



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 9809153-0 B1

(22) Data do Depósito: 22/05/1998

(45) Data de Concessão: 14/11/2017



(54) Título: COMPOSTO, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DA 5-AMINO-2,4,6-TRIÍODO-N,N'-BIS (2,3-DIHIDROXIPROPIL)-ISOFTALAMIDA, E, USO DA MESMA

(51) Int.Cl.: A61K 49/04; C07C 237/46

(30) Prioridade Unionista: 23/05/1997 GB 9710726.2

(73) Titular(es): GE HEALTHCARE AS

(72) Inventor(es): DICK MALTHER-SØRENSEN; AUDUN AUKRUST

"COMPOSTO, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DA 5-AMINO-2,4,6-TRIIODO-N,N'-BIS(2,3-DIHIIDROXIPROPIL)-ISOFTALAMIDA, E, USO DA MESMA".

5 Esta invenção está relacionada ao composto 5-amino-2,4,6-triiodo-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-isofthalamida (daqui por diante "composto A") e em particular à forma polimorfa amarela do composto A e à sua preparação e uso.

10 O composto A é um intermediário chave na preparação de agentes não iônicos de contraste para raios-X tais como io-hexol, iopentol, iodixanol, ioversol e iomeprol.

O composto A se encontra disponível comercialmente em uma forma branca, como por exemplo, da Fuji Chemical Industries, Ltd.

15 A preparação do composto A em uma forma branca está divulgada, por exemplo, na WO95/35122 (Mallinckrodt), e.g., na página 6 da mesma. Outras publicações, e.g., Haalvaldsen et al., em Acta Pharm. Suec. 20: 219-232 (1983), descreve a preparação do composto A de uma forma pela qual a forma branca do composto A é produzida.

Entretanto foi descoberto agora que o composto A existe em duas formas polimorfas, uma forma branca e uma forma amarela.

20 O polimorfismo é um fenômeno de estado sólido que se acha associado com a estrutura do sólido; diferentes polimorfos do mesmo composto parecem envolver diferentes arrumações das moléculas no interior dos sólidos.

25 Nós descobrimos agora que na produção em larga escala do composto A a forma polimorfa amarela possui vantagens sobre a forma polimorfa branca em termos de eficiência nas etapas de cristalização, filtração e secagem. Em qualquer produção sintética em múltiplas etapas em larga escala de uma substância droga química, um aumento de eficiência em qualquer das etapas da síntese se reflete em um aumento de eficiência no

processo como um todo.

Os polimorfos branco e amarelo do composto A possuem diferentes espectros infravermelhos e possuem de modo característico diferentes configurações de difração por raios-X do pó. Eles podem ser também distinguidos um do outro por DSC e por avaliação de cor. Assim sendo, o polimorfo branco na DSC possui, em particular, um pico de temperatura de fusão a aproximadamente 193 - 196° C, ao passo que o polimorfo amarelo possui um pico de temperatura de fusão na faixa de aproximadamente 247 a 252° C. Além disso o polimorfo branco tem como outra característica sobre o polimorfo amarelo possuir um pico acentuado no espectro IV a 999 cm⁻¹.

Assim sendo, em um aspecto a invenção proporciona a 5-amino-2,4,6-triiodo-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-isofталamida na sua forma polimorfa amarela.

Em um outro aspecto a invenção proporciona a 5-amino-2,4,6-triiodo-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-isofталamida em uma forma a qual, na calorimetria por varredura diferencial (DSC - differential scanning calorimetry), possui um pico de temperatura de fusão na faixa de aproximadamente 247 a 252° C.

Em ainda outro aspecto a invenção proporciona a 5-amino-2,4,6-triiodo-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-isofталamida em uma forma caracterizada por um espectro infravermelho de reflexão difusa que apresenta os picos principais a seguir: 3330, 3244, 2929, 1641, 1564, 1402, 1277, 1228, 1115, 1032, 957, 690, 631 e 440 cm⁻¹. Além disso este espectro infravermelho possui a 999 cm⁻¹ ou, nenhum pico, um ombro, ou um pico de baixa intensidade, se comparado com o pico característico alto e acentuado encontrado a 999 cm⁻¹ no espectro infravermelho equivalente do polimorfo branco. O espectro infravermelho de reflexão difusa pode ser medido utilizando uma amostra referida com KBr.

Em ainda outro aspecto a invenção proporciona 5-amino-2,4,6-triiodo-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-isofalamida em uma forma caracterizada pela seguinte configuração da difração em pó por raios-X:

<u>d(Å)</u>	<u>I</u>	<u>d(Å)</u>	<u>I</u>	<u>d(Å)</u>	<u>I</u>
15.66	w	4.27	s	2.82	w
13.79	w	4.24	m	2.78	m
12.90	s	4.16	m	2.72	w
8.59	vw	4.11	m	2.69	w
8.25	m	4.00	m	2.62	vw
7.93	w	3.87	m	2.58	w
7.18	w	3.83	w	2.56	w
7.05	vw	3.58	m	2.52	vw
6.42	s	3.51	w	2.50	vw
6.30	vwd	3.44	wd	2.45	vwd
6.17	w	3.35	vwd	2.41	vw
5.84	vw	3.30	vwd	2.39	vw
5.71	vwd	3.23	vwd	2.35	w
5.53	vw	3.20	w	2.30	wd
5.25	vwd	3.18	w	2.23	w
5.01	w	3.04	vw		
4.89	w	3.01	w		
4.62	m	2.93	vwd		
4.54	vw	2.92	w		
4.45	vwd	2.85	w		

(onde w = fraco, m = médio, s = forte, v = muito e d = difuso)

5 O tamanho médio do cristal do polimorfo amarelo do composto A (conforme medido por determinação de tamanho de partícula) é desejável ser na faixa de 150 a 500 μm , de preferência 200 a 400 μm .

