

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 692 071**

51 Int. Cl.:

C07C 231/12 (2006.01)

C07C 237/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.10.2013 PCT/US2013/066487**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.05.2014 WO14074315**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2013 E 13854067 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 2917174**

54 Título: **Preparación de intermedios de agentes de contraste para rayos X**

30 Prioridad:

12.11.2012 EP 12192193

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

30.11.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

HAALAND, TORFINN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 692 071 T3

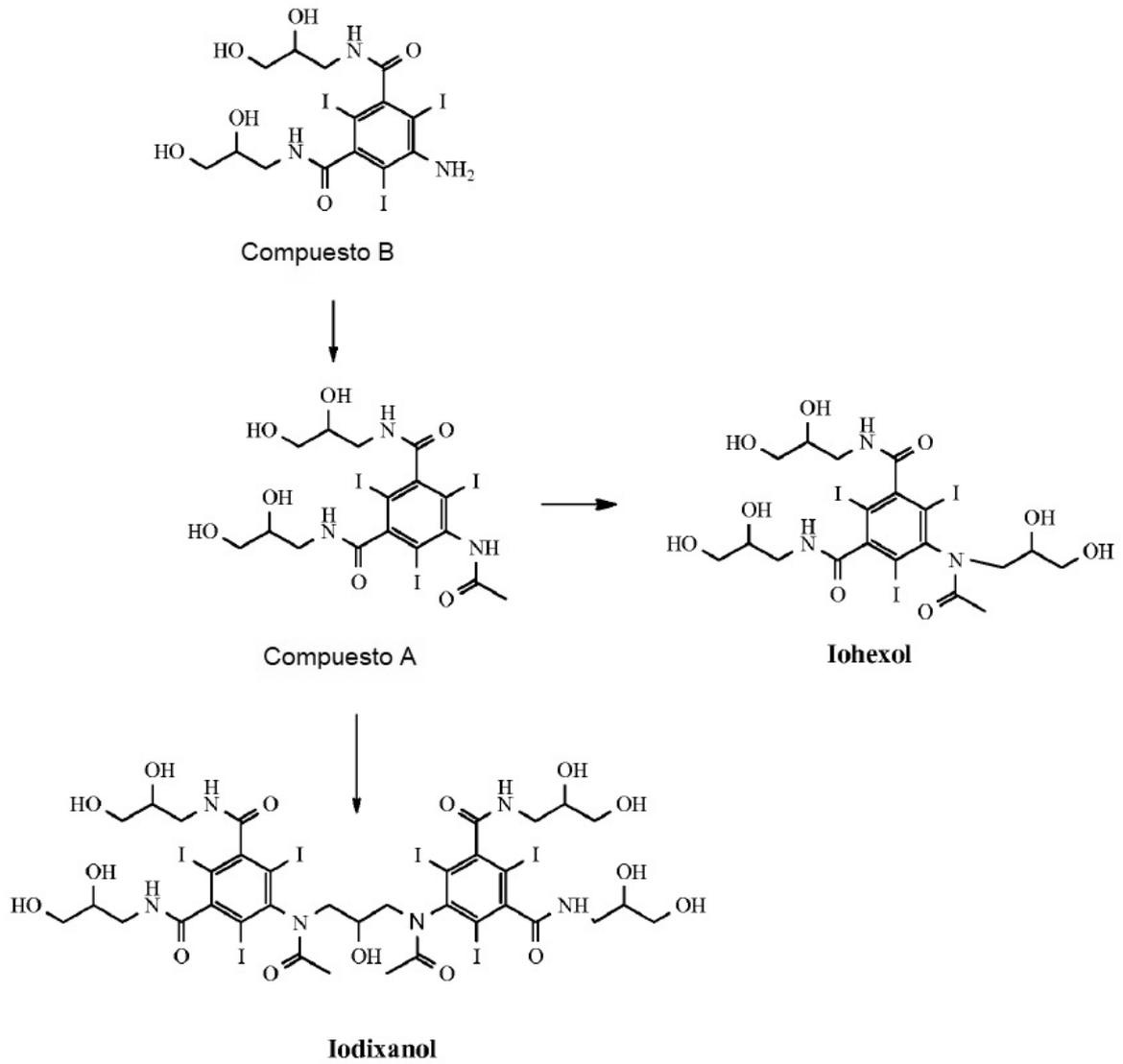
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Preparación de intermedios de agentes de contraste para rayos X

