

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 030262

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2018.07.31

(21) Номер заявки
201400124

(22) Дата подачи заявки
2007.10.04

(51) Int. Cl. C07F 7/22 (2006.01)
A61K 31/32 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(54) СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ ОЛОВА В СОЕДИНЕНИЕ ПОРФИРИНА

(31) 60/849,641; 60/904,601

(32) 2006.10.04; 2007.02.28

(33) US

(43) 2015.01.30

(62) 200970344; 2007.10.04

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИНФАКЭАР ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Драммонд Джордж С., Кароселли
Роберт (US), Кук Кейт А., Левин
Дэниел, Роу Дэвид Дж., Баучер
Кристофер П. (CA)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) ЛОМОВА Т.Н. и др. Успехи в
синтезе комплексных соединений порфиринов с
высокозарядными катионами р-, d- и f-металлов.
Координационная химия, 1993, том 19, № 3, с.
171-184, с. 171, правая колонка, табл. 2
WO-A2-2003101999
WO-A2-2004045546

(57) Изобретение относится к способу введения олова в соединение порфина или его соли, включающему добавление соединения порфирина или его соли в реакционный сосуд, добавление оксида олова в реакционный сосуд и контактирование оксида олова с соединением порфирина или его солью в кислотных условиях, посредством чего олово вводится в кольцо порфирина с получением металлированного соединения порфирина.

B1

030262

030262

B1

Перекрестные ссылки на родственные заявки

В данной заявке заявлен приоритет в пользу предварительной заявки на патент США № 60/849641, поданной 4 октября 2006, и предварительной заявки на патент США № 60/904601, поданной 28 февраля 2007. Содержание этих заявок включено сюда в качестве ссылок в полном объеме.

Область техники

Данное изобретение относится к способу введения олова в соединение порфирина или его соли.

Уровень техники

Станнсопорфин, или дихлорид мезопорфирина олова (IV), является ингибитором фермента гемоксигеназы. Станнсопорфин предложен для терапевтического применения при некоторых заболеваниях, таких как гипербилирубинемия младенцев (U.S. 4657902; U.S. 4668670; WO 94/28906) и псориаз (U.S. 4782049). Благодаря их фармацевтическому применению, способы получения станнсопорфина представляют большой интерес.

Гипербилирубинемия у младенцев (также известная как младенческая желтуха или гипербилирубинемия новорожденных) возникает у новорожденных детей, если печень не способна связывать билирубин и выводить со скоростью, соразмерной образованию билирубина. Билирубин возникает при выделении тема как части физиологического превращения гемоглобина из фетального во взрослый при рождении. Фермент гемоксигеназа окисляет гем до биливердина; фермент биливердинредуктаза затем восстанавливает биливердин до билирубина. Билирубин при высоких уровнях в сыворотке является нейротоксическим веществом. У взрослых печень быстро превращает билирубин в связанную выводимую форму. У новорожденных детей однако печень еще развивается, и поглощение и связывание печенью является не таким эффективным, как у взрослых. Кроме того, гемолиз может происходить с более высокой относительной скоростью, чем у взрослых. Все эти факторы могут привести к избыточному билирубину у детей. У некоторых детей высокие уровни билирубина в сыворотке могут иметь вредные физиологические последствия. Билирубин имеет желтый цвет, и младенцы с избыточным билирубином становятся желтого цвета, имеют желтый оттенок кожи и глазных белков.

Младенцы, которые имеют высокие уровни билирубина, подвержены риску развития билирубиновой энцефалопатии, редкого, но потенциально изнуряющего неврологического расстройства, которое может повлечь за собой тяжелую пожизненную инвалидность и осложнения, такие как атетоз, потеря слуха, проблемы со зрением и стоматологические проблемы. (См. Centers for Disease Control and Prevention World-Wide-Web.cdc.gov/ncbddd/dd/kernicterus.htm.) Следовательно, младенцы должны быть тщательно обследованы после рождения, и терапевтическое вмешательство должно быть начато, если уровень билирубина у новорожденного является избыточным. Американская академия педиатрии опубликовала Руководство по клинической практике для оценки новорожденных на гипербилирубинемия и лечения новорожденных, находящихся в группе риска; см. Pediatrics 114:297-316 (2004). Так как затраты на здравоохранение в США возрастают, выглядящих здоровыми новорожденных и их матерей быстро выписывают, иногда уже через 24-48 ч после рождения. Однако полагают, что такая практика может повлечь на случаи билирубиновой энцефалопатии, которая считается ликвидированной в развитых странах; см. Hansel TWR, Acta Paediatr. 89:1155-1157 (2000)). Так как ранняя выписка может замедлить определение желтухи и гипербилирубинемии у младенцев, желательны эффективные способы быстрого лечения гипербилирубинемии. Уникальный медицинский статус новорожденного также требует, чтобы методы лечения были максимально безопасными, так как побочные эффекты, которые переносятся взрослыми, могут быть полностью неприемлемы для новорожденных.

Одобренное в настоящее время и широко применяемое лечение гипербилирубинемии включает фототерапию и обменное переливание крови. Фототерапия включает облучение новорожденного светом в интервале от 430 до 490 нм (синий свет). Свет превращает билирубин в люмирубин и фотобилирубин, которые более легко выводятся младенцем, тем самым снижая уровни билирубина.

Было продемонстрировано, что станнсопорфин (дихлорид мезопорфирина олова (IV)) имеет терапевтическую ценность при лечении гипербилирубинемии; см. Valaes et al., Pediatrics 93:1-11 (1994) и Karras et al., Pediatrics, 95:468-474 (1995). Другие показания, при которых может применяться станнсопорфин, описаны в U.S. 4692440 (для повышения скорости выведения тема), WO 89/02269 (для нейтрализации токсичности противораковой терапии), U.S. 4782049 (для лечения псориаза) и другие публикации.

В патенте США № 6818763, публикации заявки на патент США 2004/0210048 и заявке на патент США № 11/096359 описаны способы синтеза станнсопорфина. Однако все еще желательно разработать способы производства станнсопорфина высокой чистоты, из-за терапевтических преимуществ применения максимально возможно чистого вещества, а так же из-за жестких требований регулирующих агентств.

В настоящей заявке описан новый способ введения олова в порфириновые кольца. Этот новый способ может значительно снизить время, требуемое для синтеза станнсопорфина.

Описание изобретения

Данное изобретение охватывает, в определенных вариантах, количество станнсопорфина в крупном масштабе (массе), и способы получения таких композиций станнсопорфина. Данное изобретение также

охватывает другие описанные здесь методы синтеза и химические композиции.

В одном варианте данное изобретение включает способ введения олова в соединение порфирина или его соль с применением оксида олова. В другом варианте соединением порфирина является мезопорфирин или его соль, протопорфирин или его соль, гематопорфирин или его соль или дейтеропорфирин или его соль. В другом варианте, соединением порфирина является мезопорфирин IX или его соль. В другом варианте соединением порфирина является дигидрохлорид мезопорфирина IX. В другом варианте полученным продуктом является металлизированный порфирин или его соль. В другом варианте полученным продуктом является металлизированный мезопорфирин или его соль, или металлизированный протопорфирин или его соль, или металлизированный гематопорфирин или его соль, или металлизированный дейтеропорфирин или его соль. В других вариантах полученным продуктом является порфирин олова или его соль. В других вариантах, полученным продуктом является мезопорфирин олова или его соль. В других вариантах полученным продуктом является мезопорфирин IX олова или его соль. В других вариантах полученным продуктом является гематопорфирин олова или его соль. В других вариантах полученным продуктом является дейтеропорфирин олова или его соль.

В другом варианте данное изобретение включает способ введения олова в соединение порфирина или его соль с применением оксида олова (II). В другом варианте соединением порфирина является мезопорфирин или его соль, или протопорфирин или его соль, или гематопорфирин или его соль. В другом варианте соединением порфирина является мезопорфирин IX или его соль. В другом варианте соединением порфирина является дигидрохлорид мезопорфирина IX. В другом варианте полученным продуктом является порфирин олова (IV) или его соль. В другом варианте полученным продуктом является мезопорфирин олова (IV) или его соль, или протопорфирин олова (IV) или его соль, или гематопорфирин олова (IV) или его соль. В другом варианте полученным продуктом является мезопорфирин олова (IV) или его соль.

В другом варианте данное изобретение относится к способу введения олова в соединение порфирина или его соль получением соединения порфирина или его соли, получением оксида олова (II), и взаимодействием оксида олова (II) с соединением порфирина или его солью в кислых условиях, где оксид олова (II) вводят в кольцо порфирина с получением соединения порфирина олова (IV). В другом варианте оксид олова (II) растворяют или суспендируют в уксусной кислоте или муравьиной кислоте, предпочтительно уксусной кислоте. В другом варианте соединение порфирина или его соль растворяют или суспендируют в муравьиной кислоте или уксусной кислоте, предпочтительно муравьиной кислоте. В другом варианте эквивалентное соотношение общего количества применяемого оксида олова (II) к общему количеству применяемого соединения порфирина или его соли составляет от двух до шести, предпочтительно около четырех. В другом варианте раствор или суспензию соединения порфирина или его соли по каплям добавляют к раствору оксида олова (II). Добавление по каплям может проходить в течение от около трех до девяти часов, предпочтительно более около шести часов. Раствор или суспензию оксида олова (II) выдерживают при температуре около 25-115°C, предпочтительно около 50-75°C, более предпочтительно около 60-65°C.