10 O polimorfo amarelo do composto A pode ser produzido pelo resfriamento de uma solução aquosa do composto A a uma razão menor que 7° C/hora, e.g., como na etapa de cristalização descrita na página 8 da GB-A-1548594 e na página 225 de Haalvaldsen et al. (supra). É essa lenta razão de resfriamento que parece resultar na formação do polimorfo amarelo em vez

do polimorfo branco.

Deste modo, visto de um outro aspecto a invenção proporciona um processo para a preparação da 5-amino-2,4,6-triiodo-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-isofalamida na sua forma polimorfa amarela, compreendendo esse processo resfriar uma solução de 5-amino-2,4,6-triiodo-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-isofalamida, de preferência uma solução aquosa (e.g., onde o solvente é água ou uma mistura de água com um co-solvente miscível tal como o isopropanol), caracterizado pelo fato de que esse resfriamento é realizado a menos de 7° C/hora (de preferência a menos de 6° C/hora e ainda mais preferível a menos de 5° C/hora), durante o período de precipitação da 5-amino-2,4,6-triiodo-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-isofalamida.

A concentração do composto A na solução de partida é de preferência de 18 a 30 % p/v, em especial de 22 a 26 % p/v. Falando de um modo geral, a concentração requerida é essencialmente aquela cuja concentração inicial deverá ser maior que a concentração de saturação no ponto final do processo de resfriamento, o qual estará em geral na faixa de 0 a 30° C, de preferência na temperatura ambiente, e.g., de 18 a 25° C. A temperatura de partida para a solução deverá ser ditada, na prática normal, pela temperatura no ponto final do processo de triiodação pelo qual o composto A é preparado, ou seja, pela reação de um halogeneto de iodo (e.g., NaICl₂) com o precursor 2,4,6-não substituído. Isto deverá ocorrer geralmente na faixa de 70 - 95° C. Não obstante, o polimorfo amarelo pode ser preparado pelo resfriamento de uma solução do composto A de uma temperatura de partida mais baixa, como por exemplo, na faixa de 40 - 70° C.

No processo da invenção o meio de precipitação pode ser semeado com cristais do polimorfo amarelo do composto A.

Em seguida à precipitação do composto A na sua forma polimorfa amarela, ele deverá ser separado, de preferência por meio de

filtração, lavado (e.g., com álcoois (e.g., alcanóis C_{1-4}) ou água ou ainda uma mistura dos mesmos), e seco (e.g., de 20 a 90° C), antes de ser armazenado ou usado a seguir.

5 O uso a seguir do polimorfo amarelo deverá envolver normalmente uma N-acilação, N-alquilação ou dimerização, e.g., utilizando procedimentos conhecidos na tecnologia para a preparação de um agente para contraste em raios-X contendo anel benzeno 2,4,6-triiodado.

10 Visto de um outro aspecto, a presente invenção ainda proporciona o uso da 5-amino-2,4,6-triiodo-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-isofalamida na sua forma polimorfa amarela para a produção de um agente iodado para contraste em raios-X, e.g., um agente contendo uma estrutura 2,4,6-triiodo-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-isofalamida com nitrogênio substituído na posição-5, como por exemplo, um agente tal como io-hexol, iodixanol, iopentol, ioversol ou iomeprol.

15 Esse uso de acordo com a invenção pode simplesmente envolver o uso do polimorfo amarelo em procedimentos de síntese que compreenderam previamente o uso da 5-amino-2,4,6-triiodo-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-isofalamida ou para o seu polimorfo branco, e.g., nos procedimentos conforme descritos pela WO95/35122 (Mallinckrodt) para a
20 preparação do ioversol, ou por Haalvaldsen et al. (supra) para a preparação do io-hexol, ou ainda para a preparação de dímeros conforme descrito na WO96/09285 (Nycomed).

25 Para esse uso a seguir, o composto A pode estar inteiramente ou substancialmente inteiramente na forma polimorfa amarela, sendo aceitável entretanto com alguma inclusão do polimorfo branco e outros polimorfos (e.g., com pelo menos 50 % do composto A, de preferência pelo menos 80 %, mais preferivelmente pelo menos 90 %, e do modo mais preferível pelo menos 95 % estando na forma polimorfa amarela). É desejável que o composto A usado para esse uso a seguir seja pelo menos 97

% em peso puro.

A invenção será agora descrita em maiores detalhes tendo como referência os seguintes não limitantes Exemplos e os desenhos que acompanham, nos quais:

5 as Figuras 1 e 2 são espectros infravermelhos para os polimorfos amarelo e branco do composto A respectivamente; e

as Figuras 3 e 4 são configurações de difração por raios-X em pó para os polimorfos amarelo e branco do composto A, respectivamente;

10 as Figuras 5 e 6 são traços de DSC para os polimorfos amarelo e branco do composto A, respectivamente.

