



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 21 925 T2** 2004.12.23

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 973 723 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 21 925.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP98/01874**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 919 198.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/45247**

(86) PCT-Anmeldetag: **01.04.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **15.10.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **26.01.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **25.02.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **23.12.2004**

(51) Int Cl.⁷: **C07C 213/10**
C07C 215/10

(30) Unionspriorität:

MI970782 04.04.1997 IT

(73) Patentinhaber:

Bracco Imaging S.p.A., Mailand/Milano, IT

(74) Vertreter:

**Gille Hrabal Struck Neidlein Prop Roos, 40593
Düsseldorf**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, CH, DE, ES, FR, GB, IE, IT, LI, NL, PT, SE

(72) Erfinder:

DESANTIS, Nicola, I-20122 Milano, IT

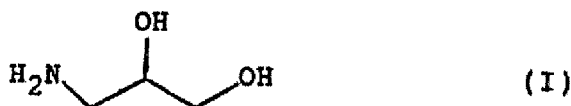
(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINES AMINOALKOHOL**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] 3-Amino-1,2-propandiol der Formel (I), das als Isoserinol bekannt ist, wird weithin als Baustein für nichtionische jodierte Röntgen-Kontrastmittel ebenso wie in der Synthese von entzündungshemmenden Mitteln, Analgetika und Kosmetika verwendet.



[0002] Die industrielle Hauptanwendung der genannten Produkte liegt in der Synthese einer Anzahl von nichtionischen Röntgen-Kontrastmitteln wie Iohexol, Iopentol, Iopromide, Ioversol, Ioxilan, Iodixanol.

[0003] Ärzte und Behörden, die Arzneimittel-Zulassungen erteilen, fordern Arzneimittel mit sehr geringen Verunreinigungs-niveaus, um die beteiligten Risiken der Nebenwirkungen oder die toxischen Wirkungen für den Patienten zu minimieren.

[0004] Soweit die jodierten Kontrastmittel betroffen sind, liegt dieses Erfordernis an der Gesamtmenge des verabreichten Produktes, die viel höher ist als bei anderen Medikamenten. Zum Beispiel kann die injizierte Dosis eines Kontrastmittels 150 g erreichen oder sogar übersteigen.

[0005] Ein hochreines Niveau der Verbindung der Formel (I) ist daher extrem wichtig, um die Bildung von Nebenprodukten zu vermeiden und die Hochreinheits-Standards für die Endprodukte sicherzustellen.

[0006] In der Literatur wurde über eine Anzahl von Reinigungsverfahren für die Verbindung (I) berichtet. Die meisten davon verwenden die Destillation unter Vakuum (siehe zum Beispiel EP 470004) und andere Verfahren, um Wasser, das im Rohprodukt enthalten ist, stets unter verringertem Druck (JP 3063251) zu entfernen, oder um die Lösung, erneut unter vermindertem Druck, zu entfärben (JP 3086851).

[0007] Trotzdem wird dieses Produkt mit Verunreinigungsgehalten im Bereich von 1% bis 3% vermarktet (siehe zum Beispiel die Produkte die durch ALDRICH oder MERCK vermarktet werden).

[0008] Die Hauptaushangs-Syntone für die Synthese sind Glycidol oder 3-Chlor-1,2-propandiol, die mit Ammoniak umgesetzt werden (siehe zum Beispiel die folgenden Patente: JP 03063251 A2; DE 3830351 A1; DE 30 14 129 A1; DE 30 14 109 A1; DE 30 14 098 A1), Die organischen Hauptverunreinigungen, die erwartet werden können und in einigen Fällen beschrieben wurden, sind Glycerin, Serinol,

3-Chlorpropan-1,2-diol, Bis(2,3-dihydroxypropyl)amin, Tert-(2,3-dihydroxypropyl)amin.

[0009] Zusätzlich zu diesen Verunreinigungen sollten auch einige anorganische Säuren, wie Salzsäure und Schwefelsäuren und Nebenprodukte wie 5-Amino-2,4,6-triiodisophthalsäure in Betracht gezogen werden, wenn die Verbindung der Formel (I) aus der Wiedergewinnung von Kontrastmitteln herrührt.

[0010] Verschiedene Reinigungsverfahren können abhängig vom Typ und dem Gehalt der im 3-Amino-1,2-propandiol vorhandenen Verunreinigungen ausgewählt werden.

[0011] Unter den organischen Verunreinigungen ist Serinol sehr schwierig vollständig zu entfernen, da es chemische Eigenschaften besitzt, die denjenigen der Verbindung der Formel (I) ähnlich sind.

[0012] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verfahren für die Reinigung der Verbindung der Formel (I), die direkt auf das Produkt sowohl als freie Base als auch auf die Salze angewendet werden können, abhängig von den im Ausgangsmaterial vorhandenen Verunreinigungen.

