ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102010901857564A1

Publication Date

20120115

Applicant

BRACCO IMAGING SPA

Title

PROCESSO PER LA PREPARAZIONE DI AGENTI DI CONTRASTO.

Front page automatically generated by WIPO

Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo:

PROCESSO PER LA PREPARAZIONE DI AGENTI DI CONTRASTO

Campo dell'invenzione

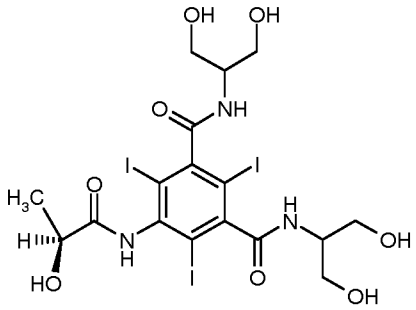
La presente invenzione si riferisce in termini generali ad un processo per la preparazione di derivati 5-[(2-idrossiacil)ammino]-2,4,6-triiodo-1,3-benzendicarbossammidici, utili come agenti di contrasto in metodi diagnostici per visualizzazione di immagini.

Stato dell'arte

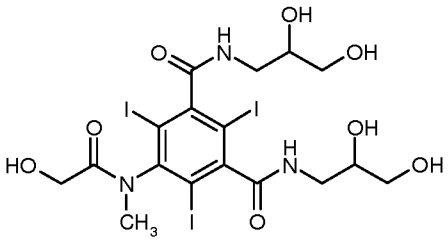
I mezzi di contrasto, o agenti di contrasto, sono sostanze in grado di alterare il modo in cui una regione analizzata appare in un'immagine medica. Essi, in particolare, sono in grado di modificare il contrasto di un organo, di una lesione, o di qualsiasi altra struttura rispetto a ciò che la circonda, in modo da rendere visibili dettagli che altrimenti risulterebbero difficilmente individuabili o non apprezzabili.

I mezzi di contrasto vengono impiegati prevalentemente nell'ambito della diagnostica radiologica o della Risonanza Magnetica Nucleare. A seconda del campo di applicazione, questi derivati presentano delle caratteristiche funzionali specifiche e necessarie, quali per esempio la presenza di uno o più atomi con elevato numero atomico (e.g. Iodio o Bario) nel caso di molecole utili come mezzi di contrasto per raggi-X.

Iopamidolo (*N,N'*-bis[2-idrossi-1-(idrossimetil)etil]5-[(2S)(2-idrossi-1-ossopropil)ammino]-2,4,6-triiodo-1,3-benzendicarbossammide) e Iomeprolo (*N,N'*-bis(2,3-diidrossipropil)-5-[(idrossiacetil)metilammino]-2,4,6-triiodo-1,3-benzendicarbossammide), le cui formule di struttura sono schematizzate qui sotto, sono due tra i numerosi agenti diagnostici tri-iodurati disponibili in commercio ed ampiamente utilizzati per questo scopo:



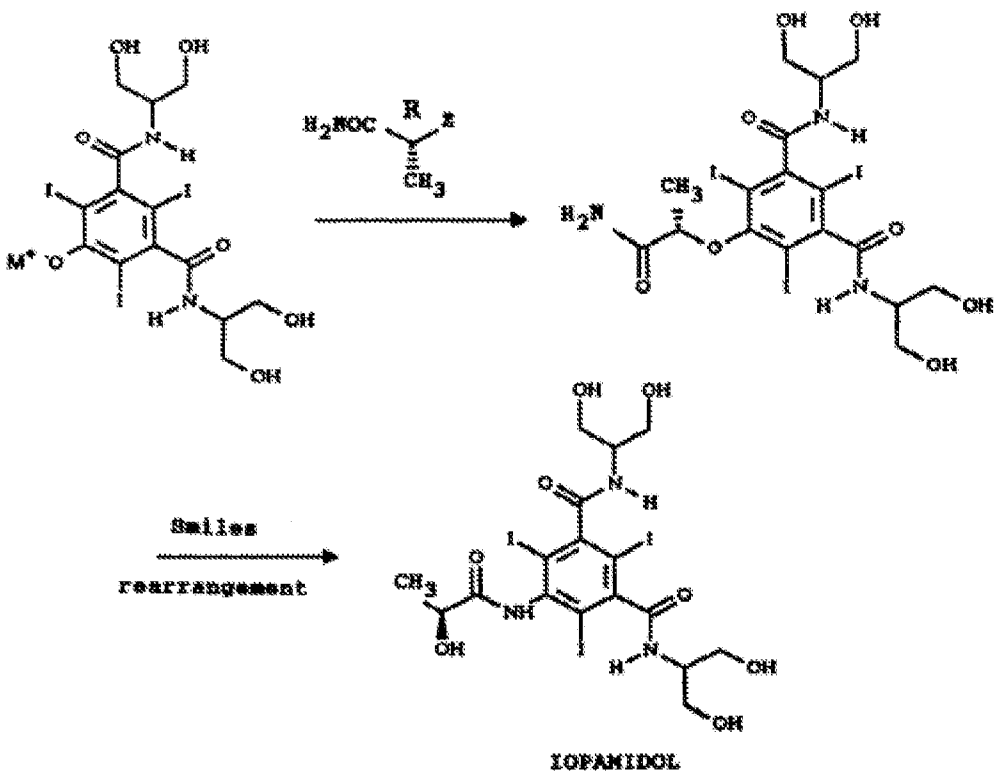
Iopamidolo



Iomeprolo

Tra i vari metodi di sintesi noti nell'arte per la preparazione di derivati aromatici triiodurati utilizzabili in indagini radiografiche, alcuni di essi prevedono il riarrangiamento di un opportuno precursore triiodo fenil etereo a dare il desiderato prodotto, in cui un nuovo gruppo funzionale ammidico è ottenuto tramite riarrangiamento strutturale del corrispondente gruppo etereo (tale riarrangiamento è noto come "riarrangiamento di Smiles", si veda come referenza generale: S. Smiles *et al.,* J. Chem. Soc. **1931**, 3264.)

