal que la temperatura de reacción se mantiene en un intervalo de temperatura de alrededor de 65-85 °C;
- 35 (iv) añadir un agente desacetilante a la mezcla de reacción de la etapa (iii) para formar una mezcla de reacción que comprende el Compuesto A;
- (v) purificar la mezcla de reacción de la etapa (iv) que comprende el Compuesto A, en la que dicha etapa de purificación comprende las etapas de:
- (vi) hacer pasar dicha mezcla de reacción de la etapa (iv) que comprende el Compuesto A a través de un sistema de filtración de membrana;
- 40 (vii) recoger la fracción retenida de la etapa (vi) y repetir la etapa (v); y
- (viii) repetir continuamente las etapas (v)-(vii).

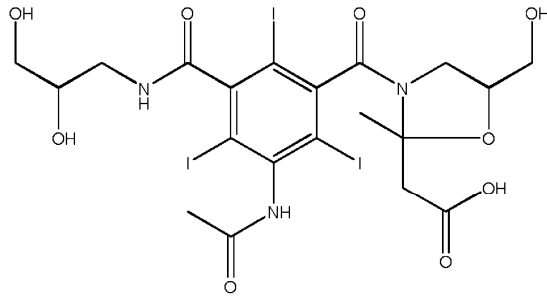
Según el proceso de la invención, el sistema de filtración de membrana comprende un sistema de nanofiltración como se describe en la presente memoria.

- 45 Según el proceso de la invención, el proceso puede comprender además la etapa de: alquilar la mezcla de reacción de la etapa (iv) que comprende el Compuesto A.

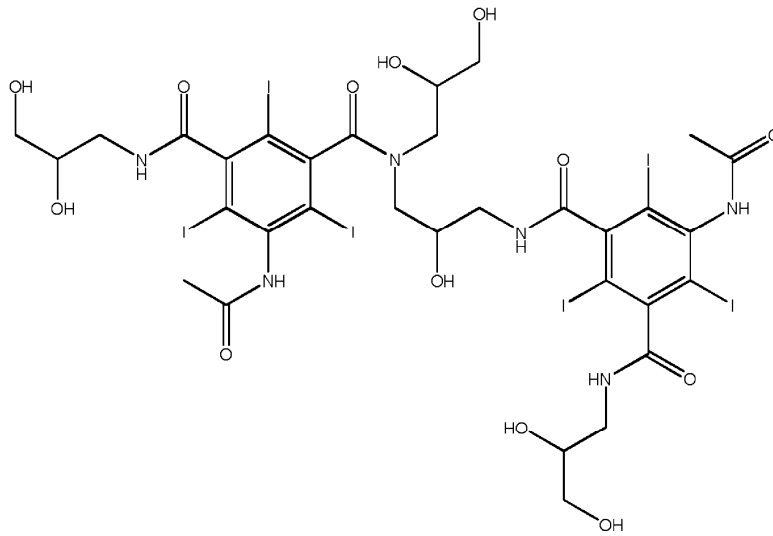
Según el proceso de la invención, el proceso puede comprender además la etapa de: bis-alquilar o dimerizar la mezcla de reacción de la etapa (iv) que comprende el Compuesto A.

Descripción detallada de la invención

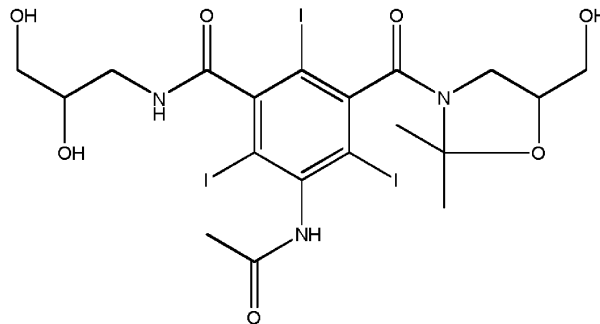
5 En el proceso establecido a escala industrial, el Compuesto B se añade a una mezcla de anhídrido acético y ácido acético. La suspensión resultante se calienta después a aproximadamente 60 °C. Cuando se alcanza la temperatura, se añade un catalizador ácido (p.ej., ácido para-toluensulfónico (APTS)(s)) en una porción en cantidades catalíticas. A pesar de la refrigeración máxima en la camisa del reactor, la temperatura de la mezcla de reacción se incrementa rápidamente hasta alrededor de 120-125 °C debido a la reacción de acetilación exotérmica. La parte principal de la
 10 reacción de acetilación se dará, por lo tanto, a 120-125 °C. Debido a la temperatura de reacción elevada, se forman niveles considerables de los siguientes subproductos I, II, y III, además del Compuesto A:



