



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2289870 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07C 231/24 (2006.01)
C07C 237/32 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.03.11
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2012.11.07
(86)	Europeisk søknadsnr	09176517.2
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.11.19
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.03.02
(30)	Prioritet	2009.07.21, US, 227086 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	Haaland, Torfinn, GE Healthcare AS Lindesnes Fabrikker, 4521 Spangereid Norge Homestad, Ole, Magne, GE Healthcare AS Lindesnes Fabrikker, 4521 Spangereid Norge
(74)	Fullmektig	Marianne Weiby Wulff, c/o GE Healthcare AS, Postboks 4220 Nydalen, 0401 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Fjerning av endotoksin i kontrastmidler
(56)	Anførte publikasjoner	US-A1- 2002 095 053 US-A1- 2004 082 811 US-B1- 6 274 762 WO-A-00/29372

Beskrivelse**TEKNISK FELT**

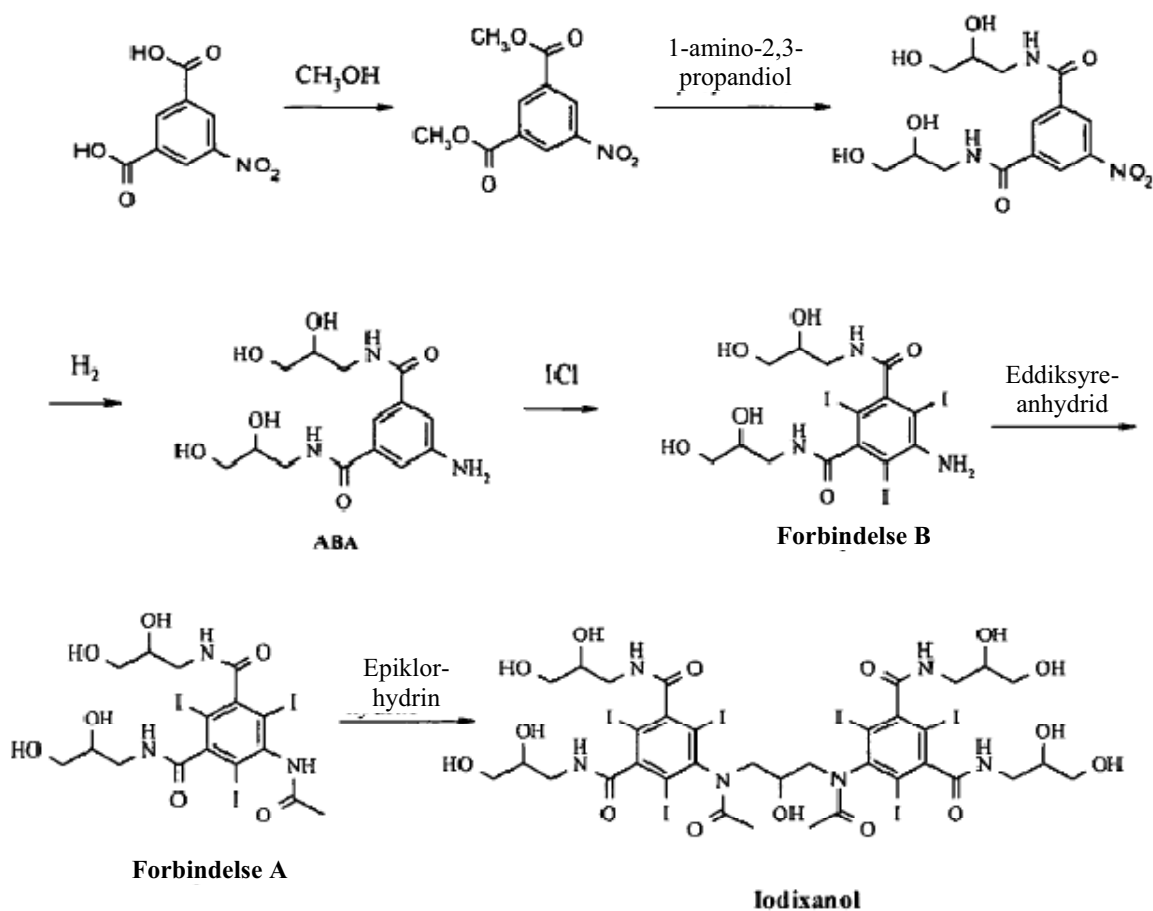
[0001] Denne oppfinnelsen dreier seg generelt om fremstilling av ikke-ioniske røntgenkontrastmidler. Den dreier seg også om en fremgangsmåte for å forbedre renheten til 5-amino-*N,N'*-bis(2,3-dihydroksypropyl)-isofotalamid, et mellomprodukt ved fremstilling av ikke-ioniske røntgenkontrastmidler. Nærmere bestemt dreier den seg om en fremgangsmåte for signifikant eliminering av ABA-monometylester og ABA-dimer fra ABA før det joderes.

