



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2277854 B1**

NORGE

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

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.09.08
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.06.25
(86)	Europeisk søknadsnr	09178844.8
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.12.11
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.01.26
(30)	Prioritet	2009.07.21, US, 227097 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	Homestad, Ole Magne, GE Healthcare AS Lindesnes Fabrikker, N-4521, Spangereid Norge
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Syntese av iodixanol i 1-metoksy-2-propanol og vann eller metanol
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A1- 0 108 638 WO-A1-98/23296 WO-A1-2007/064220 GB-A- 2 331 098

Beskrivelse**TEKNISK OMRÅDE**

5 **[0001]** Foreliggende oppfinnelse angår syntesen av iodixanol (1,3-bis(acetamido)-N,N'-bis[3,5-bis(2,3-dihydroksypropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijodfenyl]-2-hydroksypropan), mer spesifikt dimerisering av 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijod-isoftalamid med en løsningsmiddelblanding omfattende 1-metoksy-2-propanol og vann eller metanol.

10

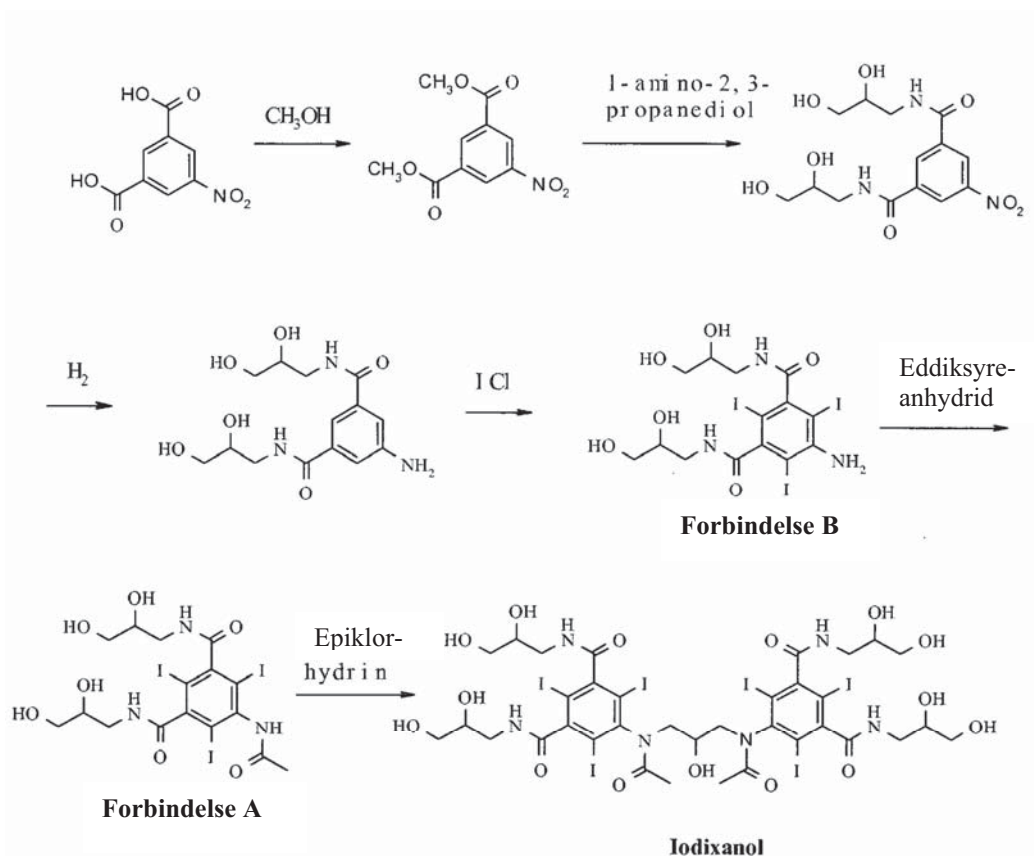
BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

15 **[0002]** Iodixanol er navnet uten rettigheter til den kjemiske medikamentsubstansen av et ikke-ionisk røntgen contrastmiddel markedsført under handelsnavnet Visipaque™. Visipaque™ er én av mest anvendt midler i diagnostiske røntgenprosedyrer og er fremstilt i store mengder.