EXEMPLO 1

Preparação do Polimorfo Amarelo do Composto A

Uma solução bruta de 5-amino-2,4,6-triiodo-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-isofalamida (A) foi preparada de 90 g de sal HCl de 5-amino-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-isofalamida (preparada de acordo com o processo de Haalvaldsen et al. em Acta. Pharm. Suec. 20: 219-232 (1983)). Cloreto de iodo, 3,45 equivalentes da isofalamida, foi adicionado em três etapas à mistura de reação mantida a 60 - 85° C. O pH foi mantido entre 3 - 0,5 ao longo da parte de síntese da reação. Para terminar a reação 4 - 6,5 g de metabissulfito de sódio foram adicionados a 70 - 80° C à solução bruta de (A) sendo a mistura tornada básica para um pH 3 - 5 com uma solução alcalina a 50 %. Em seguida 2 - 3,5 g de ditionito de sódio foram adicionados sendo a batelada tratada com 0,9 g de sementes a 78 - 82° C e mantida a 80° C por 2 - 3 horas para cristalizar. A batelada foi resfriada a 3° C por hora até 15 - 30° C e em seguida gelada e filtrada.

A torta de filtração foi lavada com até 50 ml de água e em seguida combinada com um enxágüe de 10 ml, filtrada e lavada quatro vezes com 50 ml de água e duas vezes com isopropanol.

O produto foi seco a vácuo para produzir 157 g do produto

(A). A concentração de sal no produto final foi de 0,02 % p/p.

EXEMPLO 2

Espectro Infravermelho

5 Picos característicos no espectro infravermelho (medida da reflexão difusa) para os polimorfos amarelo e branco do composto A conforme mostrado na Fig. 1 e Fig. 2:

Polimorfo amarelo:

3330, 3244, 2929, 1641, 1564, 1402, 1277, 1228, 1115, 1032, 957, 690, 631, 440 cm^{-1} .

10 Polimorfo branco:

3411, 3323, 3300, 2939, 1620, 1601, 1433, 1387, 1309, 1119, 1076, 999, 727, 631, 482 cm^{-1} .

EXEMPLO 3

Difração por raios-X do pó

15 Amostras dos polimorfos amarelo e branco do composto A foram investigadas com radiação $\text{CuK}\alpha$ monocromática ao longo de uma faixa angular de $2\theta = 3 - 60^\circ$ utilizando um difratômetro SIEMENS D 50000.

Conforme mostrado nas Figs. 3 e 4, os seguintes espaçamentos característicos e intensidades foram encontradas para os
20 polimorfos amarelo e branco em termos de espaçamento d e intensidades relativas (I) como se segue:

(s = forte, m = médio, w = fraco, v = muito, d = difuso). Somente os valores de $d > 2,20$ Angstrom estão mostrados.

—

Polimorfo amarelo:

<u>d(Å)</u>	<u>I</u>	<u>d(Å)</u>	<u>I</u>	<u>d(Å)</u>	<u>I</u>
15.66	w	4.27	s	2.82	w
13.79	w	4.24	m	2.78	m
12.90	s	4.16	m	2.72	w
8.59	vw	4.11	m	2.69	w
8.25	m	4.00	m	2.62	vw
7.93	w	3.87	m	2.58	w
7.18	w	3.83	w	2.56	w
7.05	vw	3.58	m	2.52	vw
6.42	s	3.51	w	2.50	vw
6.30	vwd	3.44	wd	2.45	vwd
6.17	w	3.35	vwd	2.41	vw
5.84	vw	3.30	vwd	2.39	vw
5.71	vwd	3.23	vwd	2.35	w
5.53	vw	3.20	w	2.30	wd
5.25	vwd	3.18	w	2.23	w
5.01	w	3.04	vw		
4.89	w	3.01	w		
4.62	m	2.93	vwd		
4.54	vw	2.92	w		
4.45	vwd	2.85	w		

Polimorfo branco:

<u>d(Å)</u>	<u>I</u>	<u>d(Å)</u>	<u>I</u>	<u>d(Å)</u>	<u>I</u>
13.79	s	4.36	vwd	3.10	vwd
8.58	m	4.27	vwd	3.01	wd
8.35	m	4.16	s	2.92	w
7.39	vwd	4.09	m	2.89	w
7.07	m	4.01	w	2.84	w
6.84	w	3.92	m	2.76	w
6.21	w	3.80	vwd	2.72	w
6.04	w	3.69	w	2.66	w
5.73	w	3.57	w	2.57	w
5.52	w	3.52	vw	2.53	vw
5.25	w	3.43	w	2.44	w
4.90	w	3.40	w	2.40	vw
4.76	vwd	3.28	w	2.37	w
4.57	vwd	3.24	w	2.29	vw
4.45	m	3.15	vwd	2.27	vw
				2.23	w

EXEMPLO 4

Características de Fusão

De acordo com uma DSC (Perkin Elmer DSC 7, faixa de temperatura 45° C - 270° C, razão de aquecimento 10° C/ minuto) os polimorfos amarelo e branco possuem as seguintes características de fusão, conforme apresentado nas Figs. 5 e 6:

Polimorfo amarelo:

Pico de temperatura de fusão na faixa de 247 - 252° C (neste teste o pico foi a 249,7° C).

Polimorfo branco:

Pico de temperatura de fusão a aproximadamente 193 - 196° C.