В другом варианте данное изобретение относится к способу введения олова в соединение порфирина или его соль (такое как мезопорфирин IX или его соль, такая как дигидрохлорид мезопорфирина IX) с получением соединения мезопорфирина или его соли (такого как мезопорфирин IX или его соль, такая как дигидрохлорид мезопорфирина IX), получением оксида олова (II), и взаимодействием оксида олова (II) с соединением мезопорфирина или его солью (таким как мезопорфирин IX или его соль, такая как дигидрохлорид мезопорфирина IX) в кислых условиях, где оксид олова (II) вводят в кольцо порфирина (такое как кольцо мезопорфирина IX) с получением соединения порфирина олова (IV). В другом варианте оксид олова (II) растворяют или суспендируют в уксусной кислоте или муравьиной кислоте, предпочтительно уксусной кислоте. В другом варианте соединение мезопорфирина или его соль (такое как мезопорфирин IX или его соль, такая как дигидрохлорид мезопорфирина IX) растворяют или суспендируют в муравьиной кислоте или уксусной кислоте, предпочтительно муравьиной кислоте. В другом варианте эквивалентное соотношение общего количества применяемого оксида олова (II) к общему количеству применяемого соединения порфирина или его соли (такого как мезопорфирин IX или его соль, такая как дигидрохлорид мезопорфирина IX) составляет от двух до шести, предпочтительно около четырех. В другом варианте раствор или суспензию соединения порфирина или его соли (такого как мезопорфирин IX или его соль, такая как дигидрохлорид мезопорфирина IX) по каплям добавляют к раствору оксида олова (II). Добавление по каплям может проходить в течение от около трех до девяти часов, предпочтительно более около шести часов. Раствор или суспензию оксида олова (II) выдерживают при температуре около 25-115°C, предпочтительно около 50-75°C, более предпочтительно около 60-65°C. После завершения добавления по каплям реакционную смесь выдерживают при температуре от около 60 до 65°C в течение еще от около 18 до 24 ч. Реакционная смесь может быть охлаждена или фильтрована после дополнительного времени реакции.

В другом варианте изобретение включает способ получения соединения порфирина олова (IV) или его соли, включающий: а) получение раствора или суспензии неметаллизированного соединения порфирина или его соли; б) получение раствора или суспензии оксида олова (II), где стадии (а) и (б) могут прохо-

доть в любом порядке или одновременно; и с) взаимодействие раствора или суспензии оксида олова (II) с раствором или суспензией неметаллированного соединения порфирина или его соли в условиях, подходящих для получения соединения порфирина олова (IV) или его соли. Раствор или суспензия оксида олова (II) и раствор или суспензия неметаллированного соединения порфирина или его соли могут быть независимо получены с муравьиной кислотой или уксусной кислотой; например раствор или суспензия оксида олова (II) могут быть получены с уксусной кислотой, и раствор или суспензия неметаллированного соединения порфирина или его соли могут быть получены с муравьиной кислотой. Неметаллированное соединение порфирина выбирают из мезопорфиринов, протопорфиринов, гематопорфиринов и их солей, таких как мезопорфирин IX или его соль, такая как дигидрохлорид мезопорфирина IX. Стадия взаимодействия с) может включать добавление раствора или суспензии неметаллированного соединения порфирина или его соли по каплям к раствору или суспензии оксида олова (II) в условиях, подходящих для получения соединения порфирина олова (IV) или его соли. Добавление по каплям может проходить в течение от около 3 до 9 ч, например около 6 ч. Раствор или суспензия оксида олова (II) могут выдерживаться при температуре от около 60 до 65°C в течение добавления по каплям. После завершения добавления раствора или суспензии неметаллированного соединения порфирина или его соли по каплям к раствору или суспензии оксида олова (II), реакционная смесь может выдерживаться при температуре от около 60 до 65°C в течение от около 18 до 24 дополнительных часов. Реакционная смесь может быть охлаждена и отфильтрована после дополнительного времени реакции. В другом варианте способ получения соединения порфирина олова (IV) или его соли осуществляют при отсутствии акцептора протонов или протонной губки.

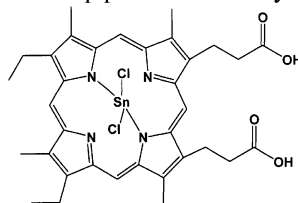
Мезопорфирин олова (IV), полученный любым способом, описанным выше, может проходить дополнительные стадии очистки. В некоторых вариантах дополнительная очистка включает обработку мезопорфирина олова (IV) диатомовой землей и/или активированным углем. В одном варианте обработка мезопорфирина олова (IV) диатомовой землей и/или активированным углем включает растворение или суспендирование мезопорфирина олова (IV) в растворителе, добавление диатомовой земли и/или активированного угля, фильтрацию диатомовой земли и/или активированного угля и восстановление мезопорфирина олова (IV) из фильтрата. В некоторых вариантах дополнительная очистка включает обработку мезопорфирина олова (IV) горячей кислотой, например, от около 0,1 до 6н HCl в воде, предпочтительно около 3н HCl в воде, при температуре от около 60 до 95°C, предпочтительно от около 80 до 95°C, более предпочтительно от около 85 до 90°C. В некоторых вариантах одну, две или все три стадии обработки диатомовой землей, обработки активированным углем и обработки горячей кислотой проводят последовательно, в любом порядке, и могут повторять при желании.

В другом варианте данное изобретение относится к способу лечения гипербилирубинемии у новорожденных, включающему введение станнспорфина пациенту, нуждающемуся в таком лечении, где станнспорфин получен с высокой чистотой и в крупном масштабе. В другом варианте станнспорфин получают одной партией.

В другом варианте изобретение относится к способу профилактики гипербилирубинемии у новорожденных, включающему введение станнспорфина пациенту, нуждающемуся в такой профилактике, где станнспорфин получен с высокой чистотой и в крупном масштабе. В другом варианте, станнспорфин получают одной партией.

Подробное описание изобретения

В одном варианте данного изобретения станнспорфин получают в большом количестве с высокой чистотой. В другом варианте данного изобретения станнспорфин получают в большом количестве с высокой чистотой, где большое количество получают одной партией. Станнспорфин (дихлорид мезопорфирина IX олова (IV); Chemical Abstracts Registry Number 106344-20-1) также известен под торговым наименованием Stanate®, которое является зарегистрированной торговой маркой InfaCare Pharmaceutical Corp., Plymouth Meeting, Pennsylvania. Станнспорфин имеет следующую структуру:



и молекулярную формулу $C_{34}H_{36}Cl_2N_4O_4Sn$ и молекулярную массу 754,29.

Под "большим количеством", "крупным масштабом" или "массой" понимают по крайней мере 10 г. Другие количества для крупномасштабного получения станнспорфина составляют по крайней мере около 25 г, по крайней мере около 50 г, по крайней мере около 100 г, по крайней мере около 200 г, по крайней мере около 500 г, по крайней мере около 1,0 кг, по крайней мере около 2,0 кг, или по крайней мере около 5,0 кг.

Под "одной партией" понимают, что указанное количество продукта синтезируют одновременно. Одну партию получают обычно после однократного проведения реакции (или серии реакций) (необхо-

димо отметить, что однократно полученное соединение, подвергнутое в полном объеме одной или более повторных реакций, таких как повторные очистки, считается одной партией). Таким образом, одна партия исключает многократное получение соединения, проводимое в различное время, или отдельными количествами, которые затем объединяют.

Под "высокой чистотой" понимают продукт, который отвечает обоим указанным ниже двум критериям: 1) общий уровень чистоты составляет по крайней мере около 97%; то есть желаемый продукт (станнсопорфин) составляет по крайней мере 97% продукта; и 2) любая отдельная присутствующая связанная с продуктом примесь присутствует в количестве менее около 0,1% продукта. Чистоту предпочтительно измеряют анализом ВЭЖХ. "Связанная с продуктом" примесь представляет собой примесь, которая поддается характеристике по указаниям Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США; следовательно, компоненты лекарственного продукта, такие как вода, не считаются примесью.

Под "неметаллированным порфирином" понимают порфирин, не содержащий ион металла, координированный с одним или более атомами азота пиррола. "Металлированный порфирин" представляет собой порфирин, содержащий ион металла, координированный по крайней мере с одним атомом азота пиррола.

Под "промежуточным состоянием окисления" понимают элемент, такой как металл, который присутствует в состоянии окисления, промежуточном между нейтральным (не заряженным, или нулевым окислением) и наиболее окисленным состоянием. В качестве не ограничивающего примера, железо обычно имеет состояния окисления (0), (II) и (III); состояние окисления (II) (железистое состояние) является промежуточным состоянием окисления.

