



(19) **Republik
Österreich
Patentamt**

(11) Nummer:

AT 405 052 B

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 369/95

(51) Int.Cl.⁶ : **C07C 237/46**
A61K 49/04

(22) Anmeldetag: 1. 3.1995

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 9.1998

(45) Ausgabetag: 25. 5.1999

(30) Priorität:

3. 3.1994 IT MI94A000378 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

GB 1472050A EP 26281A1

(73) Patentinhaber:

BRACCO INTERNATIONAL B.V.
NL-3051 AMSTERDAM (NL).

(54) **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG UND REINIGUNG VON L-5-(2-HYDROXYPROPYLAMINO)-2,4,6-TRIIODISOPHTHALSAURE-BIS-(1,3-DIHYDROXYPROPYLAMID)**

(57) Beschrieben wird ein Verfahren zur Herstellung und Reinigung von L-5-(2-Hydroxypropionylamino)-2,4,6-triiodoisophtalsäure-bis(1,3-dihydroxypropylamid) unter Verwendung von Ionenaustauscherharzen.

AT 405 052 B

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung und Reinigung von L-5-(2-Hydroxypropionylamino)-2,4,6-triiodisophthalsäure-bis-(1,3-dihydroxypropylamid) durch Verwendung von Ionenaustauscherharzen.

- Die Verbindung L-5-(2-Hydroxypropionylamino)-2,4,6-triiodisophthalsäure-bis-1,3-dihydroxypropylamid), 5 die nachfolgend mit ihrem INN Iopamidol bezeichnet werden soll, ist erstmalig im britischen Patent Nr. 1472050 (Savac AG) beschrieben worden. Iopamidol wird in der Diagnostik als nichtionisches Röntgenkontrastmittel verwendet. Für ihre Verwendung in der Diagnostik werden Iopamidol und generell alle iodierten Kontrastmittel in hohen Dosen verabreicht und müssen daher äußerst hohe Anforderungen an die Reinheit erfüllen.
- 10 Die im britischen Patent Nr. 1472050 beschriebene Synthese von Iopamidol, welche, soweit wir wissen, die industrielle Synthese dieser Verbindung ist, besteht aus den folgenden Schritten:
1. Herstellung von 5-Amino-2,4,6-triiodisophthalsäure durch Iodierung von 5-Aminoisophthalsäure,
 2. Herstellung von 5-Amino-2,4,6-triiodisophthalsäuredichlorid,
 - 15 3. Umsetzung von 5-Amino-2,4,6-triiodisophthalsäuredichlorid mit 2-L-Acetoxypropionsäurechlorid, um L-5-(2-Acetoxypropionylamino)-2,4,6-triiodisophthalsäuredichlorid (Verbindung A) zu ergeben,
 4. Umsetzung von Verbindung A mit 2-Amino-1,3-propandiol in einem aprotischen Lösemittel, üblicherweise Dimethylacetamid, und in Gegenwart einer Base, um L-5-(2-Acetoxypropionylamino)-2,4,6-triiodisophthalsäure-bis(1,3-dihydroxypropylamid) (Verbindung B) zu ergeben,
 5. basische Hydrolyse von Verbindung B, um rohes Iopamidol zu ergeben,
 - 20 6. Reinigung des rohen Iopamidols durch Entsalzen mittels Harzen und anschließende wiederholte Umkristallisation.

Der Reinigungsschritt des rohen Iopamidols (Schritt 6) ist besonders langwierig und schwierig, da, wie bereits betont, die Reinheitanforderungen an Iopamidol extrem hoch sind und die Unreinheiten im Rohprodukt sich nur schwer abtrennen lassen.