EXEMPLO 5

Fabricação do io-hexol

O composto polimorfo amarelo A é usado na produção do io-hexol por um processo similar a aquele descrito por Haavaldsen et al. (supra).



REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser 5-amino-2,4,6-triiodo-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-isofalamida na sua forma polimorfa amarela que, por calorimetria de varredura diferencial, possui um pico de temperatura de fusão de 247 a 252° C, em que o espectro infravermelho de reflexão difusa apresenta os seguintes picos principais: 3330, 3244, 2929, 1641, 1564, 1402, 1277, 1228, 1115, 1032, 957, 690, 631 e 440 cm⁻¹, e que apresenta a seguinte configuração de difração do pó por raios-X

d (Å)	I	d (Å)	I	d (Å)	I
15.66	w	4.27	s	2.82	w
13.79	w	4.24	m	2.78	m
12.90	s	4.16	m	2.72	w
8.59	vw	4.11	m	2.69	w
8.25	m	4.00	m	2.62	vw
7.93	w	3.87	m	2.58	w
7.18	w	3.83	w	2.56	w
7.05	vw	3.58	m	2.52	vw
6.42	s	3.51	w	2.50	vw
6.30	vwd	3.44	wd	2.45	vwd
6.17	w	3.35	vwd	2.41	vw
5.84	vw	3.30	vwd	2.39	vw
5.71	vwd	3.23	vwd	2.35	w
5.53	vw	3.20	w	2.30	wd
5.25	vwd	3.18	w	2.23	w
5.01	w	3.04	vw		
4.89	w	3.01	w		
4.62	m	2.93	vwd		
4.54	vw	2.92	w		
4.45	vwd	2.85	w		

(onde w = fraco, m = médio, s = forte, v = muito e d = difuso).

2. Composto, caracterizado pelo fato de ser 5-amino-2,4,6-triiodo-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-isofalamida de acordo com a reivindicação 1, que possui um tamanho médio de partícula na faixa de 150 a 500 µm, preferencialmente 200 a 400 µm.

3. Processo para a preparação da 5-amino-2,4,6-triiodo-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-isofalamida na sua forma polimorfa, caracterizado

pelo fato de compreender resfriar uma solução de 5-amino-2,4,6-triiodo-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-isofalamida, em que o resfriamento é realizado a menos de 7° C/hora durante o período de precipitação da 5-amino-2,4,6-triiodo-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-isofalamida.

5 4. Uso da 5-amino-2,4,6-triiodo-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-isofalamida na sua forma polimorfa amarela, caracterizado pelo fato de ser para a produção de agente de contraste iodado para raios-X.

5. Uso de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de ser para a preparação desse mencionado agente selecionado de iohexol, iopentol, iodixanol, ioversol e iomeprol.