Чистота продукта важна для применения соединения в качестве лекарственного средства. Общий уровень чистоты может составлять по крайней мере около 97%, по крайней мере около 98%, по крайней мере около 98,5%, по крайней мере около 99%, или по крайней мере около 99,5%. Продукт высокой чистоты также определен, как и выше, как продукт с дополнительным условием, что любая отдельная примесь присутствует в количестве менее около 0,1% продукта. (Примечание: общее количество примесей может превышать 0,1% - например, одна примесь может присутствовать в количестве 0,08%, и другая в количестве 0,07%, всего 0,15% - но при отдельном измерении, примеси в количестве равном или превышающем около 0,1% не присутствуют.) В другом варианте любая отдельная примесь присутствует в количестве менее около 0,09%. В другом варианте любая отдельная примесь присутствует в количестве менее около 0,08% или менее. В другом варианте любая отдельная примесь присутствует в количестве около 0,07% или менее. Вода может присутствовать в продукте даже в значительных количествах (по крайней мере от около 1 до 5%), но не считается примесью. Другие остаточные растворители, такие как ацетон, муравьиная кислота и уксусная кислота, также не считаются примесями, особенно если они присутствуют в количестве равном или ниже допустимых уровней, описанных в руководстве International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline-Impurities: Guideline for Residual Solvents, Q3C(R3), Step 4 version, November 2005 (World-Wide-Web.ich.org/LOB/media/MEDIA423.pdf).

В альтернативном варианте станнсопорфин не содержит примеси в количестве более около 0,2% и более предпочтительно не содержит примеси в количестве более 0,15% и еще более предпочтительно не содержит примеси в количестве более 0,12%.

Описанный синтез дает станнсопорфин, отвечающий двум критериям, указанным для определения высокой чистоты, представленным выше (общая чистота по крайней мере около 97%, не считая воду или остаточный растворитель примесями, и любая отдельная примесь содержится в количестве около 0,1% или менее). Второй критерий, касающийся уровня отдельных примесей, представляет интерес с точки зрения нормативных требований. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США обычно требует детальной характеристики примесей в количестве, равном 0,1%, хотя примеси, присутствующие в количестве менее 0,1%, не нуждаются в подробной характеристике, за исключением случаев, когда они оказывают необычно сильное фармакологическое или токсическое действие в количествах менее 0,1% (см. публикацию *Guidance for Industry: Andes: Impurities in Drug Substances*, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), November 1999; доступно на World-Wide-Web-site.fda.gov/cder/guidance/2452fnl.htm; и *Guidance for Industry, Q3A Impurities in New Drug Substances*, United States Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), February 2003 ICH, Revision 1, доступно на World-Wide-Web-site.fda.gov/cder/guidance/4164fnl.pdf). При соответствии этим крайним условиям, установленным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, продукт высокой чистоты обладает значительным преимуществом по сравнению с продуктом меньшей чистоты с точки зрения нормативов.

Другим преимуществом описанного здесь изобретения является ожидаемая воспроизводимость синтеза, возможность получения повторных партий станнсопорфина высокой чистоты в большом количестве. Другим преимуществом изобретения, описанного здесь, является то, что способ и продукт отве-

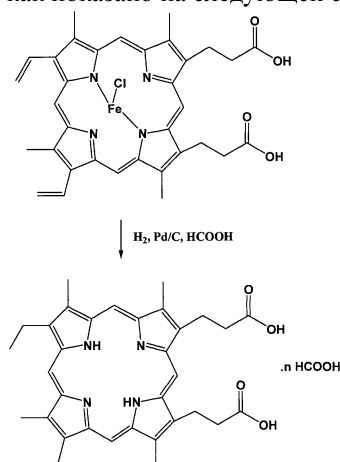
чают требованиям Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP), определенным законодательством, нормативами или контролирующими органами различных стран (например, текущими Правилами организации производства и контроля качества лекарственных средств, определенными в United States Code of Federal Regulations, Title 21, Sections 210 and 211).

Другим преимуществом данного изобретения, описанного здесь, является получение массовых количеств станнсопорфина высокой чистоты одной партией, что дает такие преимущества как повышенная однородность, снижение затрат на синтез и относительная простота характеристики.

Синтез станнсопорфина высокой чистоты

Так как порфирины являются светочувствительными соединениями, их исходные материалы, промежуточные соединения, продукты и растворы или суспензии должны быть защищены от попадания света и храниться в темном месте в не пропускающих свет контейнерах.

Синтез станнсопорфин проходит с применением гемина (хлорида протопорфина IX железа (III)) в качестве исходного материала. Количества, требуемые для крупномасштабного синтеза, получают из свиных эритроцитов крови. Гемин сорта DMF покупают у Harimex (Loenen, The Netherlands); материал применяют без очистки перед применением (чистота поставляемого материала более около 98% по ВЭЖХ). Гемин нагревают в органическом растворителе с катализатором гидрирования на угле в атмосфере водорода. Эта стадия восстановления служит как для удаления иона Fe из кольца порфирина, так и для восстановления винильных групп протопорфина IX до этильных групп (тем самым превращая протопорфин IX в мезопорфин IX), как показано на следующей схеме.



Предпочтительным катализатором гидрирования является палладий на угле, применяемый в количестве от около 0,0135 до 0,0165 экв., предпочтительно около 0,015 экв. Могут применяться другие подходящие катализаторы, включая частицы металлического палладия, платину на угле, частицы металлической платины, никель или никель-алюминиевый катализатор, при условии, что остаточные количества катализатора в продукте отвечают фармацевтическим спецификациям. Никель-алюминиевый катализатор может включать никель RANEY (RANEY является зарегистрированной торговой маркой W.R. Grace & Co., New York, New York). Предпочтительным органическим растворителем является муравьиная кислота.

Было обнаружено, что предварительная обработка катализатора Pd/C газообразным водородом перед добавлением гемина к реакционной смеси снижает палладиевые примеси и, тем самым, способствует общей чистоте конечного продукта станнсопорфин без предварительного гидрирования катализатора перед добавлением к гемину, остаточные уровни палладия составляют около 50 ч./млн при определении в продукте, что значительно превышает спецификации продукта менее около 20 ч./млн остаточного палладия. Со стадией предварительного гидрирования, остаточный палладий снижается до неопределяемых уровней (менее около 5 ч./млн остаточного палладия). Следовательно, улучшенный синтез позволяет получать уровни остаточного палладия в продукте, дихлориде мезопорфина IX олова (IV), менее около 20 ч./млн палладия, предпочтительно менее около 15 ч./млн палладия, более предпочтительно, менее около 10 ч./млн палладия, еще более предпочтительно менее около 5 ч./млн палладия. Предварительное гидрирование катализатора может проводиться в атмосфере водорода от около 15 до 75 ф/д² (от около 1 до 5 бар; от около 100000 до 500000 Па), предпочтительно, от около 30 до 50 ф/д² (от около 2 до 3,5 бар; от около 200000 до 350000 Па), более предпочтительно, около 40 ф/д² (около 2,75 бар или 275000 Па). Температура предварительного гидрирования катализатора может варьироваться от около 25 до 60°C, предпочтительно, от около 35 до 50°C, более предпочтительно, от около 40 до 45°C. Время предварительного гидрирования катализатора может варьироваться от около 2 до 48 ч, предпочтительно от около 6 до 24 ч, более предпочтительно от около 8 до 16 ч, еще более предпочтительно, около 12 ч.

Таким образом, обычно, катализатор добавляют в химический реактор в первую очередь, затем добавляют растворитель на основе муравьиной кислоты (например, от около 17,5 до 22,5 частей растворителя, предпочтительно около 20 ч. растворителя). Перед добавлением растворителя водород может быть

удален, и реактор может быть наполнен азотом для безопасности. При завершении добавления муравьиной кислоты азот заменяют водородом в количестве, например, около 40 фунтов на квадратный дюйм (приблизительно 2,75 бар или 275000 Па). Затем температуру доводят до около 35-50°C, предпочтительно от около 40 до 45°C в течение приблизительно от 8 до 24 ч, предпочтительно около 12 ч, перед введением исходного гемина в реактор. Суспензию предварительно гидрированного катализатора затем охлаждают, в реактор добавляют гемин (в растворителе). Водород удаляют во время добавления гемина для безопасности, оставляя только водород, связанный с катализатором Pd/C. В реакторе повторно нагнетают давление водорода от около 30 до 35 ф/д² и реакционную смесь перемешивают при температуре от около 20 до 25°C в течение около 30 мин. Затем реакционную смесь нагревают до температуры от около 80 до 100°C, предпочтительно, от около 85 до 90°C, при энергичном перемешивании, и давление водорода повышают до около 50-70 ф/д² (от около 3,4 до 4,8 бар или от около 340000 до 480000 Па), предпочтительно от около 55 до 60 ф/д² (от около 3,8 до 4,2 бар или от около 380000 до 420000 Па). Температуру реакции поддерживают в течение от около 1 до 3 ч, предпочтительно от около 1 до 1,5 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до температуры от около 40 до 60°C, предпочтительно от около 45 до 50°C и давление водорода поддерживают и гидрирование продолжают в течение от около 18 до 48 ч, предпочтительно от 20 до 30 ч, более предпочтительно около 24 ч.

Затем реакционную смесь охлаждают и сбрасывают давление, удаляя водород из реактора. В реактор добавляют диатомовую землю (такую как HYFLO SUPERCCEL, зарегистрированная торговая марка Celite Corp., Santa Barbara, California), активированный уголь (такой как DARCO KB, зарегистрированная торговая марка NORIT Americas, Inc., Marshall, Texas) и растворитель. Суспензию фильтруют и фильтровальную лепешку промывают растворителем. Эта обработка необходима для удаления остаточного железа и остаточного палладия из продукта.

