



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	102000900892966
Data Deposito	01/12/2000
Data Pubblicazione	01/06/2002

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	C		

Titolo

PROCESSO PER LA PREPARAZIONE DI 5-AMMINO-N, N'-BIS(2-IDROSSI-1-(IDROSSIMETIL)ETIL))-1, 3-BENZENDICARBOSSAMMIDE (I) E 5-AMMINO-N, N'BIS(2, 3-DIIDROSSIPROPIL)-1, 3-BENZENDICARBOSSAMMIDE (II).

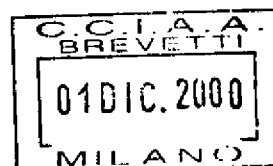
6396 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

FM/st "PROCESSO PER LA PREPARAZIONE DI 5-AMMINO-*N,N'*-BIS[2-IDROSSI-1-(IDROSSIMETIL)ETIL]-1,3- BENZENDICARBOSSAMMIDE (I) E 5-AMMINO-*N,N'*-BIS(2,3-DIIDROSSIPROPIL)-1,3-BENZENDICARBOSSAMMIDE (II)".

a nome : BRACCO S.p.A.

residente in:

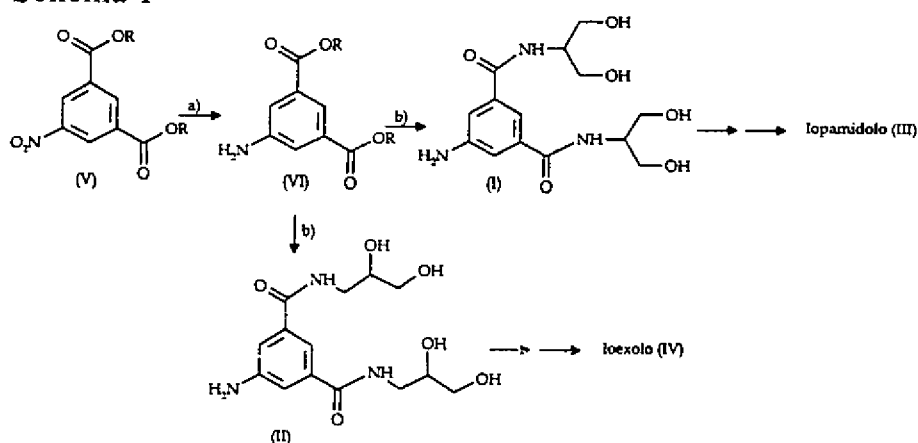
2000A002600



* *

La presente invenzione riguarda un processo per la preparazione dei composti di formula (I) e (II), intermedi utili per la preparazione di Iopamidolo (III) o di Ioexolo (IV). Il processo utilizza come prodotto di partenza un estere dell'acido 5-nitro-1,3-benzendicarbossilico (V), attraverso la preparazione dei composti di formula generale (VI), in cui R è un gruppo alchilico $C_1 \div C_4$, secondo i passaggi sintetici illustrati nello Schema 1.

Schema 1

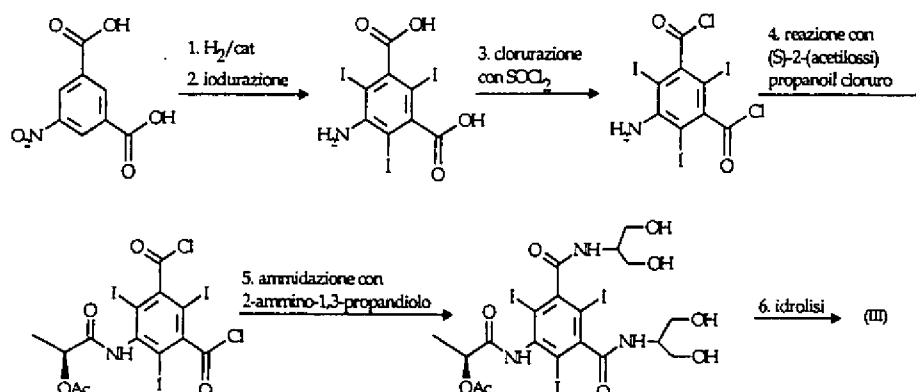


L'invenzione ha inoltre per oggetto un processo per la preparazione di iopamidolo o ioexolo a partire dai composti di formula (I) e (II), rispettivamente.