[0013] Der Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren für die Reinigung einer Verbindung der Formel (I), um Produkte zu erhalten mit einem Gehalt organischer Verunreinigungen < 0,1% und anorganischen Verunreinigungen von weniger als 0,05%, das die folgenden Schritte umfasst:

- a) Extraktion der Verbindung der Formel (I) entweder unter Verwendung von Estern der Essigsäure mit geradkettigen oder verzweigten (C1-C5) Alkoholen oder Alkohol-Lösungsmitteln der Formel Alc-OH worin Alc geradkettiges oder verzweigtes (C3-C7) ist;
- b) Bildung von Salzen der Verbindung der Formel (I) mit einer Säure, die aus der Gruppe ausgewählt wird, die besteht aus: Oxalsäure, einer X-Ph-COOH-Säure, worin X ein Substituent am Phenylring Ph ist, wie H, Cl, NO₂, Br und geradkettiges oder verzweigtes (C1-C4) Alkyl, oder p-Toluolsulfonsäure;
- c) Kristallisation des Salzes, gebildet in Schritt b), unter Verwendung von Alkohol-Lösungsmitteln der Formel R-OH, worin R geradkettiges oder verzweigtes (C1-C6) Alkyl ist, oder Monoalkyletherglykol aus der Klasse der (C3-C7) Alkylcellosolve mit Wassergehalten von 0,5% bis 60%, abhängig vom verwendeten Lösungsmittel;
- d) Freisetzung und Reinigung aus dem Salz durch Verwendung eines Ionenaustauscherharzes, um eine Verbindung der Formel (I) als freie Base zu ergeben;
- e) Reinigung der freien Base durch Kristallisation unter Verwendung von Alkoholen der Formel R-OH.

[0014] Die Extraktion mit Lösungsmitteln bei 20°C bis 50°C stellt eine erste grobe Entfernung der organischen Verunreinigungen aus dem Wassergelösten oder geschmolzenen Produkt dar.

[0015] Das genannte Verfahren kann kontinuierlich in industriellem Maßstab durchgeführt werden, wodurch eine erste grobe Entfernung der Verunreinigungen, die durch das organische Lösungsmittel extrahiert werden, wirksam durchgeführt wird. Die organischen Verunreinigungen können günstigerweise unter Verwendung von n-Butylacetat oder n-Pentanol entfernt werden.

[0016] Ungefähr 20% der Verunreinigungen können, ausgehend von einem sehr reinen Rohprodukt aus Produktionszyklen oder Wiedergewinnungszyklen der erwähnten Kontrastmittel gewöhnlich entfernt werden.

[0017] Im Prinzip ist die Herstellung von Salzen der Verbindung der Formel (I) und die Kristallisation davon für einige Salze ein Verfahren, das hochreine Produkte liefert und selektiv ist, insbesondere soweit Glycerin, 3-Chlorpropan-1,2-diol und Serinol betroffen sind.

[0018] Die Kristallisation der Salze kann in wässrigen, hydro-organischen oder organischen Medien durchgeführt werden.

[0019] In diesem Fall sind die verwendeten Lösungsmittel Alkohole der Formel R-OH oder Monoalkyletherglykole der Klasse der (C3-C7)-Alkylcellosolve. 2-Methoxyethanol, Ethanol, n-Butanol, 2-Butanol, Methanol sind besonders bevorzugt.

[0020] Die Verbindung der Formel (I) wird gewöhnlich in Wasser gelöst und mit der ausgewählten Säure in einem wässrigen Medium bei einer Temperatur von 20°C bis 80°C umgesetzt.

[0021] Danach wird das Lösungsmittel hinzugegeben, um das Salz durch Fortschreiten des Abkühlens auf eine Temperatur von 20°C bis -5°C auszufällen.

[0022] Der Wasserprozentsatz kann im Bereich von 0,5 bis 60% (Gew./Gew.) entsprechend dem verwendeten Salz und Lösungsmittel liegen.

[0023] Die Salze der Verbindung (I), deren Reinigung untersucht wurde, sind die Folgenden: Hydrochlorid, saures Oxalat, Benzoate der Formel X-Ar-COOH, para-Toluolsulfonat. Genauer erlauben Salze mit ortho-Chlorbenzoesäure, meta-Nitrobenzoesäure und Salze mit Oxalsäure die vollständige Entfernung des Isomers 2-Amino-1,3-propandiol.

[0024] Es wurde auch gefunden, dass Schritt d), d. h., die Herstellung der freien Base aus den genannt-

ten Salzen zu Endprodukten des gewünschten Qualitätsstandards führt, wodurch die anorganischen Verunreinigungen vollständig entfernt werden, wenn unter Verwendung von Ionenaustauscherharzen gearbeitet wird.

[0025] Die Verwendung von kationischen oder anionischen Ionenaustauscherharzen, allein oder aufeinander folgend erlaubt es in der Tat, eine weitere Reinigung der freien Base durch die chromatographische Wirkung, die durch die Harze selbst bewirkt wird, zu erhalten.

[0026] Eine solche Technik ist bemerkenswert innovativ verglichen mit den chemischen Verfahren, die von Alkali- oder Erdalkali-Basen Gebrauch machen, um die genannten Salze freizusetzen, insbesondere Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid und Calciumhydroxid.

[0027] Die Rohsalze, die im Schritt c) resultieren, werden in Wasser gelöst und von dem kationischen Harz befreit.

[0028] Bevorzugte Harze sind C 20 MB (Duolite), IR 120 und Amberjet 1200 (Rhom & Haas) oder alternativ das Harz C 100 E (Purolite) oder auch C 350 MB (Dow).

