



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2277852 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07C 231/12 (2006.01)
C07C 237/46 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.10.28
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.08.07
(86)	Europeisk søknadsnr	09178838.0
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.12.11
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.01.26
(30)	Prioritet	2009.07.21, US, 227094 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	GE Healthcare AS, Nycoveien 1-2 P.O. Box 4220 Nydalen, 0401 Oslo, Norge
(72)	Oppfinner	Brekke, Geir, Neptunveien 22 B, N-0493, Oslo, Norge Rogne, Otto, Stasjonsveien 28 B, N-0772, Oslo, Norge Kjernli, Trond, Stoltenbergs vei 2A, N-2322, Ridabu, Norge Svendsen, Terje, Engelsrudlia 40, N-1385, Asker, Norge
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Benevnelse **Syntese av iodixanol i vann**

(56) Anførte publikasjoner
EP-A1- 0 108 638
GB-A- 2 331 098
WO-A1-2007/064220
WO-A1-98/23296

SYNTESE AV IODIXANOL I VANN

Teknisk felt

5 Foreliggende oppfinnelse vedrører syntesen av iodixanol (1,3-bis(acetamido)-N,N'-bis[3,5-bis(2,3-dihydroksypropylaminokarbonyl)-2,4,6-triiodfenyl]-2-hydroksypropan), nærmere bestemt dimeriseringen av 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-triiod-isoftalamid med vann som løsningsmiddel.

10 BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

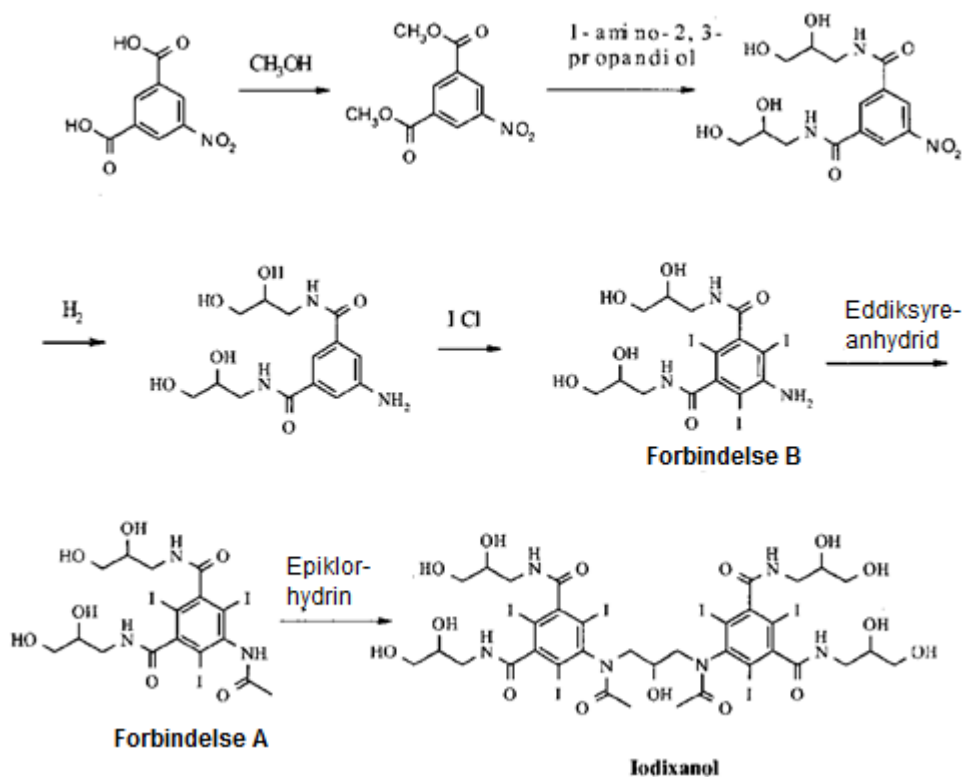
Iodixanol er INN-klassifikasjonsnavnet av det kjemiske legemiddelstoffet av et ikke-ionisk røntgenkontrastmiddel som markedsføres under handelsnavnet Visipaque™. Visipaque™ er et av de mest anvendte midlene i diagnostiske røntgenprosedyrer og fremstilles i store mengder.

