



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

UIBM

DOMANDA NUMERO	101996900508161
Data Deposito	29/03/1996
Data Pubblicazione	29/09/1997

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	B		

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

29 MAR. 1996

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 (S)-N,N'-bis[2-idrossi-(1-idrossimetil)etil]-5-(2-acetossi-propionilammino)-2,4,6-triiodo-isoftalammide (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-isoftalammide, un mezzo di contrasto non-ionico per raggi X meglio noto con la sua denominazione comune internazionale iopamidolo.

Per quanto di nostra conoscenza, la sintesi industriale del composto A segue tutto-
ra lo schema sintetico descritto nel brevetto inglese n° 1.472.050 e, in particolare, consiste nei seguenti passaggi:

1. preparazione dell'acido 5-ammino-2,4,6-triiodo-isoftalico per iodurazione dell'acido 5-ammino-isoftalico;
2. preparazione del 5-ammino-2,4,6-triiodo-isoftaloil dicloruro;
3. reazione del 5-ammino-2,4,6-triiodo-isoftaloil dicloruro con L-2-acetossi-propionil cloruro per ottenere L-5-(2-acetossi-propionilammino)-2,4,6-triiodo-isoftaloil dicloruro (composto B);
4. reazione del composto B con 2-ammino-1,3-propandiolo (serinolo) in dimetilacetammide ed in presenza di una base per ottenere il composto A.

Sono state anche descritte, ma per quanto di nostra conoscenza non sono state

applicate industrialmente, altre vie di sintesi che prevedono, ad esempio, l'inversione d'ordine dei passaggi 3 e 4 e cioè dapprima la reazione del 5-ammino-2,4,6-triiodo-isoftaloil dicloruro con serinolo e la successiva reazione della N,N'-bis[2-idrossi-1-(idrossimetil)etil]-5-ammino-2,4,6-triiodo-isoftalammide così ottenuta con L-2-acetossi-propionil cloruro per dare il composto A.

La reazione del passaggio 4 è stata descritta nell'esempio 1a del brevetto inglese sopra citato.

Tale reazione viene eseguita aggiungendo una soluzione di serinolo in dimetilacetammide (DMA) ad una soluzione di L-5-(2-acetossi-propionilammino)-2,4,6-triiodo-isoftaloil dicloruro e tributilammina in DMA.

Il rapporto tra L-5-(2-acetossi-propionilammino)-2,4,6-triiodo-isoftaloil dicloruro (composto B), serinolo e base (tributilammina) è, in equivalenti, 1:2,5:2.

La reazione viene condotta a 50°C e fornisce, dopo alcune ore, il prodotto desiderato con una resa del 92%.

La stessa reazione può essere analogamente effettuata utilizzando più di quattro equivalenti di serinolo in modo che il serinolo agisca anche come base accettrice di acido cloridrico in sostituzione della tributilammina (domanda di brevetto internazionale WO 92/14539 - Bracco S.p.A./Tecnofarmaci S.p.A.).

Come appare evidente anche dalla domanda di brevetto internazionale sopra citata il prodotto grezzo che si ottiene dalla reazione tra il composto B e il serinolo, con o senza la presenza di una base diversa quale la tributilammina, usando DMA come solvente ha una purezza molto scarsa perché contiene quantità rilevanti di cloridrato della base utilizzata (cloridrato di tributilammina o di serinolo) e sottoprodotti di reazione difficilmente separabili perché strutturalmente molto simili al composto A e allo iopamidolo.



Sostanzialmente lo stesso profilo di impurezze si presenta nello iopamidolo grezzo, che viene generalmente ottenuto per idrolisi direttamente dal composto A grezzo.

Il problema della purezza dello iopamidolo, come di tutti i mezzi di contrasto iodurati, è estremamente importante perché, proprio per la sua funzione di mezzo diagnostico, il prodotto deve essere farmacologicamente inerte. Inoltre, l'inerzia farmacologica deve essere garantita per i dosaggi normalmente utilizzati cioè per dosaggi pari anche a parecchi grammi.

Per questi motivi, la Farmacopea Italiana (FU IX) richiede che lo iopamidolo abbia un contenuto di impurezze inferiore allo 0,25%.

Le impurezze descritte nella monografia sullo iopamidolo (Pharmeuropa Vol. 6, n° 4, Dicembre 1994, pagg. 343-345) sono sette ed una di queste è rappresentata dalla N-[2-idrossi-1-(idrossimetil)etil]-N'-dimetil-5-(2-idrossi-propionilammino)-2,4,6-triiodo-isoftalammiide (d'ora in avanti indicata come impurezza I), la cui presenza è verosimilmente dovuta alla liberazione di dimetilammina dalla DMA.