In particolare, a questo proposito, WO97/05097 descrive la preparazione di iopamidolo tramite riarrangiamento di Smiles a partire da un dato intermedio etereo, quest'ultimo ottenuto tramite condensazione di tipo SN2 di un composto precursore in forma di sale, con un derivato (R)-2-propanammidico in diversi solventi organici, secondo il seguente schema:



Detto riarrangiamento viene condotto in una miscela alcolica basica costituita tipicamente da metanolo in presenza di KOH, a riflusso per 2 ore, fornendo Iopamidolo con una resa complessiva dei due passaggi pari al 56%. Sempre in WO97/05097 vengono esemplificati derivati (R)-2-propanammidico in cui il gruppo uscente Z che interviene nel primo passaggio di condensazione è un gruppo uscente scelto sostanzialmente tra: tosilato (TsO), mesilato (MsO) e Cloro.

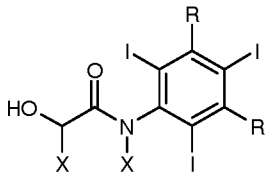
Anelli *et al.* (*Tetrahedron*, Vol. 53, No. 34, **1997**, pp 11919-11928) descrive la preparazione di derivati 5-[(2-idrossiacil)ammino]2,3,6,-triiodo-1,3-benzendicarbossamidici, tra cui anche Iopamidolo e Iomeprolo, mediante riarrangiamento di Smiles di un opportuno precursore etereo. In particolare, vengono descritti due metodi (metodo A e B) che prevedono l'utilizzo di una base in presenza rispettivamente di acqua, o di un solvente organico quale DMF. Entrambi i metodi portano alla concomitante formazione di sottoprodotti in percentuali variabili, dovuti alle reazioni concorrenti di ciclizzazione e/o di idrolisi del substrato di partenza. Inoltre, l'utilizzo di un solvente acquoso nella preparazione di Iopamidolo risulta in un drastico abbassamento della resa, rispetto alla stessa reazione quando condotta in DMF (17.9% del metodo A *vs* 99% del metodo B).

Va ricordato, infine, che nel caso di sostanze intese per uso parenterale come mezzi di contrasto, la purezza chimica e la purezza ottica finale sono di fondamentale importanza, secondo quanto specificatamente previsto dalle autorità sanitarie competenti, anche in termini di stabilità.

Abbiamo ora trovato un nuovo processo per la preparazione di derivati 5-[(2-idrossiacil)ammino]-2,4,6-triiodo-1,3-benzendicarbossammidici, quali per esempio Iopamidolo e Iomeprolo, tramite riarrangiamento di Smiles di un opportuno precursore etereo tri-iodurato, tramite contatto di una soluzione acquosa del precursore con una fase solida costituita da uno scambiatore anionico. Il processo della presente invenzione, comprendendo un sistema solvente acquoso, permette vantaggiosamente di operare in condizioni di reazione più convenienti, anche dal punto di vista ambientale, rispetto a quelle dell'arte nota e, ancor più vantaggiosamente, permette di ottenere i prodotti finali, utili come agenti di contrasto per esempio in indagini radiografiche, con alte rese, un elevato grado di purezza ottica e sostanzialmente privi di sottoprodotti.

Sommario dell'invenzione

La presente invenzione si riferisce ad un processo per la preparazione di un derivato 5-[(2-idrossiacil)ammino]-2,4,6-triiodo-1,3-benzendicarbossammidico di formula generale (5) o un suo sale farmaceuticamente accettabile:



(5)

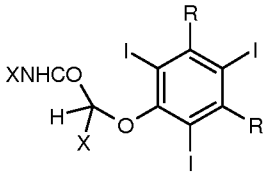
in cui:

R è indipendentemente in ogni occorrenza un gruppo –COOR' oppure –$CON(R')_2$;

R' è indipendentemente in ogni occorrenza idrogeno oppure (C_1-C_4)alchile lineare o ramificato eventualmente sostituito da uno o più gruppi idrossi presenti come tali o in forma protetta; e

X è idrogeno oppure un gruppo (C_1-C_4)alchile lineare o ramificato;

mediante il riarrangiamento di Smiles di un composto di formula generale (4) o un suo sale:



(4)

in cui:

R, R' e X sono definiti come sopra,

posto a contatto con una fase solida costituita da uno scambiatore anionico, in presenza di un solvente acquoso.

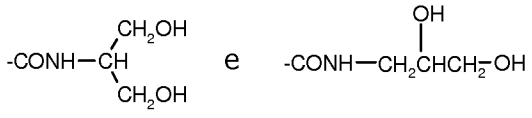
In maggior dettaglio, la fase solida può essere una resina a scambio anionico convenientemente selezionata tra quelle note nell'arte, come per esempio una resina con *core* stirenico o poliammino acrilico variamente funzionalizzato, e.g. con gruppi ammonio quaternari, tipo Amberlite® o equivalente, o tipo Dowex® o equivalente o tipo Purolite® o equivalente, disponibili in diverse granulometrie e porosità. Preferibilmente, detta resina è selezionata tra Amberlite® IRA400 (Chemical Abstract Number (Cas No.) 9002-24-8) e Purolite® A830 (Chemical Abstract Number (Cas No.) 457070-04-1).