- 25 Die im Reinigungsschritt verwendeten Harze sind üblicherweise schwach anionische Harze. Tatsächlich ist die Verwendung anionischer Harze für die Reinigung von Verbindungen bekannt. In einigen Fällen ist auch in der Literatur beschrieben worden, daß Verbindungen wie Glycerophospholipide (europäische Patentanmeldung Nr. 0 575 717 - Chemi S.p.A.), Megalomycin A-O-Acyl-Derivate (Derwent-Abstract Nr. 65409y, entsprechend der japanischen Patentanmeldung Nr. 49/56989 - Kyowa Hakko Kogyo Co. Ltd.) und acyierte Zucker (J. Chem. Soc., Chem. Commun. 15 (1981) 760-1) mit basischen Ionenaustauscherharzen deacyliert werden können.

Soweit wir wissen, ist jedoch die Verwendung stark anionischer Harze für die Herstellung und/oder Reinigung von Iopamidol bisher niemals in der Literatur beschrieben worden.

- Weiterhin beschreibt Trygve Gulbrandsen (Oslo Symp. 1982, Ion Exch. Solvent Extr., Pap. 1982, V/36-35 V/43) die Nachteile die bei der Reinigung zweier verschiedener iodierter Kontrastmittel, Metrizamide und Iohexol, bei Verwendung stark anionischer Harze auftreten. Insbesondere beschreibt der Autor, daß die Verwendung des stark anionischen Harzes Amberlite IRA-900 zur Entstehung von Nebenprodukten führt, und kommt zu dem Schluß, daß ein derartiges Harz beim Reinigungsverfahren von Iohexol ersetzt werden muß.

- 40 Wir haben nun gefunden, daß die Herstellung und Reinigung von Iopamidol vorteilhaft durchgeführt werden kann, indem man von der Zwischenverbindung L-5-(2-Acetoxypropionylamino)-2,4,6-triiodisophthalsäure-bis(1,3-dihydroxypropylamid) (Verbindung B) ausgeht und zuerst ein stark anionisches Harz und dann ein schwach anionisches Harz einsetzt.

- Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung und Reinigung von L-5-(2-Hydroxypropionylamino)-2,4,6-triiodisophthalsäure-bis(1,3-dihydroxypropylamid), welches umfaßt: Aufbringen einer Lösung rohen L-5-(2-Acetoxypropionylamino)-2,4,6-triiodisophthalsäure-bis(1,3-dihydroxypropylamid)s auf eine ein stark anionisches Harz enthaltende Säule, Eluierung mit Wasser, Eluierung mit einer verdünnten wäßrigen Lösung einer schwachen Säure, so daß rohes L-5-(2-Hydroxypropionylamino)-2,4,6-triiodisophthalsäure-bis(1,3-dihydroxypropylamid) von der Säule gelöst wird, und schließliche Reinigung des 50 resultierenden Rohprodukts durch Chromatographie an einem schwach anionischen Harz.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren erhaltene Iopamidol ist durch eine hohe Reinheit gekennzeichnet und ist besonders geeignet für die diagnostische Verwendung.

- Vorzugsweise ist die Lösung des rohen L-5-(2-Acetoxypropionylamino)-2,4,6-triiodisophthalsäure-bis(1,3-dihydroxypropylamid)s (Verbindung B) eine Lösung in einer Mischung aus Wasser und einem aprotischen polaren Lösemittel.

Unter praktischen Gesichtspunkten ist das gewöhnlich in der Lösung vorhandene aprotische Lösemittel Dimethylacetamid, d.h. das bei der Herstellungsreaktion der Verbindung B eingesetzte Lösemittel. Besonders bevorzugt ist die Lösung eine Mischung, die aus der Umsetzung von L-5-(2-Acetoxypropionylamino)-

2,4,6-triiodisophthalsäuredichlorid und 2-Amino-1,3-propandiol erhalten wird, geeigneterweise entsalzt.

Das stark anionische Harz ist bevorzugt ein aus an ein polymeres Trägermaterial gebundenen quartären Ammoniumgruppen bestehendes Harz. Spezielle Beispiele stark anionischer Harze, die im erfindungsgemäß Verfahren verwendet werden können, sind Harze mit einer Styrol-Divinylbenzol-Matrix, wie diejenigen, die unter dem Warenzeichen AMBERLITE IRA 900 oder IMAC HP 551 vertrieben werden.