TECNICA ANTECEDENTE

La sintesi di Iopamidolo, uno dei mezzi di contrasto radiografici di tipo non-ionico più venduti nel mondo, viene descritta nel brevetto GB 1472050 e comporta i passaggi sintetici indicati nello Schema 2.

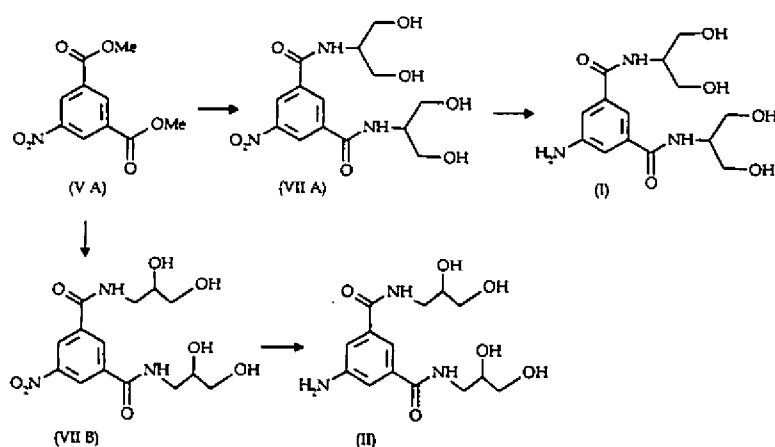
Schema 2



Questo tipo di processo, per quanto efficiente, è suscettibile di miglioramenti dal punto di vista industriale, specialmente per la salvaguardia dell'ambiente, ad esempio nel caso si eviti l'utilizzo del cloruro di tionile, che viene usato in quantità considerevole.

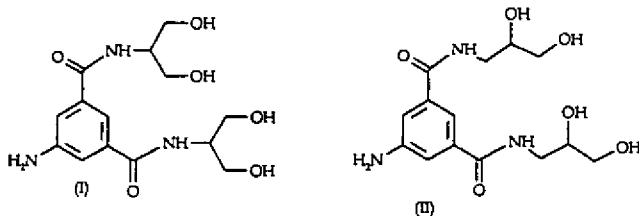
A tale scopo, è stata descritta la preparazione dei composti di formula (I) e (II) secondo le reazioni riportate nello Schema 3.

Schema 3



In particolare, il brevetto GB 1472050 cita la sintesi di (I) ed il brevetto GB 1548594 descrive la preparazione di (II).

In WO 00/29372, viene descritto il processo per la preparazione dei composti (I) e (II).



per reazione di ammidazione del dimetil 5-nitro-1,3-benzendicarbossilato (V A), con almeno due moli di 2-ammino-1,3-propandiolo o 1-ammino-2,3-propandiolo (composti comunemente noti come Serinolo e Isoserinolo), ad una temperatura compresa tra i 65 e i 150°C a seconda del tipo di solvente utilizzato, in condizioni di catalisi basica, per ottenere rispettivamente il composto (VII A) o (VII B).

Nel passaggio successivo si ha la riduzione per idrogenazione catalitica che consente di ottenere rispettivamente il composto (I) o il composto (II). Entrambi questi composti, possono essere facilmente convertiti nei prodotti finali, come descritto negli stessi brevetti citati.

US 5,616,795 descrive infine una sintesi migliorata di alcuni intermedi compresi nello Schema 2.

I prodotti ottenuti dalla reazione di ammidazione di esteri dell'acido 5-nitro-1,3-benzendicarbossilico (V) con 2-ammino-1,3-propandiolo o con 1-ammino-2,3-propandiolo, cioè i composti (VII A) e (VII B), sono prodotti che devono essere trattati con cautela, data l'instabilità che li caratterizza.