Фильтрат концентрируют дистилляцией в вакууме (которая может проводиться при комнатной температуре или при более низких температурах, приблизительно, от 10 до 15°C) для удаления избыточного растворителя. Затем добавляют осаждающее вещество, например, простой эфир, такой как метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ) в течение от по крайней мере около 30 с до по крайней мере около 3 ч, предпочтительно в течение по крайней мере около 1 ч к концентрированному раствору. При добавлении МТБЭ, он может добавляться в количестве от около 17,5 до 22,5 ч., предпочтительно в количестве около 20 ч.

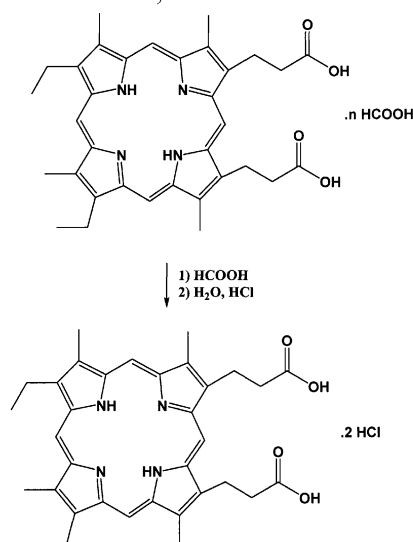
Суспензия может быть охлаждена до температуры от около -15 до -30°C, предпочтительно от около -20 до -25°C.

Суспензию фильтруют и фильтровальную лепешку промывают органическим растворителем, таким как простые эфиры, включая метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ), диэтиловый эфир или диизопропиловый эфир. После завершения фильтрации и промывания лепешки продукт сушат в вакуумной печи при температуре, не превышающей около 60°C, например от около 45 до 60°C.

При получении с применением муравьиной кислоты в качестве растворителя полученный продукт, мезопорфирин IX, осаждают в виде формиата; он является предпочтительной формой для выделения мезопорфирина IX после гидрирования. После дополнительной очистки формиат мезопорфирина IX превращают в гидрохлорид. Эта стадия дает дополнительную очистку промежуточного соединения. Кроме того, присутствие поглотителя протонов, такого как формиат (или другие органические анионы, такие как ацетат) во время следующей стадии добавления олова, как было показано, дает более высокие уровни примесей по сравнению с тем, когда поглотители отсутствуют. Следовательно, предпочтительно заменять анион формиата из формиата мезопорфирина IX на анион, в меньшей степени поглощающий протоны или буферизирующий раствор во время введения олова; такие анионы включают хлорид и другие галогенидные анионы, такие как бромид или йодид.

Если промежуточное соединение, выделенное после гидрирования, является формиатом мезопорфирина IX, его помещают в реакционный сосуд с диатомовой землей, активированным углем и муравьиной кислотой (например, около 10% об./об. диатомовой земли, около 20% об./об. активированного угля и около 10 ч. муравьиной кислоты) для дополнительной очистки. Суспензию перемешивают при температуре, например, от около 20 до 30°C, предпочтительно при от около 20 до 25°C, в течение от около 1,5 до 2,5 ч. Затем суспензию фильтруют и фильтровальную лепешку промывают муравьиной кислотой, например, около 5 ч. муравьиной кислоты. Полученный отфильтрованный раствор затем концентрируют до около 5-6 об.ч. В другой сосуд загружают очищенную воду и 31% хлористо-водородную кислоту для получения около 15 частей приблизительно 1н хлористо-водородной кислоты. Приблизительно 6 частей полученного раствора HCl переносят в сосуд, содержащий около 6 частей фильтрата, предпочтительно при температуре от около 20 до 25°C и в течение по крайней мере около 60 мин. Затем раствор затравливают дигидрохлоридом мезопорфирина IX (полученным в более раннем синтезе) и перемешивают предпочтительно в течение по крайней мере около 2 ч. Оставшиеся 9 частей 1н хлористо-водородной кислоты переносят в сосуд при энергичном перемешивании, предпочтительно в течение по крайней мере 60 мин. Затем суспензию перемешивают при температуре от около 20 до 30°C, предпочтительно от около 20 до 25°C, в течение от около 2 до 3 ч. Затем ее фильтруют и промывают очищенной водой. Продукт сушат на фильтре в потоке азота.

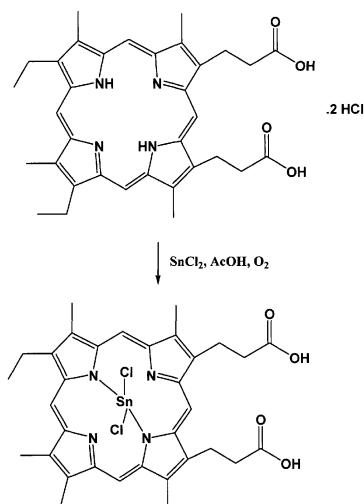
В более ранних процессах описанную выше стадию проводили повторным растворением твердого формиата мезопорфирина IX в муравьиной кислоте с последующим добавлением раствора муравьиной кислоты к хлористо-водородной кислоте для превращения формиата мезопорфирина IX в дигидрохлорид мезопорфирина IX. Однако фильтрация полученного таким образом дигидрохлорида мезопорфирина IX является достаточно медленной на опытной установке, требует пяти дней для завершения, и последующая сушка фильтра занимает от двух до трех недель. Данный процесс был улучшен; как описано выше, раствор 1н хлористоводородной кислоты добавляют в раствор формиата мезопорфирина IX в муравьиной кислоте. Было обнаружено, что это дает дигидрохлорид мезопорфирина IX, который может быть отфильтрован более быстро. Добавление затравки также может проводиться во время этой процедуры, например в начале добавления 1н HCl в раствор формиата мезопорфирина IX в муравьиной кислоте, или во время добавления 1н HCl в раствор формиата мезопорфирина IX в муравьиной кислоте, например когда уже около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80% или около 90% 1н HCl уже добавлено в раствор формиата мезопорфирина IX в муравьиной кислоте. Предпочтительно, как в процессе, описанном выше, затравку добавляют после того, как 40% 1н HCl добавлено в раствор формиата мезопорфирина IX в муравьиной кислоте. Добавление затравки также может способствовать образованию продукта, который может быть отфильтрован более быстро. Так как полученный данным улучшенным способом дигидрохлорид мезопорфирина IX может быть отфильтрован намного более быстро, в течение часов или даже минут, вместо дней, очевидно значительное снижение времени и затрат. Таким образом, в другом варианте время фильтрации по крайней мере около 10 г дигидрохлорида мезопорфирина IX снижается до менее около 90 мин, менее около 60 мин, менее около 45 мин, менее около 35 мин, менее около 25 мин или менее около 10 мин. В другом варианте время фильтрации по крайней мере около 1000 г дигидрохлорида мезопорфирина IX снижается до менее около 1 дня, менее около 12 ч, менее около 6 ч, менее около 4 ч, менее около 3 ч или менее около 2 ч.



Превращение гидрохлорида мезопорфирина IX в станнсопорфин (мезопорфирин IX олова (IV)) обработкой солью олова (II)

Гидрохлорид мезопорфирина IX затем обрабатывают солью олова (II), такой как SnCl_2 в органическом растворителе, таком как уксусная кислота, в условиях окисления, что дает желаемый продукт, дигидрохлорид мезопорфирина IX олова (IV) (станнсопорфин). Например, дигидрохлорид мезопорфирина IX и хлорид олова (II) помещают в сосуд, и уксусную кислоту добавляют при температуре от около 20 до 30°C, предпочтительно от около 20 до 25°C.

Суспендированные реагенты перемешивают в течение по крайней мере 30 мин. При энергичном перемешивании смесь нагревают в инертной атмосфере (такой как азот или аргон) до температуры кипения с обратным холодильником.

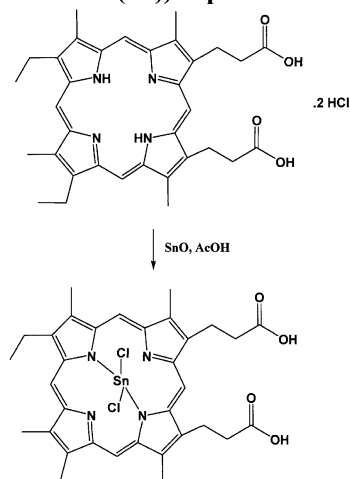


Как только достигается температура кипения с обратным холодильником, атмосферу приблизительно 6% кислорода вводят в верхнюю часть сосуда. Газ состоит из от около 3 до около 22% кислорода; около 6% предпочтительно для минимизации взрывоопасности. Смесь выдерживают при температуре кипения с обратным холодильником в течение от около 100 до 130 ч. Применение 6% кислорода в атмосфере азота в верхней части вместо разбрызгивания или барботирования смеси газа через жидкость является предпочтительным для повышения выхода дихлорида мезопорфирина IX олова (IV). Олово (II) может вводиться в порфириновое кольцо для образования комплекса с атомами азота, а также может выходить из порфиринового кольца. Однако олово (IV), которое уже не связано с атомами азота порфиринового кольца, не может вводиться в кольцо для образования комплексов с атомами азота. Для получения мезопорфирина IX олова (IV), ион олово (II) должен быть введен в порфириновое кольцо и затем пройти окисление до (IV) *in situ*. Слишком быстрое окисление иона олова (II) приведет к остановке реакции введения, что может значительно снизить выход. Следовательно, необходим тщательный контроль скорости окисления. Введение кислорода в смесь на поверхности раздела фаз между растворителем и кислород/азотной атмосферой в верхней части реактора обеспечивает такой контроль и позволяет получить разумную скорость реакции и хороший выход конечного продукта.