E' chiaro che la sostituzione della DMA con un altro solvente che non liberi dimetilammina dovrebbe portare all'eliminazione della impurezza I.

Il problema tecnico da risolvere tuttavia non è rappresentato dalla semplice eliminazione dell'impurezza I per sostituzione della DMA, bensì dall'utilizzo di un solvente diverso dalla DMA che consenta di ottenere il prodotto con rese perlomeno analoghe, con un profilo di impurezze migliorato e senza la formazione di altre impurezze.

A questo proposito, i nostri tentativi di utilizzare come solvente dimetilformammiide, cloruro di metilene o dimetossietano sono risultati del tutto negativi. La reazione infatti non dava il prodotto desiderato oppure lo dava con rese estremamente basse ed in miscela con grosse quantità di sottoprodotti.



Risultati soddisfacenti in termini di rese e di purezza globale sono stati ottenuti utilizzando come solventi acetone o un alcool inferiore, come descritto nella domanda di brevetto italiano n° MI92A002451 a nome della stessa Richiedente.

Tuttavia, lo iopamidolo così ottenuto, pur mantenendo un grado di purezza accettabile, conteneva altre impurezze al posto dell'impurezza I.

Abbiamo ora sorprendentemente trovato che sostituendo la DMA con N-metilpirrolidone (NMP) si elimina completamente la presenza dell'impurezza I mantenendo sostanzialmente inalterato il profilo delle altre impurezze presenti con un conseguente sensibile aumento della purezza totale del composto A e dello iopamidolo così ottenuti.

Costituisce pertanto oggetto della presente invenzione un processo per la preparazione della (S)-N,N'-bis[2-idrossi-1-(idrossimetil)etil]-5-(2-acetossi-propionilammino)-2,4,6-triiodo-isoftalammide per reazione tra L-5-(2-acetossi-propionilammino)-2,4,6-triiodo-isoftaloil dicloruro e 2-ammino-1,3-propandiolo in un solvente e in presenza di una base caratterizzato dal fatto che il solvente è N-metilpirrolidone. N-metilpirrolidone è un solvente di normale impiego industriale.

L'utilizzo di N-metilpirrolidone consente di ottenere molteplici vantaggi rispetto all'uso della DMA descritto in letteratura.

Da un punto di vista pratico le rese sono sostanzialmente equivalenti e la reazione può essere effettuata anche a temperatura ambiente.

L'impurezza I non si forma e contemporaneamente non si forma né nel composto A né nello iopamidolo alcuna nuova impurezza, attribuibile all'uso dell'N-metilpirrolidone come solvente.

E' evidente che ciò comporta una sensibile riduzione delle impurezze totali presenti nello iopamidolo con un notevole vantaggio industriale.



La base utilizzata nel processo oggetto della presente invenzione può essere una base organica quale un'ammina.

Esempi di ammine utilizzabili sono la tributilammina e il serinolo, in accordo a quanto riportato in letteratura per la reazione con DMA, oppure altre ammine più vantaggiose da un punto di vista economico e industriale quale la trietilammina.

Nel caso di utilizzo di trietilammina come base è conveniente utilizzare una trietilammina purificata per trattamento con cloruri acilici. La purificazione può essere effettuata anche in situ aggiungendo piccole quantità di cloruro acilico nell'ambiente di reazione secondo metodi noti (Organic Solvents, III Ed., Riddick & Bunger, pagg. 825-826).

Oltre ai vantaggi sopra esposti, l'uso dell'N-metilpirrolidone come solvente nella reazione tra L-5-(2-acetossi-propionilammino)-2,4,6-triiodo-isoftaloil dicloruro e 2-ammino-1,3-propandiolo consente di utilizzare anche una base inorganica al posto dell'ammina.

Quest'ultimo aspetto caratteristico della presente invenzione è di estrema importanza perché la base utilizzabile può essere una base estremamente più economica e più vantaggiosa da un punto di vista industriale quale, ad esempio, il carbonato di sodio.

Infatti è evidente come l'uso di una base inorganica, quale il carbonato di sodio, comporti un ulteriore significativo vantaggio rispetto ai metodi noti.

Infatti, utilizzando una base organica come accettrice di acido cloridrico, questa rimane in notevoli quantità nel grezzo di reazione (sotto forma di cloridrato) e deve essere necessariamente eliminata.