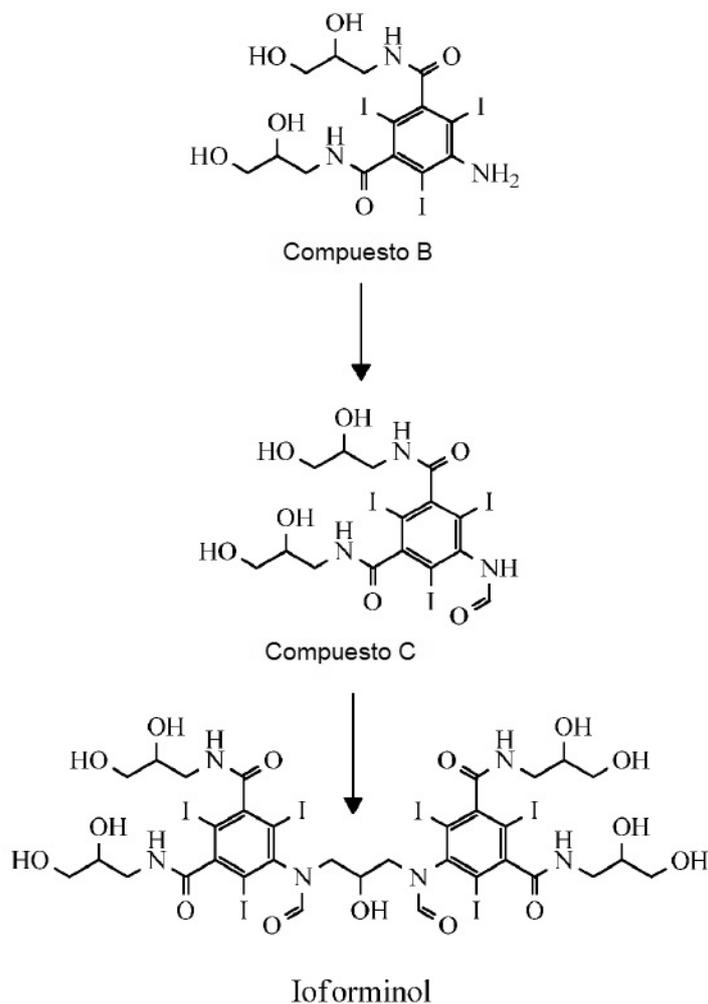
- 5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de agentes de contraste para rayos X yodados y en particular a intermedios clave de los mismos. Se refiere además a un proceso mejorado para la preparación de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida (Compuesto A) o N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-5-formamido-2,4,6-triyodoisofalamida (Compuesto C), intermedios en la preparación industrial de agentes de contraste para rayos X no iónicos. En particular, se refiere a un proceso para la desacilación de los grupos hidroxilo acilados de un intermedio de estos compuestos. Además, la invención se refiere a un proceso para preparar agentes de contraste tales como Iodixanol, Iohexol y Ioforminol, útiles en la formación de imágenes por rayos X.
- 10 Durante los últimos 50 años el campo de los agentes de contraste para rayos X ha estado dominado por los compuestos solubles que contienen yodo. Los medios de contraste comerciales disponibles que contienen agentes de contraste yodados se clasifican normalmente como monómeros iónicos tales como diatrizoato (GastrografenTM), dímeros iónicos tales como ioxaglato (HexabrixTM), monómeros no iónicos tales como Iohexol (OmnipaqueTM), Iopamidol (IsovueTM), Iomeprol (IomeronTM) y el dímero no iónico Iodixanol (VisipaqueTM). Los agentes de contraste para rayos X no iónicos comerciales más ampliamente usados tal como los mencionados anteriormente se consideran seguros. Los medios de contraste que contienen agentes de contraste yodados se usan en más de 20 millones de exámenes por rayos X anualmente en EE.UU. y el número de reacciones adversas se consideran aceptables. Los agentes de contraste para rayos X no iónicos constituyen una clase muy importante de compuestos farmacéuticos producidos en grandes cantidades. 5-[N-(2,3-dihidroxiopropil)-acetamido]-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida (Iohexol) y 1,3-bis(acetamido)-N,N'-bis[3,5-bis(2,3-dihidroxiopropil-aminocarbonil)-2,4,6-triyodofenil]-2-hidroxiopropano (Iodixanol) son ejemplos importantes de dichos compuestos. Por ejemplo, Iodixanol, comercializado bajo el nombre comercial Visipaque®, es uno de los agentes más usados en los procedimientos diagnósticos por rayos X. Se produce en grandes cantidades por GE Healthcare, Noruega.
- 15 La fabricación de medios de contraste para rayos X no iónicos implica la producción del fármaco químico, el ingrediente farmacéutico activo (IFA), es decir, el agente de contraste, seguido por la formulación en el medicamento, indicada aquí la composición de rayos X.
- 20 La producción industrial de Iodixanol e Iohexol implica síntesis químicas multietapa, en donde las últimas etapas se muestran en el Esquema 1 posterior, comenzando a partir de 5-amino-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida, llamado Compuesto B. La preparación del Compuesto B se describe bien en el estado de la técnica. Véase además la patente de EE.UU. núm. 6.974.882.

30 Esquema 1



Además el compuesto llamado Ioforninol, 5,5'-(2-hidroxiopropano-1,3-diil)bis(formilazanodiil)bis(N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida), puede prepararse a partir del Compuesto B como se muestra en el esquema 2 posterior.

5 Esquema 2:



Para reducir el coste del agente de contraste y el producto final, es crítico optimizar cada etapa sintética para obtener un rendimiento óptimo y minimizar la producción de impurezas. Incluso una pequeña mejora en el diseño de la reacción puede llevar a ahorros significativos en una producción a gran escala.