Реакционная смесь необязательно может быть взята на пробу на стадии введения олова, при этом температура снижается до от около 50 до 70°C, предпочтительно от около 55 до 60°C, отбирается образец, и температура снова повышается до кипения с обратным холодильником.

После стадии введения олова реакционную смесь охлаждают и добавляют воду со степенью чистоты ВДИ (вода для инъекций). Затем суспензию фильтруют и фильтровальную лепешку промывают ВДИ. Затем фильтровальную лепешку помещают в вакуум минимум на 4 ч для удаления остаточной воды.

Превращение дигидрохлорида мезопорфирина IX в станнопорфин (мезопорфин IX олова (IV)) обработкой оксидом олова (II)



Олово также может быть введено в кольцо мезопорфирина IX через обработку дигидрохлорида мезопорфирина IX оксида олова (II). Эта реакция может идти до завершения не более двух часов, по сравнению с периодом от четырех дней до трех недель, требуемых для введения олова с применением соли олова (II) по описанному выше методу. Раствор/суспензию дигидрохлорида мезопорфирина IX в подходящем растворителе, например муравьиной кислоте или уксусной кислоте, добавляют к раствору/суспензии оксида олова (II) в подходящем растворителе, например уксусной кислоте или муравьиной

кислоте. Примерная методика описана ниже, а также в примерах.

Дигидрохлорид мезопорфирина IX растворяют/суспендируют в муравьиной кислоте при температуре окружающей среды. Как только раствор или суспензия примет темно-фиолетовый цвет, предпочтительно распылить в нее дигидрохлорид мезопорфирина IX в виде максимально возможно тонкоизмельченных частиц для более легкого растворения.

Оксид олова (II) суспендируют в уксусной кислоте при температуре окружающей среды и перемешивают. После продолжительного перемешивания суспензия оксида олова может превратиться в гель, что не оказывает неблагоприятного влияния на реакцию. Гель разрушается, когда начинают добавление дигидрохлорида мезопорфирина IX. Количество оксида олова (II) составляет от около двух эквивалентов до около шести эквивалентов на эквивалент дигидрохлорида мезопорфирина IX; предпочтительно, от около четырех эквивалентов оксида олова (II) применяют на эквивалент дигидрохлорида мезопорфирина IX (в этой реакции эквивалентное соотношение равно молярному соотношению.)

Раствор оксида олова (II) выдерживают при температуре около 25-115°C, предпочтительно около 50-75°C, более предпочтительно около 60-65°C. Затем добавляют раствор дигидрохлорида мезопорфирина IX в течение от около 3 до 9 ч, предпочтительно в течение около 6 ч. Раствор дигидрохлорида мезопорфирина IX может иметь температуру окружающей среды во время добавления или может иметь температуру около 50-75°C, например около 60-65°C во время добавления. Реакционную смесь выдерживают при температуре около 25-115°C, предпочтительно около 50-75°C, более предпочтительно около 60-65°C в течение еще около от 2 до 48 ч, предпочтительно еще от около 16 до 30 ч, более предпочтительно еще от около 18 до 24 ч, например еще около 18 ч или еще около 24 ч. После дополнительного времени реакции суспензию охлаждают до комнатной температуры (около 20-25°C), перемешивают в течение по крайней мере 5 мин, предпочтительно по крайней мере около 1 ч и фильтруют.

Общая методика введения металла в порфирины с применением оксида олова

Методика может применяться для соединений порфирина или его солей, включая, но не ограничиваясь ими, мезопорфирин или его соль, мезопорфирин IX или его соль, дигидрохлорид мезопорфирина IX, протопорфирин или его соль, гематопорфирин или его соль, или дейтеропорфирин или его соль, с получением металлизированного соединения порфирина (или его соли).

Другие соединения порфирина и тетрапирролы также могут быть металлизированы с применением описанных здесь методик, включая, но не ограничиваясь ими, порфирины, такие как дейтеропорфирины и дейтеропорфирин IX 2,4-бис(этиленгликоль) (8,13-бис(1,2-дигидроксиэтил)-3,7,12,17-тетраметил-21Н,23Н-порфин-2,18-дипропионовая кислота). Дополнительные соединения порфирина, которые могут быть металлизированы с применением описанных здесь методик, включают, но не ограничены ими, копропорфирины, цитопорфирины, этиопорфирины, гематопорфирины, мезопорфирины, филлопорфирины, протопорфирины, пирропорфирины, родопорфирины, уропорфирины и фитопорфирины. Полный список соединений порфирина дан на World-Wide-Web.chem.qmul.ac.uk/iupac/tetrapyrrole/; описанные здесь порфирины включены сюда в качестве ссылки, как порфирины, которые могут быть металлизированы с применением описанных здесь методик.

Очистка дихлорида мезопорфирина IX олова (IV): растирание с горячей кислотой

Неочищенный дихлорид мезопорфирина IX олова (IV) затем растирают с горячей кислотой для удаления примесей. Продукт повторно суспендируют в хлористоводородной кислоте (приблизительно от 0,5н до 2,0н, предпочтительно 1н) и температуру увеличивают до от около 75 до 100°C или от около 80 до 100°C, предпочтительно от около 85 до 95°C, более предпочтительно от около 85 до 90°C, в течение от около 1 до 2 ч при умеренном перемешивании. Суспензию затем охлаждают до температуры от около 20 до 30°C, предпочтительно от около 20 до 25°C, и фильтруют; фильтровальную лепешку промывают очищенной водой и сушат на фильтре в потоке азота.

Очистка дихлорида мезопорфирина IX олова (IV) : обработка при высоком pH Продукт со стадии растирания с горячей кислотой объединяют с диатомовой землей, активированным углем, водой и гидроксидом аммония. Температуру доводят до от около 20 до 30°C, предпочтительно от около 20 до 25°C, и перемешивают предпочтительно в течение от около 1 до 2 ч. Берут образец для того, чтобы удостовериться, что pH составляет более приблизительно 9. Смесь затем перемешивают, предпочтительно в течение от около 1 до 2 ч. Затем смесь фильтруют. Любой продукт, оставшийся на фильтре, промывают водой; фильтровальную лепешку затем выбрасывают.

Повторное подкисление дихлорида мезопорфирина IX олова (IV)

Затем фильтрат переносят в смесь уксусной кислоты и 31% хлористо-водородной кислоты и смесь доводят до температуры от около 20 до 30°C, предпочтительно от около 20 до 25°C. Полученную суспензию перемешивают предпочтительно в течение около 15 мин, берут образец для подтверждения pH менее или равного около 1 и затем снова перемешивают, предпочтительно в течение около еще 1-2 ч. Затем суспензию фильтруют и фильтровальную лепешку промывают водой с последующим удалением остаточной воды в вакууме.

На этой стадии берут образец фильтровальной лепешки для определения остаточного исходного материала, дигидрохлорида мезопорфирина IX. Если уровень составляет выше около 0,1%, обработку при высоком pH с последующим повторным подкислением повторяют, при необходимости (например,

еще 1, 2 или 3 раза).

Дополнительное растирание с горячей кислотой дихлорида мезопорфирина IX олова (IV)

Фильтровальную лепешку с предыдущей стадии повторно суспендируют в смеси приблизительно двух массовых частей ВДИ и приблизительно одной массовой части 31% HCl, при температуре от около 20 до 30°C, предпочтительно при температуре от около 20 до 25°C. При умеренном перемешивании смесь доводят до температуры от около 80 до 100°C, предпочтительно от около 85 до 90°C, в течение от около 6 до 48 ч, предпочтительно от около 12 до 24 ч, более предпочтительно от около 16 до 18 ч, с последующим охлаждением до температуры от около 20 до 30°C, предпочтительно от около 20 до 25°C, в течение по крайней мере около 1 ч. Суспензию фильтруют, фильтровальную лепешку промывают водным раствором хлористо-водородной кислоты (например, около 1 части 31% HCl на 25 частей ВДИ, об./об.) и сушат в потоке азота (при или ниже около 50°C).

Конечная обработка горячей кислотой служит для повторного превращения формы станнсопорфина в мономер. В нейтральном растворе станнсопорфин находится в мономерно-димерном равновесии; обработка сильной кислотой сдвигает равновесие к мономерной форме.

Работы по совершенствованию синтеза станнсопорфина показывают, что для получения оптимальных результатов катализатор гидрирования должен быть предварительно гидрирован до введения исходного гемина; выделение дигидрохлорида мезопорфирина IX из формиата мезопорфирина IX в муравьиной кислоте должно проходить при добавлении раствора HCl к раствору муравьиной кислоты; присутствия протонных поглотителей необходимо избегать на стадии введения олова; и добавление кислорода на стадии введения олова должно проходить через добавление смеси кислород/азот в верхнюю часть реактора, а не барботированием или распылением газа через раствор. При выполнении этих оптимальных параметров другие переменные, такие как температура, время реакции концентрации реагента и порядок добавления реагентов могут варьироваться до некоторой степени, например концентрация и время реакции могут варьироваться от около 50 до 200% от указанных значений или от около 75 до 150% от указанных значений, и температура может варьироваться от около 5 до 10°C от указанных значений до такой степени, пока изменения не приводят к крупномасштабному синтезу станнсопорфина с меньшей чистотой, чем указано здесь. Стадии очистки и осаждения могут быть повторены, при необходимости, для поддержания высокой чистоты крупномасштабного получения станнсопорфина.

