



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2279998 B1**

NORGE

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

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.09.22
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.06.25
(86)	Europeisk søknadsnr	09178842.2
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.12.11
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.02.02
(30)	Prioritet	2009.07.21, US, 227096 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	Johnsen, Hanne Jorunn, GE Healthcare AS, Lindesnes Fabrikker, N-4521, Spangereid, Norge Holmaas, Lars Terje, GE Healthcare AS, Lindesnes Fabrikker, N-4521, Spangereid, Norge Kjernli, Trond, Stoltenbergs vei 2A, N-2322, Ridabu, Norge 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 jodiksanol i propylenglykol
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A1- 0 108 638 WO-A1-98/23296 WO-A1-2007/064220 GB-A- 2 331 098

TEKNISK OMRÅDE.

Foreliggende oppfinnelse vedrører syntese av jodiksanol(1,3-bis-(acetamid)-N,N'-bis[3,5-bis(2,3-dihydroksypropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijodfenyl]-2-hydroksypropan), mer spesifikt dimerisering av 5-acetamid-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijod-isoftalamid med propylenglykol som løsningsmiddel.

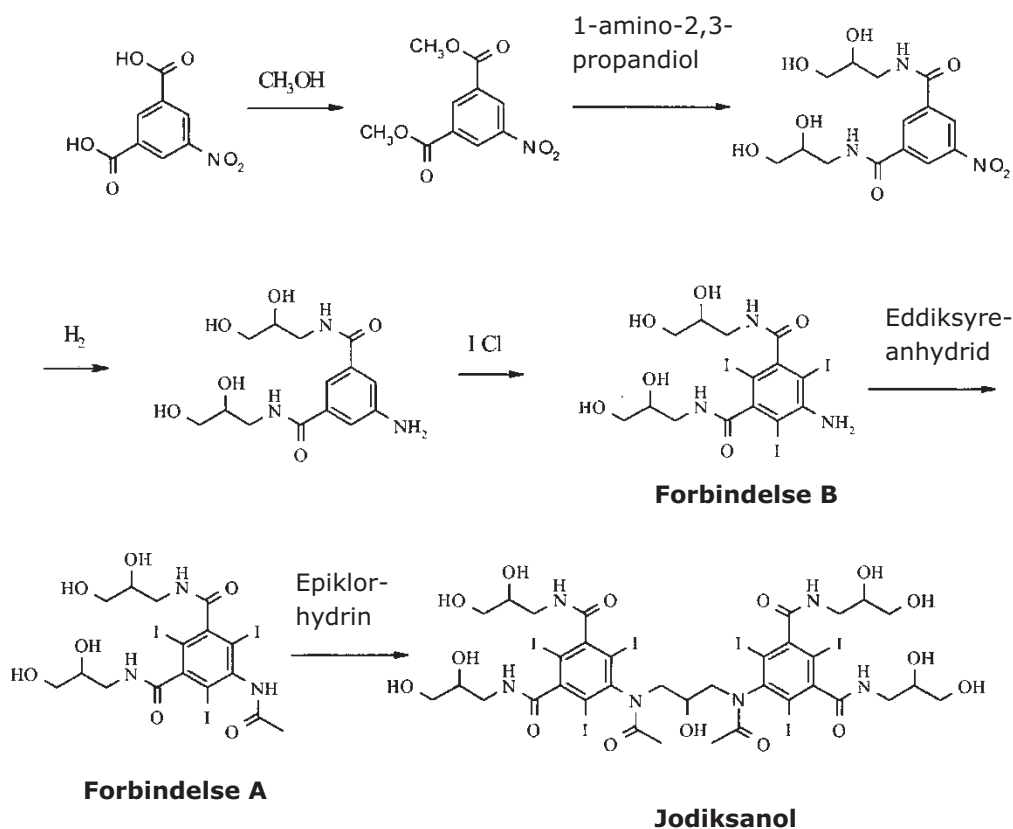
BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN.

Jodiksanol er trivialnavnet for det kjemiske medikamentvirkestoffet i et ikke-ionisk røntgenkontrastmiddel markedsført under handelsnavnet Visipaque™. Visipaque™ er et av de mest benyttede midlene i diagnostiske røntgenprosedyrer og blir fremstilt i store kvanta.