[0029] Bevorzugte anionische Harze sind Amberlite IRA 420 oder Purolite A 400. In jedem Fall können ähnliche kationische Austauschen von verschiedenen Herstellern verwendet werden.

[0030] Isoserinol wird dann aus dem kationischen Harz durch Elution mit einer wässrigen Ammoniak-Lösung isoliert.

[0031] Insbesondere die Verwendung von 4,7% wässrigem Ammoniak als Base, um Isoserinol, das an das Harz gebunden ist, zu eluieren, stellt eine vollständige Eliminierung der anorganischen Verunreinigungen bereit. Der Überschuss Ammoniak kann in der Tat leicht entfernt werden durch Verdampfung vor der Verwendung von Kristallisations-Techniken, die die freie Base betreffen.

[0032] Die Verwendung der genannten Techniken, die oben bereits als Verfahren zur Überführung der Salze in die freien Basen ohne signifikante Produktionsverluste erwähnt wurden, ist für den industriellen Maßstab vorteilhaft, um diejenigen organischen Nebenprodukte zu entfernen, die nicht durch die Harze selbst in ein Salz überführt werden können, und im Allgemeinen zur Entfärbung der Rohlösung.

[0033] Ein weiterer Vorteil der genannten Technik ist die leichte Automation des Verfahrens mit Hilfe eines Potentiometers, eines Leitfähigkeitsmessgerätes und eines Refraktometers, die mit Fließzellen ausgerüs-

tet sind.

[0034] Die genannten Verfahren sind außerdem sehr erfolgreich, wenn die Rückgewinnung von Iso-serinol aus Produktionszyklen von nichtionischen Röntgen-Kontrastmitteln, wie Iohexol, Iomeprol, Iopentol und Ähnlichen durchgeführt wird.

[0035] Die isolierten Rohprodukte können in der Tat merkliche Mengen von Nebenprodukten aus den genannten Verfahren enthalten, wie Trijodaminoisophthal-, Trijodhydroxyisophthalsäure oder ähnliche Verbindungen, worin die Amino- oder Phenolgruppen alkylisiert, amidiert, verestert oder verethert sind. In diesen Fällen erlaubt es die Verwendung der Harze, jodierte Nebenprodukte leicht zu entfernen, und die gereinigte Verbindung der Formel (I) zu isolieren.

[0036] Wenn ein anionisches Harz verwendet wird, wird Iso-serinol direkt in dem Eluat erhalten, wohingegen die Säure durch das Harz in ein Salz überführt wird.

[0037] Ein solches Verfahren verwendet die höhere Basizität der tertiären Aminharze verglichen mit Iso-serinol.

[0038] Dieses Verfahren kann besonders vorteilhaft sein, wenn die freie Base aus der Rohlösung, die eine Mischung von Säuren, die Iso-serinol in das Salz überführt, enthält, erhalten wird. Die freie Base oder das Hydrochlorid, können dadurch leicht und direkt erhalten werden, wenn das Harz in der Cl⁻-Form regeneriert wird.

[0039] Die Verwendung von Harzen in Folge (anionische und kationische) erlaubt es, die Base auf der ersten Kolonne freizusetzen und sie von den Basis-substanzen durch Chromatographie auf der zweiten Säule zu reinigen, wobei die Kopfprodukte und die Nachlaufprodukte, die reicher in Nebenprodukten sind, wie die bereits erwähnten tertiären und sekundären Amine verworfen werden.

[0040] Die Kristallisation der freien Base findet statt, wenn der Wassergehalt des Lösungsmittels im Bereich von 0,5 bis 5% liegt, abhängig von dem verwendeten Lösungsmittel. Gemäß diesem Verfahren wird die Fällung durchgeführt bei Temperaturen im Bereich von -15°C bis 0°C, abhängig von dem verwendeten Lösungsmittel. Bevorzugte Lösungsmittel sind n-Butanol, 2-Butanol, Isobutanol und n-Pentanol.

[0041] Es muss betont werden, dass die beschriebenen Techniken es ermöglichen, die organischen Nebenprodukte aus dem Produktionszyklus der Röntgen-Kontrastmittel zu entfernen, und daher kann dies ein bedeutendes Werkzeug auch für die Rückgewinnung von Serinol sein.

[0042] Die vorliegende Erfindung ist sehr innovativ, indem eine hohe Reinheit unter Verwendung der oben beschriebenen Verfahren erzielt werden kann, sowohl in Reihe als auch einzeln unter Verwendung der Kristallisation der freien Basen in organischen Lösungsmitteln als letztem Schritt.

[0043] Besonders innovativ sind die Verfahren der Kristallisation von verschiedenen Salzen der Verbindung der Formel (I) und die Extraktions-Techniken ebenso wie die chromatographischen Reinigungen unter Verwendung von Ionenaustauschharzen.

[0044] Die genannten Verfahren sind vorteilhaft, indem sie weithin in industriellem Maßstab anwendbar sind und Produkte mit hoher Qualität ergeben.

