



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

UIBM

DOMANDA NUMERO	101996900565734
Data Deposito	24/12/1996
Data Pubblicazione	24/06/1998

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	C		

Titolo

PROCESSO PER LA PREPARAZIONE DI UN INTERMEDIO UTILE NELLA SINTESI DI MEZZI DI CONTRASTO IODURATI

"Processo per la preparazione di un intermedio utile nella sintesi di mezzi di contrasto iodurati"

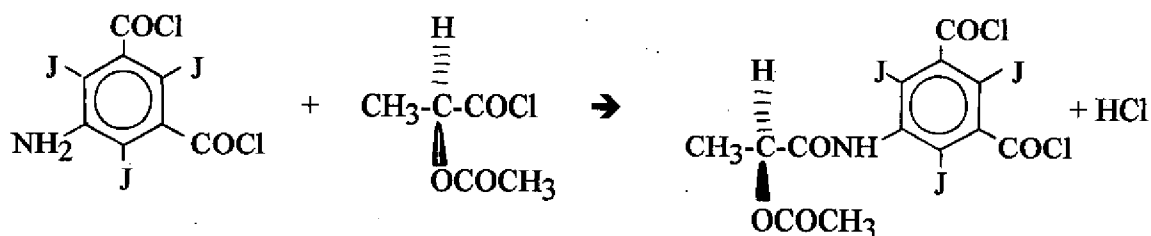
Descrizione

MI 96 A 2738

La presente invenzione riguarda un processo per la preparazione di un intermedio utile nella sintesi di mezzi di contrasto iodurati e, più in particolare, riguarda un processo per la preparazione del composto L-5-(2-acetossi-propionilammino)-2,4,6-triiodo-isoftaloil dicloruro (d'ora in avanti indicato come composto A).

Il composto A, descritto nel brevetto inglese n° 1.472.050 (Savac AG), è un intermedio per la sintesi della (S)-N,N'-bis[2-idrossi-(1-idrossimetil)etil]-5-(2-idrossi-propionilammino)-2,4,6-triiodo-isoftalamide, un mezzo di contrasto non-ionico per raggi X, meglio noto con la sua denominazione comune internazionale iopamidolo.

La preparazione del composto A come descritta nel brevetto inglese sopra citato (esempio 1b) viene eseguita aggiungendo L-2-acetossi-propionil cloruro ad una soluzione di 5-ammino-2,4,6-triiodo-isoftaloil dicloruro in N,N-dimetilacetammide a 3-5°C secondo lo schema seguente.



La reazione descritta nell'esempio 1b del brevetto inglese n° 1.472.050 presenta alcuni inconvenienti che la rendono inadatta dal punto di vista industriale, in particolare una parziale racemizzazione dell'L-2-acetossipropionilcloruro.

E' importante sottolineare a questo proposito che con la reazione tra 5-ammino-2,4,6-triiodo-isoftaloil dicloruro e L-2-acetossi-propionil cloruro viene introdotto il

centro stereogenico presente nella molecola di iopamidolo.

I requisiti di purezza dello iopamidolo come mezzo di contrasto per raggi X prevedono naturalmente anche che il composto sia otticamente puro (potere rotatorio specifico tra $-4,6^\circ$ e $-5,2^\circ$ riportato nella Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana, Nona Edizione, II Supplemento, 1991, pag. 429, corrispondente ad un e.e. $\geq 89\%$).

E' quindi estremamente importante che, a partire dalla reazione di preparazione del composto A, la purezza enantiomerica dei vari intermedi di sintesi venga mantenuta elevata per evitare la necessità di purificare il prodotto finale dall'enantiomero non desiderato.

A questo scopo viene utilizzato nella reazione di preparazione del composto A un L-2-acetossi-propionil cloruro con elevata purezza enantiomerica generalmente con un e.e. $\geq 95\%$, preferibilmente superiore al 97%.

Miglioramenti al processo di preparazione sopra descritto sono stati riportati recentemente in letteratura e prevedono l'aggiunta di quantità catalitiche di acidi alla miscela di reazione.

In particolare, l'aggiunta di quantità catalitiche di acidi di Lewis è stata descritta nella domanda di brevetto inglese n° 2.271.990 a nome della stessa Richiedente, l'aggiunta di quantità catalitiche di acidi alogenidrici è stata descritta nella domanda di brevetto internazionale n. WO 96/37460 a nome Fructamine S.p.A.

Abbiamo ora trovato che è possibile ottenere gli stessi miglioramenti nella preparazione del composto A, soprattutto per quanto riguarda la riduzione della racemizzazione dell'L-2-acetossi-propionil cloruro, pur evitando di aggiungere alcun acido alla miscela di reazione.

Costituisce pertanto oggetto della presente invenzione un processo per la prepara-



zione di L-5-(2-acetossi-propionilammino)-2,4,6-triiodo-isoftaloil dicloruro per reazione del 5-ammino-2,4,6-triiodo-isoftaloil dicloruro con L-2-acetossi-propionil cloruro in N,N-dimetilacetammide come solvente caratterizzato dal fatto che viene aggiunta una quantità catalitica di acqua alla miscela di reazione.

Il processo migliorato oggetto della presente invenzione consente di ottenere il composto A con un'elevata purezza enantiomerica, cioè con un e.e. superiore a 92%.

Il fenomeno della racemizzazione viene quindi minimizzato ed il composto A ottenuto ha un grado di purezza enantiomerica idoneo per il successivo utilizzo, direttamente come grezzo, nella sintesi di iopamidolo, ottenendo iopamidolo con un potere rotatorio che soddisfa i requisiti di Farmacopea.

L'acqua viene aggiunta in quantità catalitiche.