Fremstillingen av slike ikke-ioniske røntgenkontrastmidler innebærer produksjon av det kjemiske medikamentvirkestoffet (referert til som primær produksjon), fulgt av formulering til medikamentproduktet (referert til som sekundær produksjon). Primær produksjon av jodiksanol innebærer en flertrinns kjemisk syntese og en grundig renseprosess. For et kommersielt medikamentprodukt er det viktig at den primære produksjonen er effektiv og økonomisk og å tilveiebringe et medikamentvirkestoff som oppfyller spesifikasjonene, for eksempel som uttrykt i US Pharmacopea.

Det er kjent mange metoder for fremstilling av jodiksanol. Disse er alle flertrinns kjemiske synteseprosesser, og kostnaden for det endelige, formulerte produktet avhenger således hovedsakelig av disse prosessene. Det er derfor viktig å optimalisere prosessene, både av økonomiske og miljømessige årsaker.

I en foretrukket metode for fremstilling av jodiksanol beskrevet i EP 108638, blir det endelige mellomproduktet 5-acetamid-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijod-isoftalamid (heretter «forbindelse A») omsatt med et dimeriseringsmiddel, så som epiklorhydrin, hvilket gir medikamentvirkestoffet, se skjema I.



Skjema I

Reaksjonen blir vanligvis utført i det ikke-vandige løsningsmidlet 2-
 5 metoksyetanol, og resulterer generelt i omdannelse av 40 til 60% av
 forbindelse A til jodiksanol. Produktet inneholder store mengder av urenheter
 og blir normalt rensset ved krystallisering. For store mengder av urenheter gjør
 rensingen vanskelig, og for å oppnå den ønskede renheten blir den rå
 jodiksanolen produsert ved den syntetiske kjemiske prosessen krystallisert to
 10 ganger. Prosessen er tidkrevende og tar omtrent 3 dager for den første
 krystalliseringen og omtrent 2 dager for den andre. Følgelig er krystalliserings-
 prosessen meget krevende med hensyn til tid og størrelsen av utstyret; det vil
 ta flere dager å utføre den og den er ofte en flaskehals i prosesser i industriell
 målestokk.

15 Det er følgelig et ønske å identifisere alternative, lett tilgjengelige
 løsningsmidler med lav kostnad som kan anvendes i dimeriseringstrinnet og
 som oppfyller de ovennevnte kriterier.

WO 99/18054 beskriver en metode for krystallisering av jodiksanol hvor en løsningsmiddelblanding som omfatter metanol og propan-2-ol er anvendt i eksemplet. En enorm mengde av andre generelle løsningsmidler er foreslått; imidlertid vil mange av disse ikke være mulige i en industriell målestokk og det er ingen forslag angående hvordan krystalliseringen kan utføres med hensyn til forhold eller prosessparametre.

WO 98/23296 og US 5349085 beskriver syntese av jodiksanol og nevner mulige løsningsmidler på den samme generelle måte som i WO 99/18054, innbefattende henholdsvis alkoholer og glykol.

Det er nå overraskende blitt funnet at propylenglykol kan anvendes som løsningsmiddel i dimeriseringstrinnet av forbindelse A i industriell målestokk, og vil oppfylle kravene listet opp ovenfor.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en dimeriseringsprosess av 5-acetamid-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijod-isoftalamid til jodiksanol i stor målestokk.

Således tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for dimerisering av 5-acetamid-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijod-isoftalamid i et temperaturområde på fra 10 til 20°C ved anvendelse av propylenglykol som løsningsmiddel i en konsentrasjon på fra 0,8 til 1,3 ml løsningsmiddel pr. g 5-acetamid-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijod-isoftalamid i nærvær av 0,3 til 0,4 mol-ekvivalenter av epiklorhydrin, og hvor reaksjonsløsningen har en pH-verdi på fra 11,5 til 12,0.

Denne prosess anvender et løsningsmiddel med lav kostnad som er miljøvennlig og tilveiebringer høye nok utbytter og renhet i det endelige produktet til å gjøre fremstillingsprosessen av jodiksanol økonomisk mulig i en industriell målestokk.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN.