BAKGRUNNEN FOR OPPFINNELSEN

[0002] Ikke-ioniske røntgenkontrastmidler utgjør en svært viktig klasse av farmasøytiske forbindelser som produseres i store mengder. 5-[*N*-(2,3-dihydroksypropyl)-acetamido]-*N,N'*-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijod-isofotalamid («iohexol»), *N,N'*-bis(2,3-dihydroksypropyl)-5-[(2-hydroksyacetyl)-(2-hydroksyetyl)amino]-2,4,6-trijodbenzen-1,3-dikarboksamid («ioversol») og 1,3-bis(acetamido)-*N,N'*-bis[3,5-bis(2,3-dihydroksypropyl-aminokarbonyl)-2,4,6-trijodfenyl]-2-hydroksypropan («iodixanol») er viktige eksempler på slike forbindelser. De inneholder en eller to trijoderte benzenringer.

[0003] Industriell produksjon av iohexol, ioversol og iodixanol innebærer en kjemisk prosess med flere trinn. Det ferdige legemidlet må tilfredsstillende de strenge renhetsstandardene til de kontrollerende myndighetene. Renhet er svært viktig, men det er også viktig å redusere produksjonskostnadene ved å optimalisere hvert syntesetrinn. Også en liten forbedring i reaksjonsutformingen kan gi vesentlige besparelser i en storskalaproduksjon.

[0004] Den foreliggende forbedringen dreier seg om 5-amino-*N,N'*-bis(2,3-dihydroksypropyl)-isofotalamid (også kalt aminoisofotalysyrebisamid, AIPA-bisamid eller ABA). ABA er et vanlig mellomprodukt ved industriell fremstilling av iodixanol og iohexol. For eksempel er ett av de typiske syntesetrukkene ved fremstilling av iodixanol å jodere ABA med jodklorid for å omdanne ABA til 5-amino-*N,N'*-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijodisofotalamid (forbindelse B). Se skjema 1; se også U.S. Patent No. 6,441,235 og 6,274,762. Den foreliggende oppfinnelsen dreier seg om å fjerne vesentlige mengder av forurensninger fra ABA før joderingsreaksjonen.



Skjema 1

[0005] US 2002/095053 beskriver fremstilling av 5-aminoisofalamider. US-B1-6 274 762 beskriver fremstilling av trijodbenzenforbindelser. US 2004/082811 beskriver fremstilling av *N,N*-substituerte 5-amino-1,3-benzendikarboksamider, f.eks. iopamidol og iohexol.

[0006] US 6,441,235 beskriver en prosess for å omdanne 5-NIPA-bisamid (5-nitro-*N,N'*-bis(R)-isofalamid) til ABA (5-amino-*N,N'*-bis(2,3-dihydroksypropyl)-isofalamid). Nærmere bestemt kan ABA «isoleret i fri baseform ved å filtrere fra katalysatoren og fjerne løsningsmidlet ved inndamping eller destillasjon; eller i form av et syreaddisjonssalt ved å tilsette en sterk uorganisk eller organisk syre til produktløsningen, slik at det respektive syreaddisjonssaltet skiller seg ut fra løsningen i krystallinsk form.»

[0007] RE38,856E beskriver en opparbeidingsprosess for forbindelse B (5-amino-*N,N'*-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijodisofalamid). Nærmere bestemt beskriver RE38,856E at reaksjonsmediet (f.eks., fra ABA til forbindelse B) «nøytraliseres normalt med en base som natriumhydroksid før de trijoderte forbindelsene isoleres». (kol. 2, 11. 7-9.)

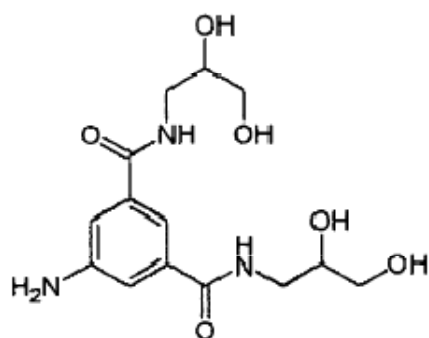
[0008] Ingen av dokumentene beskriver eliminering av forurensninger fra ABA før joderingen.