[0045] Gegenwärtig weisen alle Marktprodukte sowohl als Salze als auch als freie Basen der Verbindung der Formel (I) Rückstandsgehalte von organischen Substanzen im Allgemeinen im Bereich von 0,4 bis 2% auf. Außerdem ist die Entfernung des Isomers herunter auf Niveau, die kleiner als 0,1% sind nicht immer garantiert.

[0046] Die Verfahren der vorliegenden Erfindung stellen reine Produkte mit einem Rückstandsgehalt organischer Substanzen von 0,1% ohne merkliche anorganische Rückstandssubstanzen bereit, und sie entfernen das Isomer vollständig oder jedenfalls auf einen Gehalt von weniger als 0,1%.

[0047] Die analytischen Verfahren, die verwendet werden, um die Qualität der Aminopropandiole zu bewerten sind, in der Literatur beschrieben durch F. Uggeri et al., Journal of Chromatography, 432, 1988.

[0048] Um den Gegenstand der Erfindung weiter zu erklären, werden die Salze, die für die Verbindung (I) verwendet werden, unterteilt nach ihrem Typ, im Folgenden beschrieben, wobei die operativen Verfahren in den Beispielen veranschaulicht werden.

1) Saures Oxalat

[0049] Im Gegensatz zu Serinol kann Iso-serinol ein saures Oxalat bilden (Chem. Pharm. Bull., 122, 1983), das vorteilhaft bei seiner Reinigung verwendet werden kann, vor allem bei der Entfernung seines Isomers und im Allgemeinen der anderen Nebenprodukte.

[0050] Dieses Salz kann nicht aus Wasser kristallisiert werden in Folge seiner hohen Löslichkeit, aber es kann leicht aus organischen oder hydro-organischen Lösungsmitteln unter den oben beschriebenen Bedingungen kristallisiert werden.

[0051] Der Wassergehalt zur Verwendung in den Kristallisationen kann im Bereich von 0% bis 30% lie-

gen, und das Lösungsmittel zu Produktverhältnis kann im Bereich von 0,5 : 1 bis 6 : 1 Gewichtsteilen liegen.

2) Benzoate

[0052] Die Salze, die mit Benzoesäure erhältlich sind, und einige Derivate, wie Chlorbenzoate und Nitrobenzoate sind besonders wichtig in Folge ihrer Reinigungsaktivität.

[0053] Einige Verfahren sind besonders interessant insofern Isoserinol betroffen ist, indem sie es erlauben, Serinol vollständig zu entfernen, wenn es in einer maximalen Ausgangsmenge von 1,5% vorhanden ist, insbesondere im Fall von meta-Nitrobenzoat und ortho-Chlorbenzoat.

[0054] Im Prinzip sind Benzoate fähig, den Gehalt organischer Nebenprodukte auf Niveaus von weniger als 0,1% in der Verbindung der Formel (I), isoliert mit dem oben für Oxalat beschriebenen Verfahren (unter Verwendung von Harzen und Kristallisation), bei Ausbeuten von > 95% zu verringern.

[0055] Isoserinol wird leicht durch Benzoesäure und durch Benzoate, die an der ortho-, meta- oder para-Position mit Halogen oder einer Nitrogruppe substituiert sind, in Salze überführt.

[0056] Die oben erwähnten Lösungsmittel können verwendet werden.

[0057] Das Salz zu Lösungsmittel-Verhältnis kann im Bereich von 1 : 0,5 bis 1 : 5 Gewichtsteilen liegen. Die Kristallisation des Salzes findet von -5°C bis 0°C statt.

[0058] Die freie Base wird aus diesen Salzen auch mittels Ionenaustauschharzen erhalten. Sulfonsäureharze, die in der Natriumsalz-Form regeneriert sind, werden zweckmäßig verwendet, um die Eliminierung des wasserlöslichen, in das Salz überführten Benzoats zu fördern. Danach wird die freie Base kristallisiert.

3) Para-Toluolsulfonate

[0059] Isoserinol wird leicht durch para-Toluolsulfonsäure in ein Salz überführt. Dieses Salz kann auch aus den oben erwähnten Lösungsmitteln kristallisiert werden.

[0060] Auch in diesem Fall sind die erhältlichen Ausbeuten hoch, mit einer wirksamen Reinigung von den meisten organischen Nebenprodukten, worunter Glycerin vollständig entfernt wird.

[0061] Das Salz/Lösungsmittelverhältnis kann im Bereich von 1 bis 5 Teilen Gewichtsteilen liegen, und

die Kristallisationstemperatur liegt im Bereich von -5°C bis 0°C.

[0062] Ausbeuten von oberhalb 85% können erhalten werden.

[0063] Als Regel ist es möglich, sowohl einige organische Verunreinigungen mit mehr lipophilen Eigenschaften unter Verwendung ihrer höheren Löslichkeit in Lösungsmitteln als auch diejenigen Substanzen, die zwei Aminogruppen enthalten, wie 2,3-Diaminopropanol, die einwertige Salze ergeben und insbesondere in niedermolekularen Alkoholen löslicher sind, zu entfernen.

[0064] Das Verfahren unter Verwendung von kationischen Sulfonsäureharzen, die in der Natrium-Form regeneriert sind, ist nicht günstig, um die Salze in die freien Basen zu überführen, obwohl es angewendet werden kann.