20 **[0003]** Fremstilling av slike ikke-ioniske røntgen kontrastmidler involverer fremstilling av den kjemiske medikamentsubstansen (referert til som primær produksjon) fulgt av formulering til medikamentproduktet (referert til som sekundær produksjon). Primær produksjon av iodixanol involverer en flertrinns kjemisk syntese og en grundig renseprosess. For et kommersielt medikamentprodukt er det viktig for primær produksjon å være effektiv og økonomisk og for å gi en medikamentsubstans
25 som oppfyller spesifikasjonene, f.eks. som uttrykt i US PHarmacopea.

30 **[0004]** Flere metoder er kjent for fremstilling av iodixanol. Disse er alle flertrinns kjemiske syntetiske prosesser og kostnaden av det endelig formulerte produktet avhenger således hovedsakelig av disse prosesser. Det er derfor viktig å optimalisere prosessene både for økonomiske og miljøgrunner.

35 **[0005]** I en foretrukket metode for fremstilling av iodixanol beskrevet i EP 108638 blir det endelige mellomprodukt 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijod-isoftalamid (nedenfor "Forbindelse A") omsatt med et dimeriseringsmiddel så som epiklorhydrin, hvilket gir medikamentsubstansen, se Skjema I.



Skjema I

Reaksjonen blir vanligvis utført i ikke-vandig løsningsmiddel 2-metoksyetanol og resulterer generelt til omdannelsen av 40 til 60% av forbindelse A til iodixanol.

Produktet inneholder store mengder av urenheter og blir normalt rensed ved

- 5 krystallisering. For store mengder av urenheter gjør rensingen vanskelig og for å oppnå den ønskede renhet, blir rå iodixanol produsert ved den syntetiske kjemiske prosessen krystallisert to ganger. Fremgangsmåten er tidkrevende og tar ca. 3 dager for den første krystallisering og ca. 2 dager for den andre. Således, er krystalliseringsprosessen meget krevende når det gjelder tid og utstyrsstørrelse, idet
- 10 det vil ta mange dager å utføre og er ofte en flaskehals i industriell skala prosesser.

[0006] Det er således et ønske å identifisere alternative lav-kostnads og lett tilgjengelige løsningsmidler som kan anvendes i dimeriseringstrinnet og som oppfyller ovennevnte kriterier.

15

[0007] WO 99/18054 beskriver en metode for krystallisering av iodixanol hvor en løsningsmiddelblanding omfattende metanol og propan-2-ol blir anvendt i eksemplet. Et stort antall andre generelle løsningsmidler er foreslått, imidlertid vil mange av disse

ikke være oppnåelige i en industriell skala og det er ingen forslag angående hvorledes man utfører krystallisering med hensyn til forhold eller prosessparametere.

5 **[0008]** WO 98/23296 og US 5349085 beskriver syntesen av iodixanol og nevner mulige løsningsmidler på samme generelle måte som i WO 99/18054, henholdsvis omfattende alkoholer og glykol.

[0009] WO 2006/016815 beskriver rensingen av iodixanol ved krystallisering ved anvendelse av 1-metoksy-2-propanol som løsningsmiddel.

10

[0010] Det har nå overraskende blitt funnet at en løsningsmiddelblanding omfattende 1-metoksy-2-propanol og vann eller metanol kan anvendes i dimeriseringstrinnet av forbindelse A i en industriell skala og vil oppfylle kravene oppført ovenfor.

15

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

20

[0011] Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en stor skala dimeriseringsprosess av 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijod-isoftalamid til iodixanol.

[0012] Således, tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for dimerisering av 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijod-isoftalamid i et temperaturområde på 10 til 20°C ved anvendelse av en løsningsmiddelblanding omfattende 70 til 90 vol% 1-metoksy-2-propanol og 10 til 30 vol% vann eller metanol i en konsentrasjon på 0,8 til 2,0 ml løsningsmiddel pr. g 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijod-isoftalamid i nærvær av 0,30 til 0,40 mol ekvivalenter av epiklorhydrin.

25

[0013] Denne prosessen anvender en lav-kostnads løsningsmiddelblanding som er miljømessig bra og som tilveiebringer høye nok utbytter og renhet i sluttproduktet til å danne fremstillingsprosessen av iodixanol økonomisk gunstig i en industriell skala.

