



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

UIBM

DOMANDA NUMERO	101996900565735
Data Deposito	24/12/1996
Data Pubblicazione	24/06/1998

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	C		

Titolo

PROCESSO PER LA PURIFICAZIONE DI UN INTERMEDIO

"Processo per la purificazione di un intermedio"

MI 96 A 2 737

Descrizione

La presente invenzione riguarda un processo per la purificazione di un intermedio utile nella sintesi di mezzi di contrasto iodurati e, più in particolare, riguarda un processo per la purificazione 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-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 tuttora 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 A);

La reazione del passaggio 3 è stata descritta nell'esempio 1b del brevetto inglese sopra citato.

Tale reazione 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.

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° 2271990 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.

L'isolamento del composto A grezzo secondo quanto descritto nel brevetto inglese n. 1472050 è effettuato per evaporazione parziale del solvente, trattamento con acqua e ghiaccio e filtrazione del precipitato cristallino che deve però essere ulteriormente purificato per sospensione in cloroformio a caldo.

E' evidente che il trattamento a caldo con un solvente clorurato ad elevata tossicità non è idoneo industrialmente dal punto di vista economico ed ecologico.

Nella domanda di brevetto inglese n° 2.271.990 e nella domanda di brevetto internazionale n° WO 96/37460, l'isolamento e purificazione del composto A viene effettuata per diluizione della miscela di reazione con un solvente organico ed acqua, separazione delle fasi ed evaporazione del solvente o precipitazione del composto A con acqua.

Abbiamo ora trovato che è possibile evitare la separazione delle fasi nella purificazione del composto A, diluendo con un solvente alcoolico C₃-C₅ idrosolubile la miscela di reazione contenente composto A grezzo in N,N-dimetilacetammide e versando poi la soluzione ottenuta in acqua.

Il composto A puro precipita direttamente e può essere separato per semplice filtrazione.

Costituisce pertanto oggetto della presente invenzione un processo per la

purificazione del composto L-5-(2-acetossipropionilammino)-2,4,6-triiodoisoftaloil dicloruro ottenuto per reazione tra L-2-acetossipropionilcloruro e 5-ammino-2,4,6-triiodoisoftaloil dicloruro in N,N-dimetilacetammide che comprende la diluizione della miscela di reazione con un solvente alcoolico C₃-C₅ idrosolubile, l'aggiunta della soluzione ottenuta ad una opportuna quantità di acqua e l'isolamento del composto L-5-(2-acetossipropionilammino)-2,4,6-triiodoisoftaloil dicloruro per filtrazione.

Il composto A così ottenuto è particolarmente puro avendo una purezza enantiomerica elevata cioè un e.e. superiore a 92%.

Il solvente alcoolico C₃-C₅ idrosolubile è scelto tra propanolo, isopropanolo, n.butanolo, sec.butanolo, isobutanolo, t.butanolo, 2-etossietanolo (cellosolve), 2-metossietanolo (metilcellosolve).

Preferibilmente viene utilizzato 2-etossietanolo (cellosolve).

La quantità di solvente alcoolico C₃-C₅ idrosolubile è generalmente compresa tra il 20% e l'80% rispetto al volume della miscela di reazione, preferibilmente tra il 40% ed il 60%.

La diluizione della miscela di reazione con solvente alcoolico C₃-C₅ idrosolubile viene effettuata a basse temperature, generalmente tra 0°C e 20°C, preferibilmente tra 5°C e 10°C.

Dopo diluizione con il solvente alcoolico C₃-C₅ idrosolubile, la soluzione ottenuta viene aggiunta ad una quantità di acqua pari a 2-5 volte il volume della soluzione stessa.

L'aggiunta all'acqua viene effettuata ad una temperatura tra 10°C e 20°C, preferibilmente 15°C e 20°C.

La sospensione così ottenuta viene filtrata ottenendo il composto A puro.

L'intero processo di purificazione è estremamente semplice e non prevede separazioni di fasi.

Il fatto di operare senza separazione di fasi, utilizzando cioè solventi organici idrosolubili, è sorprendente e vantaggioso rispetto all'insegnamento della tecnica nota ed è di per sé sorprendente in quanto il solvente utilizzato nel processo di purificazione oggetto della presente invenzione è un solvente alcoolico che potrebbe quindi reagire direttamente con il composto A con formazione di sottoprodotti.

Invece, con il processo oggetto della presente invenzione, il composto A viene ottenuto in forma pura.

Inoltre, il processo di purificazione oggetto della presente invenzione consente di ottenere il composto A con un'elevata purezza enantiomerica, cioè un grado di purezza enantiomerica idoneo per il successivo utilizzo nella sintesi di iopamidolo, ottenendo iopamidolo con un potere rotatorio che soddisfa i requisiti di Farmacopea.

Il processo dell'invenzione si presta anche per la purificazione e l'isolamento del composto A da miscele di reazione contenenti acidi alogenidrici.

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

Esempio 1

L-2-acetossipropionil cloruro (25 g; 166 mmoli) viene aggiunto in 15 minuti mantenendo la temperatura tra 10÷15°C a N,N-dimetilacetammide (23 ml).