SAMMENDRAG AV OPPFINNELSEN

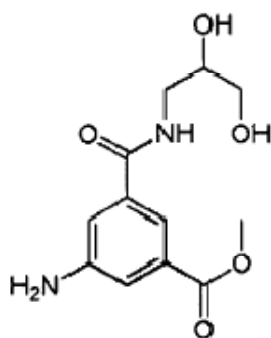
[0009] Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer en fremgangsmåte for å eliminere to vanlige forurensninger i ABA, ABA-monometyler og ABA-dimer, før joderingen av ABA i en syntese av iohexol, ioversol og iodixanol i industriell skala. Nærmere bestemt dreier fremgangsmåten seg om å hydrolysere ABA ved pH mellom 12 og 13 i vannmedium for å omdanne ABA-monometyler til ABA-monosyre. Etter den foreliggende prosessen er ABA stort sett fri for ABA-monometyler og ABA-dimer, noe som forenkler den påfølgende renseprosessen vesentlig.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

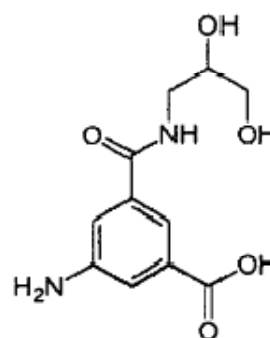
[0010] ABA kan foreligge i fri form eller som et hydroklorid når det brukes som utgangsmateriale for jodering ved syntese av iodixanol og iohexol. Tre vanlige forurensninger av ABA er ABA-monometyler, ABA-dimer og ABA-monosyre, som er angitt nedenfor:



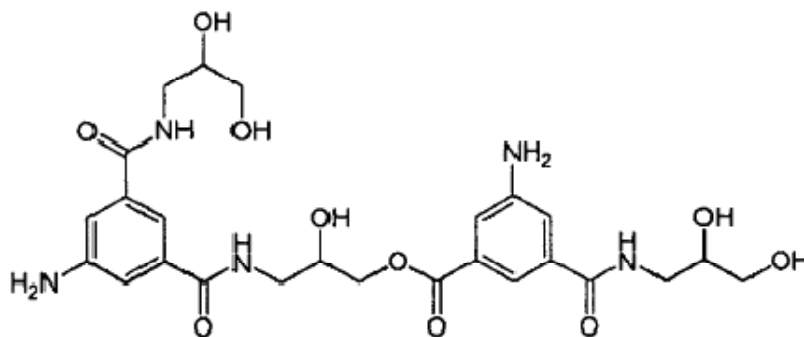
ABA



ABA-monometyler



ABA-monosyre



ABA-dimer

[0011] Disse forurensningene kan joderes sammen med ABA selv. En av dem, ABA-monosyre, er forholdsvis lett å fjerne i senere rensetrinn. Det er imidlertid funnet at trijodert ABA-monometyler og jodert ABA-dimer er ekstremt vanskelige å fjerne i senere rensetrinn. Trijodert ABA-monometyler er for eksempel bemerkelsesverdig stabil ved tilnærmet alle pH-verdier, og den er vanskelig å fjerne i de senere krystalliseringstrinnene.

[0012] Fordi det gjelder strenge forskriftsmessige spesifikasjoner for forurensningsprofilen til iohexol, ioversol og iodixanol, er det viktig å begrense mengden av beslektede joderte forurensninger til et minimum. Omfattende rensetrinn (bl.a. omkrystallisering) er nødvendig i de senere trinnene av syntesen hvis de opprinnelige konsentrasjonene av ABA-monometyler og ABA-dimer ikke blir redusert. Ekstra rensetrinn vil imidlertid øke produksjonskostnadene eller redusere produksjonsutbyttet på grunn av tap av mellomprodukter eller ferdig legemiddel forårsaket av nye renseprosedyrer i de senere trinnene av syntesen.

[0013] Det er funnet at konsentrasjonen av ABA-monometyler kan reduseres effektivt ved basisk hydrolyse. Hydrolysen utføres i et vandig reaksjonsmedium, som omfatter et medium som inneholder en blanding av vann og et annet løsningsmiddel. Reaksjonsproduktet fra hydrolysen er ABA-monosyre, som er lett å fjerne ved krystallisering av både ABA og de senere trijoderte produktene. I tillegg fjernes ABA-dimer samtidig fra ABA i den samme hydrolyseprosessen. Fordi disse forurensningene fjernes tidlig fra ABA, økes utbyttet fra alle de senere trinnene. For eksempel blir forbindelse B og dermed forbindelse A renere, og dermed blir dimeriseringen fra forbindelse A til iodixanol mer effektiv.

[0014] Foreliggende oppfinnelse dreier seg følgelig om en fremgangsmåte for å eliminere forurensningene ABA-monometyler og ABA-dimer i en vandig løsning av 5-amino-*N,N'*-bis(2,3-dihydroksypropyl)-isofalamid (ABA) eller ABA-hydroklorid ved å hydrolysere de nevnte forurensningene i den nevnte vandige løsningen ved pH mellom 12 og 13 ved å tilsette en vannløsning av natriumhydroksid.