Specifici tests di analisi termica differenziale (DSC) hanno dimostrato che i due prodotti non sono stabili nel tempo se vengono mantenuti, sia in soluzione che come solido, ad una temperatura superiore ai 120°C.

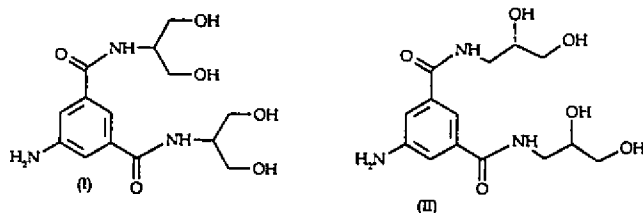
Se si considera che la preparazione dei composti (VII A) e (VII B), come descritta ad esempio in WO 00/29372, avviene generalmente ad una temperatura compresa tra i 65 e i 150°C in funzione del tipo di solvente utilizzato, anche se il processo descritto non richiede l'isolamento del prodotto come composto solido o l'essiccamento in stufa dello stesso, le condizioni di reazione adottate nella preparazione costituiscono un passaggio estremamente critico per l'intero processo di sintesi.

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

Il processo dell'invenzione, in accordo con lo Schema 1, in cui si procede sin dal primo passaggio alla reazione di riduzione di un estere dialchilico dell'acido-5-nitro-1,3-benzendicarbossilico (V) al corrispondente diestere dell'acido 5-ammino-1,3-benzendicarbossilico (VI), consente di superare i problemi sopra discussi che limitano l'utilità dei processi descritti in precedenza.

I tests di analisi termica differenziale (DSC) hanno infatti dimostrato che i composti di formula (I) e (II), che non contengono il gruppo nitro bensì l'ammino, sono stabili.

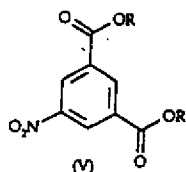
L'invenzione riguarda pertanto un processo per la preparazione dei composti di formula (I) e (II)



che comprende:

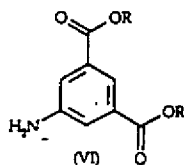
a) la reazione di riduzione di dialchil esteri dell'acido 5-nitro-1,3-

benzendicarbossilico di formula generale (V)



in cui R è un gruppo alchilico $C_1 \div C_4$

a dialchil esteri dell'acido 5-ammino-1,3-benzendicarbossilico di formula generale (VI),



in cui R è come sopra definito;

b) reazione di ammidazione di dialchil esteri di formula (VI) ottenuti in a) con almeno due moli di un amminoalcol di formula $H_2NCH(CH_2OH)_2$ o $H_2NCH_2CH(OH)CH_2OH$.

In accordo con il processo descritto nello Schema 1, il passaggio a) consiste nella reazione di riduzione di dialchil 5-nitro-1,3-benzendicarbossilato (V) a dialchil 5-ammino-1,3-benzendicarbossilato (VI) in cui R preferibilmente rappresenta un gruppo alchilico $C_1 \div C_4$ lineare, scelto tra i seguenti sostituenti: metile, etile, n-propile o n-butile. I composti di formula generale (V) sono disponibili commercialmente o sintetizzabili secondo metodi noti.

La reazione di riduzione avviene adottando le condizioni di

riduzione tipiche dei gruppi nitro aromatici ad ammino note in letteratura, come ad esempio la riduzione in presenza di un metallo come Zn, Sn o Fe in condizioni acide, o per idrogenazione catalitica e in presenza di un catalizzatore adatto, ad esempio a base di Palladio, Platino o Ni Raney.

La reazione di riduzione è preferibilmente effettuata per idrogenazione catalitica a pressione atmosferica, ad una temperatura compresa tra i 15 e i 70°C, con un tempo di completamento compreso tra le 0,5 e le 6 ore, in soluzione idroalcolica o in presenza di solventi inerti e in assenza o in presenza di una quantità di acido di 0,1 ÷ 2 mol di acido (ad es. HCl) per mole di reagente e in presenza di Pd/C al 5÷10% come catalizzatore.