I



II



III

Según la presente invención, se proporciona un proceso de acetilación alternativo. Según la presente invención, se añade el Compuesto B a una mezcla de anhídrido acético y ácido acético. La suspensión resultante se calienta después a aproximadamente 60 °C. A esta temperatura, se añade una cantidad catalítica de un catalizador ácido. Los ejemplos de catalizador ácido adecuado incluyen, por ejemplo, un ácido sulfónico tal como ácido metanosulfónico, ácido para-toluensulfónico (APTS) y ácido sulfúrico. De estos, se prefiere el ácido para-toluensulfónico (APTS). Según la invención, el catalizador ácido se puede añadir en forma de un sólido o en forma de una disolución. Los ejemplos de disolventes adecuados para formar tal disolución incluyen ácido acético, anhídrido acético o una mezcla de ácido acético y anhídrido acético. La adición se lleva a cabo con cuidado mientras se controla la temperatura. En una realización, el APTS se añade en forma de un sólido en varias porciones. En una realización, el APTS se añade en forma de una disolución en la que APTS está disuelto en un pequeño volumen de ácido acético. En una realización, el APTS se añade en forma de una disolución en la que APTS está disuelto en un pequeño volumen de anhídrido acético. En una realización, el APTS se añade en forma de una disolución en la que APTS está disuelto en un pequeño volumen de una mezcla de ácido acético y anhídrido acético. El ritmo/velocidad de la adición del catalizador ácido, preferiblemente APTS, es tal que la temperatura de reacción máxima se mantiene a alrededor de 65-85 °C.

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

Según la presente invención, la adición del catalizador ácido, preferiblemente APTS, a lo largo del tiempo para controlar la temperatura produce una mezcla de reacción que comprende el Compuesto A sobreacetilado con niveles inferiores de subproductos como se describe en la presente memoria, en comparación con el proceso de acetilación establecido. La mezcla de reacción que comprende el Compuesto A sobreacetilado se puede desacetilar después mediante el uso de un agente desacetilante. No hay una limitación particular sobre la naturaleza del agente desacetilante usado, y en la presente memoria se puede usar igualmente cualquier agente desacetilante usado habitualmente en las reacciones convencionales. Los ejemplos de agentes desacetilantes adecuados incluyen las bases inorgánicas acuosas que incluyen carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de litio; e hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio. De estas, se prefieren los hidróxidos de metales alcalinos, en particular hidróxido sódico o hidróxido potásico, y lo más preferiblemente hidróxido sódico. 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 se puede purificar después (p.ej., cristalización) y aislarlo mediante métodos conocidos en la técnica.

Según la invención, como resultado del proceso de acetilación alternativo descrito en la presente memoria, se mejora el perfil de subproductos, lo que hace posible simplificar la purificación tras la desacetilación de la 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofetalamida ("Compuesto A") y aislar el Compuesto A purificado con mayor rendimiento.

Como se describió anteriormente, se forman subproductos durante la acetilación de 5-amino-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-1,3-bencenodicarboxamida ("Compuesto B"). En el proceso de acetilación establecido, los subproductos que se forman están a tal nivel que es necesaria una etapa de cristalización para eliminarlos de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofetalamida ("Compuesto A") antes del uso del Compuesto A en la síntesis de agentes de medios de contraste de rayos X tales como yodixanol y iohexol. Si no se lleva a cabo la etapa de cristalización, es necesario incluir etapas de purificación adicionales más tarde en el proceso, lo que da como resultado mayores costes de producción, lo cual no es ideal para la producción a escala industrial.