5 Diese stark anionischen Harze sind in der Lage, Verbindung B zu fixieren und zu hydrolyseren, und sie erlauben es, alle möglicherweise in der Reaktionsmischung vorhandenen Verunreinigungen mit einer wesentlich geringeren Acidität als Verbindung B oder Iopamidol zu entfernen. In der Praxis werden Verbindungen mit einer bis zu zehnmal geringeren Acidität als die von Iopamidol am Harz fixiert (Iopamidol: 10 $pK_a = 10.7$; Analytical Profiles of Drug Substances, Bd. 17, S. 138, Hrsg. Klaus Florey, Academic Press Inc., 1988). Die Hauptverunreinigung mit diesen Eigenschaften ist das Reaktionslössemittel, gewöhnlich Dimethylacetamid.

15 In diesem Zusammenhang ist es erwähnenswert, daß Dimethylacetamid ein sehr schwierig zu entfernendes Lösemittel ist, da es sehr gut wasserlöslich ist und einen hohen Siedepunkt (etwa 165 °C) besitzt.

10 Selbstverständlich ist die Anwesenheit selbst sehr geringer Mengen Dimethylacetamid oder allgemein organischer Lösemittel im Hinblick auf die pharmakologische Sicherheit, die für eine Verbindung zu fordern ist, die in so hohen Dosen, wie sie in der Röntgendiagnostik benötigt werden, verabreicht wird, völlig inakzeptabel.

20 Diese erfindungsgemäß zu verwendende verdünnte wäßrige Lösung einer schwachen Säure ist vorzugsweise eine verdünnte wäßrige Lösung von Essigsäure.

25 Diese Säurelösung eignet sich zum Ablösen des Iopamidols vom stark anionischen Harz. Dann wird das rohe Iopamidol von der Säule eluiert.

30 Die erfindungsgemäß ausgeführte Hydrolyse der Verbindung B ist gekennzeichnet durch die Abwesenheit racemisierter Nebenprodukte.

35 Weiterhin besitzt das nach der Eluierung von der ein stark anionisches Harz enthaltenden Säule erhaltene Iopamidol bereits einen hohen Reinheitsgrad, da es frei ist von Verunreinigungen wie beispielsweise Dimethylacetamid, die dagegen sonst üblicherweise in dieser Stufe bei den bekannten industriellen Verfahren vorhanden sind.

40 Es ist ebenfalls erwähnenswert, daß die Reinheit des rohen, nach dem erfindungsgemäß Verfahren erhaltenen Iopamidols es gestattet, den letzten Reinigungsschritt des Produkts einfacher und effizienter zu gestalten.

45 Der letzte Reinigungsschritt des Iopamidols nach dem erfindungsgemäß Verfahren erfolgt vorzugsweise durch Chromatographie unter Verwendung einer ein schwach anionisches Harz enthaltenden Säule. Das schwach anionische Harz ist vorzugsweise ein aus an ein polymeres Trägermaterial gebundenen Dialkylaminogruppen bestehendes Harz. Spezielle Beispiele schwach anionischer Harze, die im erfindungsgemäß Verfahren eingesetzt werden können, sind Harze mit einer Styrol-Divinylbenzol-Matrix, wie diejenigen, die unter den Warenzeichen AMBERLITE IRA 94 S, IMAC HP 661 oder AMBERLITE IRA 93 S vertrieben werden.

50 Das Durchlaufen des rohen Iopamidols, vorzugsweise als direkt aus der vorherigen Säule mit stark anionischem Harz kommendes Eluat, durch diese, ein schwach anionisches Harz enthaltende Säule erlaubt es, Iopamidol chromatographisch von allen Verunreinigungen zu befreien, die möglicherweise noch vorhanden sind. Insbesondere ist diese chromatographische Reinigung gemäß dem Verfahren der Erfindung äußerst effizient zur Reinigung von Iopamidol von Nebenprodukten der Reaktion, die dem Iopamidol sehr ähnliche Lösungsscharakteristika besitzen und durch Kristallisation nur sehr schwer abzutrennen sind.