30

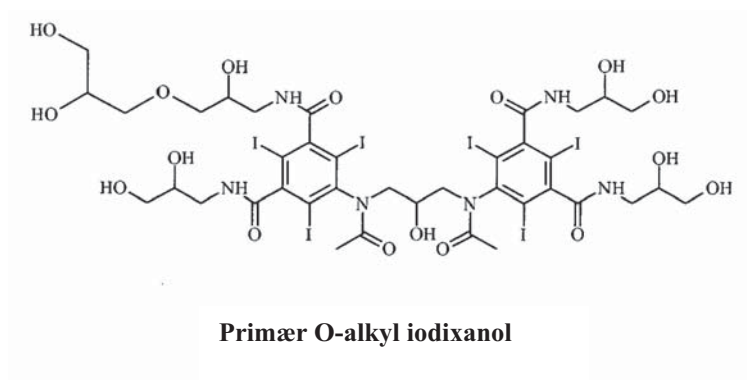
DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

35 **[0014]** Rå iodixanol blir oppnådd fra prosessene kjent fra teknikkens stand, f.eks. fra dimeriseringsprosessen illustrert i Skjema I ovenfor. Selve dimeriseringstrinnet kan utføres som beskrevet i EP 108638 og WO 98/23296, for eksempel ved anvendelse av

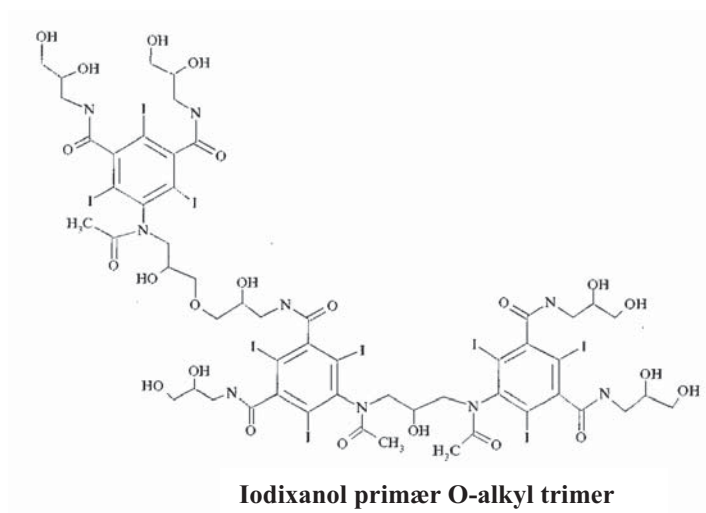
epiklorhydrin som dimereniseringsmiddel. Reaksjonen blir vanligvis utført i ikke-vandig løsningsmiddel 2-metoksyetanol og resulterer generelt i omdannelsen av 40 til 60% av forbindelse A til iodixanol.

5 **[0015]** Som forklart ovenfor resulterer dimerenisering generelt til omdannelsen av 40 til 60% av forbindelse A. Imidlertid, inneholder produktet store mengder av urenheter og må gjennomgå dyre opparbeidelsesprosedyrer, som, for eksempel multiple krystalliseringer.

10 **[0016]** De viktigste urenheter i reaksjonen med hensyn til opparbeidelseskonsekvenser er de såkalte "backpeaks". Denne betegnelsen angir retensjonstider i reversert fase HPLC, hvor "backpeaks" har noe lengre retensjonstider enn selve iodixanol. Mesteparten av "backpeaks" er enten trimerer eller O-alkylerte dimerer. To eksempler er gitt nedenfor:

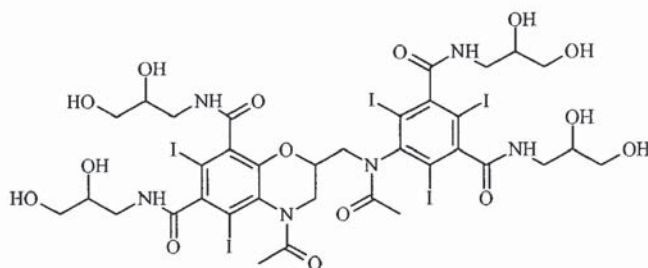


15

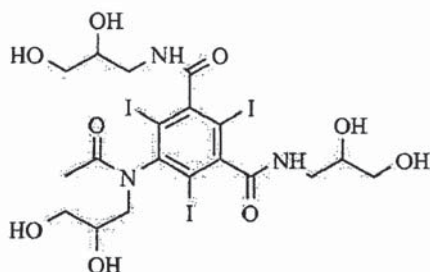


20 **[0017]** Andre biprodukter av betydning er f.eks. ioheksol og N-acetyl cyclisert iodixanol, hvis strukturer er vist nedenfor. Ioheksol er ganske lett å fjerne i den

påfølgende krystalliseringen av iodixanol, selv når til stede i mange vektprosent.