Solventi adatti allo scopo sono quelli comunemente utilizzati nelle reazioni di idrogenazione catalitica, ad esempio gli alcoli lineari e ramificati C₁÷C₄.

Particolarmente preferita è l'idrogenazione catalitica in metanolo, in presenza di 1,5 mol di HCl acquoso per mol di reagente e di Pd su carbone al 5% che viene vantaggiosamente recuperato a fine reazione per filtrazione della soluzione ottenuta e riutilizzato nel ciclo successivo di preparazione del composto (VI).

Il dialchil estere dell'acido 5-ammino-1,3-benzendicarbossilico (VI), viene isolato al termine della reazione dopo filtrazione del catalizzatore, mediante precipitazione in un intervallo di pH compreso tra 7,5 e 10.

Nel passaggio a) dello Schema 1 tanto i reattivi che il prodotto di reazione sono stabili e consentono di operare in condizioni di facile applicabilità industriale senza dover utilizzare tecnologie inusuali, inoltre

la resa di isolamento del prodotto (VI) è superiore al 90%.

Al passaggio b) dello Schema 1 si ha la reazione di ammidazione del dialchilestere dell'acido 5-ammino-1,3-benzendicarbossilico (VI), in cui R è come precedentemente definito, che viene realizzata con almeno due moli di 2-ammino-1,3-propandiolo (Serinolo) o di 1-ammino-2,3-propandiolo (Iso-serinolo) in presenza o in assenza di solvente (reazione in massa allo stato fuso).

Il solvente utilizzato viene generalmente scelto tra alcoli lineari $C_1 \div C_4$, eteri e solventi dipolari aprotici.

Sono particolarmente preferiti alcol metilico, alcol etilico, alcol n-propilico, alcol n-butilico, 2-metossietanolo, *N,N*-dimetilacetammide, *N,N*-dimetilformammide e *N*-metil-2-pirrolidone.

Il tempo di completamento della reazione di ammidazione e la temperatura, che generalmente è compresa tra i 50 e i 110°C, dipendono dal tipo di solvente eventualmente utilizzato.

I prodotti di formula (I) e (II) vengono isolati al termine della reazione con normali operazioni di cristallizzazione della miscela di fine reazione, e con una resa al passaggio b) superiore al 90%.

Il Serinolo (o l'Iso-serinolo) viene generalmente dosato in eccesso rispetto alle due moli richieste dalla stechiometria di reazione e viene recuperato dalle acque madri della cristallizzazione di (I) opportunamente concentrate, mediante fissaggio su di una colonna contenente una resina scambiatrice di cationi e successiva eluizione utilizzando una soluzione di ammoniacale.

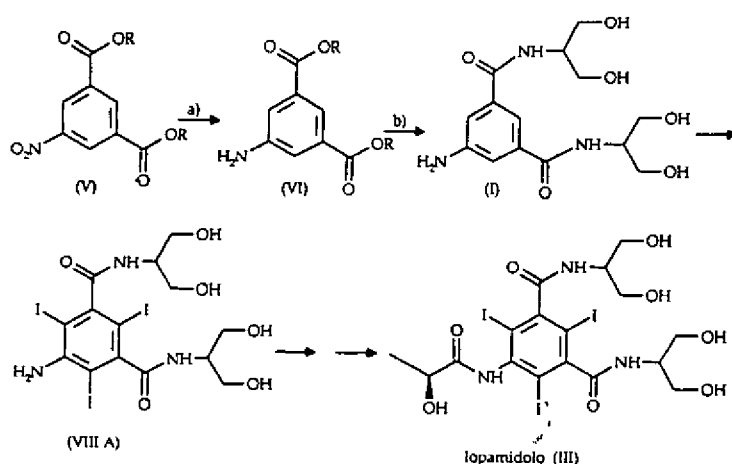
L'eluato ammoniacale viene evaporato e il Serinolo in esso

contenuto è purificato ad esempio per formazione dell'ossalato di Serinolo come descritto ad esempio nel brevetto US 5,866,719. Nel caso in cui l'amminopropandiolo utilizzato al passaggio b) dello Schema 1 e successivamente recuperato è Isoserinolo, la purificazione dello stesso, avviene con la metodica descritta ad esempio nel brevetto US 6,111,142.