55 Nach dem erfindungsgemäß Verfahren erhaltenes Iopamidol bedarf keiner weiteren Reinigung, da es bereits die von den Gesundheitsbehörden geforderten Reinheitseigenschaften aufweist.

Vom praktischen Standpunkt aus kann es gegebenenfalls umkristallisiert werden, jedoch ausschließlich mit dem Ziel, die physikalischen Eigenschaften des Produkts zu verbessern, um es für die Formulierung besser geeignet zu machen.

60 Eine praktische Ausführungsform des erfindungsgemäß Verfahrens ist im folgenden beschrieben.

Eine Lösung von L-5-(2-Acetoxypropionylamino)-2,4,6-triiodisophthalsäure-bis(1,3-dihydroxypropylamid), erhalten nachdem die Mischung aus der Reaktion von L-5-(2-Acetoxypropionylamino)-2,4,6-triiodisophthalsäuredichlorid und 2-Amino-1,3-propandiol in Dimethylacetamid und in Gegenwart einer Base mit Wasser verdünnt wurde, wird entsalzt (um den möglicherweise vorhandenen Überschuß von in Form des Hydrochlorids vorhandener Base zu entfernen) und dann auf eine Säule mit stark anionischem Harz aufgebracht, indem man mit Wasser eluiert, bis kein Dimethylacetamid mehr austritt. Am Ende der Eluierung mit Wasser läßt man die Säule einige Stunden stehen, um die Hydrolyse zu vervollständigen, dann eluiert man mit einer verdünnten wäßrigen Lösung von Essigsäure und anschließend mit Wasser. Die resultierende Lösung,

die rohes Iopamidol und den Überschuß Essigsäure enthält, wird direkt über eine Säule mit schwach anionischem Harz gelassen, und reines Iopamidol wird durch chromatographische Auftrennung als Produkt mit dem höchsten Rf-Wert erhalten. Das kristalline Produkt wird dann aus der resultierenden wässrigen Lösung des reinen Iopamidols durch konventionelle Methoden erhalten.

Wie bereits dargelegt, besteht das kennzeichnende und neue Merkmal des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung und Reinigung von Iopamidol in der Verwendung eines stark anionischen Harzes. Tatsächlich erlaubt die Verwendung eines solchen Harzes die effiziente Reinigung von L-5-(2-Acetoxypropionylamino)-2,4,6-triiodisophthalsäure-bis(1,3-dihydroxypropylamid) bei gleichzeitiger Hydrolyse zu Iopamidol in praktisch quantitativer Ausbeute. Das resultierende hydrolysierte Produkt (Iopamidol) ist nicht nur bereits von möglichen Salzen und Spuren von Verunreinigungen, insbesondere Lösemittelpuren, gereinigt, sondern ist auch praktisch frei von Verunreinigungen, die die bekannten Verfahren zur Hydrolyse des Acetoxyderivats des Iopamidols kennzeichnen.

Die Anwesenheit dieser Verunreinigungen führt nicht nur dazu, Iopamidol absolut ungeeignet für die diagnostische Verwendung zu machen, sondern macht als Folge hiervon auch die letzte Reinigung des Produkts besonders aufwendig und schwierig.