Nel caso in cui la base è serinolo, è necessario non solo eliminarla come impurezza dal grezzo di reazione o dallo iopamidolo ma anche recuperarla in quanto è un rea-



gente ad alto costo.

Costituisce pertanto un aspetto preferito del processo oggetto della presente invenzione l'uso di una base inorganica quale un carbonato di un metallo alcalino.

La base inorganica è preferibilmente carbonato di sodio e viene utilizzata generalmente in leggero eccesso rispetto agli equivalenti di L-5-(2-acetossi-propionilammino)-2,4,6-triiodo-isoftaloil dicloruro.

Come già sottolineato, l'uso del carbonato di sodio è vantaggioso da un punto di vista industriale perché è un reattivo di basso costo, che non richiede recupero e che è molto facilmente eliminabile durante il normale processo di lavorazione del grezzo di reazione.

Preferibilmente, la successiva idrolisi e purificazione può essere effettuata secondo il metodo descritto nella domanda di brevetto inglese n° 2287024 a nome della stessa Richiedente.

Inoltre, anche con l'utilizzo di basi inorganiche nel processo oggetto della presente invenzione non si modifica il profilo di impurezze dello iopamidolo che mantiene quindi il grado di elevata purezza caratteristico dell'uso dell'N-metilpirrolidone come solvente secondo quanto sopra riportato.

La possibilità di sostituire le ammine con basi inorganiche è inoltre sorprendente in quanto utilizzando DMA come solvente, la reazione tra L-5-(2-acetossi-propionilammino)-2,4,6-triiodo-isoftaloil dicloruro e serinolo in presenza di carbonato di sodio dà il composto A con un profilo di impurezze inaccettabile per l'elevato contenuto di impurezze I.

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

Ad una soluzione di trietilammina purificata e serinolo in N-metilpirrolidone viene

aggiunto il composto B, mantenendo la miscela a temperatura ambiente per alcune ore.

Dopo raffreddamento della miscela di reazione e diluizione con acqua, la soluzione viene direttamente caricata su una serie di colonne riempite rispettivamente con una resina cationica forte, con una resina anionica debole, una resina anionica forte e ancora una resina anionica debole per desalinizzare e idrolizzare il composto A e per eliminare i sottoprodotti della reazione di idrolisi dallo iopamidolo grezzo.

Lo iopamidolo ad elevata purezza così ottenuto viene poi cristallizzato, preferibilmente da sec.butanolo.

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

Ad una soluzione di serinolo in N-metilpirrolidone viene aggiunto il composto B e sodio carbonato mantenendo poi la miscela di reazione a temperatura ambiente per alcune ore.

Dopo diluizione con acqua e raffreddamento della miscela di reazione, la soluzione viene acidificata, degassata e caricata su una serie di colonne riempite rispettivamente con una resina cationica forte, con una resina anionica debole, una resina anionica forte e ancora una resina anionica debole per desalinizzare e idrolizzare il composto A e per eliminare i sottoprodotti della reazione di idrolisi dallo iopamidolo grezzo.

Lo iopamidolo ad elevata purezza così ottenuto viene poi cristallizzato, preferibilmente da sec.butanolo.

Con lo scopo di meglio illustrare la presente invenzione vengono ora forniti i seguenti esempi.

Esempio 1

Preparazione del composto A con N-metilpirrolidone e serinolo

In un pallone da 250 ml, munito di agitazione meccanica e mantenuto sotto azoto, sono stati caricati N-metilpirrolidone (34 g) e serinolo (12,4 g; 136,2 mmoli).

La soluzione è stata raffreddata con bagno ad acqua e ghiaccio a 7°C e L-5-(2-acetossi-propionilammino)-2,4,6-triiodo-isoftaloil dicloruro (22,2 g; 31,2 mmoli) è stato aggiunto a porzioni in 60 minuti mantenendo la temperatura tra 8 e 12°C.

La miscela di reazione è stata quindi mantenuta sotto agitazione a 25°C per 16 ore, raffreddata a 8-10°C e poi è stata aggiunta acqua (68 g) in circa 30 minuti mantenendo la temperatura sotto i 15°C.

La soluzione è stata filtrata su celite per eliminare eventuali particelle insolubili ed il filtro è stato lavato con acqua (10 g).

La soluzione così ottenuta è stata caricata su una colonna caricata con IMAC HP111E (55 ml).

L'eluato è stato fatto assorbire su una colonna riempita con IMAC HP 661 (90 ml).