[0015] Hydrolysen i henhold til den foreliggende oppfinnelsen utføres ved en pH på 12 til 13. Det er funnet at dette pH-intervallet gir en passende hydrolysehastighet og at det samtidig hindrer at amidgrenene til ABA også hydrolyserer. Reaksjonen kan fullføres på under 1 time mens under 15–20 minutter foretrekkes og innen 1 minutt foretrekkes enda mer. Reaksjonen gjennomføres gjerne ved romtemperatur, f.eks. 20–25 °C. Konsentrasjonen av ABA-monometyler og ABA-dimer kan være null etter reaksjonen. Innholdet av ABA-monometyler kan typisk reduseres fra 0,4 til 0,7 % til mindre enn 0,04 % i henhold til HPLC og av ABA-dimer fra 0,1 % til under 0,01 %. Innholdet av ABA-monosyre øker typisk fra 0,2–0,3 % til 0,6–0,8 % i reaksjonen i henhold til HPLC-analyse.

EKSEMPLER

EKSEMPEL 1

[0016] En vannløsning av ABA (200 ml, 38,8 vekt-%) ved pH 2,0 ble tilsatt en vannløsning av natriumhydroksid (50 vekt-%, 11 ml) i løpet av 20 minutter ved romtemperatur. Det ble målt en pH på 13,0. Det ble straks utført HPLC-analyse som viste at innholdet av ABA-monometyler var redusert fra 0,34 til 0,09 %. Innholdet av ABA-dimer var ikke forandret. Etter 10 minutter ved pH 13,0 viste HPLC at innholdet av ABA-monometyler var redusert ytterligere til 0,00 % og av ABA-dimer fra 0,04 til 0,02 %. Justering av pH til 3,0 med saltsyre (17,5 vekt-%, 18 ml) i løpet av 15 minutter ga ingen forandringer i forurensningsprofilen.

EKSEMPEL 2

[0017] En vannløsning av ABA (200 ml, 38,8 vekt-%) ved pH 2,0 ble tilsatt en vannløsning av natriumhydroksid (50 vekt-%, 16 ml) i løpet av 20 minutter ved romtemperatur. Det ble målt en pH på 13,0. Det ble straks utført HPLC-analyse som viste at innholdet av ABA-monometyler var redusert fra 0,34 til 0,00 % og ABA-dimer fra 0,04 til 0,00 %. Innholdet av ABA-monosyre hadde økt fra 0,16 til 0,47 %. Etter 10 minutter ved pH 13,0 viste HPLC ingen forandringer i forurensningsprofilen bortsett fra at ABA-monosyreinnholdet økte fra 0,47 til 0,54 %. Justering av pH til 3,3 med saltsyre (17,5 vekt-%, 34 ml) i løpet av 15 minutter ga ingen forandringer i forurensningsprofilen.

EKSEMPEL 3

[0018] En vannløsning av ABA (200 ml, 38,8 vekt-%) ved pH 2,0 ble tilsatt en vannløsning av natriumhydroksid (50 vekt-%, 8 ml) i løpet av 2 minutter ved romtemperatur. Det ble målt en pH på 13,0. Det ble straks utført HPLC-analyse som viste at innholdet av ABA-monometyler var redusert fra 0,34 til 0,00 % og ABA-dimer fra 0,04 til 0,00 %. Innholdet av ABA-monosyre hadde økt fra 0,16 til 0,52 %. Etter 10 minutter ved pH 13,0 viste HPLC ingen forandring i forurensningsprofilen. Justering av pH til 3,0 med saltsyre (17,5 vekt-%, 17 ml) i løpet av 2 minutter ga ingen forandringer i forurensningsprofilen.

EKSEMPEL 4

[0019] En vannløsning av ABA-HCl (pH omtrent 0) tilsettes en vannløsning av natriumhydroksid (50 vekt-%) til pH 12,5–13,0 i løpet av 15–30 minutter ved 20–25 °C. Innholdet av ABA-monometyler reduseres fra omtrent 0,4 % til under 0,01 % og av ABA-dimer fra omtrent 0,1 % til under 0,01 %. Justering av pH til 2,5–3,0 med saltsyre (17,5 vekt-%) i løpet av 15–60 minutter gir ingen forandringer i forurensningsprofilen.

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for å eliminere forurensningene ABA-monometylester og ABA-dimer i en vandig løsning av 5-amino-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-isofthalamid (ABA) eller ABA-hydroklorid ved å hydrolysere de nevnte forurensningene i den nevnte vandige løsningen ved pH mellom 12 og 13 ved å tilsette en vannløsning av natriumhydroksid.