La soluzione viene scaldata a 23°C e, mantenendo questa temperatura, si aggiunge in 6 ore una soluzione costituita da 5-ammino-2,4,6-triiodoisoftaloil dicloruro (50 g; 84 mmoli) e N,N-dimetilacetammide (75 ml).

Terminata l'aggiunta, la miscela viene mantenuta sotto agitazione per 15 ore.

Dopo tale periodo il prodotto di partenza è inferiore all'1%.

Si raffredda la miscela a 5°C e si aggiunge in 30 minuti cellosolve (50 ml) mantenendo la temperatura inferiore a 20°C.

La soluzione viene gocciolata sotto agitazione in acqua (400 ml), mantenendo la temperatura tra 15÷20°C.

Terminato il gocciolamento si lascia in agitazione per 1 ora e si filtra il precipitato che viene lavato con acqua (100 ml). Dopo essiccamento sotto vuoto a 60°C fino a peso costante si ottengono 57 g di composto A. Titolo HPLC 93%, resa 89%, e.e. 93,6%.

Rivendicazioni

- 1) Un processo per la purificazione del composto L-5-(2-acetossipropionilammino)-2,4,6-triiodo-isoftaloil dicloruro per reazione tra L-2-acetossipropionilcloruro e 5-ammino-2,4,6-triiodoisoftaloil dicloruro in N,N-dimetilacetammide che comprende la diluizione della miscela di reazione con un solvente alcoolico C₃-C₅ idrosolubile, l'aggiunta della soluzione ottenuta ad un'opportuna quantità di acqua e l'isolamento del composto L-5-(2-acetossipropionilammino)-2,4,6-triiodoisoftaloil dicloruro per filtrazione.
- 2) Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui il solvente alcoolico C₃-C₅ idrosolubile è scelto tra propanolo, isopropanolo, n.butanolo, sec.butanolo, isobutanolo, t.butanolo, 2-etossietanolo, 2-metossietanolo .
- 3) Un processo secondo la rivendicazione 2 in cui il solvente alcoolico C₃-C₅ idrosolubile è 2-etossietanolo.
- 4) Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui la quantità di solvente alcoolico C₃-C₅ idrosolubile è compresa tra 20% e 80% rispetto al volume della miscela di

Terminata l'aggiunta, la miscela viene mantenuta sotto agitazione per 15 ore.

Dopo tale periodo il prodotto di partenza è inferiore all'1%.

Si raffredda la miscela a 5°C e si aggiunge in 30 minuti cellosolve (50 ml) mantenendo la temperatura inferiore a 20°C.

La soluzione viene gocciolata sotto agitazione in acqua (400 ml), mantenendo la temperatura tra 15÷20°C.

Terminato il gocciolamento si lascia in agitazione per 1 ora e si filtra il precipitato che viene lavato con acqua (100 ml). Dopo essiccamento sotto vuoto a 60°C fino a peso costante si ottengono 57 g di composto A. Titolo HPLC 93%, resa 89%, e.e. 93,6%.

Rivendicazioni

- 1) Un processo per la purificazione del composto L-5-(2-acetossipropionilammino)-2,4,6-triiodo-isoftaloil dicloruro per reazione tra L-2-acetossipropionilcloruro e 5-ammino-2,4,6-triiodoisoftaloil dicloruro in N,N-dimetilacetammide che comprende la diluizione della miscela di reazione con un solvente alcoolico C₃-C₅ idrosolubile, l'aggiunta della soluzione ottenuta ad un'opportuna quantità di acqua e l'isolamento del composto L-5-(2-acetossipropionilammino)-2,4,6-triiodoisoftaloil dicloruro per filtrazione.
- 2) Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui il solvente alcoolico C₃-C₅ idrosolubile è scelto tra propanolo, isopropanolo, n.butanolo, sec.butanolo, isobutanolo, t.butanolo, 2-etossietanolo, 2-metossietanolo .
- 3) Un processo secondo la rivendicazione 2 in cui il solvente alcoolico C₃-C₅ idrosolubile è 2-etossietanolo.
- 4) Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui la quantità di solvente alcoolico C₃-C₅ idrosolubile è compresa tra 20% e 80% rispetto al volume della miscela di

reazione.

5) Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui la quantità di solvente alcoolico C₃-C₅ idrosolubile è compresa tra 40% e 60% rispetto al volume della miscela di reazione.

6) Un processo per la preparazione di iopamidolo che comprende la preparazione del composto L-5-(2-acetossipropionilammino)-2,4,6-triiodoisoftaloil dicloruro per reazione tra L-2-acetossipropionilcloruro e 5-ammino-2,4,6-triiodo-isoftaloil dicloruro in N,N-dimetilacetammide e la sua purificazione per diluizione della miscela di reazione con un solvente alcoolico C₃-C₅ idrosolubile, aggiunta della soluzione ottenuta ad una opportuna quantità di acqua e filtrazione.

Alessandra Longoni
N. iscriz. Albo 492 BM