L'eluato è stato fatto assorbire su una colonna riempita con IMAC HP 551 (180 ml).

L'invio di acqua attraverso le tre colonne è stato continuato fino a quando dal fondo della colonna riempita con IMAC HP 551 è stato eluito tutto l'N-metilpirrolidone. Per completare l'idrolisi del composto A a iopamidolo, acqua mantenuta a 35°C è stata fatta passare nella colonna IMAC HP 551 per 1 ora.

Dopo averlo interrotto per 1 ora, il flusso di acqua è stato ripreso per un'ulteriore ora a 35°C e per 10 minuti a 20°C.

E' stato aggiunto quindi acido acetico al 5% (203 g).

L'eluato è stato fatto passare in una colonna contenente IMAC HP 661 (90 ml).

Terminato l'acido acetico, è stato continuato l'invio di acqua raccogliendo le fra-

zioni contenenti iopamidolo che sono state riunite e concentrate sotto vuoto (20 mmHg, bagno 70°C).

Il residuo è stato cristallizzato da sec.butanolo (90 g) ottenendo, dopo essiccamento a 50°C sotto vuoto, iopamidolo puro (20 g) che all'analisi HPLC è risultato privo di tracce di impurezza I.

Somma delle impurezze <0,25% (HPLC).

Esempio 2

Preparazione del composto A con N-metilpirrolidone e trietilammina

In un pallone da 500 ml, munito di agitazione meccanica e mantenuto sotto azoto, è stata caricata trietilammina purificata (15,7 g; 155,3 mmoli).

La miscela è stata mantenuta sotto agitazione per 2 ore a 25°C e sono stati aggiunti N-metilpirrolidone (80 g) e serinolo (14,2 g; 156,1 mmoli).

La soluzione è stata raffreddata con bagno ad acqua e ghiaccio a 7°C e L-5-(2-acetossi-propionilammino)-2,4,6-triiodo-isoftaloil dicloruro (50 g; 70,4 mmoli) è stato aggiunto a porzioni in 60 minuti mantenendo la temperatura tra 8 e 12°C.

La miscela di reazione è stata quindi mantenuta sotto agitazione a 25°C per 16 ore, raffreddata a 8-10°C e poi è stata aggiunta acqua (186 g) in circa 30 minuti mantenendo la temperatura sotto i 15°C.

La soluzione è stata filtrata su celite per eliminare eventuali particelle insolubili ed il filtro è stato lavato con acqua (20 g).

La soluzione così ottenuta è stata caricata su una colonna caricata con IMAC HP111E (110 ml).

L'eluato è stato fatto assorbire su una colonna riempita con IMAC HP 661 (180 ml).

L'eluato è stato fatto assorbire su una colonna riempita con IMAC HP 551 (360

ml).

L'invio di acqua attraverso le tre colonne è stato continuato fino a quando dal fondo della colonna riempita con IMAC HP 551 è stato eluito tutto l'N-metilpirrolidone. Per completare l'idrolisi del composto A a iopamidolo, acqua mantenuta a 35°C è stata fatta passare nella colonna IMAC HP 551 per 1 ora.

Dopo averlo interrotto per 1 ora, il flusso di acqua è stato ripreso per un'ulteriore ora a 35°C e per 10 minuti a 20°C.

E' stato aggiunto quindi acido acetico al 5% (465 g).

L'eluato è stato fatto passare in una colonna contenente IMAC HP 661 (180 ml).

Terminato l'acido acetico, è stato continuato l'invio di acqua raccogliendo le frazioni contenenti iopamidolo che sono state riunite e concentrate sotto vuoto (20 mmHg, bagno 70°C).

Il residuo è stato cristallizzato da sec.butanolo (190 g) ottenendo, dopo essicca-mento a 50°C sotto vuoto, iopamidolo puro (44,8 g) che all'analisi HPLC è risultato privo di tracce di impurezza I.

Somma delle impurezze <0,25% (HPLC).

Esempio 3

Preparazione del composto A con N-metilpirrolidone e sodio carbonato

In un pallone da 250 ml, munito di agitazione meccanica e mantenuto sotto azoto, sono stati caricati N-metilpirrolidone (40 g), serinolo (7,1 g; 78,1 mmoli) e sodio carbonato (5,6 g; 52,8 mmoli).