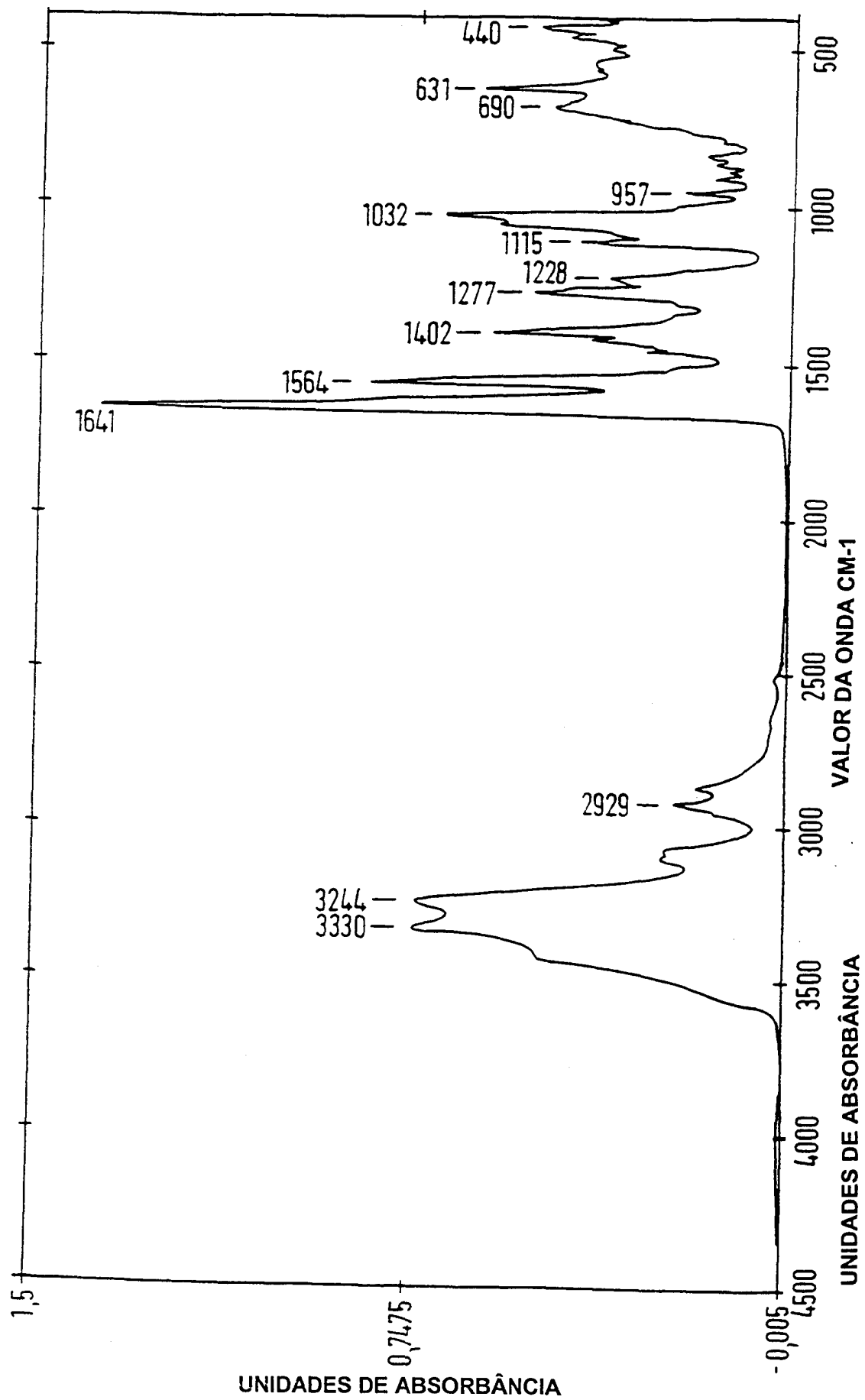


FIG.1
MEDIDAS DA REFLEXÃO DIFUSA
NÚMERO DE VARREDURAS: 256 RESOLUÇÃO: 4,0 DETETOR: 1 VELOCIDADE 6 IV DO POLÍMORFO AMARELO