Ahora se ha descubierto que la pureza de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofetalamida ("Compuesto A") antes de la cristalización, medida como el [%área] de HPLC con la acetilación original es del 97,7%, y con el proceso de acetilación alternativo descrito en la presente memoria es del 99,2%. El proceso de acetilación alternativo reduce la formación de subproductos.

En el proceso de acetilación alternativo, se disminuye la temperatura del proceso desde alrededor de 115-125 °C hasta alrededor de 65-85 °C, y la proporción entre anhídrido acético y ácido acético en la disolución del proceso también se reduce significativamente. La Tabla 1 resume el cambio en el perfil de subproductos y el [%área] de HPLC correspondiente entre el proceso de acetilación original y alternativo.

Tabla 1: Subproductos antes de la cristalización con la acetilación original y alternativa

Compuesto	Proceso de acetilación original [%área de HPLC]	Proceso de acetilación alternativo [%área de HPLC]
Pureza del Compuesto A	97,7	99,2
Compuesto B restante tras la acetilación	0,13	0,03
Subproductos I y II	1,25	0,25
Subproducto III	0,33	0,01

5 En el proceso de acetilación establecido, los subproductos salinos (p.ej. cloruro sódico y acetato sódico) se eliminan de la 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida ("Compuesto A") durante una etapa de cristalización y filtración. El pH y la temperatura en la disolución están bajo control estricto. La siembra para controlar la cristalización se lleva a cabo a un cierto pH y temperatura. El pH se ajusta a alrededor de 2,0-8,0, preferiblemente alrededor de 5,0-8,0 y lo más preferiblemente alrededor de 7. La temperatura se mantiene a alrededor de 10-25 °C, preferiblemente alrededor de 20 °C. Después el proceso de cristalización se deja desarrollar durante aprox. 24 horas antes de transferir con cuidado la suspensión a un filtro de presión. En el filtro de presión, se elimina el licor madre. Después, la torta de filtración se agita con cuidado antes de aplicar un líquido de lavado. La torta de filtración se seca parcialmente en el filtro haciendo pasar una gran cantidad de gas caliente a través de la torta. El tiempo de permanencia total en el filtro de presión es aprox. 24 horas. La torta de filtración parcialmente seca se transfiere después a un secador indirecto por cargas. La 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida ("Compuesto A") seca se muele después para deshacer los grumos generados durante el secado.

15 La presente invención proporciona a continuación dos procesos de purificación continuos alternativos que eliminan la necesidad de la etapa de cristalización establecida. Cada uno de los procesos de purificación de la presente invención se usa después del proceso de acetilación alternativo descrito en la presente memoria.

20 Se ha descubierto que la purificación del Compuesto A se puede conseguir mediante el uso de filtración de membrana, en la que los subproductos de peso molecular bajo y las sales se recogen en la fracción filtrada, y la 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida ("Compuesto A") se recoge en la fracción retenida.

25 Según un proceso de la invención, el sistema de separación puede ser cualquier sistema de separación capaz de proporcionar un líquido con la menor cantidad posible de partículas antes de hacer pasar el líquido a través del sistema de filtración de membrana, como se describe en la presente memoria. En una realización de la invención, el sistema de separación comprende un sistema de microfiltración (p.ej., microfiltración de flujo cruzado). En una realización de la invención, el sistema de separación comprende una centrífuga. Según la invención, se puede usar cualquier sistema de microfiltración conocido en la técnica. Según la invención, se puede usar cualquier centrífuga capaz de separar partículas del líquido (p.ej., una centrífuga de decantación).

30 Según la invención, un "sistema de filtración de membrana" adecuado incluye cualquier método de filtración de membrana conocido en la técnica. En una realización de la invención, el sistema de filtración de membrana comprende un sistema de nanofiltración. Se puede usar cualquier sistema de nanofiltración conocido en la técnica.

35 Los procesos posteriores continuos alternativos de la invención posibilitan un incremento del rendimiento total de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida ("Compuesto A"), lo que reduce el tiempo de proceso y los costes laborales. Los procesos posteriores continuos alternativos de la invención ofrecen además la ventaja de proporcionar un proceso estabilizado eliminando una etapa de cristalización y aislamiento compleja y manual usada en el proceso de acetilación establecido para formar el Compuesto A como se describió anteriormente.