[0065] Auf der anderen Seite ist die Verwendung von stark anionischen Harzen, die in der Form entweder als freie Base oder als Chlorid regeneriert sind, besser für die genannten Salze, um die para-Toluolsulfonsäure an das Harz zu binden und das Hydrochlorid oder die freie Base in Lösung zu isolieren.

[0066] Bevorzugte Harze sind Amberlite IRA 420 (Rhom & Haas) und A 400 (Purolite).

[0067] Ähnliche Harze, die kommerziell erhältlich sind, die durch andere Hersteller erzeugt werden, können ebenfalls verwendet werden.

[0068] Die erhaltene freie Base wird dann in guten Ausbeuten kristallisiert.

[0069] Einer oder mehrere der Schritte a); b); c); d) können ausgelassen werden, wenn das Rohprodukt, eine geringere Menge der Verunreinigungen enthält.

[0070] Wenn das Isomer Serinol vollständig entfernt werden muss, sind die Schritte b) und c) notwendig, wobei die Selektivität einiger Salze gegenüber diesen Verunreinigungen ausgenutzt wird.

[0071] Insbesondere die Kristallisation des sauren Oxalates von Isoserinol aus Ethanol, des ortho-Chlorbenzoates, kristallisiert aus Isopropanol, und des meta-Nitrobenzoates, kristallisiert aus Ethanol, das 5% Wasser (Gew./Gew.) enthält, erlaubt es, das Isomer Serinol bis auf weniger als 0,05% zu entfernen.

[0072] Schritt a), der die Extraktion beinhaltet, muss mit den anderen Reinigungsprozessen kombiniert werden, da es eine Vorbehandlung der Verbindung der Formel (I) ist, wenn ein hoher Gehalt organischer Verunreinigungen vorhanden ist.

[0073] Ausgehend von den Verunreinigungsgehalten von über 5% kann jede Extraktion 5–10% der Verunreinigungsgehalte entfernen. Die gesamten organischen Verunreinigungen aus den Synthesen der Verbindung der Formel (I) können leicht entfernt werden, und diejenigen Verunreinigungen, die die der Rückgewinnung von 3-Amino-1,2-propandiol, das sich aus den Verfahren der Herstellung von jodierten Kontrastmitteln ableitet, können partiell entfernt werden.

[0074] Die Herstellung der Salze und die Kristallisation davon ist wirksam, um das Niveau der organischen Verunreinigungen von 3%–5% auf einen niedrigeren Wert im Bereich von 0,5% bis 1% zu verringern, wobei dieses Verfahren bei Bedarf wiederholt wird.

[0075] Genauer wird Glycerin leicht entfernt ebenso wie diejenigen Nebenprodukte, die mit den erwähnten Säuren keine Salze ergeben können, wohingegen tertiäre und sekundäre Amine partiell entfernt werden, indem ihre Salze gewöhnlich eine höhere Löslichkeit in dem Lösungsmittel besitzen als die Salze der Verbindung der Formel (I).

[0076] Die Schritte a), b), c) und d) können auch weggelassen werden, wenn der Gehalt des Isomers Serinol weniger als 0,1% und der Gesamtgehalt der organischen Verunreinigung 0,3% beträgt, in diesem Fall ist es ratsam, die Kristallisation direkt durchzuführen, vorausgesetzt, dass keine anorganischen oder ionischen Verunreinigungen aus den Produktionszyklen der Röntgen-Kontrastmittel vorhanden sind.

[0077] Die Kristallisation aus n-Butanol insbesondere erlaubt es partiell das Isomer Serinol zu entfernen, wobei sein Gehalt von 0,3% auf 0,05–0,1 abgesenkt wird.

[0078] Die Verwendung von Ionenaustauscherharzen erlaubt es, alle anorganischen Verunreinigungen zu entfernen, selbst wenn man von Gehalten ausgeht, die höher als 10% sind: in diesem Fall wird die zu verwendende Menge des Harzes geeignet bestimmt.

[0079] Die Verwendung von kationischen Harzen stellt die Base befreit von ihren Salzen ohne Produktverlust bereit und entfernt die ionischen Substanzen, die sich aus den Produktionszyklen der Kontrastmittel ableiten, vollständig.

[0080] Wenn sekundäre Amine als Nebenprodukte vorhanden sind, wie die oben erwähnten Verunreinigungen, werden die Endfraktionen der Elution aus den kationischen Harzen zweckmäßig verworfen, so dass der Verunreinigungsgehalt abnimmt, wobei die Endfraktion verworfen wird.

[0081] Die folgenden Beispiele dienen dazu, die besten experimentellen Bedingungen, das Verfahren der vorliegenden Erfindung durchzuführen, zu veranschaulichen.

BEISPIEL 1

[0082] Das Ausgangsprodukt ist ein Roh-Isoserinol, das 10% organische Nebenprodukte enthält, von denen 0,7% Serinol und 8% 5-Amino-2,4,6-trijod-1,3-benzoldicarbonsäure ist.

[0083] 456 g Oxalsäuredihydrat werden in 410 g Ethanol, das 6% Wasser (bezogen auf das Gewicht) enthält, suspendiert.