Preferibilmente, la resina scelta è opportunamente impaccata in colonna in modo da permettere il contatto con la soluzione o sospensione acquosa contenete il composto precursore (4) mediante percolazione o eluizione attraverso una colonna.

A questo proposito, il solvente acquoso è preferibilmente costituito da acqua.

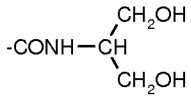
In un aspetto preferito dell'invenzione, nelle formula (4) e (5) di cui sopra:

R è un gruppo selezionato tra:

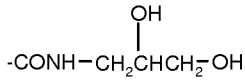
 ; e

X è indipendentemente metile o idrogeno.

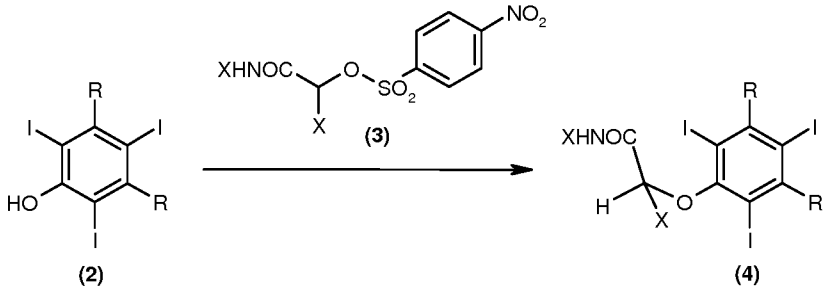
In accordo con un aspetto ancor più preferito, il presente processo si riferisce alla preparazione di un composto di formula (5) in cui:

R è  e X è idrogeno,

oppure in cui:

R è  e X è metile.

Secondo un ulteriore aspetto, la presente invenzione riguarda un processo per la preparazione di (5), sostanzialmente come precedentemente descritto, in cui il composto di formula (4) è ottenuto mediante sostituzione nucleofila di un composto di formula (2), o un suo sale, con un derivato nitrofenil solfonil ammidico di formula (3), in presenza di un solvente selezionato tra: acqua e miscela di acqua con uno o più solventi organici polari:



in cui

R è indipendentemente in ogni occorrenza un gruppo –COOR' oppure –$CON(R')_2$;

R' è indipendentemente in ogni occorrenza idrogeno oppure (C_1-C_4)alchile lineare o ramificato eventualmente sostituito da uno o più gruppi idrossi presenti come tali o in forma protetta; e

X è idrogeno oppure un gruppo (C_1-C_4)alchile lineare o ramificato.

Preferibilmente il composto di formula 2 è in forma di sale, tipicamente sale alcalino, preferibilmente sodio.

Secondo un ulteriore aspetto preferito, il composto di formula 3 è (R)-2-[[(4-nitrofenil)solfonil)]ossi]propanammide oppure 2-[[(4-nitrofenil)solfonil)]ossi]etanammide ed il composto di formula (5) preferito è Iopamidolo o Iomeprolo.

Vantaggiosamente, il processo della presente invenzione permette di isolare il prodotto finale (5) Iopamidolo, con rese e purezza ottica superiore rispetto a quella dell'arte nota (come descritto per esempio in WO97/05097).

Descrizione dettagliata dell'invenzione

La presente invenzione si riferisce in termini generali ad un processo per la preparazione di derivati 5-[(2-idrossiacil)ammino]-2,4,6-triiodo-1,3-benzendicarbossammidici mediante riarrangiamento di Smiles tramite contatto di un precursore di formula (4) o un suo sale con un'opportuna fase solida costituita da uno scambiatore anionico.

Se non altrimenti specificato, con il termine "(C_1-C_4)alchile lineare o ramificato" si intende un gruppo alchilico avente da 1 a 4 atomi di carbonio lineare o ramificato quale per esempio, metile, etile, propile, iso-propile, butile, isobutile e simili, preferibilmente, metile.

Con il termine "fase solida costituita da uno scambiatore anionico" o "fase solida" o "scambiatore ionico" si intende un supporto solido in grado di effettuare uno scambio di anioni con la soluzione o sospensione con cui viene a contatto.

Secondo una generica forma di realizzazione e come descritto in maggior dettaglio nella parte sperimentale, il composto di formula (4), eventualmente ottenuto per reazione del composto di formula (2) con l'opportuno amido propan derivato di formula (3), viene messo a contatto con un'opportuna fase solida, portando alla formazione selettiva del composto finale (5) con alte rese e sostanzialmente privo di sottoprodotti di reazione.

Detto contatto può avvenire mediante passaggio attraverso colonna contenente la fase solida o secondo un metodo c.d. "batch". Per metodo "batch" si intende un qualsiasi metodo che comprende un opportuno reattore in cui i reagenti coinvolti nel processo vengono messi a contatto e fatti reagire tra di loro, tipicamente, ma non esclusivamente, tramite agitazione.

Secondo una forma di realizzazione preferita, tale contatto avviene mediante colonna, ed a questo proposito, la fase solida può essere utilizzata ed impaccata in colonna come tale, o alternativamente, è possibile utilizzare colonne pre-impaccate e già commercialmente disponibili in commercio. Come accennato, il composto (4) in ambiente acquoso viene messo a contatto con la fase solida

tramite eluizione attraverso colonna o tramite vigorosa agitazione nel caso di procedimento in batch, ad una determinata velocità di eluizione o di agitazione rispettivamente, e per un opportuno periodo di tempo che può variare dalle poche ore fino a qualche giorno, principalmente a seconda della quantità di substrato di partenza utilizzato. Nel caso del procedimento in colonna, il composto (4) presente in ambiente acquoso viene fatto eluire, generalmente più volte, attraverso la colonna secondo metodi noti, quali per esempio, il metodo gravitazionale o il metodo ad alta pressione, ad una velocità costante, per esempio, di circa 600 mL/sec.