Con il termine quantità catalitiche si intende generalmente una quantità inferiore allo stechiometrico, cioè inferiore ad un rapporto molare 1:1 rispetto ai prodotti di partenza.

Poiché, in pratica, la reazione tra L-2-acetossi-propionil cloruro e 5-ammino-2,4,6-triiodoisoftaloil dicloruro viene condotta utilizzando un eccesso di L-2-acetossi-propionil cloruro, la quantità catalitica di acqua si intende rispetto al 5-ammino-2,4,6-triiodoisoftaloil dicloruro.

Preferibilmente la quantità di acqua utilizzata nel processo oggetto della presente invenzione è compresa tra il 5% ed il 50% in moli rispetto alla quantità molare di 5-ammino-2,4,6-triiodoisoftaloil dicloruro.

Ancor più preferibilmente la quantità di acqua è compresa tra 10% e 30% in moli rispetto al 5-ammino-2,4,6-triiodoisoftaloil dicloruro.

L'acqua viene preferibilmente aggiunta alla soluzione di L-2-acetossipropionil clo-

ruro in N,N-dimetilacetammide prima dell'aggiunta del 5-ammino-2,4,6-triiodo-isoftaloil dicloruro.

La temperatura di reazione è generalmente bassa, preferibilmente tra 0°C e 25°C.

La temperatura non è un parametro critico.

Tuttavia, operando a temperature più basse, si limita ulteriormente il fenomeno della racemizzazione ma la velocità di reazione è minore.

Operando invece a temperature troppo elevate si rischia di aumentare il fenomeno della racemizzazione.

Anche se il processo oggetto della presente invenzione viene illustrato con particolare riferimento alla N,N-dimetilacetammide come solvente, in modo del tutto analogo il processo può essere effettuato in altri solventi aprotici dipolari quali, ad esempio, N-metil-2-pirrolidone.

Come già sottolineato con il processo oggetto della presente invenzione il fenomeno della racemizzazione viene minimizzato a valori che permettono l'ottenimento del composto A con un grado di purezza enantiomerica idoneo per la preparazione di iopamidolo secondo i requisiti di Farmacopea, senza richiedere alcuna ulteriore purificazione.

Una forma pratica preferita di attuazione del processo oggetto della presente invenzione è la seguente.

Una quantità catalitica di acqua viene aggiunta ad una soluzione di L-2-acetossipropionil cloruro in N,N-dimetilacetammide.

Si aggiunge quindi 5-ammino-2,4,6-triiodo-isoftaloil dicloruro.

Dopo le aggiunte, la temperatura viene portata al valore ambiente e mantenuta per circa 12-16 ore.

Per trattamento della miscela di reazione con cellosolve e acqua si forma un pre-



precipitato che viene filtrato, lavato ed essiccato ottenendo il composto A con una purezza enantiomerica sostanzialmente corrispondente a quella dell'L-2-acetossi-propionil cloruro di partenza.

Allo scopo di meglio illustrare al presente invenzione, viene ora fornito il seguente esempio.

Esempio 1

In un pallone da 250 ml, munito di agitazione meccanica e mantenuto in atmosfera inerte, si aggiunge N,N-dimetilacetammide (30 ml). Si raffredda a $-2 \pm 0^\circ\text{C}$ e si aggiunge goccia a goccia in 1 ora L-2-acetossi-propionil cloruro (20 g; 0,133 moli; e.e. 97,4%).

Terminato il gocciolamento si aggiunge acqua (0,360 g; 20,1 mmoli). Si porta la temperatura a 12°C e si aggiunge in 6 ore una soluzione costituita da N,N-dimetilacetammide (30 ml) e 5-ammino-2,4,6-triiodoisoftaloil dicloruro (40 g; 67 mmoli).

Terminato il gocciolamento, la soluzione viene portata a $19-20^\circ\text{C}$ e mantenuta a questa temperatura per 14-16 ore. Si raffredda la miscela a $5-10^\circ\text{C}$ e si aggiunge cellosolve (40 ml), mantenendo la temperatura inferiore a 20°C . La soluzione viene aggiunta in circa 1 ora goccia a goccia in acqua (280 ml), mantenendo la temperatura tra $15-20^\circ\text{C}$.

Si mantiene la sospensione in agitazione per 30 minuti e si filtra il precipitato che viene lavato con acqua (2x30 ml).

Si ottengono dopo essiccamento sotto vuoto a 50°C fino a peso costante 42 g di prodotti desiderato.

Titolo $\geq 97\%$, e.e. 95%, resa 89%.

Rivendicazioni

- 1) Un processo per la preparazione di L-5-(2-acetossipropionilammino)-2,4,6-triiodo-isoftaloil dicloruro per reazione del 5-ammino-2,4,6-triiodoisoftaloil dicloruro con L-2-acetossipropionil cloruro in N,N-dimetilacetammide come solvente caratterizzato dal fatto che viene aggiunta una quantità catalitica di acqua alla miscela di reazione.
- 2) Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui la quantità di acqua è compresa tra il 5% ed il 50% in moli rispetto alla quantità molare di 5-ammino-2,4,6-triiodoisoftaloil dicloruro.
- 3) Un processo secondo la rivendicazione 2 in cui la quantità di acqua è compresa tra 10% e 30% in moli rispetto al 5-ammino-2,4,6-triiodoisoftaloil dicloruro.
- 4) Un processo per la preparazione di Iopamidolo che comprende la preparazione di L-5-(2-acetossipropionilammino)-2,4,6-triiodoisoftaloil dicloruro per reazione del 5-ammino-2,4,6-triiodo-isoftaloil dicloruro con L-2-acetossipropionil cloruro in presenza di N,N-dimetilacetammide come solvente ed aggiungendo una quantità catalitica di acqua alla miscela di reazione.

Alessandra Longoni
N. iscriz. Albo 492 BM