[0084] Eine Lösung wird hergestellt durch separates Lösen von 300 g des Roh-Isoserinols in 300 g Ethanol, das 6% Wasser (bezogen auf das Gewicht) enthält, anschließend wird die resultierende Lösung in 30' in die Suspension getropft, die Oxalsäure enthält. Nach der Zugabe wird die Mischung bei 10°C für 4 Stunden abgekühlt, anschließend mit 150 g 100% Ethanol gewaschen. Das resultierende Produkt wird unter 12 mmHg bei 60°C für 12 Stunden getrocknet, um 570 g saures Oxalat zu ergeben.

Freisetzung der Base

[0085] Das resultierende Produkt wird in Wasser gelöst um eine 1 5 Gewichts-%-ige Lösung zu erhalten.

[0086] Die genannte Lösung wird auf 1300 ml eines kationischen Harzes AMBERJET 1200, regeneriert in der Säure-Form, gegeben, anschließend wird das Harz bis zum neutralen pH gewaschen. Isoserinol wird dann aus dem Harz eluiert mit 1300 ml einer 4,7%igen wässrigen Ammoniak-Lösung, wobei mit ungefähr 2 BV/h eluiert wird.

[0087] Das Harz wird gewaschen bis zu einem neutralen pH mit entionisiertem Wasser (ungefähr 2 Liter). Die resultierende Lösung wird zu einem Rückstand eingengt, der in 300 g n-Butanol gelöst wird, anschließend auf –10°C abgekühlt wird für 6 Stunden bei der Temperatur gehalten wird.

[0088] Isoserinol wird filtriert, mit 60 g n-Butanol abgekühlt auf 0°C gewaschen und bei 30°C unter 3 mmHg Vakuum für 12 Stunden getrocknet. Gesamtausbeute 75%

[0089] Organische Nebenprodukte 0,1%, von denen Serinol < 0,05% beträgt.

BEISPIEL 2

[0090] 2640 g Ethanol, enthaltend 5% Wasser (bezogen auf das Gewicht), werden in 550 g m-Nitroben-

zoensäure suspendiert, es wird auf 55°C erwärmt, anschließend werden 300 g Isoserinol, enthaltend 3% organische Nebenprodukte, wovon 1% Serinol ist, hinzugegeben, wobei die Temperatur auf ungefähr 10°C erhöht wird und die vollständige Auflösung bewirkt wird.

[0091] Das Salz wird durch Kühlen auf 15°C für 3 Stunden ausgefällt, anschließend wird filtriert und mit 200 g Ethanol, enthaltend 5% Wasser (bezogen auf das Gewicht), gewaschen.

[0092] Das Produkt wird bei 50°C unter 14 mmHg für 12 Stunden getrocknet, wodurch 790 g des Salzes erhalten werden. Ausbeute: 92,9%

Freisetzung der Base

[0093] Das resultierende Produkt wird in 1500 g Wasser gelöst, um 15 Gew.-% einer Lösung zu erhalten.

[0094] Die genannte Lösung wird auf 1300 ml kationisches Harz AMBERJET 1200 regeneriert in die Natrium-Form, gegeben, anschließend wird das Harz gewaschen, um ein Eluat mit einer spezifischen Leitfähigkeit von < 30 µS/cm zu ergeben.

[0095] Isoserinol wird anschließend vom Harz eluiert mit 1300 ml 4,7% wässrigem Ammoniak, wobei mit ungefähr 2 BV/h eluiert wurde.

[0096] Das Harz wird auf Neutral-pH mit entionisiertem Wasser (ungefähr 2 Liter) gewaschen. Die resultierende Lösung wird zu einem Rückstand eingeeengt, der in 300 g n-Pentanol gelöst wird, anschließend wird auf -8°C abgekühlt und bei der genannten Temperatur für 6 Stunden gehalten.

[0097] Isoserinol wird abfiltriert, mit 70 g n-Pentanol abgekühlt auf 0°C gewaschen und bei 30°C unter 3 mmHg Vakuum für 12 Stunden getrocknet. Gesamtausbeute 87%

[0098] Organische Nebenprodukte 0,1%, von denen Serinol < 0,05% beträgt.

BEISPIEL 3

[0099] 515,5 g o-Chlorbenzolsäure werden in 2000 g Isopropanol gelöst, wobei auf 50°C erwärmt wird.

[0100] 300 g Isoserinol, enthaltend 3% organische Nebenprodukte, von denen 1,5% Serinol ist, werden separat in 660 g Isopropanol gelöst.

[0101] Die Isoserinol-Lösung wird Tropfen für Tropfen zur Säure bei 50° in ungefähr 60' gegeben, anschließend auf 0–5°C abgekühlt, wobei diese Temperatur für ungefähr 2 Stunden gehalten wurde.

[0102] Das resultierende Salz wird filtriert, mit 400 g Isopropanol abgekühlt auf 0°C gewaschen und bei 50°C unter 14 mmHg getrocknet, um 792 g Salz zu ergeben. Ausbeute 96,8%

Freisetzung der Base

[0103] Das resultierende Produkt wird in 1500 g Wasser gelöst, um eine 15 Gew.-%-ige Lösung zu erhalten.