Терапевтическое применение станнсопорфин для лечения или профилактики гипербилирубинемии у младенцев и других заболеваний Станнсопорфин, полученный в соответствии с данным изобретением, может применяться для лечения или профилактики гипербилирубинемии у младенцев (младенческой желтухи) (см. U.S. 4657902; U.S. 4668670; и WO 94/28906). Дополнительные способы применения станнсопорфин описаны в U.S. 4692440 (для повышения скорости выведения тема), WO 89/02269 (для противодействия токсичности противораковой терапии), U.S. 4782049 (для лечения псориаза) и другие публикации. Лечение или профилактика гипербилирубинемии у младенцев осуществляется растворением станнсопорфин в фармацевтически приемлемом носителе. Станнсопорфин предпочтительно поставляют в растворе, в который может быть добавлен буфер для сохранения подходящего pH. Буферы, которые могут применяться, включают фосфат, цитрат, глюконат, лактат, тартрат, глицинат, глицилглицинат, бикарбонат, карбонат, малеат или ацетат натрия, калия, магния, кальция или алюминия, присутствующего в виде катиона. Гистидин и имидазол также могут применяться в качестве буферов. Предпочтительны фосфатные буферы, особенно буфер на основе фосфата натрия. Буферы должны быть фармацевтически приемлемыми для применения в качестве агента для инъекций у новорожденных. pH раствора для введения составляет предпочтительно от около 7,0 до 8,0, более предпочтительно от около 7,2 до 7,9, еще более предпочтительно около 7,4. Осмолярность раствора предпочтительно равна физиологической осмолярности; предпочтительный интервал включает от около 280 до 310 мОсм/л. Станнсопорфин предпочтительно вводят инъекцией, более предпочтительно внутримышечной инъекцией. Станнсопорфин вводят в количестве, достаточном для лечения или профилактики гипербилирубинемии у младенцев, обычно от около 4,5 мг/кг массы тела новорожденного; в заявке на патент США № (Attorney Docket No. 606952000200), поданная 4 октября 2007, и международной (Patent Cooperation Treaty) заявке на патент № (Attorney Docket No. 606952000240), поданная 4 октября 2007, в которых заявлен приоритет предварительной заявки на патент США № 60/849509, поданной 4 октября 2006, описан способ лечения гипербилирубинемии у младенцев с применением низких доз станнсопорфина, таких как 1,5 мг/кг массы тела новорожденного или 3,0 мг/кг массы тела новорожденного.

Патент США № 6818763, публикация заявки на патент США 2004/0210048 и заявка на патент США № 11/096359 включены сюда в качестве ссылок в полном объеме.

Представленные ниже примеры предназначены для иллюстрации изобретения и не ограничивают изобретение каким-либо образом.

Примеры

Пример 1. Типовой синтез станнопорфина высокой чистоты

Начальное превращение гемина в мезопорфирин IX

В 200-литровый футерованный стеклом сосуд высокого давления 150 ф/д² загружают 0,6 кг 5% палладия на угле и 73 кг муравьиной кислоты, при энергичном перемешивании в реакторе нагнетают давление 60-65 ф/д² и нагревают до 40-45°C в течение минимум 12 ч. При умеренном перемешивании реакционную смесь охлаждают до 20-25°C, водород удаляют и в реактор загружают 6,0 кг гемина (сорт DMF) и 73 кг муравьиной кислоты. В реакторе нагнетают давление водорода 30-35 ф/д² и перемешивают при 20-25°C в течение 30 мин.

При энергичном перемешивании реакционную смесь нагревают до 85-90°C. Затем давление водорода повышают до 55-60 ф/д². Давление и температуру поддерживают в течение 1-1,5 ч.

Реакционную смесь охлаждают до 45-50°C и гидрирование продолжают при 55-60 ф/д² в течение 24 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до 20-25°C, сбрасывают давление и отбирают образцы.

Реакционную смесь нагревают до 45-50°C, нагнетают давление водорода до 55-60 ф/д² и перемешивают еще 6 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до 20-25°C, сбрасывают давление и снова отбирают образцы.

Водород удаляют из сосуда, который затем загружают 3,0 кг HYFLO SUPERCEL, 2,3 кг DARCO KB и 42 кг муравьиной кислоты. Суспензию фильтруют и фильтровальную лепешку промывают 122 кг муравьиной кислоты.

Часть фильтрата переносят в 200-литровый футерованный стеклом сосуд, охлажденный до 10-15°C, и дистиллируют в вакууме для удаления муравьиной кислоты. Как только остаточный объем уменьшается до 25-35 л, остаток фильтрата переносят в, и дистилляцию продолжают до остаточного объема 25-30 л.

Температуру реакции доводят до 20-25°C и 89 кг метил-трет-бутилового эфира добавляют в течение минимум 1 ч. Полученную суспензию перемешивают при 20-25°C в течение 2 ч перед охлаждением до температуры от -25 до -20°C в течение 4 ч.

Суспензию фильтруют и промывают 12 кг метил-трет-бутилового эфира. Промежуточный продукт сушат в вакуумной печи при температуре 60°C или менее.

Очистка формата мезопорфирина IX диатомовой землей и активированным углем; превращение формата мезопорфирина IX до дигидрохлорида мезопорфирина IX

Промежуточное соединение переносят в 50-литровый футерованный сосуд с 10% об./об. DARCO KB, 20% об./об. HYFLO SUPERCEL и 10 частей муравьиной кислоты. Суспензию перемешивают при 20-25°C в течение 1,5-2,5 ч.

Суспензию фильтруют во второй 50-литровый футерованный стеклом сосуд. Фильтровальную лепешку промывают 5 частями муравьиной кислоты и выбрасывают. Раствор фильтрата дистиллируют в вакууме до остаточного объема 5-6 частей.

Третий сосуд загружают очищенной водой и 31% хлористо-водородной кислотой для получения 15 частей 1н хлористо-водородной кислоты. Шесть частей раствора фильтрата переносят в реактор при 20-25°C в течение минимум 60 мин.

Раствор затравливают дигидрохлоридом мезопорфирина IX и перемешивают в течение минимум 2 ч. При энергичном перемешивании оставшиеся 9 частей 1н хлористо-водородной кислоты переносят в сосуд в течение минимум 1 ч.

Полученную суспензию перемешивают при 20-25°C в течение 2-3 ч до выделения фильтрацией. Фильтровальную лепешку промывают 4 частями очищенной воды. Промежуточный продукт дигидрохлорида мезопорфирина IX сушат на фильтре в потоке азота.

Превращение дигидрохлорида мезопорфирина IX в дихлорид мезопорфирина IX олова (IV) (станнопорфин)

В 50-литровый футерованный стеклом сосуд загружают 1,57 кг дигидрохлорида мезопорфирина IX, 1,862 кг хлорида олова (II) и 40,9 кг уксусной кислоты при 20-25°C. При умеренном перемешивании суспензию выдерживают при 20-25°C в течение минимум 30 мин.

При энергичном перемешивании в атмосфере азота смесь нагревают до температуры кипения с обратным холодильником (около 115°C). Как только достигнуто кипение с обратным холодильником, 6% кислород в атмосфере азота вводят в верхнюю часть сосуда. Реакционную смесь выдерживают при кипении с обратным холодильником в течение 100-130 ч.

Реакционную смесь охлаждают до 55-60°C и отбирают образцы для определения остаточного мезопорфирина; по получении результатов реакционную смесь нагревают обратно до кипения с обратным холодильником. После завершения реакционную смесь охлаждают до 60-70°C и загружают 15,7 кг ВДИ (воды для инъекций). Температуру суспензии доводят до 20-25°C в течение 30 мин и перемешивают в течение 1 ч.

Суспензию фильтруют и сосуд и лепешку промывают 6,3 кг ВДИ. После завершения промывки фильтровальную лепешку помещают в вакуум на минимум 4 ч для удаления остаточной воды.

В 50-литровый футерованный стеклом сосуд загружают влажную лепешку, 22,4 кг очищенной воды

и 3,7 кг 31% хлористо-водородной кислоты при 20-25°C. При умеренном перемешивании температуру смеси доводят до 85-90°C в течение 1-2 ч, затем охлаждают до 20-25°C. Суспензию фильтруют и фильтровальную лепешку промывают 6,3 кг очищенной воды. Продукт сушат на фильтре в потоке азота и упаковывают.

Очистка дихлорида мезопорфирина IX олова (IV) (станнсопорфин) при высоком pH с диатомовой землей и активированным углем

В 50-литровый футерованный стеклом сосуд загружают 1,448 кг дихлорида мезопорфирина IX олова (IV), 0,194 кг NYFLO SUPERCEL, 0,066 кг DARCO KB, 14,5 кг ВДИ и 1,0 кг гидроксида аммония 26 Be. Температуру реакционной смеси доводят до 20-25°C и перемешивают в течение 1-2 ч. Берут образец для подтверждения того, что $\text{pH} \geq 9$. Затем смесь перемешивают в течение еще 1-2 ч. Смесь фильтруют через стеклянный фильтр. Лепешку промывают 2,9 кг воды и выбрасывают.