Il prodotto così recuperato viene riutilizzato nei cicli successivi della reazione di ammidazione al passaggio b).

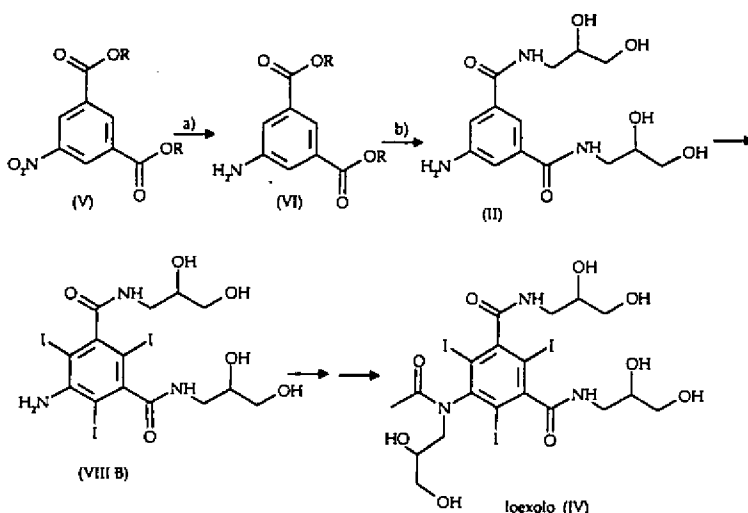
Il composto di formula (I), può essere utilizzato come intermedio per la preparazione di Iopamidolo (III) (vd. Schema 4) ad esempio adottando la procedura descritta nel brevetto GB 1472050.

Schema 4



La preparazione di Ioexolo (IV) può essere realizzata ad esempio con il processo indicato nello Schema 5, in cui l'intermedio di formula (II) viene utilizzato come prodotto di partenza in accordo con la metodica descritta nel brevetto GB 1548594.

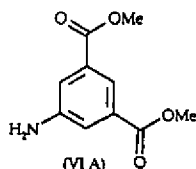
Schema 5



I seguenti esempi illustrano l'invenzione in maggior dettaglio.

Esempio 1

Preparazione dell'estere dimetilico dell'acido-5-ammino-1,3-benzendicarbossilico (VI A)



In un reattore da 2 L predisposto per la reazione di idrogenazione, dotato di termometro ed agitatore, contenente 0,8 L di metanolo e 0,3 L di una sol. di HCl 2 M (0,6 mol), vengono aggiunti 95,7 g (0,4 mol) di dimetilestere dell'acido 5-nitro-1,3-benzenedicarbossilico (V A) e 8 g di carbone palladiato al 5%. La sospensione ottenuta è mantenuta in agitazione meccanica, viene sottoposta ad una serie di lavaggi con azoto, al termine dei quali si procede alla reazione di idrogenazione che si completa in due ore ad una temperatura compresa tra i 45 e i 55°C.

Dopo aver lavato il reattore con flusso di azoto e filtrato il catalizzatore, la soluzione viene evaporata sotto vuoto sino a residuo solido.

Il prodotto ottenuto viene caricato in un pallone da 5 L dotato di

agitatore meccanico e contenente 3 L di acqua deionizzata e 0,1 L di sol. di HCl al 34% p/p. La sospensione ottenuta viene filtrata dal residuo solido insolubile rimasto sospeso e il filtrato viene caricato in un reattore a cui viene aggiunta una soluzione di NaOH 2 M sino a pH = 10.