[0104] Die genannte Lösung wird auf 1300 ml eines kationisches Harz AMBERJET 1200 regeneriert in die Natrium-Form, gegeben, anschließend wird das Harz gewaschen, um ein Eluat mit einer spezifischen Leitfähigkeit von < 30 µS/cm zu ergeben.

[0105] Isoserinol wird anschließend von dem Harz mit 1300 ml 4,7% wässrigem Ammoniak gewaschen, wobei mit ungefähr 2 BV/h eluiert wurde.

[0106] Das Harz wird auf Neutral-pH mit entionisiertem Wasser (ungefähr 2 Liter) gewaschen. Die resultierende Lösung wird zu einem Rückstand eingeeengt, der in 400 g Isobutanol gelöst wird, auf -10°C abgekühlt und bei der genannten Temperatur für 6 Stunden gehalten.

[0107] Isoserinol wird abfiltriert, mit 10 g Isobutanol abgekühlt auf 0°C gewaschen, bei 30°C unter 3 mmHg Vakuum für 12 Stunden getrocknet. Gesamtausbeute 93,5%

[0108] Organische Nebenprodukte 0,1%, kein Serinol, aschefrei.

BEISPIEL 4

[0109] 300 g Isoserinol, enthaltend 1% organische Nebenprodukte, werden bei 25°C in 300 g n-Butanol gelöst.

[0110] Die Lösung wird auf -5°C abgekühlt, wobei die genannte Temperatur für 12 Stunden gehalten wird. Der Rückstand wird filtriert und mit 240 g n-Butanol abgekühlt auf 0°C gewaschen. Ausbeute 95%

[0111] Gesamtgehalt an organischen Nebenprodukten 0,1%, aschefrei.

BEISPIEL 5

[0112] 300 g Isoserinol, enthaltend 1,5% organische Nebenprodukte, von denen 0,7% Serinol ist, werden auf 50°C erwärmt, um ein geschmolzenes Produkt zu erhalten, das anschließend in einen Trenntrichter gegeben wird und dreimal mit 900 g Butylacetat gewaschen wird.

[0113] Das resultierende Produkt wird bei 50°C in Wasser gelöst, um eine Rohlösung zu erhalten, die auf 1300 ml kationisches Harz AMBERJET 1200 regeneriert in der Säure-Form, eluiert wird, wobei mit Wasser gewaschen wird bis zu einer spezifischen Leitfähigkeit von < 30 µS/cm.

[0114] Isoserinol wird anschließend mit 1400 ml einer 5% wässrigen Ammoniak-Lösung ausgetauscht, wobei mit ungefähr 2 BV/h eluiert wird, nachfolgend wird mit Wasser bis zu einem neutralen pH gewaschen.

[0115] Das Eluat wird im Vakuum bei einer Temperatur von 50°C in einem Rotationsverdampfer eingengt, um einen Rückstand zu ergeben, der nicht destilliert werden kann, der zweimal in 250 g 2-Butanol aufgenommen wird und zur Trockne eingengt wird.

[0116] Der Rückstand wird in 200 g 2-Butanol gelöst, die resultierende Lösung wird bei -3°C abgekühlt, wobei die genannte Temperatur für 4 Stunden gehalten wird und der Keimbildung unterworfen wird.

[0117] Der resultierende Feststoff wird filtriert und mit 30 g eines vorgekühlten Lösungsmittels gewaschen. Das Produkt wird bei 30°C für 12 Stunden unter 12 mmHg getrocknet.
Ausbeute 56%

[0118] Gehalt an gesamten organischen Nebenprodukten 0,1%, von denen Serinol 0,1% beträgt, aschefrei.

BEISPIEL 6

[0119] 300 g Isoserinol, enthaltend 3% organische Nebenprodukte, von denen 1,5% Serinol ist, werden in 600 g Wasser gelöst, wobei auf 60°C erwärmt wird, anschließend werden 626,5 g p-Toluolsulfonsäuremonohydrat portionsweise zugegeben.

[0120] Die Lösung wird im Vakuum bei 50°C eingengt, um ein geschmolzenes Produkt zu erhalten mit einem Wassergehalt von 20 bis 40%. 600 g absolutes Ethanol werden hinzugegeben und die Lösung wird unter Rückfluss erhitzt.

[0121] Die Lösung wird azeotrop destilliert, wobei frisches trockenes Lösungsmittel zu einem ungefähr 8% zurückbleibenden Wassergehalt hinzugefügt wird.

[0122] Die Lösung wird langsam auf 20°C gekühlt, wobei die genannte Temperatur für 3 Stunden gehalten wird. Das Salz wird filtriert und mit 100 g trockenem Ethanol gewaschen.

[0123] Das resultierende Salz (ungefähr 700 g) wird in Wasser gelöst, um eine ungefähr 10% Lösung zu

erhalten.

[0124] Die genannte Lösung wird an 5000 ml anionischem Harz Amberlite IRA 420 eluiert und mit Wasser zu einem Neutral-pH gewaschen.