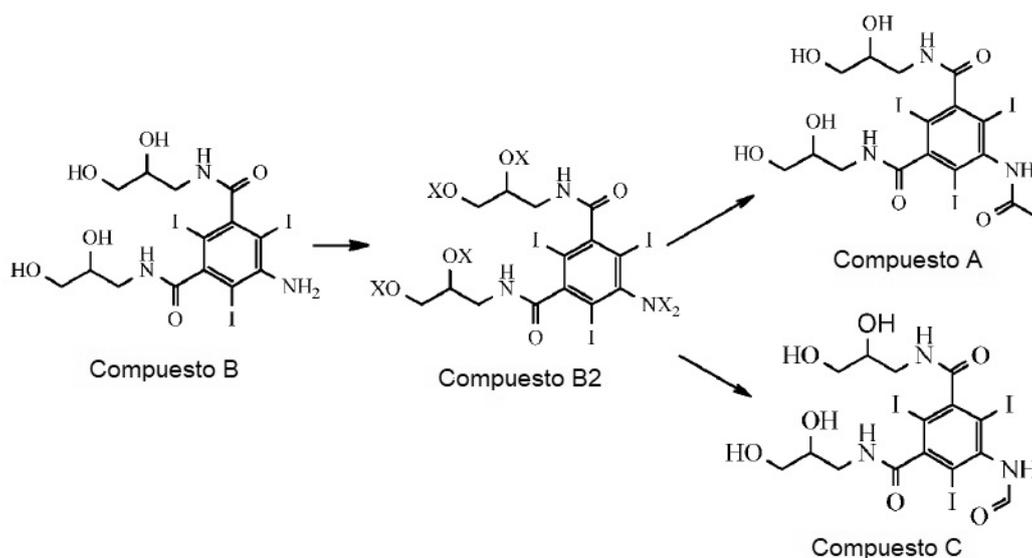
- 5 Se ha buscado un proceso mejorado para la preparación de compuestos monoméricos N-acilados a partir del Compuesto B, tal como el compuesto N-acetilado 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triiodoisoftalamida, llamado Compuesto A en esta memoria, y el compuesto N-formilado N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-5-formamido-2,4,6-triiodoisoftalamida, llamado Compuesto C en esta memoria.

- 10 En la etapa de acetilación de la síntesis a escala industrial de Iohexol e Iodixanol, la 5-amino-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triiodoisoftalamida (Compuesto B) se acetila para producir 5-acetilamino-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triiodoisoftalamida (Compuesto A) usando anhídrido acético como el reactivo acetilante. Se ha encontrado actualmente que el Compuesto A puede prepararse a partir del Compuesto B en un proceso optimizado en donde la generación de ciertas impurezas se reduce significativamente.

- 15 El problema a resolver por la presente invención puede considerarse como la previsión de optimizar el proceso para la preparación de compuestos monoméricos N-acilados que son intermedios para agentes de contraste de formación de imágenes para rayos X, particularmente la preparación del Compuesto A y el Compuesto C.

- 20 En la reacción de acilación del Compuesto B, la función amino se acila, o bien se acetila o se formila, dependiendo de qué producto final se prepara. Pero además, también los cuatro grupos hidroxilo del Compuesto B se acilan. Véase el Esquema 3. Los grupos hidroxilo acilados del intermedio llamado Compuesto B2 son indeseables y necesitan desacilarse después de la reacción de acilación. La actual invención está dirigida a un proceso para la desacilación de los grupos acilados indeseados de compuesto B2 generados durante la etapa de acilación.

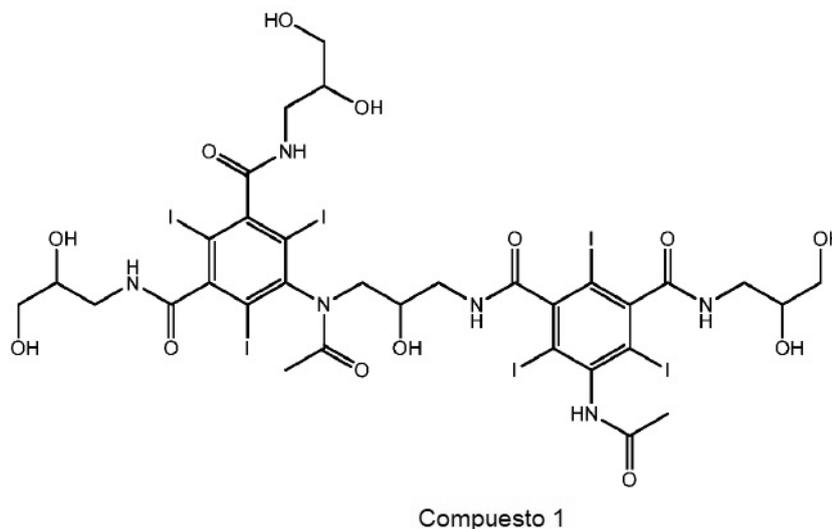
Esquema 3:



En el Compuesto B2 X indica hidrógeno o un grupo acilo.

Un proceso para preparar Compuesto A a partir de Compuesto B, que incluye una desacetilación de los grupos O-acetilados del Compuesto B2 se conoce a partir de, por ejemplo, el documento EP2281811A1 de GE Healthcare AS, dirigido a un proceso continuo que comprende desacetilar los grupos hidroxilo acetilados en un primer reactor a un pH entre 11 y 12 mediante la adición de una base adecuada tal como hidróxido sódico acuoso.