Secondo un aspetto preferito, il composto (4) viene sciolto o sospeso in acqua o in una miscela acquosa di un solvente organico polare, quale per esempio un alcool, quale metanolo, etanolo o simili, o un etere polare, quale diossano, tetraidrofurano o simili. Preferibilmente, il composto (4) viene sciolto o sospeso in acqua.

Tipicamente ed in accordo con un aspetto preferito, la fase solida può essere costituita da una resina a scambio anionico forte o da una resina a scambio anionico debole, entrambe disponibili in commercio ed aventi preferibilmente un *core* stirene-divenilbenzene. Esempi opportuni di dette resine sono Amberlite® (disponibile da Rohm and Haas Company, Philadelphia, U.S.A.) o Dowex® o anche Purolite® (disponibile da The Purolite Company, Bala Cynwyd, PA, USA). In maggior dettaglio, resina preferite sono Purolite® A-830 (Cas No.457070-04-1) e Amberlite® IRA 400 (Cas No.9002-24-8), quest'ultima ancor più preferita.

La resina scelta può essere preventivamente attivata secondo metodi noti all'esperto del settore, per esempio mediante lavaggi acidi con acido cloridrico, o variamente funzionalizzata o anche utilizzata come tale.

In generale, va notato che, la forza dello scambiatore anionico, i tempi di contatto e la temperatura sono scelti in modo tale da ottimizzare la resa del prodotto finale desiderato, soprattutto in relazione ad un'eventuale applicazione su scala industriale del presente processo. Si è osservato infatti che nelle condizioni di reazione del presente processo, resine anioniche deboli possono portare al prodotto finale con particolare riguardo all'elevato grado di purezza ottenibile, mentre resine anioniche forti possono portare alla formazione del prodotto finale prediligendo l'efficacia del riarrangiamento di Smiles soprattutto in termini di resa.

In accordo con la presente invenzione, la reazione di Smiles a dare un derivato di formula (5) avviene scegliendo un'opportuna resina a scambio anionico, ad un pH di reazione compreso tra circa 6 e circa 9, preferibilmente compreso tra circa 6 e circa 7, per tempi di reazione compresi tra 24 e 40 ore, operando a temperatura ambiente, *i.e.* ad una temperatura di circa 15-30° C. Ancor più preferibilmente, il presente processo descrive la preparazione di (5), tramite contatto di una soluzione del corrispondente precursore (4) in acqua, ad una concentrazione compresa tra circa 0.05 e 0.07 molare, mediante eluizione attraverso una colonna costituita da resina Amberlite® IRA-400, operando ad un pH compreso tra circa 6 e circa 7.

Durante il processo in colonna, al fine di mantenere il pH il più costante possibile, è opportuno evaporare dalla soluzione eluita il residuo amminico rilasciato dalla resina. Tale accorgimento permette, convenientemente, di mantenere la resa del prodotto superiore al 90% circa. In tal caso, la soluzione rimanente dopo detta parziale evaporazione, e contenente parte del composto di partenza (4) non ancora reagito, viene ripresa con acqua, o con il solvente acquoso utilizzato, ed eluita nuovamente attraverso la colonna. Dette operazioni (i.e. evaporazione e ri-eluizione in colonna) vengono tipicamente ripetute una o più volte, per esempio ad intervalli regolari di 6 e 24 ore, durante l'intero processo, come descritto nella parte sperimentale qui acclusa.

La rilevazione del composto finale (5) nella soluzione eluita, può avvenire mediante tecniche analitiche note nell'arte, quali per esempio, rilevazione UV o simili.

La resina alla fine del processo può essere convenientemente rigenerata in accordo alle tecniche note, quali per esempio, tramite lavaggio alcolico con metanolo, permettendo così il suo riutilizzo in successive applicazioni.

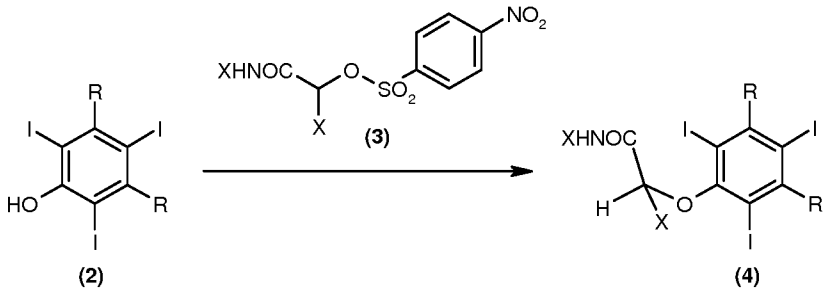
Il composto (5) ottenuto secondo la procedura sopra illustrata, viene quindi isolato e purificato mediante tecniche convenzionali, quali cristallizzazione, evaporazione del solvente o trattamenti cromatografici.

Vantaggiosamente, il processo della presente invenzione permette la preparazione e l'isolamento di composti di formula (5), quali per esempio Iopamidolo e Iomeprolo, con alte rese di reazione (maggiori del 90%), e con

purezza ottica del prodotto finale (eccesso enantiomerico: "ee") superiore al 99%, operando in presenza di un solvente acquoso.

Sarà riconosciuto che, poiché il riarrangiamento di Smiles secondo la presente invenzione, avviene con ritenzione di configurazione, qualora X sia diverso da idrogeno, la configurazione dello stereocentro presente in (4) verrà mantenuta anche nel prodotto finale (5). Così, a supporto di ciò ed a titolo di esempio, mediante il presente processo è possibile preparare Iopamidolo i.e. (*N,N'*-bis[2-idrossi-1-(idrossimetil)etil]5-[(2S)(2-idrossi-1-ossopropil)ammino]-2,4,6-triiodo-1,3-benzendicarbossammide) ed il corrispondente isomero (2R), a partire dal corrispondente precursore (4) in forma (S) o (R) rispettivamente. Secondo una forma di realizzazione preferita, l'invenzione riguarda la reazione di Smiles che porta alla formazione di Iopamidolo.