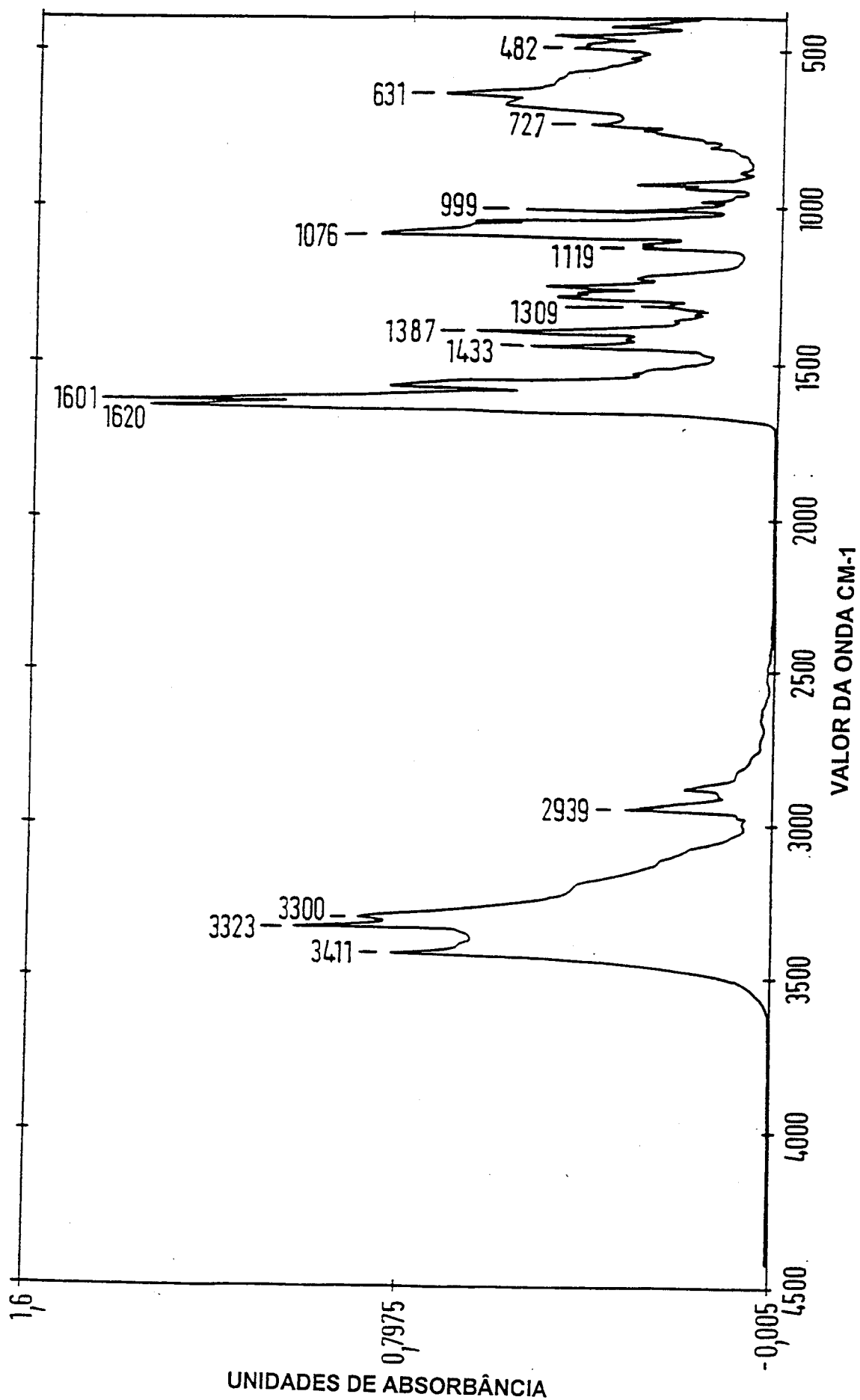
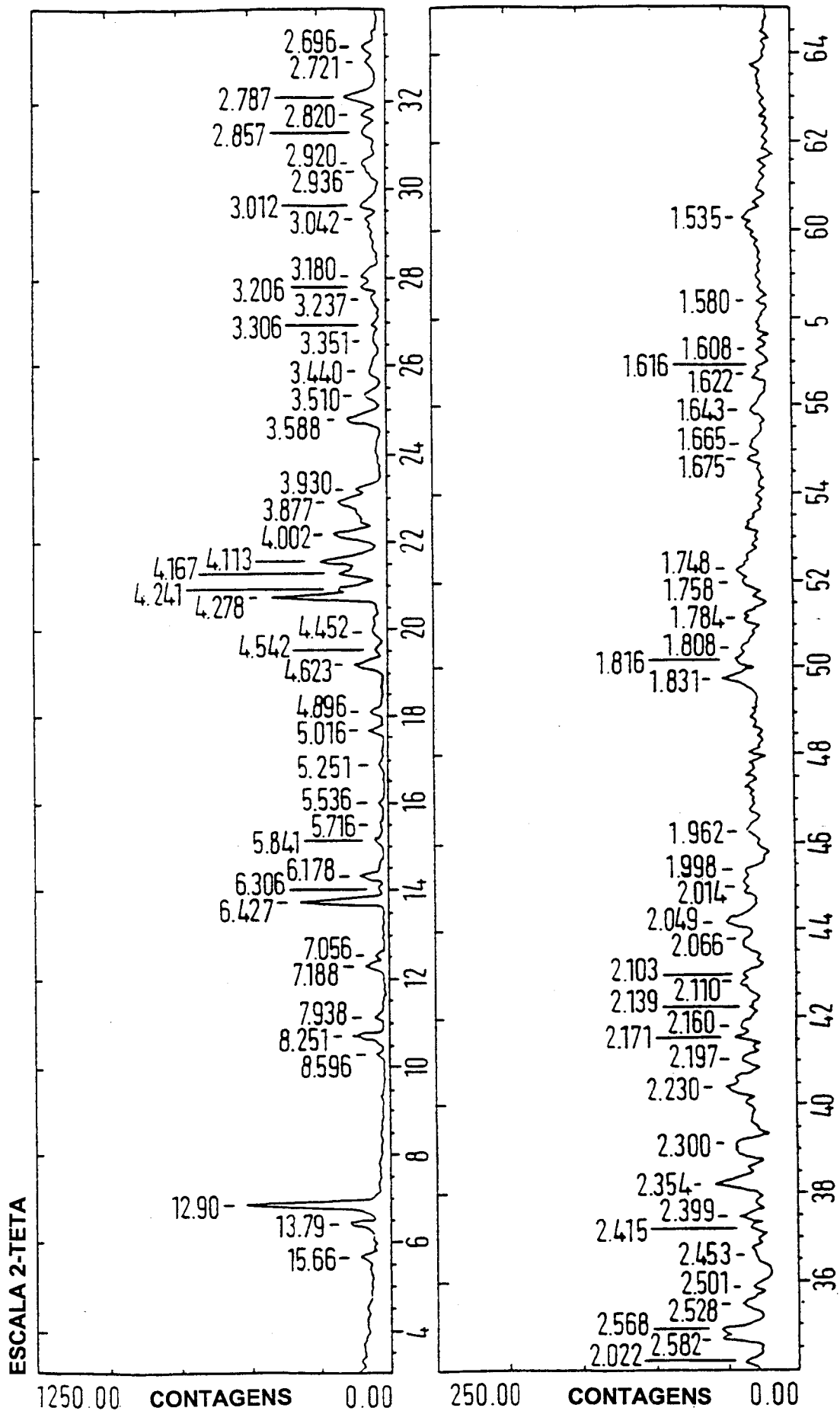