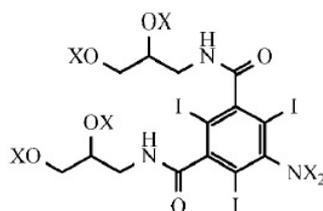
En la preparación del Compuesto A a partir del Compuesto B, la primera etapa es la acetilación. La siguiente etapa es la desacetilación para eliminar los grupos O-acetilo que se forman durante la reacción de acetilación. Usando el proceso de la técnica anterior, una de las impurezas principales en el Compuesto A en bruto preparado se ha encontrado actualmente que es el Compuesto 1 mostrado a continuación:



Compuesto 1: 5-acetamido-N1-(3-(N-(3,5-bis((2,3,-dihidroxiopropil)carbamoil)-2,4,6-triyodoifenil)acetamido)-2-hidroxiopropil)-N3-(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida

Estudios mecánicos detallados han mostrado que el Compuesto 1 se forma por medio de varias etapas durante el proceso de la técnica anterior. Normalmente, en la etapa de desacilación, se añade hidróxido sódico (50%, acuoso) a la disolución que contiene Compuesto B sobre-acilado, es decir, al compuesto llamado Compuesto B2 en el Esquema 2. Ahora se ha encontrado sorprendentemente que la desacilación puede hacerse de una forma alternativa en donde la generación de la impureza llamada Compuesto 1 se reduce significativamente. La alternativa identificada es añadir la disolución del Compuesto B2 a un agente desacilante, tal como una base.

Por consiguiente, en un primer aspecto la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto monomérico N-acilado seleccionado a partir del Compuesto A y el Compuesto C que comprende una etapa en donde el Compuesto B2,



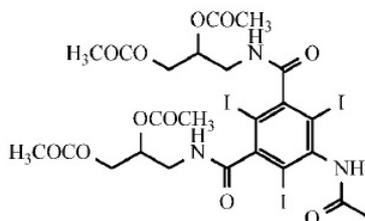
Compuesto B2

5 en donde cada X indica de forma individual un hidrógeno o un grupo acilo;

Se somete a desacilación de los grupos hidroxilo acilados añadiendo el Compuesto B2 a una disolución acuosa de un agente desacilante en donde el agente desacilante es una base inorgánica.

10 En una realización, el Compuesto B2 se añade al agente desacilante en forma de una disolución. En otra realización, el Compuesto B2 está en forma sólida cuando se añade al agente desacilante. Preferiblemente se usa una disolución del Compuesto B2.

El grupo X es o bien hidrógeno o acilo, con tal que al menos uno de los grupos X unidos al nitrógeno sea un grupo acilo. El grupo acilo se selecciona de formilo y acetilo y es preferiblemente acetilo. El componente principal del Compuesto B2 es preferiblemente Compuesto B3

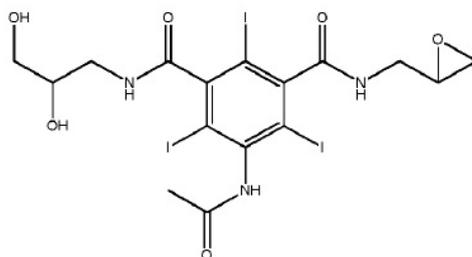


Compuesto B3

15 En una realización, el Compuesto B2 es el compuesto B3.

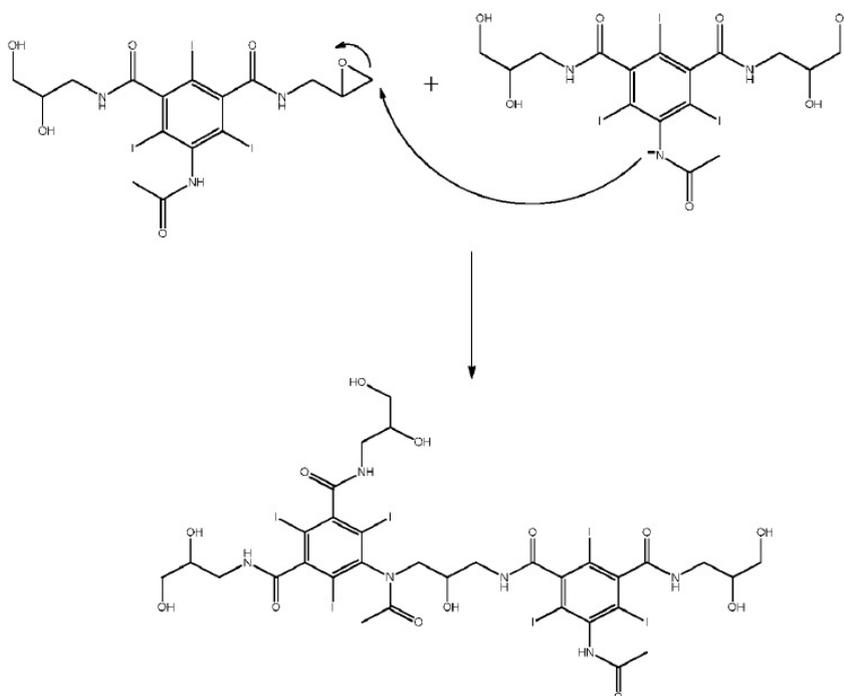
En comparación con el proceso del estado de la técnica, más que añadir el agente desacilante, normalmente una base, al compuesto B2, el Compuesto B2 se añade a un agente desacilante. La principal ventaja del proceso de desacilación alternativo de la invención es la reducción de la generación de ciertas impurezas. Particularmente, para la preparación del compuesto A según la invención se alcanza una reducción de la generación de la impureza Compuesto 1 y menos generación de calor durante el proceso de desacilación. El Compuesto 1 es una impureza que es difícil de eliminar del producto en bruto del Compuesto A. Por ejemplo, ésta no se eliminará por cristalización. El proceso de la invención, que proporciona una reducción significativa en la cantidad de Compuesto 1 generado tiene por consiguiente un efecto particularmente en el rendimiento, cuando se usa el Compuesto A generado en una síntesis adicional, por ejemplo, en la preparación de un agente de contraste, tal como Iohexol o Iodixanol.