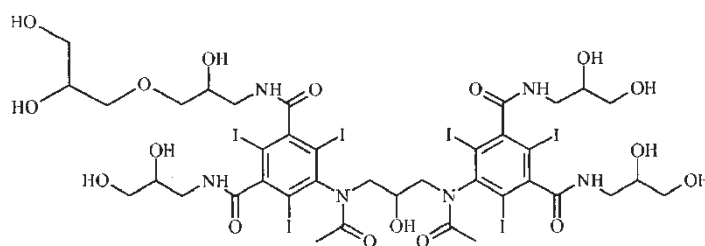
Rå jodiksanol blir oppnådd ved fremgangsmåtene kjent fra teknikkens stand, for eksempel ved dimeriseringsprosessen illustrert i skjema I ovenfor. Selve dimeriseringstrinnet kan utføres som beskrevet i EP 108638 og WO 98/23296, for eksempel ved anvendelse av epiklorhydrin som dimeriserings-

middel. Reaksjonen blir vanligvis utført i det ikke-vandige løsningsmidlet 2-metoksyetanol, og resulterer generelt i omdannelse av 40 til 60% av forbindelse A til jodiksanol.

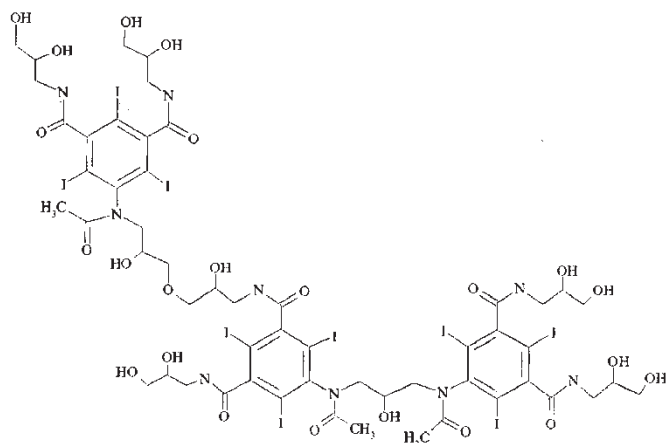
Hittil har propylenglykol vært foreslått som et mulig alternativt
 5 løsningsmiddel i dimeriseringstrinnet for fremstilling av jodiksanol; imidlertid har ingen dokumentasjon avslørt at anvendelse av propylenglykol kan være mulig i en industriell målestokk. Følgelig har andre løsningsmidler, spesielt 2-metoksyetanol, blitt anvendt i produksjon av jodiksanol i stor målestokk.

Som forklart ovenfor, resulterer dimeriseringen generelt i omdannelse
 10 av 40 til 60% av forbindelse A. Imidlertid inneholder produktet store mengder av urenheter og må gjennomgå kostbare opparbeidelsesprosedyrer, så som for eksempel adskillige krystalliseringer.

De viktigste urenhetene i reaksjonen med hensyn til opparbeidelses-
 konsekvenser, er de såkalte baktoppene. Denne betegnelsen refererer til
 15 retensjonstider i omvendt fase-HPLC, hvor baktoppene har noe lengre retensjonstider enn jodiksanol i seg selv. De fleste av baktoppene er enten trimerer eller O-alkylerte dimerer. To eksempler er gitt nedenfor:

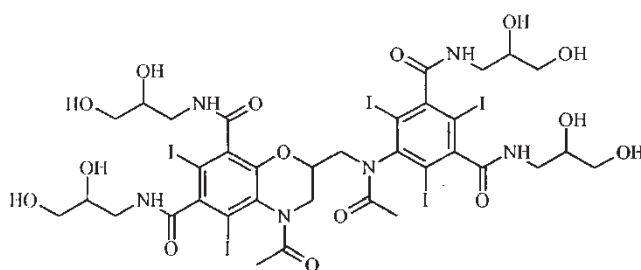


Primær O-alkyljodiksanol



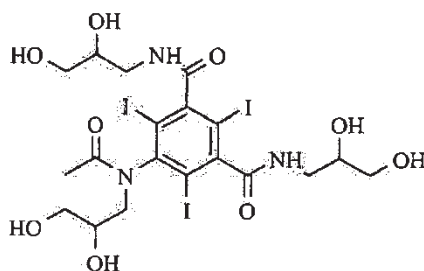
Primær-jodiksanol-O-alkyltrimer

Andre biprodukter av betydning er for eksempel ioheksol og N-acetyl-
 5 cyklisert jodiksanol, hvis strukturformler er vist nedenfor. Ioheksol er ganske enkel å fjerne i den påfølgende krystalliseringen av jodiksanol, selv når den er til stede i flere vektprosent.