Secondo un ulteriore aspetto, la presente invenzione si riferisce ad un processo per la preparazione di (5) come precedentemente descritto, in cui il composto di formula (4) è ottenuto mediante reazione di un composto di formula (2), o un suo sale, con un derivato nitrofenil solfonil ammidico di formula (3),



in cui:

R è indipendentemente in ogni occorrenza un gruppo –COOR' oppure –CON(R')$_2$;

R' è indipendentemente in ogni occorrenza idrogeno oppure (C_1-C_4)alchile lineare o ramificato eventualmente sostituito da uno o più gruppi idrossi presenti come tali o in forma protetta; e

X è idrogeno oppure un gruppo (C_1-C_4)alchile lineare o ramificato;

in presenza di un solvente selezionato tra: acqua e miscela di acqua con uno o più solventi organici polari.

Preferibilmente il composto di formula 2 è in forma di sale, tipicamente sale alcalino, preferibilmente sodio.

Come precedentemente menzionato, il composto di formula (5) preferito è Iopamidolo oppure Iomeprolo e, di conseguenza, il composto di formula (3) è preferibilmente selezionato tra (R)-2-[[(4-nitrofenil)solfonil)]ossi]propanammide e 2-[[(4-nitrofenil)solfonil)]ossi]etanammide rispettivamente.

Secondo la realizzazione del processo comprendente la preparazione di (4) a partire da (2) come descritto sopra, il prodotto finale (5) viene vantaggiosamente ottenuto con rese superiori al 50% rispetto a quella dell'arte nota (82% *vs* 56% come descritto per esempio in WO97/05097) e con purezza ottica (ee) superiore al 99%.

Il composto di formula (3) può essere convenientemente preparato secondo metodi noti nell'arte (si veda per esempio Markert *et al.*, Chem. Ber., **1927**, 60, 2456) o in alternativa può essere acquistato come tale. Generalmente il composto di formula (2) è presente come sale, preferibilmente come sale sodico ed il pH di reazione è mantenuto a valori compresi tra 6 e 9. Preferibilmente, detto pH è compreso tra circa 7 e circa 8.

In particolare, per la misurazione del pH viene generalmente utilizzato un elettrodo a vetro, mentre per le eventuali variazioni di pH, può essere impiegata una base, quale per esempio una base inorganica come, per esempio, NaOH.

Secondo una procedura illustrativa della presente invenzione ed in accordo con la parte sperimentale seguente, il composto (3) viene aggiunto al sale sodico del composto (2), in un solvente acquoso, scelto tra acqua o miscela di acqua con un solvente organico polare, e.g. diossano, tetraidrofurano e simili, in rapporto 1:1 o preferibilmente in presenza di un eccesso di acqua. A questo riguardo, il solvente organico polare selezionato è diossano ed il rapporto in peso acqua/solvente organico è 2:1, o più preferibilmente 3:1. Secondo una forma di realizzazione ancora più preferita il solvente acquoso è una miscela acqua/diossano in peso 3:1. La miscela di reazione viene agitata a temperatura ambiente o, più preferibilmente a caldo, i.e. ad una temperatura compresa tra circa 50° C e circa 90° C, più preferibilmente tra 70° C e 80° C. Il pH dell'ambiente di reazione viene monitorato ed eventualmente regolato in modo da avere valori compresi tra circa 7 e circa 8, come precedentemente descritto. Analizzando l'andamento della reazione, tramite tecniche analitiche convenzionali quali TLC o simili, quando la percentuale residua

di (2) risulta essere trascurabile (generalmente minore del 10% circa) la soluzione contenente il prodotto (3) come prodotto in percentuale maggiore, viene elaborata tramite purificazione ed evaporazione del solvente in modo da ottenere il desiderato derivato (4).

Il composto di formula (4), così ottenuto, viene quindi sottoposto a riarrangiamento di Smiles mediante contatto con una fase solida costituita da uno scambiatore anionico in presenza di un solvente acquoso, come ampiamente illustrato sopra.

Il prodotto finale (5) viene così ottenuto a partire da (2) con rese superiori al 70% (resa complessiva dei due passaggi: 82%) e con elevata purezza ottica (ee 99.5%) utilizzando un processo affidabile che permette di lavorare in presenza di solventi di reazione acquosi.

Sarà riconosciuto nella presente invenzione che quando X è diverso da idrogeno, il composto (3), e conseguentemente i composti (4) e (5), presentano un centro chirale, e pertanto possono essere presenti nelle due configurazioni (R) o (S), o altrimenti dette (D) o (L), così come in forma racemica. Viene qui descritto il processo che prevede il riarrangiamento di Smiles di un composto di formula (4) ottenuto per reazione dell'opportuno precursore con (3), quest'ultimo inteso in una qualsiasi delle configurazioni possibili (R) o (S), portando così alla formazione del composto finale (5) in modo stereospecifico. Pertanto, a titolo di esempio, il presente processo può portare alla formazione del composto (*N,N'*-bis[2-idrossi-1-(idrossimetil)etil]5-[(2-idrossi-1-ossopropil)ammino]-2,4,6-triiodo-1,3-benzendicarbossammide) con configurazione (2S) (i.e. Iopamidolo) o del rispettivo isomero (2R), a partire dal precursore (2-[[(4-nitrofenil)solfonil)]ossi]propanammide (3) con configurazione (R) o (S) rispettivamente. Infatti, essendo la reazione di condensazione tra (3) e (2) una reazione di tipo Sn2, il composto (4) viene ottenuto con inversione di configurazione. Convenientemente, la successiva reazione di Smiles, avvenendo con ritenzione di configurazione come precedentemente descritto, rende l'intero processo altamente stereospecifico.