N-acetyl cyclisert iodixanol



Iohexol

5

[0018] En typisk selektivitet som er nødvendig for å være i stand til å kjøre en økonomisk mulig opparbeidelse og oppnå den nødvendige produktkvalitet er at mengden av "backpeaks" ikke må overstige 2% ved 55-60% omdannelse av forbindelse A til iodixanol. Det er enda mer fordelaktig hvis "backpeaks" ikke overstiger 1,4% at denne omdannelsen.

10

[0019] Det har nå overraskende blitt funnet at under spesifikke beingelse kan dimeriseringstrinnet utføres med en løsningsmiddelblanding omfattende 1-metoksy-2-propanol og vann eller metanol hvilket resulterer i et produkt som møter kravet for å gjøre den totale fremstillingsprosessen av iodixanol mulig.

15

[0020] Således tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for dimerisering av 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijod-isoftalamid i et temperaturområde på 10 til 20°C ved anvendelse av en løsningsmiddelblanding omfattende 70 til 90 vol% 1-metoksy-2-propanol og 10 til 30 vol% vann eller metanol i en konsentrasjon på 0,8 til 2,0 ml løsningsmiddel pr. g 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijod-isoftalamid i nærvær av 0,30 til 0,40 mol ekvivalenter av epiklorhydrin.

20

[0021] Fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse blir utført med en konsentrasjon på 0,8 til 2,0 ml løsningsmiddel pr. g Forbindelse A, fortrinnsvis ca. 0,8 til ca. 1,0 og enda mer foretrukket ca. 0,85 til ca. 1,0.

5

[0022] Temperaturen under dimeriseringen bør være i området 10 til 20°C, idet 10°C er mest foretrukket. Temperaturen kan være konstant gjennom hele dimeriseringen eller variere innen det spesifiserte området, fortrinnsvis er temperaturen redusert gjennom hele dimeriseringen.

10

[0023] Dimeriseringsmidlet anvendt i foreliggende oppfinnelse er epiklorhydrin som blir tilsatt i 0,3 til 0,4 mol ekvivalenter, med ca. 0,3 som mest foretrukket.

15

[0024] PH verdien i reaksjonsløsningen er 11,0 til 12,5, mer foretrukket ca. 11,5 til ca. 12 og mest foretrukket ca. 11,7 til ca. 11,9. PH verdien kan fortrinnsvis bli variert gjennom hele dimeriseringen ved å ha en høyere verdi ved starten av dimeriseringen enn på slutten.

20

[0025] Basen anvendt for å øke pH verdien av reaksjonsløsningen kan være hvilken som helst egnet base. Fortrinnsvis er basen natriumhydroksid (NaOH) eller kaliumhydroksid (KOH), idet natriumhydroksid er mest foretrukket.

25

[0026] For ytterligere justering av pH verdien av reaksjonsløsningen kan hvilken som helst egnet syre anvendes, fortrinnsvis konsentrert saltsyre (HCl).

30

[0027] Dimeriseringstrinnet vil bli latt forløpe i mange timer, med en foretrukket reaksjonstid på 12 til 48 timer og spesielt foretrukket fra 24 til 48 timer. Reaksjonen kan bli avsluttet ved quenching med hvilken som helst syre, fortrinnsvis saltsyre. Reaksjonen kan overvåkes, f.eks. ved HPLC, for å bestemme det passende tidspunktet hvor quenchingen skal finne sted.

35

[0028] Oppfinnelsen er illustrert ytterligere i de følgende eksempler som ikke skal bli konstruert å være begrensende for oppfinnelsen i omfang til de spesifikke prosedyrer eller produkter beskrevet i dem.