FIG.2
MEDIDAS DA REFLEXÃO DIFUSA
NÚMERO DE VARREDURAS: 256 RESOLUÇÃO: 4,0 DETETOR: 1 VELOCIDADE 6
IV DO POLIMORFO BRANCO



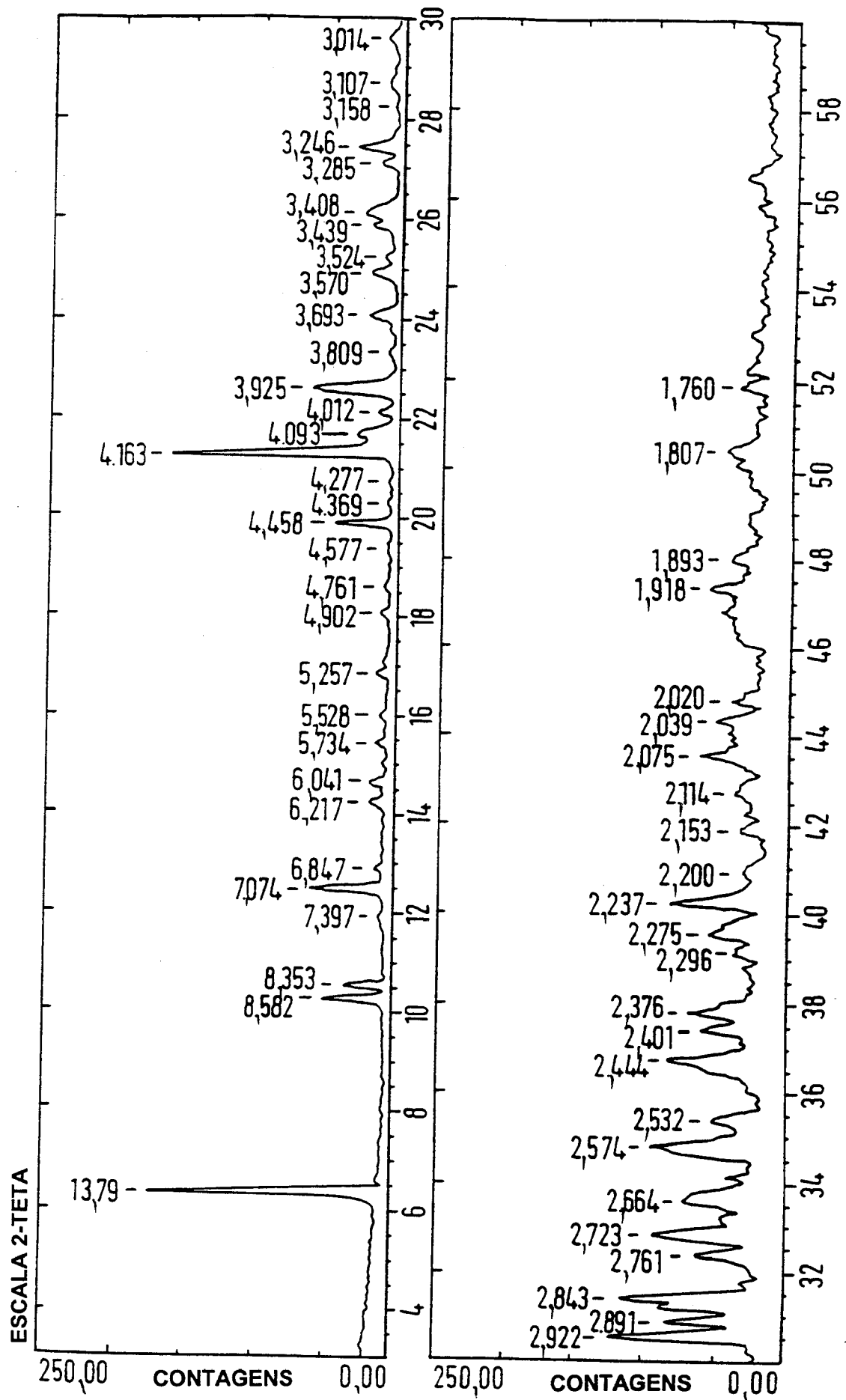
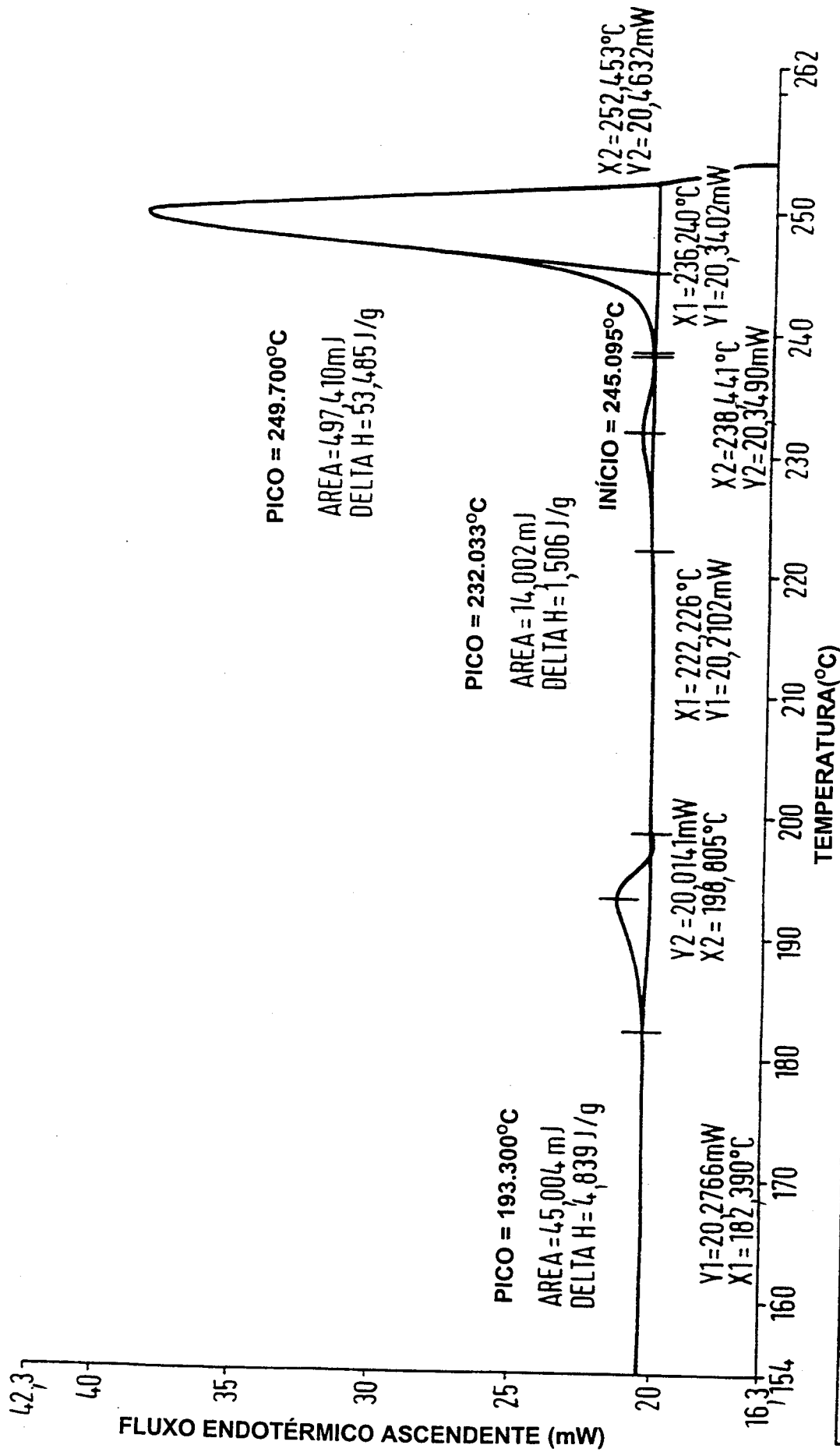