La soluzione è stata raffreddata con bagno ad acqua e ghiaccio a 7°C e L-5-(2-acetossi-propionilammino)-2,4,6-triiodo-isoftaloil dicloruro (25 g; 35,2 mmoli) è stato aggiunto a porzioni in 60 minuti mantenendo la temperatura tra 8 e 12°C.

La miscela di reazione è stata quindi mantenuta sotto agitazione a 25°C per 16 ore,



raffreddata a 8-10°C e addizionata con acqua (93 g) in circa 30 minuti mantenendo la temperatura sotto i 15°C.

E' stato aggiunto acido cloridrico 1N per portare il pH ad un valore compreso tra 5 e 5,5 e la soluzione è stata mantenuta sotto agitazione a pressione ridotta (30 mmHg) per 30 minuti.

La soluzione è stata filtrata su celite per eliminare eventuali particelle insolubili ed il filtro è stato lavato con acqua (10 g).

La soluzione così ottenuta è stata caricata su una colonna caricata con IMAC HP111E (55 ml).

L'eluato è stato fatto assorbire su una colonna riempita con IMAC HP 661 (90 ml).

L'eluato è stato fatto assorbire su una colonna riempita con IMAC HP 551 (180 ml).

L'invio di acqua attraverso le tre colonne è stato continuato fino a quando dal fondo della colonna riempita con IMAC HP 551 è stato eluito tutto l'N-metilpirrolidone. Per completare l'idrolisi del composto A a iopamidolo, acqua mantenuta a 35°C è stata fatta passare nella colonna IMAC HP 551 per 1 ora.

Dopo averlo interrotto per 1 ora, il flusso di acqua è stato ripreso per un'ulteriore ora a 35°C e per 10 minuti a 20°C.

E' stato aggiunto quindi acido acetico al 5% (235 g).

L'eluato è stato fatto passare in una colonna contenente IMAC HP 661 (90 ml).

Terminato l'acido acetico, è stato continuato l'invio di acqua raccogliendo le frazioni contenenti iopamidolo che sono state riunite e concentrate sotto vuoto (20 mmHg, bagno 70°C).

Il residuo è stato cristallizzato da sec.butanolo (95 g) ottenendo, dopo essiccamento a 50°C sotto vuoto, iopamidolo puro (22,1 g) che all'analisi HPLC è risultato

privo di tracce di impurezza I.

Somma delle impurezze <0,25% (HPLC).

Esempio 4

Preparazione del composto A con N-metilpirrolidone e trietilammina

In un reattore da 250 ml, munito di agitazione meccanica e mantenuto sotto azoto, è stata caricata trietilammina purificata (8,3 g; 82,2 mmoli).

La miscela è stata mantenuta sotto agitazione per 2 ore a 25°C e sono stati aggiunti N-metilpirrolidone (40 g) e serinolo (7,2 g; 79,1 mmoli).

L-5-(2-acetossi-propionilammino)-2,4,6-triiodo-isoftaloil dicloruro (25 g; 35,2 mmoli) è stato aggiunto a porzioni in 60 minuti mantenendo la temperatura tra 25 e 30°C con acqua in camicia.

La miscela di reazione è stata quindi mantenuta sotto agitazione a 50°C per 5 ore, raffreddata a 8-10°C e poi è stata aggiunta acqua (93 g) in circa 30 minuti mantenendo la temperatura sotto i 15°C.

La soluzione è stata filtrata su celite per eliminare eventuali particelle insolubili ed il filtro è stato lavato con acqua (10 g).

La soluzione così ottenuta è stata caricata su una colonna caricata con IMAC HP111E (55 ml).

L'eluato è stato fatto assorbire su una colonna riempita con IMAC HP 661 (90 ml).

L'eluato è stato fatto assorbire su una colonna riempita con IMAC HP 551 (180 ml).

L'invio di acqua attraverso le tre colonne è stato continuato fino a quando dal fondo della colonna riempita con IMAC HP 551 è stato eluito tutto l'N-metilpirrolidone. Per completare l'idrolisi del composto A a iopamidolo, acqua mantenuta a 35°C è stata fatta passare nella colonna IMAC HP 551 per 1 ora.

Dopo averlo interrotto per 1 ora, il flusso di acqua è stato ripreso per un'ulteriore ora a 35°C e per 10 minuti a 20°C.

E' stato aggiunto quindi acido acetico al 5% (235 g).

L'eluato è stato fatto passare in una colonna contenente IMAC HP 661 (90 ml).

Terminato l'acido acetico, è stato continuato l'invio di acqua raccogliendo le frazioni contenenti iopamidolo che sono state riunite e concentrate sotto vuoto (20 mmHg, bagno 70°C).