Die im erfindungsgemäßen Verfahren beschriebene Verwendung eines stark anionischen Harzes erlaubt auch die Reinigung des Endprodukts durch Chromatographie und vermeidet so die wiederholte Umkristallisation aus organischen Lösemitteln. Es ist erwähnenswert, daß die hohe Reinheit des erfindungsgemäß erhaltenen Produkts noch überraschender ist, wenn man berücksichtigt, daß in der Literatur beschrieben wurde, daß die Verwendung stark anionischer Harze bei der Reinigung von dem Iopamidol analogen iodierten Kontrastmitteln zur Bildung bemerkenswerter Mengen an Nebenprodukten führt.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung und Reinigung von Iopamidol hat gegenüber den bekannten Verfahren zahlreiche Vorteile. Das Verfahren ist einfacher, da Reinigung und Hydrolyse praktisch in einem Schritt erfolgen. Die Ausbeuten der Hydrolysereaktion sind praktisch quantitativ, und die Reaktion selbst führt nicht zur Bildung von Nebenprodukten oder zur Racemisierung. Die Gesamtausbeute des Verfahrens ist sehr hoch, und vor allem erfüllen die Reinheitseigenschaften des resultierenden Produkts völlig die speziellen Anforderungen der Gesundheitsbehörden.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern.

30 Beispiel 1

Einem Dimethylacetamid (1815 g) enthaltenden Kolben wurde unter Röhren 2-Amino-1,3-propandiol (268 g, 2.94 Mol) zugefügt. Nach dem Abkühlen auf etwa 15 °C wurde L-5-(2-Acetoxypropionylamino)-2,4,6-triiodisophthalsäuredichlorid (500 g, 0.7 Mol) zugefügt. Die Temperatur stieg innerhalb weniger Minuten spontan auf etwa 40 °C an und wurde etwa 4 Stunden lang auf diesem Wert gehalten. Der Reaktionsmischung wurde Wasser (2550 ml) zugefügt, und die resultierende Lösung wurde über eine Reihe von drei Säulen geleitet, die mit IR 120 (1000 ml), IRA 94 S (1750 ml) beziehungsweise IRA 900 (3300 ml) gefüllt waren. War die Lösung zuende, wurden die Säulen mit Wasser eluiert, und am Auslaß der mit IRA 900 gefüllten Säule wurden etwa 4.5 l Wasser und etwa 1.5 l einer Dimethylacetamid und andere Verunreinigungen enthaltende Lösung gesammelt. An dieser Stelle wurde der Auslaß der mit IRA 900 gefüllten Säule mit dem Einlaß der mit IRA 94 S (750 ml) gefüllten Säule verbunden. Eine 5 %ige wässrige Lösung von Essigsäure (3825 ml) wurde über diese zwei Säulen in Reihe geleitet. Am Ende der Eluierung mit Essigsäure wurden die Säulen mit Wasser eluiert, wobei man die Iopamidol enthaltende Eluatfraktion (etwa 5 l) vom Auslaß der mit IRA 94 S gefüllten Säule sammelte. Dieser Lösung wurde Aktivkohle (15 g) zugefügt, und die Mischung wurde etwa 5 Minuten lang gerührt, über Celite filtriert und dann konzentriert, um eine etwa 80 %ige Lösung zu erhalten. Diese konzentrierte Lösung wurde auf 85 °C erwärmt, und während etwa 2 Stunden wurde 2-Butanol (2.75 l) zugesetzt, wobei die Lösung am Rückfluß gehalten wurde. Nach der Hälfte der Zugabe wurden Impfkristalle (2 g) von Iopamidol zugefügt. Nach beendigter Zugabe wurde die Mischung 30 Minuten lang am Rückfluß gehalten, dann auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert. Der resultierende Feststoff wurde mit 2-Butanol (2 x 100 ml) gewaschen und im Vakuum bei etwa 50 °C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. 450 g (82.7 %) reines Iopamidol wurden erhalten.