25 Se ha encontrado que la formación de la impureza Compuesto 1, en el proceso del estado de la técnica, va por medio de varias etapas. Las últimas dos etapas tienen lugar durante la etapa de desacilación. Primero se forma un epóxido, Compuesto 2.



Compuesto 2

Este epóxido es reactivo y en segundo lugar éste reacciona con la molécula de Compuesto A aniónico preparada en condiciones básicas, como se muestra a continuación, generando la impureza Compuesto 1.



- 5 Esta etapa para la formación del Compuesto 1 es una reacción de dimerización y ya que es una reacción entre dos molécula esta etapa se encuentra entonces que es dependiente de la concentración. Por consiguiente, se ha asumido que si la etapa de desacilación tiene lugar bajo condiciones más diluidas, la formación de compuesto 1 se suprimirá. En el proceso del estado de la técnica, se añade hidróxido sódico (50%, acuoso) a la disolución ácida que contiene Compuesto A sobre-acilado (es decir, compuesto B2).
- 10 La solución intuitiva al problema, cuando se ha identificado la impureza Compuesto 1 y como se genera y asumiendo que se necesitan condiciones más diluidas, es que la disolución ácida del Compuesto B2, podría haberse diluido con mucho más disolvente, tal como metanol y agua, antes de la etapa de desacilación para suprimir la formación del Compuesto 1. Sin embargo, se ha encontrado que dicha solución al problema tiene el inconveniente de reducir la capacidad de producción.
- 15 Una alternativa factible y rentable, como se afirma en el primer aspecto de la invención, se ha encontrado sorprendentemente que es la adición del Compuesto B2, tal como la disolución ácida del Compuesto B2, a una disolución acuosa de un agente desacilante. Esta alternativa generará menos calor durante la etapa de desacilación, en comparación con cuando el agente desacilante se añade a una disolución de Compuesto B2, porque mucho del calor de dilución se elimina antes de que la desacilación comience. Por lo tanto, la desacilación puede hacerse en condiciones de temperatura más suaves. La diferencia más importante del proceso de desacilación del estado de la técnica es el perfil de concentración del sustrato compuesto B2 durante la desacilación. La concentración será mucho menor en el proceso de desacilación reivindicado en comparación con el proceso del estado de la técnica, y como consecuencia, el nivel de Compuesto 1 generado es mucho menor.
- 20

Antes de la desacilación de los grupos hidroxilo acilados del Compuesto B2 tiene lugar una acilación del Compuesto B. Por tanto, en esta realización, el proceso incluye dicha etapa y la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto monomérico N-acilado seleccionado del Compuesto A y el Compuesto C que comprende

5 Una primera etapa de acilación del Compuesto B para preparar el compuesto B2;

Seguida por una etapa en donde el Compuesto B2 se somete a la desacilación de los grupos hidroxilo acilados añadiendo el Compuesto B2 a una disolución acuosa de un agente desacilante.

La acilación del Compuesto B puede efectuarse mediante cualquier método conveniente, por ejemplo, mediante el uso de anhídridos y ácidos. Cuando la etapa de acilación es una formilación para proporcionar el Compuesto C puede usarse cualquier método conveniente, por ejemplo, mediante el uso de ácido fórmico activado tal como anhídridos mezclados como el agente de formilación. Los anhídridos mezclados pueden prepararse por una variedad de métodos descritos en la bibliografía. Un método conveniente de preparación de anhídridos mezclados es añadir un anhídrido de ácido carboxílico a un exceso de ácido acético en temperatura controlada. Preferiblemente, una mezcla de ácido fórmico y anhídrido acético se usa en la etapa de formilación. Como resultado de la etapa de formilación que usa anhídridos mezclados, el Compuesto B2 será una mezcla de diferentes compuestos con grupos protectores tanto formilo como acetilo. Se ven varios grados de O-formilación, aunque tiene lugar un alto grado de N-formilación, asegurando un alto rendimiento del Compuesto C N-formilado después de la desacilación. Cuando la etapa de acilación es una acetilación para proporcionar el Compuesto A, se usa preferiblemente ácido acético y anhídrido de ácido acético. En esta realización el componente principal del Compuesto B2 es el Compuesto B3, en donde todos los grupos OH acilados están acetilados.

Agentes desacilantes adecuados son bases inorgánicas acuosas que incluyen carbonatos de metal alcalino, tal como carbonato sódico, carbonato de potasio o carbonato de litio; e hidróxidos de metal alcalino, tal como hidróxido sódico, hidróxido de potasio o hidróxido de litio. De estos, se prefieren los hidróxidos de metal alcalino, particularmente el hidróxido sódico o hidróxido de potasio, y lo más preferiblemente hidróxido sódico.