Il residuo è stato cristallizzato da sec.butanolo (95 g) ottenendo, dopo essicca-mento a 50°C sotto vuoto, iopamidolo puro (22 g) che all'analisi HPLC è risultato privo di tracce di impurezza I.

Somma delle impurezze <0,25% (HPLC).

Esempio 5

Preparazione del composto A con N-metilpirrolidone e sodio carbonato

In un reattore da 250 ml, munito di agitazione meccanica e mantenuto sotto azoto, sono stati caricati N-metilpirrolidone (40 g), serinolo (7,2 g; 79,1 mmoli) e sodio carbonato (5,6 g; 52,8 mmoli).

L-5-(2-acetossi-propionilammio)-2,4,6-triiodo-isoftaloil dicloruro (25 g; 35,2 mmoli) è stato aggiunto a porzioni in 60 minuti mantenendo la temperatura tra 25 e 30°C con acqua in camicia.

La miscela di reazione è stata quindi mantenuta sotto agitazione a 50°C per 5 ore, raffreddata a 8-10°C e addizionata con acqua (93 g) in circa 30 minuti mantenendo la temperatura sotto i 15°C.

E' stato aggiunto acido cloridrico 1N per portare il pH ad un valore compreso tra 5 e 5,5 e la soluzione è stata mantenuta sotto agitazione a pressione ridotta (30 mmHg) per 30 minuti.



La soluzione è stata filtrata su celite per eliminare eventuali particelle insolubili ed il filtro è stato lavato con acqua (10 g).

La soluzione così ottenuta è stata caricata su una colonna caricata con IMAC HP111E (55 ml).

L'eluato è stato fatto assorbire su una colonna riempita con IMAC HP 661 (90 ml).

L'eluato è stato fatto assorbire su una colonna riempita con IMAC HP 551 (180 ml).

L'invio di acqua attraverso le tre colonne è stato continuato fino a quando dal fondo della colonna riempita con IMAC HP 551 è stato eluito tutto l'N-metilpirrolidone. Per completare l'idrolisi del composto A a iopamidolo, acqua mantenuta a 35°C è stata fatta passare nella colonna IMAC HP 551 per 1 ora.

Dopo averlo interrotto per 1 ora, il flusso di acqua è stato ripreso per un'ulteriore ora a 35°C e per 10 minuti a 20°C.

E' stato aggiunto quindi acido acetico al 5% (235 g).

L'eluato è stato fatto passare in una colonna contenente IMAC HP 661 (90 ml).

Terminato l'acido acetico, è stato continuato l'invio di acqua raccogliendo le frazioni contenenti iopamidolo che sono state riunite e concentrate sotto vuoto (20 mmHg, bagno 70°C).

Il residuo è stato cristallizzato da sec.butanolo (95 g) ottenendo, dopo essiccamento a 50°C sotto vuoto, iopamidolo puro (22,1 g) che all'analisi HPLC è risultato privo di tracce di impurezza I.

Somma delle impurezze <0,25% (HPLC).

Rivendicazioni

- 1) Un processo per la preparazione della (S)-N,N'-bis[2-idrossi-1-(idrossimetil)etil]-5-(2-acetossi-propionilammino)-2,4,6-triiodo-isoftalamide per reazione tra L-5-(2-acetossi-propionilammino)-2,4,6-triiodo-isoftaloil dicloruro e 2-ammino-1,3-propandiolo in un solvente e in presenza di una base caratterizzato dal fatto che il solvente è N-metilpirrolidone.
- 2) Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui la base è un'ammina.
- 3) Un processo secondo la rivendicazione 2 in cui l'ammina è scelta tra tributilammina, serinolo e trietilammina.
- 4) Un processo secondo la rivendicazione 3 in cui l'ammina è trietilammina.
- 5) Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui la base è un carbonato di un metallo alcalino.
- 6) Un processo secondo la rivendicazione 5 in cui la base è sodio carbonato.
- 7) Un processo per la preparazione di (S)-N,N'-bis[2-idrossi-(1-idrossimetil)etil]-5-(2-idrossipropionilammino)-2,4,6-triiodo-isoftalamide che comprende la preparazione della (S)-N,N'-bis[2-idrossi-1-(idrossimetil)etil]-5-(2-acetossi-propionilammino)-2,4,6-triiodo-isoftalamide con il processo secondo la rivendicazione 1.

Alessandra Longoni

N. iscriz. Albo 492 SM