Proceso alternativo 1:

40 El proceso alternativo 1, ejemplificado en la Figura 1, incluye una etapa de precipitación simple para reducir el pH y la viscosidad en la disolución, que comprende el Compuesto A deseado. El tamaño y la distribución de partículas de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida ("Compuesto A") no es crucial, como lo es en el proceso de acetilación establecido, porque no se va a manipular ninguna torta de filtración.

45 Tras la precipitación, la suspensión se puede filtrar, si es necesario, mediante el uso de un método de separación adecuado de partículas-líquido conocido en la técnica (p.ej. microfiltración de flujo cruzado o centrífuga de decantación) para separar la mezcla de reacción hasta los sólidos de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida ("Compuesto A") (es decir, la suspensión) y el líquido. Los sólidos retirados (es decir, la suspensión) se devuelven al reactor. La retirada de la suspensión se lleva a cabo para proteger el sistema de filtración de membrana (p.ej., la membrana de nanofiltración) a través del cual se hace pasar el líquido, y para

incrementar su capacidad.

El líquido del sistema de separación contiene disuelta 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida ("Compuesto A"), sales y subproductos. El líquido se hace pasar después a través de un sistema de filtración de membrana (p.ej., membrana de nanofiltración de flujo cruzado) que es resistente al metanol a un pH de neutro a ácido, y tiene un umbral que permite el paso de subproductos de peso molecular bajo (< aprox. 300 dalton) o moléculas pequeñas como sales para recogerlas en la fracción filtrada junto con solamente cantidades pequeñas de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida ("Compuesto A"). El sistema de filtración de membrana (p.ej., membrana de nanofiltración) reduce la pérdida de rendimiento de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida ("Compuesto A") al mínimo, ya que se separa en la fracción retenida mientras se eliminan de manera eficaz los subproductos en la fracción filtrada. La fracción retenida producida por el sistema de filtración de membrana contiene la mayoría de la 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida ("Compuesto A"), y se alimenta de vuelta al reactor.

Cualquier sal restante y otros subproductos de peso molecular bajo de la fracción retenida se pueden eliminar con metanol, agua, o una mezcla de los mismos. Se añade metanol, agua, o una mezcla de los mismos al reactor durante la circulación de la disolución a través del sistema de separación y del sistema de filtración de membrana, cada uno como se describe en la presente memoria. Se monitoriza el volumen y el pH en el reactor para mantener las condiciones adecuadas para la filtración de membrana optimizada. Para reducir adicionalmente la cantidad de subproductos, las partes del líquido en las que se concentran los subproductos se pueden eliminar opcionalmente en forma del licor madre del sistema, véase la Figura 1.

Cuando se han alcanzado los niveles de sales y subproductos, la suspensión del producto se puede concentrar aún más deteniendo la adición de metanol al reactor mientras todavía se da la circulación de la disolución a través del sistema de separación y del sistema de filtración de membrana. Este proceso posterior alternativo se lleva a cabo continuamente hasta que el nivel de sales no es mayor de (NMT, por sus siglas en inglés) 1,5 %p y el nivel de subproductos NMT 2,0 %área en el Compuesto A seco obtenido.

Una vez que el Compuesto A ha alcanzado tal perfil de pureza, se puede secar mediante el uso de un secador continuo, directo para proporcionar un polvo sin grumos de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida ("Compuesto A") que se puede almacenar posteriormente. Según la invención, este proceso alternativo 1 se puede automatizar.