El agente desacilante está diluido con agua en una realización antes de añadir éste a la disolución del Compuesto B2. En una realización preferida, el agente desacilante es hidróxido sódico, y si se usa esto se añade una disolución de hidróxido sódico acuoso al 50%, por ejemplo, a agua en una relación 1:1 a 1:5, tal como en una relación 1:1 a 1:2. Preferiblemente, la concentración de la base, tal como el NaOH usado, es aproximadamente 10-50% en peso/peso, más preferiblemente 20-25%. Cuando se empieza la adición de la disolución de compuesto B2 al agente desacilante el pH de la disolución mezclada será aproximadamente 14, y éste se reduce a aproximadamente 11-13 mientras la adición de la disolución del Compuesto B2 se añade y se termina. La adición se hace durante un periodo de por ejemplo 0,5-2 horas. La adición al agente desacilante se hace o en varias porciones pequeñas durante este periodo, o más preferiblemente de forma continua, añadiendo la disolución del Compuesto B2 lentamente y suavemente con agitación. Bajo estas condiciones, solo el grupo NH-acilo deseado sobrevive a la hidrólisis y permanece acilado. Además, la generación de impureza Compuesto 1 es mínima.

El proceso generará poco calor durante la etapa de desacilación, porque mucho del calor de dilución se elimina antes de que comience la desacilación. Por tanto, en total hay un menor incremento de temperatura en comparación con el proceso de la técnica anterior. Por lo tanto, la desacilación puede hacerse bajo condiciones de temperatura más suaves. Durante la adición de la disolución de Compuesto B2 a la disolución del agente desacilante, la temperatura aumenta por ejemplo de una temperatura de partida de 20-35°C a una temperatura final de 50-60°C dependiendo por ejemplo de que clase de equipo se use. Después de que se finaliza la adición la disolución puede diluirse más, preferiblemente con agua, para obtener la concentración deseada antes de la cristalización.

La reacción de desacilación se efectúa preferiblemente en presencia de un disolvente, y el Compuesto B2 se disuelve en él antes de la adición de una disolución de compuesto B2 al agente desacilante. No hay restricción particular en la naturaleza del disolvente a emplear, con tal que no tenga efectos adversos en la reacción o en los reactivos implicados y que puede disolver los reactivos, al menos en algún grado. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: éteres, tales como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano o dimetoxietano; alcoholes, tales como metanol o etanol; y agua. De estos, se prefieren los alcoholes, particularmente metanol, o una mezcla de agua y uno o más alcoholes. En una realización, particularmente para la preparación del Compuesto C, el Compuesto B2 no se disuelve en ningún disolvente antes de la adición al agente desacilante y por tanto éste se añade como un compuesto sólido.

Después de haberse realizado la etapa de desacilación, es decir, cuando todo el Compuesto B2 se ha añadido al agente desacilante, se añade un ácido para reducir el pH para disminuir la solubilidad del Compuesto A o Compuesto C preparado, para proporcionar una suspensión más densa y por tanto empezar la precipitación del Compuesto A o Compuesto C. El ácido añadido es un ácido inorgánico fuerte soluble en agua y se selecciona preferiblemente del grupo de ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido clorhídrico y lo más preferiblemente es ácido clorhídrico. El pH se reduce a 2,0-8,0 tal como 5,0-8,0 y preferiblemente a aproximadamente 7, con agitación durante un periodo para permitir que la precipitación se complete, como al menos media hora. En una realización, la disolución de reacción se siembra con Compuesto A o Compuesto C, dependiendo de que compuesto se prepare, antes, durante o después del ajuste de pH. Esta suspensión se deja preferiblemente en agitación a temperatura reducida, tal como 10-25°C, preferiblemente

aproximadamente 20°C durante 5-20 horas, tal como aproximadamente 10 horas. El producto de Compuesto A se recoge entonces y se purifica opcionalmente. En una realización el proceso comprende dicha etapa adicional de recogida del producto preferiblemente por filtración, por ejemplo, usando un filtro tipo nutch, tal como un filtro tipo nutch de vacío o nutch de presión, o una combinación de los mismos, también combinado opcionalmente con calentamiento.

5 El producto preferiblemente se lava posteriormente, preferiblemente con el mismo disolvente que se usa en la etapa de desacilación, tal como metanol, en una o más partes, tal como en 1 a 5 partes y preferiblemente con 3 partes, y después se seca opcionalmente en equipo de secado adecuado. Por consiguiente, en una realización adicional de la invención, después de la desacilación el producto de Compuesto A o Compuesto C preparado se recoge y éste se purifica opcionalmente, tal como mediante cristalización.

10 El proceso actual proporciona el Compuesto A y el Compuesto C con calidad y rendimiento consistentes. El procedimiento se ha repetido múltiples veces y proporciona una pureza por encima de 99,5%, tanto a pequeña escala como a gran escala, tal como en una escala de 100 kg. Particularmente, la cantidad de la impureza Compuesto 1 generada cuando se usa el proceso de la invención que prepara Compuesto A, es mínima y el producto seco del Compuesto A comprende 0,08% o menos, o preferiblemente menos de 0,05% y más preferiblemente menos de
15 0,025% de Compuesto 1. La invención proporciona un producto seco de Compuesto A que comprende 0,08% o preferiblemente menos de 0,05% en peso y más preferiblemente menos de 0,025% en peso de la impureza Compuesto 1. Dicho producto es obtenible cuando se usa el proceso de la invención. El hecho de que se genere considerablemente menos Compuesto 1 cuando se usa el proceso de la invención que cuando se usa el proceso del estado de la técnica, es particularmente importante cuando se usa el Compuesto A preparado en la síntesis adicional de agentes de contraste. Por ejemplo, una reducción de 0,09% en peso a 0,02% en peso de Compuesto 1 generado en el Compuesto A purificado aumentará la conversión total de Iodixanol preparado con 1-5%, que tiene un beneficio económico significativo.