15 Fremstillingen av slike ikke-ioniske røntgenkontrastmidler innbefatter fremstillingen av det kjemiske legemiddelstoffet (betegnet primærproduksjon) etterfulgt av formulering til legemiddelproduktet (betegnet som sekundærproduksjon). Primærproduksjon av iodixanol innbefatter en flertrinns
20 kjemisk syntese og en omfattende renseprosess. For et kommersielt legemiddelprodukt er det viktig at primærproduksjonen er effektiv og økonomisk og at det tilveiebringes et legemiddel som oppfyller spesifikasjonene, for eksempel som uttrykt i US Pharmacopea.

25 Et antall fremgangsmåter er kjente for fremstillingen av iodixanol. Disse er alle flertrinns kjemiske synteseprosesser og kostnaden for det endelige formulerte produktet avhenger følgelig hovedsakelig av disse prosessene. Det er derfor viktig å optimalisere prosessene av både økonomiske og miljømessige grunner.

30 I en foretrukket fremgangsmåte for fremstillingen av iodixanol beskrevet i EP 108638 blir det siste mellomproduktet 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-triiod-isoftalamid (i det følgende betegnet "Forbindelse

A") omsatt med et dimeriseringsmiddel så som epiklorhydrin, i et dimeriseringstrinn, for å gi legemiddelstoffet, se skjema I.



Skjema I

5

Reaksjonen utføres vanligvis i det ikke-vandige løsningsmidlet 2-metoksyetanol og resulterer generelt i omdanningen av 40 til 60% av forbindelse A til iodixanol. Produktet inneholder store mengder forurensninger og renses normalt ved krystallisering. For store mengder forurensninger gjør rensingen vanskelig og for å oppnå den ønskede renheten må den rå iodixanolen fremstilt ved den syntetiske kjemiske prosessen krystalliseres to ganger. Fremgangsmåten er tidkrevende og tar ca. 3 dager for den første krystallasjonen og ca. 2 dager for den andre. Følgelig er krystallasjonsprosessen meget krevende med tanke på tid og utstyrsstørrelse, den vil ta flere dager å utføre og er ofte en flaskehals i en prosess i industriell målestokk.

10

15

Det er derfor ønskelig å identifisere alternative, billige og lett tilgjengelige løsningsmidler som kan anvendes i dimeriseringstrinnet og som oppfyller de ovenfor nevnte kriteriene.

20

GB 2331098 beskriver syntesen av iodixanol ved å anvende vann som løsningsmiddel. Imidlertid anvender fremgangsmåten som er beskrevet også borsyre for å redusere mengden av forurensninger. Borsyre er ikke miljøvennlig og nivået av forurensninger er fremdeles høyt i sluttproduktet.

5

EP 108638 beskriver syntesen av iodixanol ved å anvende vann som løsningsmiddel. Imidlertid er konsentrasjonen av forbindelse A i vann lav og mengden av forurensninger i sluttproduktet er høy.

10

Det er nå overraskende funnet at vann kan anvendes som løsningsmiddel i dimeriseringstrinnet av forbindelse A i industriell målestokk og vil oppfylle forutsetningene angitt ovenfor.

KORT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

15

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en storskala dimeriseringsprosess for 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-triiod-isoftalamid til iodixanol.

20

Følgelig tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for dimeriseringen av 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-triiod-isoftalamid i et temperaturområde på ca. 10 til ca. 20°C ved anvendelse av vann som løsningsmiddel i en konsentrasjon på ca. 0,8 til ca. 3 ml løsningsmiddel pr. g 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-triiod-isoftalamid i nærvær av ca. 0,2 til ca. 0,4 molekvivalenter av epiklorhydrin relativt til 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-triiod-isoftalamid, og hvori reaksjonsløsningen har en pH-verdi på ca. 11,5 til ca. 13,0.

25

Foreliggende fremgangsmåte anvender et billig løsningsmiddel som er miljøvennlig og tilveiebringer høye nok utbytter og renhet i sluttproduktet til å gjøre fremstillingsprosessen av iodixanol økonomisk levedyktige i en industriell målestokk.