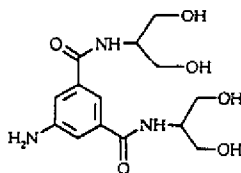
Il prodotto solido separatosi per cristallizzazione viene filtrato, lavato con acqua deionizzata ed essiccato sotto vuoto con P₂O₅ ottenendo 77,0 g (0,368 mol).

Resa = 92%

Gli spettri ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR e MS sono in accordo con la struttura indicata.

Esempio 2

Preparazione di 5-ammino-*N,N'*-bis[2-idrossi-1-(idrossimetil)etil]-1,3-benzendicarbossammide (I)



(I)

In un pallone da 1 L dotato di agitatore meccanico, termometro e refrigerante a ricadere vengono aggiunti 40,0 g (191 mmol) di estere dimetilico dell'acido-5-ammino-1,3-benzendicarbossilico (IX), preparati come nell'esempio 1, e 104,5 g (1,147 mol) di serinolo. La sospensione viene riscaldata sino alla temperatura di 105°C, e mantenuta a questa temperatura per complessivi 150 minuti ottenendo una soluzione. Dopo raffreddamento a 50°C vengono aggiunti 0,7 L di metanolo e la sospensione è lasciata 4 ore a temperatura ambiente. Il prodotto solido separatosi viene filtrato, lavato con 0,3 L di metanolo, quindi essiccato in stufa alla temperatura di 45°C per 4 ore sino al peso residuo di 56,3 g

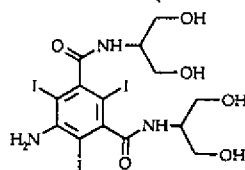
(0,172 mol).

Resa = 90%

Gli spettri ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR e MS sono in accordo con la struttura indicata.

Esempio 3

Preparazione di 5-ammino-*N,N'*-bis[2-idrossi-1-(idrossimetil)etil]-2,4,6-triiodo-1,3-benzendicarbossammide (VIII A)



(VIII A)

In un pallone da 1 L dotato di agitatore meccanico e termometro vengono aggiunti 9,0 g (27,5 mmol) di prodotto (I) preparato come nell'esempio 2, 0,75 L di acqua deionizzata e 15 mL di sol. di HCl 1M. Vengono aggiunti in 15 minuti 38,6 g (0,078 mol) di sol. di NaICl₂ (sol. al 25,6% di iodio) e la soluzione ottenuta viene mantenuta in agitazione per 30 minuti a temperatura ambiente e successivamente riscaldata alla temperatura di 50°C per 5 ore.

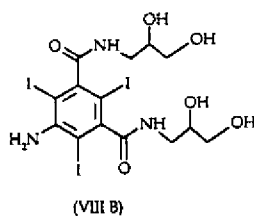
Il prodotto solido precipitato viene filtrato, lavato con una soluzione di sodio bisolfito, poi con acqua deionizzata ed essiccato sotto vuoto in stufa. Si ottengono 14,5 g (20,6 mmol) di (VIII A).

Resa = 75%

Gli spettri ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR e MS sono in accordo con la struttura indicata.

Esempio 4

Preparazione di 5-ammino-*N,N'*-bis(2,3-diidrossipropil)-2,4,6-triiodo-1,3-benzendicarbossammide (VIII B)

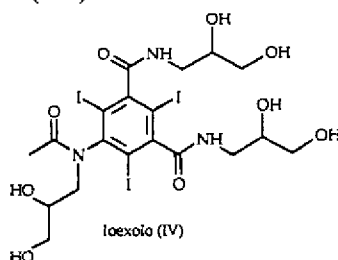


In accordo con gli esempi 2 e 3 viene preparato il composto (VIII B).

Gli spettri $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR e MS sono in accordo con la struttura indicata.