N-acetyl-cyklisert jodiksanol

10



Ioheksol

En typisk selektivitet som er nødvendig for å være i stand til å kjøre en økonomisk mulig opparbeidelse og oppnå den nødvendige produktkvaliteten, er at mengden av baktopper ikke bør overstige 2% ved 55-60% omdannelse av forbindelse A til jodiksanol. Det er enda mer fordelaktig om baktoppene ikke overstiger 1,4% i denne omdannelsen.

Det er nå overraskende blitt funnet at under spesifikke betingelser kan dimeriseringstrinnet utføres med propylenglykol som løsningsmiddel, noe som resulterer i et produkt som imøtekommer kravene for å gjøre den totale prosessen med fremstilling av jodiksanol mulig.

Således tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for dimerisering av 5-acetamid-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijod-isoftalamid i et temperaturområde på fra 10 til 20°C ved anvendelse av propylenglykol som løsningsmiddel i en konsentrasjon på fra 0,8 til 1,3 ml løsningsmiddel pr. g 5-acetamid-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijod-isoftalamid i nærvær av 0,3 til 0,4 mol-ekvivalenter av epiklorhydrin, og hvor reaksjonsløsningen har en pH-verdi på fra 11,5 til 12,0.

Fremgangsmåten i henhold til foreliggende oppfinnelse blir utført med en konsentrasjon på fra 0,8 til 1,3 ml løsningsmiddel pr. g av forbindelse A, men enda mer foretrukket med en konsentrasjon på fra 0,8 til 1,0.

Temperaturen under dimeriseringen bør være i området på fra 10 til 20°C, men er, enda mer foretrukket, på fra 10 til 15°C. Temperaturen kan være konstant utover i dimeriseringen, eller variert innen det spesifiserte område; fortrinnsvis blir temperaturen senket utover i dimeriseringen.

Dimeriseringsmidlet anvendt i foreliggende oppfinnelse er epiklorhydrin, som blir tilsatt i 0,3 til 0,4 mol-ekvivalenter, fortrinnsvis 0,31 til 0,35.

PH-verdien i reaksjonsløsningen er 11,5 til 12,0, men enda mer foretrukket 11,7 til 11,9. PH-verdien blir variert utover i dimeriseringen, og har en høyere verdi på starten av dimeriseringen enn på slutten.

Basen anvendt for å heve pH-verdien i 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 i reaksjonsløsningen kan en hvilken som helst egnet syre anvendes, fortrinnsvis konsentrert saltsyre (HCl).

Dimeriseringstrinnet vil bli tillatt å foregå i flere timer, med en foretrukket reaksjonstid på fra 12 til 48 timer, og særlig foretrukket fra 24 til 48 timer. Reaksjonen kan stanses ved behandling med en hvilken som helst syre, fortrinnsvis saltsyre. Reaksjonen kan overvåkes, for eksempel ved HPLC, for å bestemme det riktige trinn der behandling bør finne sted.

Oppfinnelsen er ytterligere illustrert ved de følgende eksempler, som ikke må oppfattes slik at de begrenser oppfinnelsens omfang til de spesifikke prosedyrene eller produktene beskrevet i dem.

10

EKSEMPLER.

Eksempel 1.