30

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

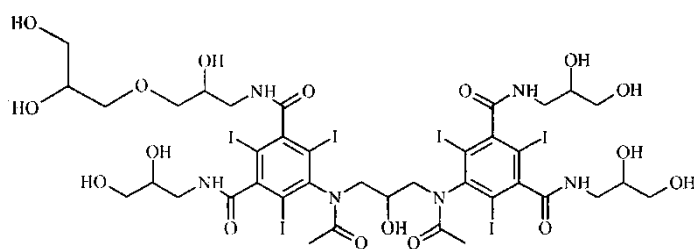
5 Rå iodixanol oppnås fra fremgangsmåtene kjent innen teknikkens stand, f.eks. fra dimeriseringsprosessen illustrert i Skjema I ovenfor. Dimeringstrinnet selv kan utføres som beskrevet i EP 108638 og WO 98/23296, for eksempel ved anvendelse av epiklorhydrin som dimeriseringsmidlet. Reaksjonen utføres vanligvis i det ikke-vandige løsningsmidlet 2-metoksyetanol og resulterer generelt i omdanningen av 40 til 60% av forbindelse A til iodixanol.

10 Frem til nå har vann vært foreslått som et mulig alternativt løsningsmiddel i dimeriseringstrinnet for fremstilling av iodixanol, imidlertid har ingen dokumentasjon avslørt at vann kan være anvendbart i en industriell målstokk. Lave konsentrasjoner av forbindelse A i vann anvendt i den tidligere kjente teknikken gir store prosessvolumer av løsningsmiddel med lavt utbytte pr. porsjon og er derfor ikke egnet i en industriell målestokk. Videre har borsyre vært anvendt i den kjente teknikken for å redusere mengden av forurensninger i 15 sluttproduktet, men borsyre bør unngås av miljøhensyn. Følgelig har andre løsningsmidler, spesielt 2-metoksyetanol vært anvendt i storskalaproduksjon av iodixanol.

20 Som forklart ovenfor resulterer dimeriseringen generelt i omdanningen av 40 til 60% av forbindelse A. Imidlertid inneholder produktet store mengder av forurensninger og må underkastes kostbare opparbeidelsesprosesser, som for eksempel flere krystallasjoner.

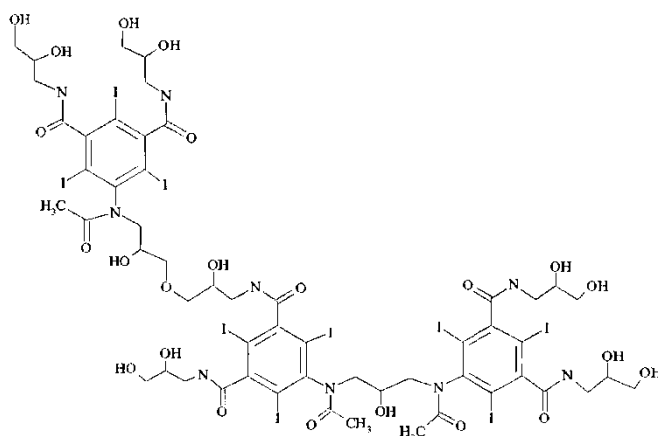
25 De viktigste forurensningene i reaksjonen med hensyn til opparbeidelsesfølgene er de såkalte baktoppene. Denne betegnelsen refererer til retensjonstider i revers fase HPLC, hvor baktopper har noe lenger retensjonstider enn iodixanol selv. De fleste av baktoppforbindelsene er enten trimerer eller O-alkylerte dimerer. To eksempler er angitt nedenfor:

5



Primær O-alkyl iodixanol

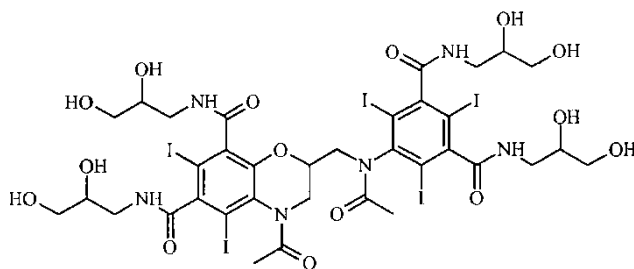
5

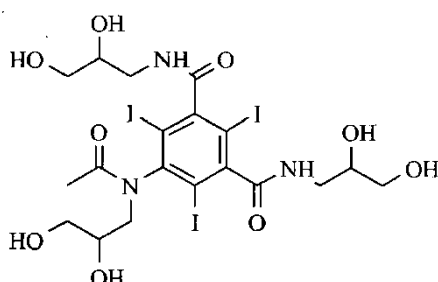


Iodixanol primær O-alkyl trimer

Andre biprodukter av betydning er f.eks. iohexol og N-acetylringssluttet iodixanol, hvis strukturer er vist nedenfor. Iohexol er relativt lett å fjerne i den etterfølgende krystallasjonen av iodixanol, selv når den er til stede i flere vektprosent.

10



N-acetylringssluttet iodixanol5 ***Iohexol***

En typisk selektivitet påkrevet for å kunne gjennomføre en økonomisk akseptabel opparbeidelse og å oppnå den påkrevde produktkvaliteten er at mengden av baktopper ikke bør overskride 2% ved 50-60% omdanning av forbindelse A til iodixanol. Ved lavere omdanninger bør mengden av baktopper være enda lavere, for eksempel ikke mer enn ca. 1% ved ca. 40% omdanning.

Det er nå overraskende funnet at under spesifikke betingelser kan dimeriseringstrinnet utføres med vann som løsningsmiddel idet dette resulterer i et produkt som oppfyller kravene for å muliggjøre at den samlede prosessen for fremstilling av iodixanol blir anvendbar. Det viktigste er at det er funnet at ved å redusere mengden av epiklorhydrin tilsatt kan det oppnås akseptable mengder av baktopper i sluttproduktet.

I tillegg ville økning av konsentrasjonen av forbindelse A i vann for å gjøre prosessen anvendbar i industriell skala føre til en økning i baktopper, hvilket ville skape vanskeligheter i krystallasjonstrinnet og gi et endelig produkt som ikke var rent nok til å oppfylle de etablerte standardene. Utførelse av dimeriseringen under redusert temperatur, for eksempel under romtemperatur, reduserer mengden av baktopper og gjør det mulig å utføre dimeriseringen i høyere konsentrasjoner.

Følgelig tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstillingen av 1,3-bis(acetamido)-N,N'-bis[3,5-bis(2,3-dihydroksypropylaminokarbonyl)-2,4,6-

triiodfenyl]-2-hydroksypropan ved dimerisering av 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-triiod-isoftalamid, hvor fremgangsmåten utføres under følgende betingelser:

- i) ved et temperaturområde på ca. 10 til ca. 20°C;
- 5 ii) ved anvendelse av vann som løsningsmiddel i en konsentrasjon på ca. 0,8 til ca. 3 ml løsningsmiddel pr. g 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-triiod-isoftalamid;
- iii) i nærvær av ca. 0,2 til ca. 0,4 molekvivalenter av epiklorhydrin relativt til 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-triiod-isoftalamid; og
- 10 iv) hvori reaksjonsløsningen har en pH-verdi på ca. 11,5 til ca. 13,0.

Fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse utføres med en konsentrasjon på ca. 0,8 til ca. 3 ml løsningsmiddel pr. g av forbindelse A, mer foretrukket under 2,0 og mest foretrukket ca. 1,0.

15

Temperaturen under dimeriseringen bør være i området på ca. 10 til ca. 20°C, men er enda mer foretrukket ca. 10 til ca. 15°C. Temperaturen kan være konstant gjennom dimeriseringen eller varieres innenfor det angitte området, fortrinnsvis nedsettes temperaturen under dimeriseringen.

20

Dimeriseringsmidlet anvendt i foreliggende oppfinnelse er epiklorhydrin som tilsettes i ca. 0,2 til ca. 0,4 molekvivalenter, fortrinnsvis ca. 0,23 til ca. 0,36.