Proceso alternativo 2:

En el proceso alternativo 2, como se ilustra en la Figura 2, la disolución de reacción bruta tras la desacetilación se alimenta en un reactor y se mantiene a pH>11 para mantener la 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida ("Compuesto A") disuelta. Para preparar la disolución para el uso directamente en las síntesis de iohexol y yodixanol, el agua de la disolución se tiene que sustituir por disolventes tales como metanol, que a su vez se pueden sustituir opcionalmente por 2-metoxietanol en un sistema de nanofiltración con una membrana con un umbral adecuado que resiste los disolventes y el pH elevado. Las sales y los subproductos de peso molecular bajo se recogen en la fracción filtrada. La 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida ("Compuesto A") se recoge en la fracción retenida. El uso de un sistema de nanofiltración permite el ajuste de la concentración de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida ("Compuesto A") antes de alimentarla de vuelta al reactor. Mediante el ajuste de la concentración y del tiempo de proceso, se puede optimizar la capacidad de producción y los costes de inversión/costes operativos. El proceso alternativo 2 es continuo hasta que el nivel de sales NMT 1,5 %p y el nivel de subproductos NMT 2,0 %área en la disolución de Compuesto A.

Una vez que se alcanza tal perfil de pureza del Compuesto A, el Compuesto A se puede usar directamente para sintetizar agentes de medios de contraste de rayos X tales como iohexol y yodixanol por medio de alquilación y bis-alquilación (dimerización), respectivamente. El proceso alternativo 2 elimina la necesidad de una etapa de secado tal como se usa en el proceso establecido y en el proceso alternativo 1. Debido a que se puede eliminar la etapa de secado, el proceso alternativo 2 también ofrece la ventaja de eliminar la necesidad de almacenamiento del Compuesto A. Según la invención, este proceso alternativo 2 se puede automatizar.

Como se ilustra en la Tabla 2, el proceso alternativo 1 y el proceso alternativo 2 proporcionan una calidad y rendimiento comparables con el proceso original establecido. Además, los procesos ofrecen la ventaja de un ahorro de energía mejorado y una reducción del tiempo de producción total.

Tabla 2: Cambios en parámetros clave en los procesos modificados

	Proceso original	Proceso alternativo 1	Proceso alternativo 2
Pureza del Compuesto A	99,5%	99,2-99,5 %	Aprox. 99,2 %
Rendimiento	96,2%	97-99%	99,2%
Ahorro de energía*	-	Grande	Muy grande
Reducción del tiempo de proceso*	-	Aprox. 25%	>60%

* en comparación con el proceso ya establecido.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso que comprende las etapas de:
 - (i) hacer reaccionar 5-amino-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida ("Compuesto B") con una mezcla de anhídrido acético/ácido acético para formar una suspensión;
- 5 (ii) calentar dicha suspensión a 60 °C;
- (iii) añadir un catalizador ácido a dicha suspensión a un ritmo tal que la temperatura de reacción se mantiene en un intervalo de temperatura de 65-85 °C;
- (iv) añadir un agente desacetilante a la mezcla de reacción de la etapa (iii) para formar una mezcla de reacción que comprende el Compuesto A, en el que el agente desacetilante es una base inorgánica acuosa seleccionada de un carbonato de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalino;
- 10 (v) purificar la mezcla de reacción de la etapa (iv) que comprende el Compuesto A, en la que dicha etapa de purificación comprende las etapas de:
 - (vi) hacer pasar dicha mezcla de reacción de la etapa (iv) que comprende el Compuesto A a través de un sistema de filtración de membrana;
- 15 (vii) recoger la fracción retenida de la etapa (vi) y repetir la etapa (v); y
- (viii) repetir continuamente las etapas (v)-(vii).
2. El proceso según la Reivindicación 1, en el que dicho sistema de filtración de membrana comprende un sistema de nanofiltración.
3. El proceso según la Reivindicación 1 o 2, en el que la etapa (viii) se repite hasta que el nivel de sales no es mayor de (NMT) 1,5 %p, y el nivel de subproductos NMT 2,0 %área en la disolución de Compuesto A en la etapa de alquilación.
- 20 4. El proceso según cualquiera de las Reivindicaciones 1-3, que comprende además la etapa de:
 - alquilar la mezcla de reacción de la etapa (iv) que comprende el Compuesto A.
5. El proceso según cualquiera de las Reivindicaciones 1-3, que comprende además la etapa de:
 - 25 bis-alquilar o dimerizar la mezcla de reacción de la etapa (iv) que comprende el Compuesto A.
6. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que dicho catalizador ácido es un ácido sulfónico.
7. El proceso según la reivindicación 6, en el que dicho catalizador ácido es ácido para-toluensulfónico (APTS).
8. El proceso según la reivindicación 7, en el que dicho APTS se añade en una cantidad catalítica en forma de un sólido.
- 30 9. El proceso según la reivindicación 7, en el que dicho APTS se añade en una cantidad catalítica en forma de una disolución de APTS disuelto en un pequeño volumen de anhídrido acético.