Beispiel 2

Ein 2 l-Reaktor mit mechanischem Rührer wurde unter Stickstoff mit Dimethylacetamid (916 g) und 2-Amino-1,3-propandiol (278 g) beladen. Die Suspension wurde auf 5 °C gekühlt, und L-5-(2-Acetoxypropionylamino)-2,4,6-triiodisophthalsäuredichlorid (500 g) wurde zugefügt, wobei die Temperatur zwischen 15

und 20 °C gehalten wurde. Am Ende der Zugabe wurde die Reaktionsmischung bei 20 bis 22 °C etwa 15 Stunden lang gerührt. Nach dem Verdünnen mit Wasser (1700 g) wurde die resultierende Lösung über einen Filter geklärt und dann über die folgende Reihe von Säulen, gefüllt mit IRA 120 (1000 ml), IRA 94 S (1750 ml) beziehungsweise IRA 900 (3250 ml) geführt. Als die Lösung zuende war, wurden die Säulen mit 5 Wasser eluiert, bis kein Dimethylacetamid mehr aus der mit IRA 900 gefüllten Säule austrat. An dieser Stelle wurde der Auslaß der mit IRA 900 gefüllten Säule mit dem Einlaß der mit IRA 94 S (1500 ml) gefüllten Säule verbunden. Eine 5 %ige wäßrige Lösung von Essigsäure (3500 ml) wurde über diese beiden Säulen in Reihe geführt. Am Ende der Eluierung mit Essigsäure wurden die Säulen mit Wasser 10 eluiert, wobei die Iopamidol enthaltende Eluatfraktion vom Auslaß der mit IRA 94 S gefüllten Säule gesammelt wurde. Dieser Lösung wurde Aktivkohle (15 g) zugesetzt, und die Mischung wurde filtriert und im Vakuum bis zu einer Konzentration von etwa 75 % w/w eingeengt. Diese konzentrierte Lösung wurde auf 15 85 °C erwärmt und, während diese Temperatur gehalten wurde, mit 2-Butanol (1600 g) versetzt. Die resultierende Lösung wurde abgekühlt und filtriert. Der resultierende Feststoff wurde mit 2-Butanol gewaschen und im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Es wurden 470 g (86 % Ausbeute) reines Iopamidol erhalten.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung und Reinigung von L-5-(2-Hydroxypropionylamino)-2,4,6-triiodisophthalsäure-bis(1,3-dihydroxypropylamid), welches umfaßt:
20 Aufbringen einer Lösung von rohem L-5-(2-Acetoxypropionylamino)-2,4,6-triiodisophthalsäure-bis(1,3-dihydroxypropylamid) auf eine ein stark anionisches Harz enthaltende Säule, Eluieren mit Wasser, Eluieren mit einer verdünnten wäßrigen Lösung einer schwachen Säure, so daß rohes L-5-(2-Hydroxypropionylamino)-2,4,6-triiodisophthalsäure-bis(1,3-dihydroxypropylamid) von der Säule freigesetzt wird, 25 und Reinigung des resultierenden Rohprodukts durch Chromatographie an einem schwach anionischen Harz.
2. Verfahren nach Anspruch 1, worin die Lösung des rohen L-5-(2-Acetoxypropionylamino)-2,4,6-triiodisophthalsäure-bis(1,3-dihydroxypropylamid)s eine Lösung in einer Mischung von Wasser und einem 30 aprotischen polaren Lösemittel ist.
3. Verfahren nach Anspruch 2, worin das aprotische polare Lösemittel Dimethylacetamid ist.
4. Verfahren nach Anspruch 1, worin das stark anionische Harz ein Harz ist, das aus an ein polymeres 35 Trägermaterial gebundenen quartären Ammoniumgruppen besteht.
5. Verfahren nach Anspruch 1, worin das stark anionische Harz ein Harz mit Styrol-Divinylbenzol-Matrix ist.
- 40 6. Verfahren nach Anspruch 1, worin die verdünnte wäßrige Lösung einer schwachen Säure eine verdünnte wäßrige Lösung von Essigsäure ist.
7. Verfahren nach Anspruch 1, worin das schwach anionische Harz ein aus an ein polymeres Trägermaterial gebundenen Dialkylaminogruppen bestehendes Harz ist.
- 45 8. Verfahren nach Anspruch 1, worin das schwach anionische Harz ein Harz mit einer Styrol-Divinylbenzol-Matrix ist.

50

55