Pertanto, come ampiamente riportato sopra, la presente invenzione permette di ottenere dei derivati 5-[(2-idrossiacil)ammino]-2,4,6-triiodo-1,3-benzendicarbossammidici di formula (5), utili come agenti di contrasto in metodi diagnostici per visualizzazione di immagini, con alte rese e con un elevato grado di

purezza ottica, mediante un processo affidabile e riproducibile anche su scala industriale che prevede la reazione di riarrangiamento di Smiles condotta mediante l'uso di una fase solida costituta da uno scambiatore anionico in ambiente acquoso. Detta invenzione può essere convenientemente applicata per la preparazione di Iopamidolo o Iomeprolo sostanzialmente privi di sottoprodotti di reazione e in linea con le specifiche di purezza richieste per il loro impiego come agenti di contrasto per esempio in indagini radiografiche.

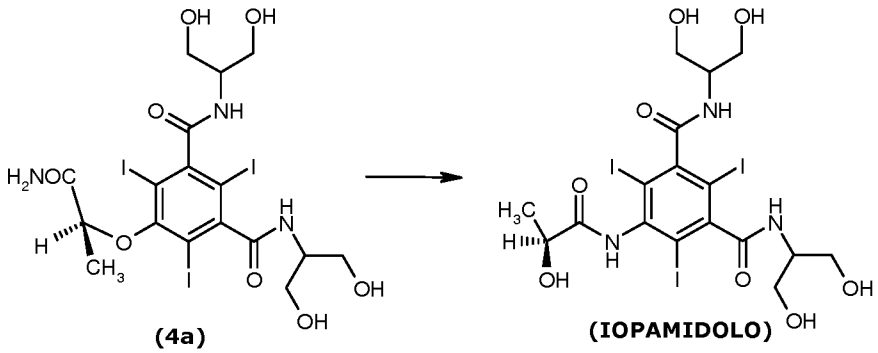
La presenta invenzione verrà ora illustrata con esempi che non intendono limitarne la portata.

PARTE SPERIMENTALE

Esempio 1: preparazione di (5) tramite riarrangiamento di Smiles in presenza di una fase solida costituita da uno scambiatore anionico in ambiente acquoso (procedura generale).

Una soluzione avente un pH compreso tra circa 6 e circa 7 del composto (4) in un opportuno solvente acquoso viene caricata in una colonna contente una fase solida costituita da uno scambiatore anionico e viene fatta eluire più volte ed in continuo a velocità costante. Ad intervalli di 6 e 24 ore, l'eluizione viene fermata e la soluzione eluita, che mostra un pH compreso tra circa 9 e circa 11, viene parzialmente evaporata e ripresa con il solvente acquoso di reazione, riportando il pH al valore iniziale. L'andamento della reazione viene costantemente monitorato e l'analisi HPLC mostra una progressiva diminuzione del composto (4) a favore di (5).

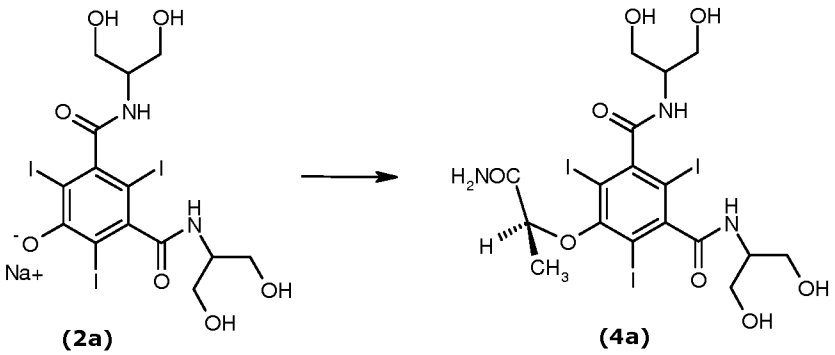
Esempio 1a: preparazione di Iopamidolo tramite riarrangiamento di Smiles in presenza di Amberlite® IRA400.



La procedura generale dell'Esempio 1 è ripetuta utilizzando il composto di formula (4a) (7.5 g, 9,6 mmoli) in H_2O (150 mL) in presenza di Amberlite® IRA-400, impaccata in colonna.

Il tempo di eluizione è di 32 ore ad una velocità di flusso costante di 600 mL/ora. L'analisi HPCL dell'andamento della reazione mostra che la concentrazione di (4a) diminuisce nel tempo a favore di Iopamidolo (resa 93%, ee>99%) sostanzialmente senza la concomitante formazione di sottoprodotti.

Esempio 2: preparazione di (4a) per reazione di (2a) con (R)-2-[[4-nitrofenil)solfonil)]ossi]propanammide.



(R)-2-[[4-nitrofenil)solfonil)]ossi]propanammide (26,7 g, 97,2 mmoli) è aggiunta in porzioni successive in un tempo di circa 1,5 ore ad una soluzione di 5-idrossi-N,N'-bis[2-idrossi-1-(idrossimetil)etil]-2,4,6-triiodo-1,3-benzendicarbossammide (2a) in forma di sale sodico (44,2, 60,8 mmoli) in una soluzione H_2O/1,4-diossano 75:25 (circa 300 mL), e la miscela di reazione è agitata a 70-80° C in presenza di un elettrodo a vetro per la misurazione del pH.