25

pH-verdien i reaksjonsløsningen er ca. 11,5 til ca. 13,0, men enda mer foretrukket ca. 12,1 til ca. 11,7. pH-verdien kan fortrinnsvis varieres gjennom dimeriseringen, idet den har en høyere verdi ved starten av dimeriseringen enn ved avslutningen.

30

Basen anvendt for å heve pH-verdien av reaksjonsløsningen kan være en hvilken som helst egnet base. Fortrinnsvis er basen natriumhydroksid (NaOH) eller kaliumhydroksid (KOH), idet natriumhydroksid er mest foretrukket.

For ytterligere justering av pH-verdien av reaksjonsløsningen kan en hvilken som helst egnet syre anvendes, fortrinnsvis konsentrert saltsyre (HCl).

5 Dimeriseringstrinnet vil bli tillatt å forløpe i flere timer, med en foretrukket reaksjonstid på 12 til 48 timer og spesielt foretrukket fra 24 til 48 timer. Reaksjonen kan termineres ved slukking med en hvilken som helst syre, fortrinnsvis saltsyre. Reaksjonen kan overvåkes, for eksempel med HPLC for å bestemme det egnede trinnet hvorved slukking bør finne sted.

10 Oppfinnelsen illustreres ytterligere ved de etterfølgende eksemplene som ikke er å anse som en begrensning av oppfinnelsen til de spesifikke fremgangsmåtene eller produktene som er beskrevet i disse.

EKSEMPLER

15 EKSEMPEL 1

Natriumhydroksidpellets (1,19 ekv.) ble oppløst i vann (250 ml) og 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-triiod-isoftalamid (forbindelse A) (50 g) ble tilsatt. pH ble justert med 2 M saltsyre fra 12,7 til 12,2 og blandingen ble avkjølt til 20°C etterfulgt av tilsetning av epiklorhydrin (0,27 ekv) tilsatt i tre porsjoner i løpet av 70 minutter. Etter 48 timer viste en HPLC analyse den følgende sammensetningen: 43,5 % iodixanol, 0,8 % baktopper og 5,1 % iohexol.

20

EKSEMPEL 2

Natriumhydroksidpellets (1,19 ekv.) ble oppløst i vann (150 ml) og 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-triiod-isoftalamid (forbindelse A) (50 g) ble tilsatt. pH ble justert med 2 M saltsyre fra 12,7 til 12,2 og blandingen ble avkjølt til 20°C etterfulgt av tilsetning av epiklorhydrin (0,27 ekv) tilsatt i tre porsjoner i løpet av 70 minutter. Etter 24 timer viste en HPLC analyse den følgende sammensetningen: 45,6 % iodixanol, 1,4 % baktopper og 4,6 % iohexol.

25

30

EKSEMPEL 3

5 Natriumhydroksidpellets (1,19 ekv.) ble oppløst i vann (140 l) og 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-triiod-isoftalamid (forbindelse A) (70 kg) ble tilsatt. pH ble justert med 2 M saltsyre fra 12,7 til 12,2 og blandingen ble avkjølt til 15°C etterfulgt av tilsetning av epiklorhydrin (0.27 ekv) tilsatt i tre porsjoner i løpet av 70 minutter. Etter 16 timer viste en HPLC analyse den følgende sammensetningen: 38 % iodixanol, ca. 1 % baktopper og < 4 % iohexol.

P a t e n t k r a v**1.**

5 Fremgangsmåte for fremstilling av 1,3-bis(acetamido)-N,N'-bis[3,5-bis(2,3-dihydroksypropylaminokarbonyl)-2,4,6-triiodfenyl]-2-hydroksypropan ved dimerisering av 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-triiodisofhtalamid, hvor fremgangsmåten gjennomføres under følgende betingelser:

10

i) ved et temperaturområde på 10 til 20°C;

ii) ved anvendelse av vann som løsningsmiddel i en konsentrasjon på 0,8 til 3 ml løsningsmiddel pr. g 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-triiodisofhtalamid;

15

iii) i nærvær av 0,2 til 0,4 molekvivalenter av epiklorhydrin relativt til 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-triiodisofhtalamid; og

iv) hvor reaksjonsløsningen har en pH-verdi på 11,5 til 13,0.