Esempio 5

Preparazione di Ioexolo (IV)



Un campione di 44 g (62 mmol) di prodotto (VIII B) preparato come nell'esempio 4, viene sospeso in anidride acetica (210 mL). Dopo aggiunta di 1,5 mL di acido solforico conc., la miscela di reazione viene scaldata alla temperatura di 60°C per 90 minuti. La soluzione è concentrata ed il residuo ottenuto, ripreso con 120 mL di metanolo e 70 mL di acqua deionizzata, viene scaldato alla temperatura di 50°C mantenendo pH 10,5 per aggiunte successive di NaOH.

Completata la reazione di idrolisi, la soluzione viene raffreddata sino a temperatura ambiente e neutralizzata per aggiunta di HCl. La soluzione ottenuta è agitata a temperatura ambiente per 18 ore quindi il solido precipitato viene filtrato e lavato con acqua sul filtro. Dopo essiccamento si ottengono 32,0 g (43 mmol) di 5-(acetilammino)-*N,N'*-bis(2,3-diidrossipropil)-2,4,6-triiodo-1,3-benzendicarbossammide (Resa

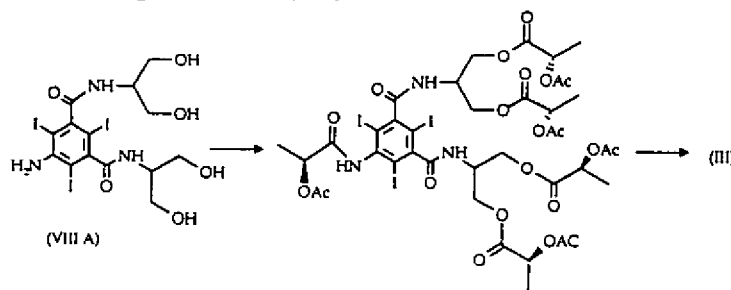
69%).

Un campione di 30 g (40 mmol) di prodotto sopra preparato, viene sciolto in glicole propilenico (100 mL) con l'aggiunta di sodio metossido 4 M (15 mL; 60 mmol) e ad una temperatura di 50°C. La soluzione ottenuta viene parzialmente concentrata e dopo averla raffreddata sino a temperatura ambiente, e aver aggiunto 5,0 mL (60 mmol) di 1-cloro-2,3-propandiolo, la si mantiene per 32 ore in agitazione. La miscela viene concentrata sotto vuoto sino a residuo solido e ripresa con metanolo. Il filtrato ottenuto e concentrato sino a residuo viene sciolto in acqua e purificato dai sali con resine a scambio ionico. La soluzione deionizzata viene concentrata sino a residuo e il prodotto ottenuto viene cristallizzato da butanolo ottenendo, dopo filtrazione ed essiccamento, 19,7 g (24 mmol) di prodotto (Resa 60%).

Gli spettri $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR e MS sono in accordo con la struttura indicata.

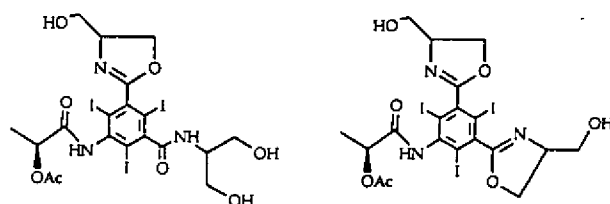
Esempio 6

Preparazione di Iopamidolo (III)



In un pallone da 1 L contenente 0,2 L di dimetilacetammide vengono aggiunti 21 g (29,8 mmol) di prodotto (VIII A), preparato come descritto nell'esempio 3, e dopo aver gorgogliato HCl anidro (0,33 g; 9 mmol), la soluzione viene raffreddata sino alla temperatura di 15°C. Si gocciolano in due ore 31,4 g (208 mmol) di (*S*)-2-(acetilossi)propanoil cloruro e dopo

aver mantenuto la soluzione in agitazione a 23°C per 48 ore, il solvente viene parzialmente evaporato. Il residuo viene ripreso con 0,2 L di acqua deionizzata e la soluzione è scaldata alla temperatura di 55°C per 2 ore per idrolizzare i composti di tipo ossazolinico formatisi ed aventi la struttura sotto indicata.