Второй 50-литровый футерованный стеклом сосуд загружают 38,2 кг уксусной кислоты и 2,6 кг 31% HCl. Температуру доводят до 20-25°C. Фильтрат из стеклянного фильтра переносят во второй 50-литровый сосуд в течение минимум 45 мин при 20-25°C. Стеклянный фильтр и аппарат для переноса промывают 2,1 кг ВДИ в сосуд. Полученную суспензию перемешивают при 20-25°C в течение 15 мин до отбора образца для подтверждения $\text{pH} \leq 1$. Затем суспензию перемешивают еще 1-2 ч.

Суспензию фильтруют и сосуд и лепешку промывают 1,3 кг ВДИ. После завершения промывания лепешку помещают в вакуум на минимум 4 ч для удаления остаточной воды.

Образец фильтровальной лепешки берут для тестирования. Если остаточный исходный материал (дигидрохлорид мезопорфирина IX) находится на приемлемом уровне, реакция переходит на следующую стадию, в обратном случае, всю обработку повторяют (т.е. фильтровальную лепешку повторно растворяют с применением гидроксида аммония, как описано выше).

Обработка дихлорида мезопорфирина IX олова (IV) (станнсопорфина) при низком pH для получения мономерной формы

Влажную фильтровальную лепешку возвращают в 50-литровый футерованный стеклом сосуд, в который затем загружают 20,4 кг ВДИ и 10,2 кг 31% хлористо-водородной кислоты при 20-25°C. При умеренном перемешивании температуру смеси доводят до 85-90°C в течение 16-18 ч с последующим охлаждением до 20-25°C в течение минимум 1 ч. Суспензию фильтруют и фильтровальную лепешку промывают предварительно смешанным раствором 0,5 кг 31% хлористо-водородной кислоты в 12,8 кг ВДИ. Продукт сушат на фильтре при $< 50^\circ\text{C}$ в потоке азота и упаковывают.

Пример 2. Альтернативная стадия введения олова с применением оксида олова (II) в качестве источника олова

Введение олова в мезопорфирин IX с получением станнсопорфина может проводиться альтернативными методом с применением оксида олова (II) в качестве реагента для введения олова.

Темную, 1000 мл, трехгорлую круглодонную колбу, оборудованную магнитной мешалкой, головкой Clause, капательной воронкой, термометром, конденсатором и азотным барботером загружают 8,4 г оксида олова (II) и 200 мл уксусной кислоты при 20-25°C с получением серой суспензии. Суспензию нагревают до 60-65°C в атмосфере азота.

Отдельную 250 мл одногорлую круглодонную колбу, оборудованную мешалкой, загружают 10 г дигидрохлорида мезопорфирина IX и 50 мл муравьиной кислоты. Смесь перемешивают при 20-25°C в течение 30 мин для растворения, что дает около 60 мл темно-фиолетовой суспензии/раствора при 20-25°C. (Из-за сильной окрасненности раствора полное растворение трудно определяется визуально; дигидрохлорид мезопорфирина IX должен быть тщательно измельчен перед добавлением в муравьиную кислоту.)

Раствор дигидрохлорида мезопорфирина IX загружают в капательную воронку и по каплям добавляют к суспензии/раствору оксида олова (II)/уксусной кислоты в течение более 6 часов, поддерживая температуру суспензии/раствора оксида олова (II)/уксусной кислоты 60-65°C. Объем в колбе увеличивается от 200 до 260 мл; внешний вид реакционной смеси меняется от серой суспензии (или белого геля) до фиолетовой суспензии, до красной суспензии.

После завершения добавления реакционную смесь перемешивают в атмосфере азота при 60-65°C в течение еще 18-24 ч. Затем по каплям добавляют 100 мл воды в течение более 20-40 мин, поддерживая температуру 60-65°C. Полученную красную суспензию (около 360 мл) охлаждают до 20-25°C в течение 20 мин и перемешивают в течение минимум 1 ч, затем фильтруют при пониженном давлении (общее время фильтрации составляет около 10-20 мин). Фильтровальную лепешку промывают двумя порциями 20 мл воды. Объем фильтрата около 400 мл представляет собой бордовый раствор; масса фильтровальной лепешки около 40-50 г, она также окрашена в бордовый.

Влажную фильтровальную лепешку тщательно разламывают на куски и загружают обратно в реакционную колбу со 100 мл 1н HCl. Полученную бордовую суспензию нагревают до 85-95°C в течение 1 ч. Затем суспензию охлаждают до 20-25°C и фильтруют при пониженном давлении (общее время фильтрации составляет около 20-30 мин); фильтрат имеет цвет от темно-бордового до коричневого. Бордовую фильтровальную лепешку промывают двумя порциями 20 мл воды, сушат в потоке азота и затем сушат в

высоком вакууме при 80-90°C в течение 24 ч. В различных повторах синтеза выход продукта составляет от 16,5 до 21,2 г (70-90%).

Пример 3. Анализ станнспорфина высокой чистоты, полученного типовым синтезом с применением хлорида олова (II) в качестве источника олова

Получают партии станнспорфина с применением типового синтеза как описано выше в примере 1, а также более ранними способами (см. US 6818763 и US 2004/0210048).

Основной анализ ВЭЖХ проводят с применением колонки C-18 (Zorbax Extend C-18, 4,6×150 мм, размер частиц 3,5 мкм, или эквивалент). Детектор устанавливают на 400 нм. Растворители (ацетонитрил, метанол и вода) имеют чистоту, подходящую для ВЭЖХ. Подвижная фаза состоит из 16% ацетонитрила:40% метанола:44% 0,5М ацетата аммония, pH 5,15. (Раствор ацетата аммония получают растворением 3 8,5 г ацетата аммония в 440 мл H₂O и доведением pH до 5,15 уксусной кислотой. Ацетат аммония и уксусная кислота имеют степень чистоты для анализа. Затем добавляют 160 мл ацетонитрила и 400 мл метанола; раствор подвижной фазы смешивают, фильтруют и дегазируют перед применением.) Скорость потока составляет 1,0 мл/мин. Образцы и стандарты станнспорфина готовят для инъекций в концентрации 0,04 мг/мл в 1н NaOH. Так как станнспорфин и родственные соединения являются светочувствительными, растворы, содержащие станнспорфин, исходные материалы или стандарты примесей, должны храниться в непрозрачных контейнерах, и обращение с ними и анализ должны проводиться при приглушенном свете. Образцы и растворы стандарта необходимо применять в течение 12 ч после приготовления. 5 мкл анализируемого раствора вводят и устанавливают время обработки 10 мин. Время удержания станнспорфина составляет обычно около 4,8 мин. Температуру колонки поддерживают 60°C. После анализа колонку промывают 80% метанолом и 20% водой в течение по крайней мере 1 ч при 1,0 мл/мин.

ВЭЖХ анализ для количественного анализа примесей проводят с применением колонки ACE 5 C-18, 4,6×250 мм, размер частиц 5 мкм, определение при 400 нм. Защиту светочувствительных образцов и стандартов проводят, как описано выше. Подвижные фазы представляют собой: А: 30% метанол, 70% вода с 0,02М ацетатом аммония, pH 9,1 и В: 80% метанол, 20% вода с 0,02М ацетатом аммония, pH 9,1 (подвижную фазу А получают растворением 3,0 г ацетата аммония в 1400 мл воды, доводя pH до 9,1 добавлением NH₄OH и добавлением 600 мл метанола; подвижную фазу В получают растворением 3,0 г ацетата аммония в 400 мл воды, доводя pH до 9,1 добавлением NH₄OH и добавлением 1600 мл метанола; подвижные фазы смешивают, фильтруют и дегазируют перед применением). Образцы растворяют в 0,5% об./об. ТЭА в воде в концентрации приблизительно 0,2 мг/мл. Образцы и растворы стандарта должны быть использованы в течение 12 ч после приготовления.

Анализ проводят с применением следующих условий градиента:

Время	%А	%В
0	100	0
50	70	30
65	70	30
90	0	100
110	0	100
111	100	0
120	100	0

где концентрации изменяются линейно между указанными точками.

В табл. 1 представлено сравнение анализа ВЭЖХ продукта представленного синтеза, столбец С и анализов продуктов, полученных более ранними методами синтеза в столбце А и столбце В. Определенные пики перечислены в порядке времени удерживания по сравнению со станнспорфином, где время удерживания станнспорфина установлено как 1. Партию, анализированную в столбце А, получают в количестве 1,1 кг; партию, анализированную в столбце С, также получают в количестве 1,1 кг.

Таблица 1. Анализ различных композиций станнспорфина

Относительное время удерживания	А	В	С
0,33	0,06%		
0,51	0,05%	0,05%	0,07%
0,55			0,06%
0,73	0,14%	0,05%	0,06%
0,76	0,07%		0,05%
0,83	0,05%		
0,84	0,05%		
0,92	0,26%	0,06%	
0,95	0,30%		0,05%
0,96		0,22%	
1	98%	99%	100%
1,05	0,09%		
1,26	0,06%		

Как видно из табл. 1, данный синтез станнсопорфина, показанного в столбце С, дает продукт, который имеет высокую степень чистоты, общую чистоту > 99% и не содержит какие-либо примеси в количестве, равном или выше 0,1%.