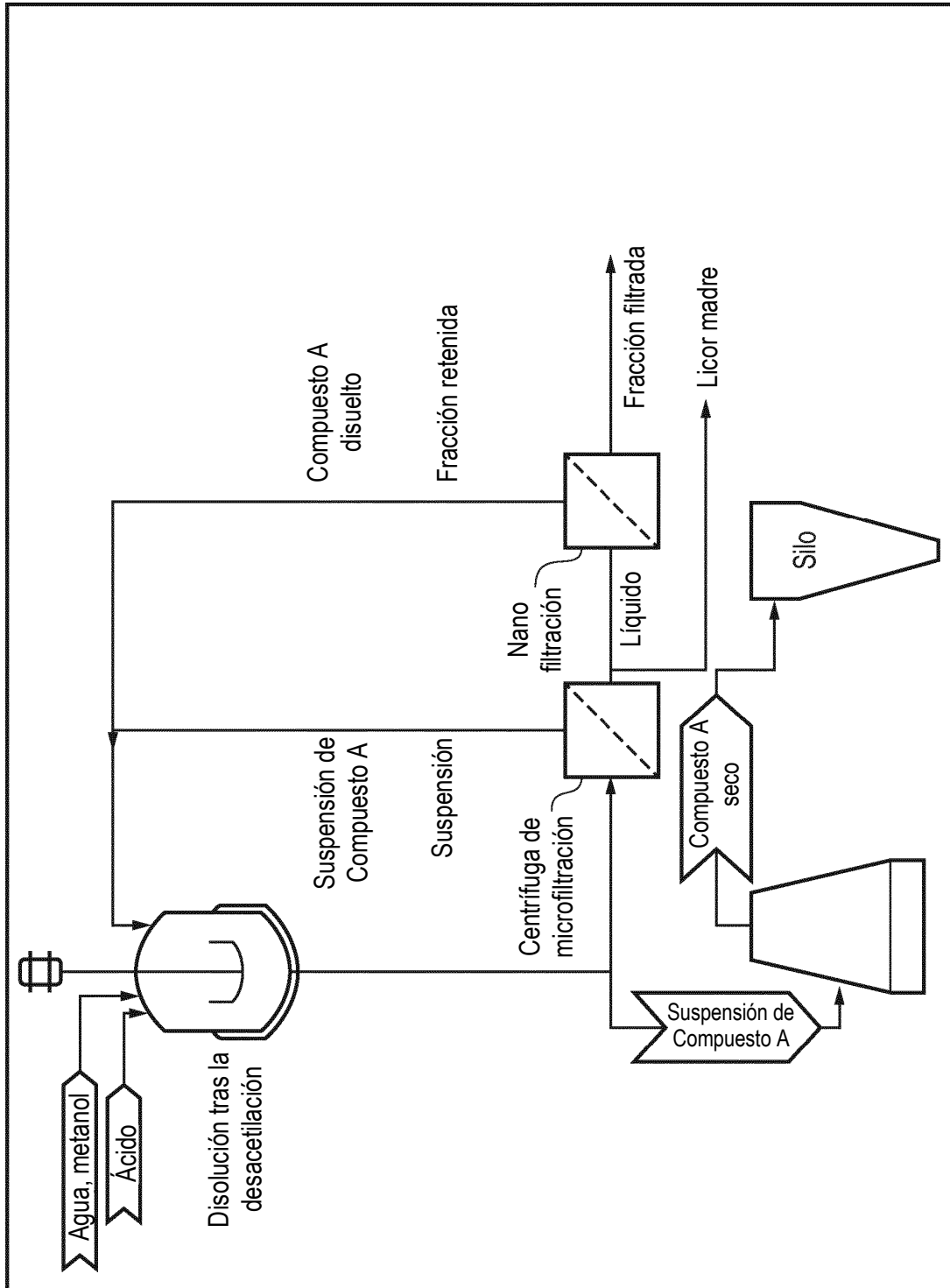


FIG. 1