Los procesos que toman el Compuesto A o el Compuesto C como se preparan mediante el proceso reivindicado y hacen reaccionar a estos adicionalmente, por ejemplo, para producir un agente de contraste tal como Iodixanol, Iohexol o Ioforminol, se consideran por tanto que caen dentro del alcance de la invención. Por tanto, en un aspecto adicional la invención proporciona un proceso para preparar un agente de contraste, en donde éste comprende el proceso para la preparación de Compuesto A o Compuesto C como se describe en el primer aspecto. Dicho proceso podría comprender las etapas adicionales de alquilación o bis-alquilación (dimerización) para proporcionar Iohexol o Iodixanol respectivamente, o para proporcionar Ioforminol si se hace una bis-alquilación del Compuesto C. Por ejemplo, en una
30 etapa final para la preparación de Iodixanol tiene lugar una bis-alquilación por medio de un puente de 2-hidroxiopropano. Esta etapa puede llevarse a cabo como se describe en la patente europea 108638 y el documento WO 98/23296, por ejemplo usando epiclorhidrina, 1,3-dicloro-2-hidroxiopropano o 1,3-dibromo-2-hidroxiopropano como el agente de dimerización. Esta dimerización se efectúa preferiblemente en presencia de un agente de unión a ácido, por ejemplo una base orgánica o inorgánica; puede usarse un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido sódico o un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico y de potasio como base.

Los compuestos como se preparan mediante el proceso reivindicado, por tanto los compuestos A y C y los agentes de contraste finales, comprenden isómeros activo ópticos y existirán en varias formas isoméricas debido a átomos de carbono quirales. Además, los compuestos muestran isomerismo exo/endo debido a la rotación restringida del enlace N-CO en la función acilo provocada por la proximidad del voluminoso átomo de yodo. Tanto la preparación de
40 productos enantioméricamente puros además de mezclas de isómeros ópticos están abarcados por el proceso de la invención.

Los compuestos preparados según la invención pueden usarse como agentes de contraste y pueden formularse con vehículos y excipientes convencionales para producir medios de contraste diagnóstico. El proceso de la invención puede proporcionar una composición diagnóstica que comprende un agente de contraste preparado según el proceso de la invención, junto con al menos un vehículo o excipiente fisiológicamente tolerable, por ejemplo, en disolución acuosa para inyección opcionalmente junto con iones de plasma añadidos u oxígeno disuelto. La composición de agente de contraste puede estar en una concentración lista para usar o puede ser una forma concentrada para dilución antes de la administración. Por tanto, el agente de contraste preparado según el proceso de preparación, y una composición diagnóstica que lo contiene, puede usarse en exámenes de contraste con rayos X.

50 La invención se ilustra con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1: Acetilación del Compuesto B seguido por desacetilación mediante el proceso del estado de la técnica y el proceso de la invención para preparar Compuesto A.

55 El Compuesto B se acetiló en una mezcla de anhídrido acético y ácido acético. El ácido paratoluensulfónico (PTSA) se usó como un catalizador. Después de la acetilación, la disolución se concentró a presión reducida, y después se añadió metanol y agua antes de la etapa de desacetilación. Esta disolución (disolución de Compuesto B2) se dividió en dos partes iguales. Una parte se desacetiló según la práctica habitual y la otra parte se desacetiló según el proceso de la invención.

Proceso comparativo del estado de la técnica:

5 Se añadió hidróxido sódico (50%, 150 mL) a la disolución que contenía Compuesto B2. La temperatura fue 30°C en la disolución de Compuesto B2 antes de que se añadiera hidróxido sódico. El tiempo de adición para el hidróxido sódico fue aproximadamente 20 minutos, y durante el tiempo de adición la temperatura aumentó a aproximadamente 55°C. La disolución se diluyó entonces con agua a un volumen total de 850 mL. Después se añadió ácido clorhídrico (17,5%) hasta que la disolución estuvo ligeramente turbia, y la disolución se sembró con Compuesto A (0,9 g). La lechada se agitó en 45 minutos antes de que se añadiera ácido clorhídrico (17,5%) hasta que el pH fue aproximadamente 7. La lechada se enfrió entonces a 15°C durante la noche. Al día siguiente la lechada se filtró, y la torta de filtrado se lavó con metanol y después se secó en un horno de vacío.

10 El producto seco se analizó por HPLC, y el nivel de la impureza Compuesto 1 fue 0,09%.

Proceso de la invención

15 Se añadió hidróxido sódico (50%, 145 mL) a agua (250 mL). La temperatura fue 40°C en la disolución diluida de hidróxido sódico antes de que se añadiera la disolución de Compuesto B2. El tiempo de adición para la disolución de Compuesto B sobre-acilado fue aproximadamente 30 minutos, y durante el tiempo de adición la temperatura aumentó a aproximadamente 55°C. La disolución se diluyó entonces con una pequeña cantidad de agua a un volumen total de 850 mL. Se añadió entonces ácido clorhídrico (17,5%) hasta que la disolución estuvo ligeramente turbia, y la disolución se sembró con Compuesto A (0,9 g). La lechada se agitó durante 45 minutos antes de que se añadiera ácido clorhídrico (17,5%) hasta que el pH fue aproximadamente 7. La lechada se enfrió entonces a 15°C durante la noche. Al día siguiente la lechada se filtró, y la torta de filtrado se lavó con metanol y después se secó en un horno de vacío. El producto seco se analizó por HPLC, y el nivel de la impureza Compuesto 1 fue solo 0,02%.