FIG.4



DSC DO POLIMORFO AMARELO

FIG.5

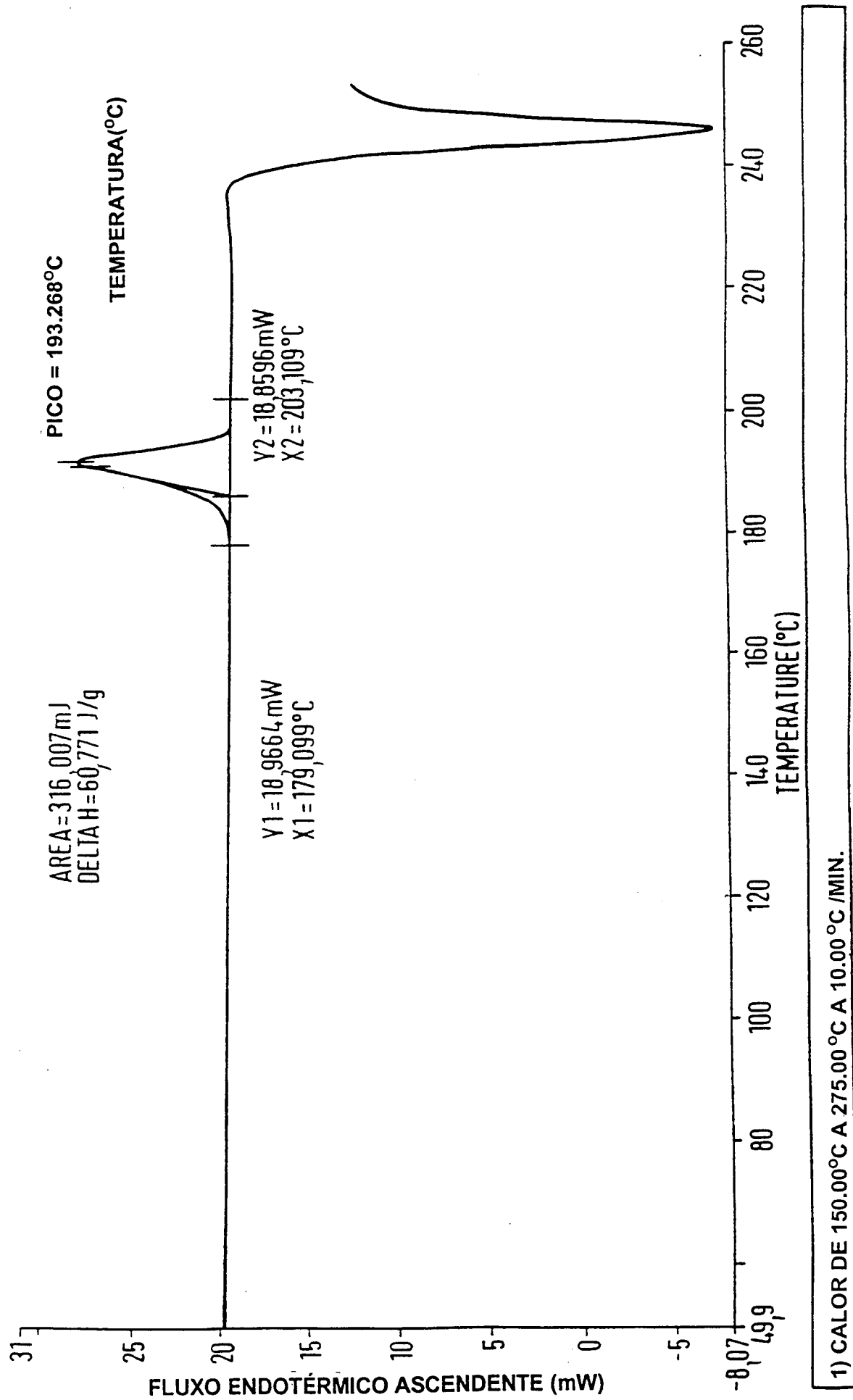


FIG.6 DSC DO POLIMORFO BRANCO