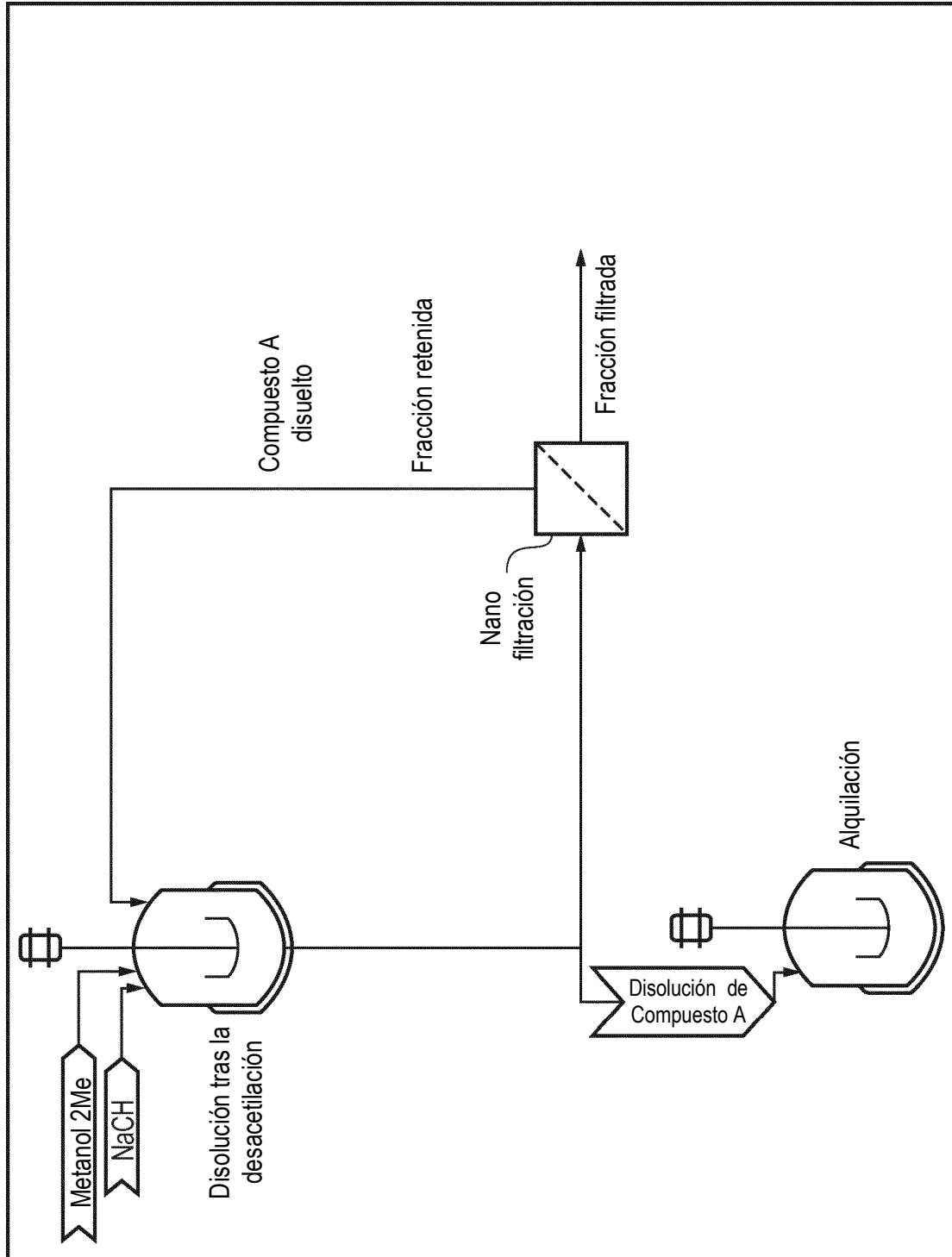


FIG. 2