20 Ejemplo 2: Comparación de la cantidad de impureza Compuesto 1 generada en disolución.

Se hicieron dos reacciones de acetilación de forma similar a la que se describe en el Ejemplo 1. Se hicieron algunos cambios en comparación con el Ejemplo 1 para generar un alto nivel de precursores del epóxido Compuesto 2.

Proceso comparativo del estado de la técnica:

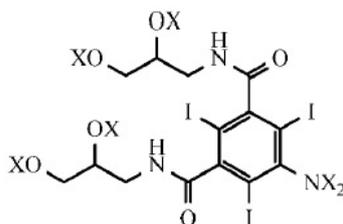
25 Se añadió hidróxido sódico (50%, 200 mL) a la disolución que contenía Compuesto B sobre-acilado (disolución B2). La disolución se diluyó entonces con agua a un volumen total de 870-880 mL. El análisis de HPLC de la disolución antes de la cristalización mostró que el nivel de Compuesto 1 era 5,8%.

Proceso de la invención:

30 Se añadió hidróxido sódico (50%, 170 mL) a agua (280 mL). La disolución de Compuesto B2 se añadió entonces al hidróxido sódico diluido. La disolución se diluyó entonces con agua a un volumen total de 870-880 mL. El análisis de HPLC de la disolución antes de la cristalización mostró que el nivel de Compuesto 1 fue 0,3%, mostrando que se genera considerablemente menos Compuesto 1 cuando se usa el proceso de la invención que cuando se usa el proceso del estado de la técnica, afectando al rendimiento total de forma positiva.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto monomérico N-acilado seleccionado de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodoisofalamida (Compuesto A) y N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-5-formamido-2,4,6-triyodoisofalamida (Compuesto C) que comprende una etapa en donde el Compuesto B2,



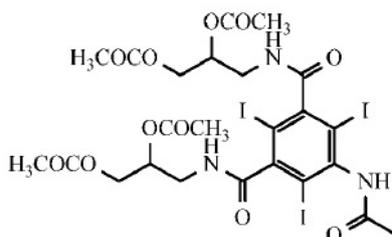
Compuesto B2

5 en donde cada X indica de forma individual un hidrógeno o un grupo acilo, con tal que al menos uno de los grupos X unidos al nitrógeno sea un grupo acilo;

se somete a desacilación de los grupos hidroxilo acilados añadiendo el Compuesto B2 a una disolución acuosa de un agente desacilante en donde el agente desacilante es una base orgánica.

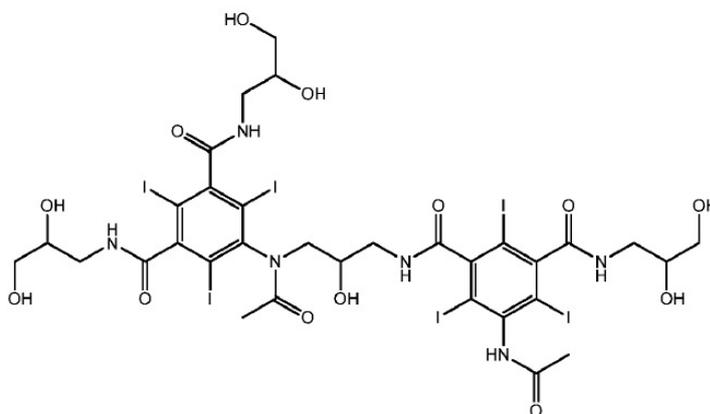
10 2. Un proceso según la reivindicación 1 en donde el Compuesto B2 se añade al agente desacilante en forma de una disolución.

3. Un proceso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en donde el Compuesto B2 es el Compuesto B3



Compuesto B3

4. Un proceso según la reivindicación 3 en donde la generación de la impureza Compuesto 1



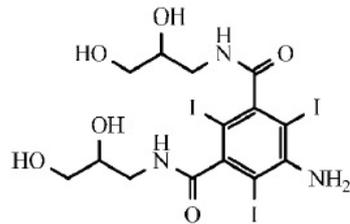
Compuesto 1

15 se minimiza.

5. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde el pH de la disolución mezclada de Compuesto B2 y el agente desacilante se reduce de 14 a 11-13 durante la adición del agente desacilante.

6. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde el compuesto B2 se añade a la disolución acuosa del agente desacilante durante un periodo de 0,5-2 horas o en varias porciones pequeñas o de forma continua.

7. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que comprende una primera etapa de acilación del Compuesto B



Compuesto B

5

para preparar Compuesto B2;

seguido por una etapa en donde una disolución de Compuesto B2 se somete a desacilación de los grupos hidroxilo acilados añadiendo el compuesto B2 a una disolución acuosa de un agente desacilante en donde el agente desacilante es una base inorgánica.

10 8. Un proceso para preparar un agente de contraste que comprende el proceso para la preparación de Compuesto A o Compuesto C según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

9. Un proceso según la reivindicación 8 en donde el agente de contraste es Iodixanol, Iohexol o Ioformiol.