Dopo raffreddamento a 40°C viene aggiunta NaOH 2 M sino a pH = 10,5 mantenendo questo valore di pH sino a completa idrolisi del gruppo acetato.

La miscela di reazione, raffreddata a 25°C, è percolata su di un sistema di colonne a scambio ionico rispettivamente cationico ed anionico e l'eluato neutro raccolto viene concentrato sino a residuo e cristallizzato da etanolo.

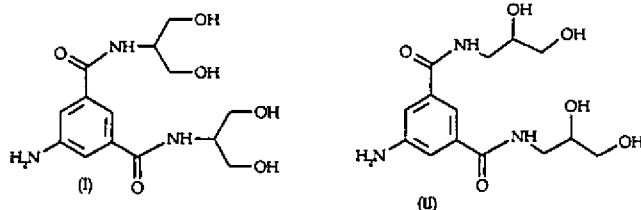
Il prodotto solido viene lavato sul filtro con etanolo e posto ad essiccare in stufa alla temperatura di 45°C per 5 ore, sino al peso residuo di 17,8 g (22,9 mmol).

Resa = 77%

Gli spettri $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR e MS sono in accordo con la struttura indicata.

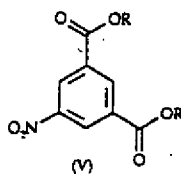
RIVENDICAZIONI

1. Processo per la preparazione dei composti di formula (I) e (II)



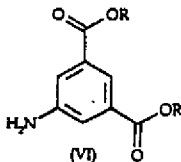
che comprende:

- a) la reazione di riduzione di dialchil esteri dell'acido 5-nitro-1,3-benzendicarbossilico di formula generale (V)



in cui R è un gruppo alchilico $C_1 \div C_4$

a dialchil esteri dell'acido 5-ammino-1,3-benzendicarbossilico di formula generale (VI),



in cui R è come sopra definito;

- b) reazione di ammidazione di dialchil esteri di formula (VI) ottenuti in a) con almeno due moli di un amminoalcol di formula $H_2NCH(CH_2OH)_2$ o $H_2NCH_2CH(OH)CH_2OH$.

2. Processo secondo la rivendicazione 1 in cui R è scelto tra metile, etile, n-propile o n-butile.

3. Processo secondo le rivendicazioni 1-2 in cui la reazione di riduzione dello stadio a) avviene per idrogenazione catalitica, in presenza di una quantità di acido di $0,1 \div 2$ moli per mole di reagente.

4. Processo secondo la rivendicazione 3, in cui si utilizza come catalizzatore Pd su Carbone al 5%, il solvente di reazione è metanolo e si opera in presenza di 1,5 moli di HCl acquoso per mole di reagente.
5. Processo secondo le rivendicazioni da 1 a 4, in cui il solvente di reazione dello stadio b) viene scelto nel gruppo costituito da: alcoli C_1-C_4 , eteri e solventi dipolari aprotici.
6. Processo secondo la rivendicazione 5, in cui il solvente di reazione è scelto nel gruppo costituito da: alcol metilico, alcol etilico, alcol n-propilico, alcol n-butilico, 2-metossietanolo, *N,N*-dimetilacetammide, *N,N*-dimetilformammide e *N*-metil-2-pirrolidone.
7. Processo per la preparazione di iopamidolo che comprende la preparazione del composto di formula (I) con il processo delle rivendicazioni 1-6, la iodurazione dell'anello benzenico e l'acilazione del gruppo ammino con (*S*)-2-(acetilossi)propanoil cloruro.
8. Processo per la preparazione di iohexolo che comprende la preparazione del composto di formula (II) con il processo delle rivendicazioni 1-6, la iodurazione dell'anello benzenico e l'alchilazione del gruppo ammino con 1-cloro-2,3-propandiolo.

Milano, 1 dicembre 2000.

Il Mandatario
(Minoja Fabrizio)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

Fabrizio