EKSEMPLER

Eksempel 1

5 **5-acetylamino-N,N'-bis (2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijodisoftalamid
(Forbindelse A)**

10 **[0029]** (205,8 g, 0,268 mol) ble oppløst i en løsning av 1-metoksy-2-propanol (140 ml, 0,70 ml/g Forbindelse A), vann (60 ml, 0,30 ml/g Forbindelse A) og natriumhydroksid (13,92 g, 0,348 mol, 1,30 ekv) ved 45°C. Blandingen ble avkjølt til 10°C og kons. saltsyre (18 g, 0,173 mol, 0,65 ekv) ble tilsatt fulgt av epiklorhydrin (7,43 g, 0,080 mol, 0,30 ekv) tilsatt i én porsjon. Etter 40 timer en HPLC analyse viste det følgende preparatet: 52,8 % iodixanol, 1,10 % backpeaks og 2,9 % ioheksol.

15 **Eksempel 2**

20 **5-acetylamino-N,N'-bis (2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijodisoftalamid
(Forbindelse A)**

20 **[0030]** (205,8 g, 0,268 mol) ble oppløst i en løsning av 1-metoksy-2-propanol (180 ml, 0,90 ml/g Forbindelse A), vann (20 ml, 0,10 ml/g Forbindelse A) og natriumhydroksid (13,92 g, 0,348 mol, 1,30 ekv) ved 45°C. Blandingen ble avkjølt til 15°C og kons. saltsyre (18,46 g, 0,178 mol, 0,65 ekv) ble tilsatt fulgt av epiklorhydrin (7,93 g, 0,085 mol, 0,32 ekv) tilsatt i én porsjon. Etter 24 timer en HPLC analyse viste det følgende preparatet: 50,7 % iodixanol, 1,33 % backpeaks og 3,1 % ioheksol

25 **Eksempel 3**

30 **5-acetylamino-N,N'-bis (2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijodisoftalamid
(Forbindelse A)**

35 **[0031]** (205,8 g, 0,268 mol) ble oppløst i en løsning av 1-metoksy-2-propanol (140 ml, 0,70 ml/g Forbindelse A), metanol (60 ml, 0,30 ml/g Forbindelse A) og natriumhydroksid (13,92 g, 0,348 mol, 1,30 ekv) ved 45°C. Blandingen ble avkjølt til 10°C og kons. saltsyre (18,48 g, 0,178 mol, 0,67 ekv) ble tilsatt fulgt av epiklorhydrin

(7,43 g, 0,080 mol, 0,30 ekv) tilsatt i én porsjon. Etter 48 timer en HPLC analyse viste det følgende preparatet: 50,0 % iodixanol, 1,08 % backpeaks og 3,17 % ioheksol.

Eksempel 4

5 **5-acetylamino-N,N'-bis (2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijodisoftalamid**
(Forbindelse A)

10 **[0032]** (200 kg, 0,268 kmol) ble oppløst i en løsning av 1-metoksy-2-propanol (112 L, 0,56 L/g Forbindelse A), vann (48 L, 0,24 ml/g Forbindelse A) og natriumhydroksid (13,92 kg, 0,348 kmol, 1,30 ekv) ved 55°C. Blandingen ble avkjølt til 15°C og kons. saltsyre (18 kg, 0,173 kmol, 0,65 ekv) ble tilsatt fulgt av epiklorhydrin (8,425 kg, 0,091 kmol, 0,34 ekv) tilsatt i én porsjon. 10,9M saltsyre (0,05 L, 0,54 mol, 0,002 ekv) ble tilsatt etter 18,5 timer. Etter 34,5 timer viste en HPLC analyse det følgende
15 preparatet: 59,4 % iodixanol, 2,03 % backpeaks, 0,14 % N-acetyl cyklisert iodixanol og 3,81 % ioheksol.

Patentkrav

5 **1.** Fremgangsmåte for dimerisering av 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-
2,4,6-trijod-isoftalamid (Forbindelse A) hvor temperaturen under dimeriseringen er i
området 10 til 20°C ved anvendelse av en løsningsmiddelblanding omfattende 70 til
90 vol% 1-metoksy-2-propanol og 10 til 30 vol% vann eller metanol i en
konsentrasjon på 0,8 til 2,0 ml løsningsmiddel pr. g Forbindelse A i nærvær av 0,30 til
0,40 mol ekvivalenter av epiklorohydrin i forhold til Forbindelse A, hvor
10 reaksjonsløsningen har en pH på 11,0 til 12,5 og hvorved pH blir variert gjennom hele
dimeriseringen som har en høyere verdi ved starten av dimeriseringen enn ved slutten
derav.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor nevnte temperatur er 10°C.