Il pH di reazione è mantenuto a 7,5 per aggiunta di NaOH 1M, fino a quando la percentuale residua di (2) è minore del 10% circa, misurata mediante analisi TLC.

La soluzione è concentrata ed eluita attraverso una colonna di Amberlite® IR-120, l'eluito è neutralizzato con NaOH 2M (circa 30 mL), concentrato, e lasciato riposare a freddo (circa 5° C) per 15 ore. Dopo filtrazione ed essiccamento, si ottiene un primo lotto di composto (4) (33,3 g, 42,8 mmol, resa = 71%) come solido bianco.

Il filtrato viene ulteriormente evaporato, il residuo solido così ottenuto è scaldato in etanolo e la sospensione risultante è filtrata per eliminare il sodio 4-nitrobenzensolfonato insolubile. Dopo 15 ore a circa 5° C, il secondo lotto di composto (4) così ottenuto come grezzo è sciolto in acqua e purificato mediante

passaggio su colonna di Amberlite® IR-120, eluendo con acqua. L'eluito neutralizzato è evaporato ed il residuo solido viene cristallizzato da etanolo a dare il secondo lotto di composto (4) come solido puro (6.9 g, 8,8 mmoli, resa = 15%) che viene combinato con il primo lotto, a dare il composto (4) con una resa totale dell'86%.

Esempio 3: preparazione di Iopamidolo, a partire da (4a) preparato secondo la procedura dell'Esempio 2.

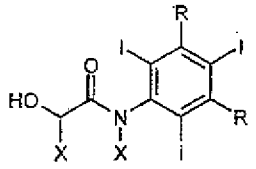
Il composto di formula (4a), ottenuto con la procedura dell'Esempio 2, viene sottoposto a riarrangiamento di Smiles, secondo la procedura descritta nell'Esempio 1.

Il prodotto finale viene cristallizzato da etanolo a dare il prodotto del titolo con una resa del 95%.

Resa complessiva a partire da (2) (Esempio 2 + Esempio 3) = 82%, HPLC 99.9%, $[\ ]^{20}_{436}$ = +144,3 (*c* 2,5 Cu(II)L2, H_2O), = 99.5% rispetto al valore teorico 145.

Rivendicazioni

1. Processo per la preparazione di un derivato 5-[(2-idrossiacil)ammino]-2,4,6-triiodo-1,3-benzendicarbossammidico di formula generale (5) o un suo sale farmaceuticamente accettabile:



(5)

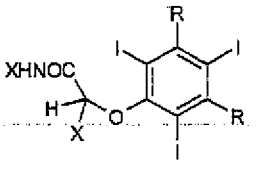
in cui:

R è indipendentemente in ogni occorrenza un gruppo –COOR' oppure –$CON(R')_2$;

R' è indipendentemente in ogni occorrenza idrogeno oppure (C_1-C_4)alchile lineare o ramificato eventualmente sostituito da uno o più gruppi idrossi presenti come tali o in forma protetta; e

X è idrogeno oppure un gruppo (C_1-C_4)alchile lineare o ramificato;

mediante reazione di riarrangiamento di Smiles di un composto di formula generale (4) o un suo sale:



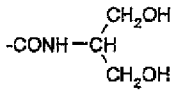
(4)

in cui:

R, R' e X sono definiti come sopra,

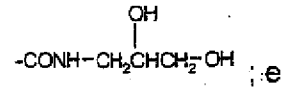
posto a contatto con una fase solida costituita da uno scambiatore anionico, in presenza di un solvente acquoso.

2. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui:

R è  ;e

X è idrogeno.

3. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui:

R è  ; e

X è metile.

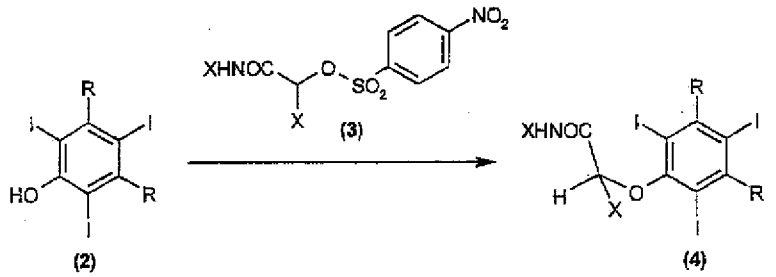
4. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazione da 1 a 3 in cui detta fase solida è costituita da uno scambiatore anionico forte o debole.

5. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4 in cui detto scambiatore anionico è scelto tra Amberlite® IRA 400 e Purolite® A830.

6. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5 in cui detto solvente acquoso è acqua.

7. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6 in cui il pH di reazione è compreso tra 6 e 7.

8. Processo secondo la rivendicazione 1 in cui la preparazione del composto di formula (4) è effettuata mediante sostituzione nucleofila di un composto di formula (2), o un suo sale, con un derivato nitrofenil solfonil ammidico di formula (3):



in cui

R è indipendentemente in ogni occorrenza un gruppo –COOR' oppure –CON(R')$_2$;

R' è indipendentemente in ogni occorrenza idrogeno oppure (C_1-C_4)alchile lineare o ramificato eventualmente sostituito da uno o più gruppi idrossi presenti come tali o in forma protetta; e

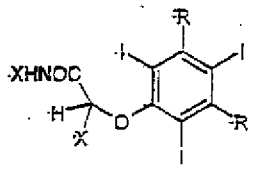
X è idrogeno oppure un gruppo (C_1-C_4)alchile lineare o ramificato;

in presenza di un solvente selezionato tra: acqua e miscela di acqua con uno o più solvente organico polare.

9. Processo secondo la rivendicazione 8 in cui il composto di formula (3) è (R)-2-[[(4-nitrofenil)solfonil)]ossi]propanammide oppure 2-[[(4-nitrofenil)solfonil)]ossi]etanammide.

10. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 8 o 9 in cui detto solvente è una miscela acqua/diossano in rapporto 3:1 in peso.

mediante il riarrangiamento di Smiles di un composto di formula generale (4) o un suo sale:



(4)

in cui:

R, R' e X sono definiti come sopra,

posto a contatto con una fase solida costituita da uno scambiatore anionico, in presenza di un solvente acquoso.

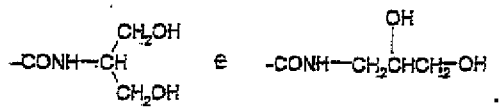
In maggior dettaglio, la fase solida può essere una resina a scambio anionico convenientemente selezionata tra quelle note nell'arte, come per esempio una resina con *core* stirenico o poliammino acrilico variamente funzionalizzato, e.g. con gruppi ammonio quaternari, tipo Amberlite® o equivalente, o tipo Dowex® o equivalente o tipo Purolite® o equivalente, disponibili in diverse granulometrie e porosità. Preferibilmente, detta resina è selezionata tra Amberlite® IRA400 (Chemical Abstract Number (Cas No.) 9002-24-8) e Purolite® A830 (Chemical Abstract Number (Cas No.) 457070-04-1).

Preferibilmente, la resina scelta è opportunamente impaccata in colonna in modo da permettere il contatto con la soluzione o sospensione acquosa contenete il composto precursore (4) mediante percolazione o eluizione attraverso una colonna.

A questo proposito, il solvente acquoso è preferibilmente costituito da acqua.

In un aspetto preferito dell'invenzione, nelle formula (4) e (5) di cui sopra:

R è un gruppo selezionato tra:



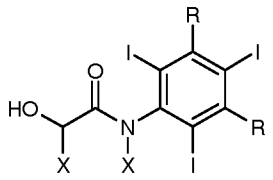
; e

X è indipendentemente metile o idrogeno.

In accordo con un aspetto ancor più preferito, il presente processo si riferisce alla preparazione di un composto di formula (5) in cui:

Claims

1. Process for the preparation of a derivative 5-[(2-hydroxyacyl)amino]-2,4,6-triodo-1,3,benzenedicarboxamidic of general formula (5) or a pharmaceutical acceptable salt thereof:



(5)

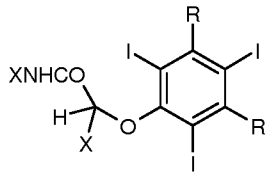
wherein:

R is independently a group selected from –COOR' and –CON(R')$_2$;

R' is independently hydrogen or a branched or linear (C_1-C_4)alkyl group, optionally substituted with one or more hydroxy group, optionally in a protected form; and

X is hydrogen or a branched or linear (C_1-C_4)alkyl group;

by a Smiles' rearrangement reaction of a compound of general formula (4) or a salt thereof:



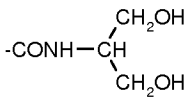
(4)

wherein:

R, R' and X in formula (4) are defined as above,

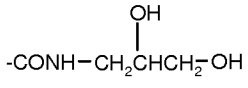
by contact of said compound (4) with an anion exchange solid phase, in the presence of an aqueous solvent.

2. Process according to claim 1, wherein:

R is  ; and

X is hydrogen.

3. Process according to claim 1, wherein:

R is  ; and

X is a methyl group.

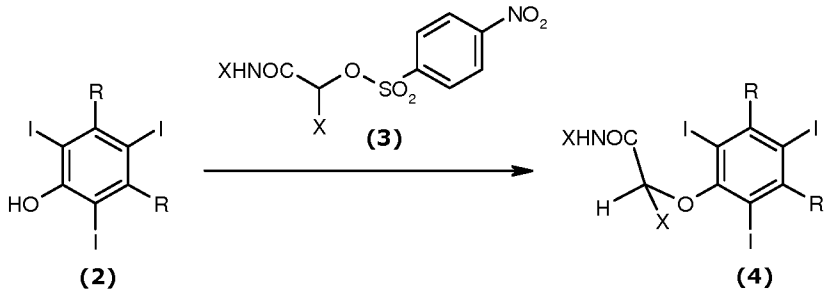
4. Process according to any one of claims from 1 to 3, wherein said anion exchange solid phase is a weak anion exchange solid phase or a strong anion exchange solid phase.

5. Process according to any one of claims from 1 to 4, wherein said anion exchange solid phase is selected from Amberlite® IRA 400 and Purolite® A830.

6. Process according to any one of claims from 1 to 5, wherein the aqueous solvent is water.

7. Process according to any one of claims from 1 to 6, wherein the pH of the reaction is comprised from 6 to 7.

8. Process according to claim 1 wherein the preparation of the compound of formula (4) is effected by nucleophilic substitution of a compound of formula (2), or a salt thereof, with an amidic nitro phenyl sulfonyl derivative of formula (3),



wherein:

R is independently a group selected from –COOR' and –CON(R')$_2$;

R' is independently hydrogen or a branched or linear (C_1-C_4)alkyl group, optionally substituted with one or more hydroxy group, optionally in a protected form; and

X is hydrogen or a branched or linear (C_1-C_4)alkyl group;

in the presence of a solvent selected from: water and a mixture of water with one or more organic polar solvent.

9. Process according to claim 8 wherein the compound of formula (3) is (R)-2-[[(4-nitrophenyl)sulfonyl)]oxy]propanamide or 2-[[(4-notrophenyl)sulfonyl)]oxy]ethanamide.

10. Process according to anyone of claims 8 or 9, wherein said solvent is a mixture of water/dioxane in a ratio of 3:1 by weight.