Пример 4. Анализ станнсопорфина высокой чистоты, полученного типовым синтезом с применением оксида олова (II) в качестве источника олова

Три партии станнсопорфина получают с применением стадии введения олова, описанной в примере 2. Анализ трех партий показал, что чистота полученного станнсопорфина составляет 99,7, 99,7 и 99,6% (общее содержание станнсопорфина составляет 96,4, 99,1 и 97,2% соответственно).

ВЭЖХ анализ проводят на колонке Zorbax Extend C-18, 4,6×150 мм, толщиной 5 мкм. Применяемые элюенты: А: 80% 0,05 М ацетата аммония, рН 5,15 с уксусной кислотой : 20% ацетонитрила; В: 90% метанола: 10% ацетонитрила. Температура составляет 40°C. Скорость потока 1,2 мл/мин, определение при 400 нм. Время удерживания станнсопорфина составляет 8,8 мин, а время удерживания мезопорфирин IX составляет 23,1 мин, с применением градиента, показанного в табл. 2.

Таблица 2

Время	А	В
0,0	60	40
10,0	25	75
30,0	25	75
31,0	60	40
40,0	60	40

Проводят более обширный анализ двух партий станнсопорфина, полученного с применением метода введения оксида олова. Эти анализы описаны в табл. 3 (масса партии 0,840 кг) и табл. 4 (масса партии 1,364 кг) ниже (где а/а показывает соотношение площадей ВЭЖХ пиков)

Таблица 3

Анализ	Метод	Результаты
Общая чистота	ВЭЖХ	Общее количество примесей <1% а/а; примеси при RRt 0,72=0,06% а/а; отсутствие других примесей >0,05% а/а
Содержание воды	Карл Фишер, колориметрический	Следы <1% масс./масс.
Остаточные растворители - ацетон	Хроматографический (ГХ - верхнее пространство)	не определен <0,1% масс./масс.
Содержание органических веществ - муравьиная кислота + уксусная кислота	ВЭЖХ	0,1% масс./масс.
Содержание неорганических веществ - палладий и железо	Спектрометрия индуктивно связанной плазмой - спектрометрия оптическим излучением	Pd=5 ч./млн. Fe=5 ч./млн.
Содержание неорганических веществ - свободное олово	Дифференциальная импульсная полярография	<0,1% свободного олова
Содержание неорганических веществ - олово	Спектрометрия индуктивно связанной плазмой - спектрометрия оптическим излучением	144500 ч./млн.
Содержание неорганических веществ - хлорид	Элементный анализ	104100 ч./млн.

Таблица 4

Анализ	Метод	Результаты
Общая чистота	ВЭЖХ	Общее количество примесей <1% а/а; примеси при RRT 0,72=0,06% а/а; отсутствие других примесей >0,05% а/а
Содержание воды	Карл Фишер, колориметрический	Следы <1% масс./масс.
Остаточные растворители - ацетон	Хроматографический (ГХ - верхнее пространство)	не определен <0,1% масс./масс.
Содержание органических веществ - муравьиная кислота + уксусная кислота	ВЭЖХ	не определено <0,1% масс./масс.
Содержание неорганических веществ - палладий и железо	Спектрометрия индуктивно связанной плазмой - спектрометрия оптическим излучением	Pd=5 ч./млн. Fe=67 ч./млн.
Содержание неорганических веществ - свободное олово	Дифференциальная импульсная полярография	<0,1% свободного олова
Содержание неорганических веществ - олово	Спектрометрия индуктивно связанной плазмой - спектрометрия оптическим излучением	165000 ч./млн.
Содержание неорганических веществ - хлорид	Элементный анализ	103300 ч./млн.

Пример 5. Стабильность композиций станнспорфина высокой чистоты

Долговременную стабильность соединения изучают в двух различных условиях хранения: 25°C (+/-2°C) и 60% относительной влажности (+/-5%); и 40°C (+/-2°C) и 75% относительной влажности (+/-5%). Первая упаковка соединения представляет собой 4-мил полиэтиленовый пакет, и вторая упаковка соединения представляет собой 4-мил полиэтиленовый пакет. Упакованный в двойной пакет станнспорфин хранят в тубе из полиэтилена высокой плотности (CigTec®).

В табл. 5 и 6 показаны данные стабильности для партии, описанной в табл. 3, в условиях 25°C/60% ОВ и 40°C/75% ОВ соответственно. В табл. 7 и 8 показаны данные стабильности для партии, описанной в табл. 4, в условиях 25°C/60% ОВ и 40°C/75% ОВ соответственно. Данные для нулевого месяца момента времени берут из релиз-анализа партии (нулевой момент времени равен действительной дате помещения образцов в камеры для тестирования стабильности). Образцы анализируют в течение приблизительно 3 месяцев и приблизительно 6 месяцев после помещения образцов в условиях хранения.

Таблица 5

Анализ	0 мес.	3 мес.	6 мес.
Внешний вид	Красный порошок, не содержащий видимых примесей	Красный порошок, не содержащий видимых примесей	Красный порошок, не содержащий видимых примесей
Чистота ВЭЖХ (общее количество примесей)	0,3	0,22	0,24
Чистота ВЭЖХ (пик примесей при RRt времени удерживания 0,72-0,73)	0,06%	<0,05%	0,07%
Анализ ВЭЖХ (масс./масс., не содержащая растворителя безводная база)	100,7%	99,8%	98,4%
Анализ ВЭЖХ (масс./масс. так таковая)	100,4%	99,6%	98,2%
Содержание воды (Карл Фишер, колориметрический)	Следы <1%	<1% (0,1%)	<1% (0,1%)

Таблица 6

Анализ	0 мес.	3 мес.	6 мес.
Внешний вид	Красный порошок, не содержащий видимых примесей	Красный порошок, не содержащий видимых примесей	Красный порошок, не содержащий видимых примесей
Чистота ВЭЖХ (общее количество примесей)	0,3	0,28	0,26
Чистота ВЭЖХ (пик примесей при RRt времени удерживания 0,72-0,73)	0,06%	<0,05%	0,06%
Анализ ВЭЖХ (масс./масс., не содержащая растворителя безводная база)	100,7%	101,2%	99,8%
Анализ ВЭЖХ (масс./масс. так таковая)	100,4%	100,9%	99,6%
Содержание воды (Карл Фишер, колориметрический)	Следы <1%	<1% (0,2%)	<1% (0,1%)

Таблица 7

Анализ	0 мес.	3 мес.	6 мес.
Внешний вид	Красный порошок, не содержащий видимых примесей	Красный порошок, не содержащий видимых примесей	Красный порошок, не содержащий видимых примесей
Чистота ВЭЖХ (общее количество примесей)	0,22	0,29	0,19
Чистота ВЭЖХ (пик примесей при RRt времени удерживания 0,72-0,73)	0,06%	0,05%	0,05%
Анализ ВЭЖХ (масс./масс., не содержащая растворителя безводная база)	102,3%	102,1%	98,5%
Анализ ВЭЖХ (масс./масс. так таковая)	102,3%	102,0%	98,4%
Содержание воды (Карл Фишер, колориметрический)	Следы <1%	<1% (0,1%)	<1% (0,1%)

Таблица 8

Анализ	0 мес.	3 мес.	6 мес.
Внешний вид	Красный порошок, не содержащий видимых примесей	Красный порошок, не содержащий видимых примесей	Красный порошок, не содержащий видимых примесей
Чистота ВЭЖХ (общее количество примесей)	0,22	0,29	0,24
Чистота ВЭЖХ (пик примесей при RRt времени удерживания 0,72-0,73)	0,06%	<0,05%	0,06%
Анализ ВЭЖХ (масс./масс., не содержащая растворителя безводная база)	102,3%	101,1%	97,8%
Анализ ВЭЖХ (масс./масс. так таковая)	102,3%	101,0%	97,7%
Содержание воды (Карл Фишер, колориметрический)	Следы <1%	<1% (0,1%)	<1% (0,1%)

Описание всех публикаций, патентов, заявок на патенты и опубликованных заявок на патенты, упомянутых здесь, включены сюда в качестве ссылок в полном объеме.

Хотя представленное выше изобретение подробно описано в иллюстрациях и примерах в целях ясности понимания, специалисту в данной области техники очевидно, что определенные незначительные изменения и модификации могут практиковаться. Поэтому описание и примеры не должны рассматриваться как ограничивающие объем данного изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ введения олова в соединение порфирина или его соли, включающий добавление соединения порфирина или его соли в реакционный сосуд, добавление оксида олова в реакционный сосуд и контактирование оксида олова с соединением порфирина или его солью в кислотных условиях, посредством чего олово вводится в кольцо порфирина с получением металлизированного соединения порфирина.
2. Способ по п.1, в котором полученным продуктом является мезопорфирин, протопорфирин, гематопорфирин, дейтеропорфирин или его соль.
3. Способ по п.1, в котором полученным продуктом является дигидрохлорид мезопорфирина IX олова (IV) или его соль.
4. Способ по п.1, в котором указанным оксидом металла является оксид олова (II).
5. Способ по п.4, в котором оксид олова (II) растворяют или суспендируют в уксусной кислоте или муравьиной кислоте.
6. Способ по п.4, в котором соединение порфирина или его соль растворяют или суспендируют в муравьиной кислоте или уксусной кислоте.
7. Способ по п.4, в котором эквивалентное соотношение общего количества применяемого оксида олова (II) к общему количеству применяемого соединения порфирина или его соли составляет от приблизительно двух до шести.