5-acetylamino-N,N'-bis (2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijodisoftalamid (forbindelse A) (201,5 g, 0,268 mol) ble oppløst i en løsning av propylenglykol (200 ml, 1,00 ml/g av forbindelse A) og natriumhydroksid (16,06 g, 0,402 mol, 1,50 ekv.) ved 45°C. Blandingen ble avkjølt til 10°C og konsentrert saltsyre (24 g, 0,230 mol, 0,86 ekv.) ble tilsatt, fulgt av epiklorhydrin (7,68 g, 0,083 mol, 0,31 ekv.) som ble tilsatt i én porsjon. Etter 48 timer viste en HPLC-analyse følgende sammensetning: 51,2 % jodiksanol, 41,5 % av forbindelse A, 1,06 % baktopper, 0,05 % N-acetyl-cyklisert jodiksanol og 5,33 % ioheksol.

20

Eksempel 2.

5-acetylamino-N,N'-bis (2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijodisoftalamid (forbindelse A) (201,5 g, 0,268 mol) ble oppløst i en løsning av propylenglykol (200 ml, 1,00 ml/g av forbindelse A) og natriumhydroksid (16,06 g, 0,402 mol, 1,50 ekv.) ved 45°C. Blandingen ble avkjølt til 10°C og konsentrert saltsyre (25 g, 0,240 mol, 0,89 ekv.) ble tilsatt, fulgt av epiklorhydrin (8.68 g, 0,094 mol, 0,35 ekv.) som ble tilsatt i én porsjon. Etter 48 timer viste en HPLC-analyse følgende sammensetning: 52,7 % jodiksanol, 37,1 % av forbindelse A, 0,94 % baktopper, 0,05 % N-acetyl-cyklisert jodiksanol og 7,96 % ioheksol.

25

30

Eksempel 3.

5 5-acetylamino-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijodisoftalamid
(forbindelse A) (202,1 g, 0,270 mol) ble oppløst i en løsning av propylenglykol
(200 ml, 1,00 ml/g av forbindelse A) og natriumhydroksid (16,06 g, 0,402
mol, 1,50 ekv.) ved 45°C. Blandingen ble avkjølt til 22°C og konsentrert
saltsyre (24 g, 0,230 mol, 0,86 ekv.) ble tilsatt, fulgt av epiklorhydrin (8,68 g,
0,094 mol, 0,35 ekv.) som ble tilsatt i én porsjon. Temperaturen ble gradvis
reduisert til 10°C i løpet av 10 timer. Etter 24 timer viste en HPLC-analyse
følgende sammensetning: 52,7 % jodiksanol, 38,6 % av forbindelse A, 1,02 %
10 baktopper, 0,03 % N-acetyl-cyklisert jodiksanol og 6,77 % ioheksol.

Eksempel 4.

15 5-acetylamino-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijodisoftalamid
(forbindelse A) (202,1 g, 0,270 mol) ble oppløst i en løsning av propylenglykol
(200 ml, 1,00 ml/g av forbindelse A) og natriumhydroksid (17,13 g, 0,428
mol, 1,60 ekv.) ved 45°C. Blandingen ble avkjølt til 22°C og konsentrert
saltsyre (25 g, 0,240 mol, 0,89 ekv.) ble tilsatt, fulgt av epiklorhydrin (8,18 g,
0,088 mol, 0,33 ekv.) som ble tilsatt i én porsjon. Temperaturen ble gradvis
reduisert til 10°C i løpet av 10 timer. Etter 24 timer viste en HPLC-analyse
20 følgende sammensetning: 53,4 % jodiksanol, 39,4 % av forbindelse A, 1,20 %
baktopper, 0,04 % N-acetyl-cyklisert jodiksanol og 5,16 % ioheksol.

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for dimerisering av 5-acetamid-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijod-isoftalamid (forbindelse A) i et temperatur-område på fra 10 til 20°C ved anvendelse av propylenglykol som løsningsmiddel i en konsentrasjon på fra 0,8 til 1,3 ml løsningsmiddel pr. g av forbindelse A i nærvær av 0,3 til 0,4 mol-ekvivalenter epiklorhydrin i forhold til forbindelse A, og hvor reaksjonsløsningen har en pH-verdi på fra 11,5 til 12,0, hvorved pH-verdien blir variert utover i dimeriseringen og har en høyere verdi på starten av dimeriseringen enn på slutten derav.
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor nevnte temperaturområde er en temperatur på fra 10°C til 15°C.