[0125] Die resultierende wässrige Lösung wird zu einem Rückstand eingengt und gemäß dem in Beispiel 5 beschriebenen Verfahren kristallisiert.
Ausbeute 68%

[0126] Organische Nebenprodukte < 0,1%, aschefrei.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Reinigung von Isoserinol, das die folgenden Schritte umfasst;

- a) Extraktion von Isoserinol entweder unter Verwendung der Ester der Essigsäure mit geradkettigen oder verzweigten (C₁-C₅) Alkoholen oder geradkettiger oder verzweigter (C₃-C₇) Alkohole als Lösungsmittel;
- b) Bildung eines Salzes des Isoserinols mit einer Säure, ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus: Oxalsäure, eine Säure der Formel X-Ph-COOH, worin X ein Substituent am Phenylring Ph ist, wie Wasserstoff, Cl, NO₂, Br und geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₄) Alkyl, oder p-Toluolsulfonsäure;
- c) Kristallisation des Salzes, erhalten in Schritt b), aus einem Lösungsmittel, ausgewählt aus einem Alkohol R-OH, worin R geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₆) Alkyl ist, oder einem Monoalkyletherglykol aus der Klasse der (C₃-C₇) Alkylcellosolve-Lösungsmittel, wobei das genannte Lösungsmittel einen Wassergehalt von 0,5 bis 60% besitzt;
- d) Freisetzung und Reinigung aus dem Salz durch Elution durch Ionenaustauscherharze, um Isoserinol als freie Base zu ergeben;
- e) Reinigung der freien Base durch Kristallisation aus einem Alkohol wie im Schritt c) definiert,

2. Verfahren nach Anspruch 1, um Isoserinol mit einem Gehalt an organischen Verunreinigungen von < 0,1% und einem Gehalt von anorganischen Verunreinigungen, kleiner als 0,05% zu ergeben,

3. Verfahren nach Anspruch 1, worin die Extraktions-Temperatur im Schritt a) im Bereich von 20 bis 50°C liegt,

4. Verfahren nach Anspruch 1, worin das Lösungsmittel, das in Schritt a) verwendet wird, ausgewählt wird aus Essigsäure-n-butylester und n-Pentanol.

5. Verfahren nach Anspruch 1, worin das Kristallisationslösungsmittel in Schritt c) ausgewählt wird aus der Gruppe, die besteht aus: Methanol, Ethanol, n-Butanol, 2-Butanol, 2-Methoxyethanol.

6. Verfahren nach Anspruch 1, worin die Isoserinol-Salze mit den folgenden Säure gebildet werden: ortho-Chlorbenzoesäure, meta-Nitrobenzoesäure, Oxalsäure, para-Toluolsulfonsäure.

7. Verfahren nach Anspruch 6, worin das Serinol vollständig unterhalb von 0,05% entfernt wird durch Bildung von Salzen mit ortho-Chlorbenzoesäure, meta-Nitrobenzoesäure oder Oxalsäure.

8. Verfahren nach Anspruch 7, worin die Kristallisation von saurem Isoserininoxalat in Ethanol durchgeführt wird.

9. Verfahren nach Anspruch 7, worin die Kristallisation des ortho-Benzoats in Isopropanol durchgeführt wird.

10. Verfahren nach Anspruch 7, worin die Kristallisation des meta-Nitrobenzoats in Ethanol, das 5% Wasser (w/w) enthält, durchgeführt wird.

11. Verfahren nach Anspruch 1, worin die freie Base erhalten wird aus diesen Salzen unter Verwendung von kationischen Harzen, die in der Natrium- oder in der sauren Form regeneriert sind.

12. Verfahren nach Anspruch 11, worin das Isoserinol durch Austausch mit wässrigem Ammoniak von den Harzen isoliert wird.

13. Verfahren nach Anspruch 12, worin 4,7%iges wässriges Ammoniak verwendet wird.

14. Verfahren nach Anspruch 1, worin die freie Base aus den Salzen unter Verwendung von stark anionischen Harzen erhalten wird.

15. Verfahren nach Anspruch 1, worin die anionischen und kationischen Harze in Reihe verwendet werden.

16. Verfahren nach Anspruch 1, worin die Kristallisation der freien Base durchgeführt wird, wenn der Wassergehalt im Bereich von 0,5 bis 5 liegt, in der Fällungsphase bei einer Temperatur von -15°C bis 0°C , abhängig von dem verwendeten Lösungsmittel.

17. Verfahren nach Anspruch 1, worin die Kristallisation der freien Base in einem Lösungsmittel durchgeführt wird, das aus der Gruppe ausgewählt wird, die besteht aus: n-Butanol, 2-Butanol, Isobutanol und n-Pentanol.

18. Verfahren zur Herstellung von Isoserinol mit einem Serinolgehalt von weniger als 0,05% und einem Anteil anorganischer Verunreinigungen von weniger als 0,05%, im Falle, dass im Ausgangsprodukt der Gehalt organischer Verunreinigungen 0,3% nicht übersteigt und der Gehalt des Isomers Serinol weni-

ger als 0,15% ist, welches Verfahren die Reinigung der freien Base durch Kristallisation unter Verwendung von Alkoholen der Formel R-OH umfasst, worin R-OH die gleiche Bedeutung wie in Anspruch 1 besitzt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen