

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 4171

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **22.05.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **23.05.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9710726**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.05.2000**
(Věstník č. 5/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/GB98/01492**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/52911**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 237/46

A 61 K 49/04

(71) Přihlašovatel:

NYCOMED IMAGING AS, Oslo, NO;

(72) Původce:

Malthe-Sorensen Dick, Spangereid, NO;

Aukrust Audun, Oslo, NO;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1,
110 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Žlutý polymorf 5-amino-2,4,6-trijod-N,N'-bis(2,3-dihydroxypropyl)izoftalamidu

(57) Anotace:

Popisuje se žlutý polymorf 5-amino-2,4,6-trijod-N,N'-bis(2,3-dihydroxypropyl)izoftalamidu, způsob jeho výroby a jeho použití při výrobě jodovaného rentgenového kontrastního prostředku.

Žlutý polymorf 5-amino-2,4,6-trijod-N,N'-bis(2,3-dihydroxypropyl)izoftalamidu

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká sloučeniny 5-amino-2,4,6-trijod-
5 N,N'-bis(2,3-dihydroxypropyl)izoftalamidu (dále „sloučenina A“) a zvláště žluté polymorfní formy sloučeniny A a její výroby a použití.

Dosavadní stav techniky

Sloučenina A je klíčovým meziproduktem při výrobě neiontových
10 rentgenových kontrastních prostředků jako je iohexol, iopentol, iodixanol, ioversol a iomeprol.

Sloučenina A je komerčně dostupná v bílé formě například u firmy Fuji Chemical Industries, Ltd.

Výroba sloučeniny A v bílé formě se popisuje například ve
15 WO95/35122 (Mallinckrodt), například na str. 6. Jiné publikace, například Haavaldsen a další v Acta Pharm. Suec. 2: 219 - 232 (1983), popisují výrobu sloučeniny A způsobem, při kterém vzniká bílá forma této sloučeniny A.

Nyní však bylo zjištěno, že sloučenina A existuje ve dvou
20 polymorfních formách, bílé formě a žluté formě.

Polymorfie je jev pevného skupenství spojený se strukturou pevné látky; zdá se, že různé polymorfy stejné sloučeniny obsahují různá uspořádání molekul uvnitř pevných látek.

Podstata vynálezu

Autoři vynálezu nyní zjistili, že výroba žluté polymorfní formy sloučeniny A ve velkém měřítku má výhody proti bílé polymorfní formě co se týče účinnosti krystalizace, filtrace a kroků sušení. Při jakékoliv
5 vícestupňové syntetické výrobě chemických léčiv ve velkém měřítku se odráží zvýšená účinnost kteréhokoliv z kroků syntézy zvýšenou účinností celého procesu.

Bílé a žluté polymorfy sloučeniny A mají různá infračervená spektra a mají charakteristicky rozdílné obrazy rentgenové práškové
10 difrakce. Mohou být také od sebe odlišeny jiným průběhem DSC a hodnocením barvy. Tak konkrétně bílý polymorf má při DSC vrchol teploty tání při přibližně 193 až 196 °C, zatímco žlutý polymorf má vrchol teploty tání v rozmezí od přibližně 247 do 252 °C. Bílý polymorf je navíc charakterizován tím, že má proti žlutému polymorfu ostrý
15 vrchol v infračerveném spektru při 999 cm⁻¹.

Vynález tedy poskytuje v jednom provedení 5-amino-2,4,6-trijod-N,N'-bis(2,3-dihydroxypropyl)izoftalamid ve žluté polymorfní formě.

V dalším provedení poskytuje vynález 5-amino-2,4,6-trijod-N,N'-bis(2,3-dihydroxypropyl)izoftalamid ve formě, která má při diferenciální
20 skenovací kalorimetrii vrchol teploty tání v rozmezí od přibližně 247 do 252 °C.

Vynález poskytuje v dalším provedení 5-amino-2,4,6-trijod-N,N'-bis(2,3-dihydroxypropyl)izoftalamid ve formě charakterizované infračerveným spektrem difuzní odrazivosti s následujícími hlavními
25 vrcholy: 3330, 3244, 2929, 1641, 1564, 1402, 1277, 1228, 1115, 1032, 957, 690, 631 a 440 cm⁻¹. Navíc nemá toto infračervené spektrum při 999 cm⁻¹ ve srovnání s charakteristickým vysokým a ostrým vrcholem při 999 cm⁻¹, který se nalézá v ekvivalentním infračerveném spektru bílého polymorfu, buď žádný vrchol, nebo má rameno nebo vrchol s
30 nízkou intenzitou. Infračervené spektrum difuzní reflektance je možno měřit na vzorku rozdrceném s KBr.

V dalším provedení poskytuje vynález 5-amino-2,4,6-trijod-N,N'-bis(2,3-dihydroxypropyl)izoftalamid ve formě charakterizované následujícím obrazem rentgenové práškové difrakce, kde $1 \text{ \AA} = 0,1 \text{ nm}$:

5

<u>d(Å)</u>	<u>I</u>	<u>d(Å)</u>	<u>I</u>	<u>d(Å)</u>	<u>I</u>
15,66	w	4,27	s	2,82	w
13,79	w	4,24	m	2,78	m
12,90	s	4,16	m	2,72	w
8,59	vw	4,11	m	2,69	w
8,25	m	4,00	m	2,62	vw
7,93	w	3,87	m	2,58	w
7,18	w	3,83	w	2,56	w
7,05	vw	3,58	m	2,52	vw
6,42	s	3,51	w	2,50	vw
6,30	vwd	3,44	wd	2,45	vwd
6,17	w	3,35	vwd	2,41	vw
5,84	vw	3,30	vwd	2,39	vw
5,71	vwd	3,23	vwd	2,35	w
5,53	vw	3,20	w	2,30	wd
5,25	vwd	3,18	w	2,23	w
5,01	w	3,04	vw		
4,89	w	3,01	w		
4,62	m	2,93	vwd		
4,54	vw	2,92	w		

4,45 vwd 2,85 w

(kde w = slabý, m = střední, s = silný, v = velmi slabý a d = difuzní).

Střední velikost krystalu žlutého polymorfu sloučeniny A (měřeno tříděním částic) je s výhodou v rozmezí 150 až 500 μm ,
5 výhodněji 200 až 400 μm .

Žlutý polymorf sloučeniny A může být získán ochlazením vodného roztoku sloučeniny A rychlostí méně než 7 °C/hod, například při kroku krystalizace popsaném na str. 8 GB-A-1548594 a na str. 225 Haavaldsen a další (výše). Pravděpodobně tato pomalá rychlost
10 ochlazování vede k přednostní tvorbě žlutého polymorfu před bílým polymorfem.

Z tohoto hlediska poskytuje další provedení vynálezu způsob výroby 5-amino-2,4,6-trijod-N,N'-bis(2,3-dihydroxypropyl)izoftalamidu ve žluté polymorfní formě, přičemž tento způsob zahrnuje ochlazování
15 roztoku 5-amino-2,4,6-trijod-N,N'-bis(2,3-dihydroxypropyl)izoftalamidu, s výhodou vodného roztoku (například kde rozpouštědlo je voda nebo směs vody s mísitelným pomocným rozpouštědlem jako je izopropanol), který se vyznačuje tím, že ochlazování se provádí rychlostí méně než 7 °C/hod (s výhodou méně než 6 °C/hod a lépe
20 méně než 5 °C/hod) v průběhu srážení 5-amino-2,4,6-trijod-N,N'-bis(2,3-dihydroxypropyl)izoftalamidu.

Koncentrace sloučenin A ve výchozím roztoku je s výhodou 18 až 30 % hmotnostních, zvláště 22 až 26 % hmotnostních. Obecně je požadavek na koncentrace nezbytný, protože počáteční koncentrace
25 by měla být vyšší než saturační koncentrace na konci kroku ochlazování, při kterém bude teplota obecně v rozmezí 0 až 30 °C, s výhodou pokojová teplota, například 18 až 25 °C. Výchozí teplota roztoku bude v praxi určována teplotou na konci procesu trijodace, kterým se sloučenina A připravuje reakcí halogenidu jodu (například

$\text{NaI}(\text{Cl}_2)$ s 2,4,6-nesubstituovaným prekurzorem. Tato teplota bude obecně v rozmezí 70 až 95 °C. Žlutý polymorf však může být připraven ochlazením roztoku sloučeniny A z nižší výchozí teploty, například v rozmezí 40 až 70 °C.

- 5 Při způsobu podle vynálezu může být srážený roztok zaočkován krystaly žlutého polymorfu sloučeniny A.

Po vysrážení sloučeniny A ve žluté polymorfní formě se bude pevný podíl s výhodou oddělovat filtrací, promytím (například alkoholy (C_{1-4} alkanoly) nebo vodou nebo jejich směsí) a bude se provádět
10 sušení (například při 20 až 90 °C), před skladováním pro další použití.

Další použití žlutého polymorfu bude normálně zahrnovat N-acylaci, N-alkylaci nebo dimerizaci, například použitím v oboru známých způsobů pro výrobu rentgenových kontrastních prostředků obsahujících 2,4,6-trijodovaný benzenový kruh.

- 15 Další provedení předkládaného vynálezu také poskytuje použití 5-amino-2,4,6-trijod-N,N'-bis(2,3-dihydroxypropyl)izoftalamidu ve žluté polymorfní formě při výrobě jodovaného rentgenového kontrastního prostředku, například prostředku obsahujícího strukturu 2,4,6-trijod-N,N'-bis(2,3-dihydroxypropyl)izoftalamidu se substituovaným dusíkem
20 v poloze 5, například prostředku jako je iohexol, iodixanol, iopentol, ioversol nebo iomeprol.

Takové použití podle vynálezu může jednoduše zahrnovat použití žlutého polymorfu při syntetických postupech, u kterých byl dříve požadavek na použití 5-amino-2,4,6-trijod-N,N'-bis(2,3-
25 dihydroxypropyl)izoftalamidu nebo jeho bílého polymorfu, například postupech popisovaných ve WO95/35122 (Mallinckrodt) pro výrobu ioversolu, nebo v Haavaldsen a další (výše) pro výrobu iohexolu, nebo pro výrobu dimerů jak bylo popsáno ve WO96/09285 (Nycomed).

- 30 Pro takové další použití může být sloučenina A buď výlučně nebo v podstatě úplně ve žluté polymorfní formě, i když je přijatelná

určitá přítomnost bílého polymorfu a jiných polymorfů (například s alespoň 50 % sloučeniny A, s výhodou alespoň 80 %, výhodněji alespoň 90 % a nejvýhodněji alespoň 95 % hmotnostními žluté polymorfní formy). Je vhodné, jestliže má sloučenina A pro takové
5 další použití čistotu alespoň 97 % hmotnostních.

Vynález bude nyní podrobněji popsán na následujících neomezuujících příkladech a doprovodných výkresech, ve kterých:

Přehled obrázků na výkresech

10 Obr. 1 a 2 jsou infračervená spektra žlutého a bílého polymorfu sloučeniny A; a

obr. 3 a 4 jsou obrazy rentgenové práškové difrakce žluté a bílé polymorfní formy sloučeniny A;

15 obr. 5 a 6 jsou průběhy DSC žlutého a bílého polymorfu sloučeniny A.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Výroba žlutého polymorfu sloučeniny A

20 Surový roztok 5-amino-2,4,6-trijod-N,N'-bis(2,3-dihydroxypropyl)-izoftalamidu (A) byl připraven z 90 g HCl soli 5-amino-2,4,6-trijod-N,N'-bis(2,3-dihydroxypropyl)izoftalamidu (vyrobené způsobem podle Haavaldsen a další, Acta. Pharm. Suec. 20: 219 - 232 (1983).

25 Ve třech krocích byl k reakční směsi přidán chlorid jodný v množství 3,45 ekvivalentů vzhledem k izoftalamidu a směs byla udržována při teplotě 60 až 85 °C. pH bylo udržováno v průběhu syntetické části reakce mezi 3 až 0,5. Pro ukončení reakce bylo k surovému roztoku (A) přidáno 4 až 6,5 g disiřičitanu sodného při 70

až 80 °C a směs byla zalkalizována na pH 3 až 5 50 % roztokem louhu.

Potom bylo přidáno 2 až 3,5 g dithioničitanu sodného a do směsi bylo přidáno 0,9 g očkovacích krystalů při 78 až 82 °C a směs byla udržována při 80 °C 2 až 3 hodiny pro dosažení krystalizace. Šarže byla ochlazována rychlostí 3 °C za hodinu na 15 až 30 °C a potom byla ještě dále ochlazená a zfiltrována.

Filtrační koláč byl promyt 50 ml vody a potom spojen s 10 ml oplachovacího roztoku, zfiltrován a promyt čtyřikrát 50 ml vody a dvakrát izopropanolem.

Produkt byl sušen ve vakuu za poskytnutí 157 g produktu (A).

Koncentrace soli v konečném produktu byla 0,02 % hmotnostních.

Příklad 2

Infračervená spektra

Charakteristické vrcholy v infračerveném spektru (měření difuzní odrazivosti pro žlutý a bílý polymorf sloučeniny A jsou ukázány v obr. 1 a obr. 2:

Žlutý polymorf:

3330, 3244, 2929, 1641, 1564, 1402, 1277, 1228, 1115, 1032, 957, 690, 631, 440 cm⁻¹.

Bílý polymorf:

3411, 3323, 3300, 2939, 1620, 1601, 1433, 1387, 1309, 1119, 1076, 999, 727, 631, 482 cm⁻¹.

Příklad 3

Prášková rentgenová difrakce

Vzorky žlutého a bílého polymorfu sloučeniny A byly zkoumány monochromatickým zářením $\text{CuK}\alpha$ v rozmezí úhlů $2\theta = 3 - 60^\circ$ na difraktometru SIEMENS D50000.

Jak je uvedeno na obr. 3 a 4, pro žlutý a bílý polymorf byly nalezeny následující charakteristické vzdálenosti a intenzity vyjádřené jako mezirovinné vzdálenosti d a relativní intenzity (I)

(s = silný, m = střední, w = slabý, v = velmi slabý, d = difuzní).

Jsou uvedeny pouze hodnoty $d > 2,20 \text{ \AA}$, kde $1 \text{ \AA} = 0,1 \text{ nm}$.

Žlutý polymorf

<u>$d(\text{\AA})$</u>	<u>I</u>	<u>$d(\text{\AA})$</u>	<u>I</u>	<u>$d(\text{\AA})$</u>	<u>I</u>
15,66	w	4,27	s	2,82	w
13,79	w	4,24	m	2,78	m
12,90	s	4,16	m	2,72	w
8,59	vw	4,11	m	2,69	w
8,25	m	4,00	m	2,62	vw
7,93	w	3,87	m	2,58	w
7,18	w	3,83	w	2,56	w
7,05	vw	3,58	m	2,52	vw
6,42	s	3,51	w	2,50	vw
6,30	vwd	3,44	wd	2,45	vwd
6,17	w	3,35	vwd	2,41	vw
5,84	vw	3,30	vwd	2,39	vw
5,71	vwd	3,23	vwd	2,35	w

5,53	vw	3,20	w	2,30	wd
5,25	vwd	3,18	w	2,23	w
5,01	w	3,04	vw		
4,89	w	3,01	w		
4,62	m	2,93	vwd		
4,54	vw	2,92	w		
4,45	vwd	2,85	w		

Bílý polymorf

<u>d(Å)</u>	<u>l</u>	<u>d(Å)</u>	<u>l</u>	<u>d(Å)</u>	<u>l</u>
13,79	s	4,36	vwd	3,10	vwd
8,58	m	4,27	vwd	3,01	wd
8,35	m	4,16	s	2,92	w
7,39	vwd	4,09	m	2,89	w
7,07	m	4,01	w	2,84	w
6,84	w	3,92	m	2,76	w
6,21	w	3,80	vwd	2,72	w
6,04	w	3,69	w	2,66	w
5,73	w	3,57	w	2,57	w
5,52	w	3,52	vw	2,53	vw
5,25	w	3,43	w	2,44	w
4,90	w	3,40	w	2,40	vw
4,76	vwd	3,28	w	2,37	w
4,57	vwd	3,24	w	2,29	vw
4,45	m	3,15	vwd	2,27	vw

Příklad 4

Charakteristiky tání

Podle stanovení DSC (Perkin Elmer DSC 7, teplotní rozmezí
5 45 °C až 270 °C, rychlost zahřívání 10 °C/min) mají žlutý a bílý
polymorf následující charakteristiky tání uvedené v obr. 5 a 6:

Žlutý polymorf:

Vrchol teploty tání v rozmezí 247 až 252 °C (v tomto testu byl vrchol
10 při teplotě 249,7 °C).

Bílý polymorf:

Vrchol teploty tání v rozmezí teploty přibližně 193 až 196 °C.

15 Příklad 5

Výroba iohexolu

Žlutá polymorfní sloučenina A se použije při výrobě iohexolu
podobným způsobem jako se popisuje v Haavaldsen a další (výše).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. 5-amino-2,4,6-trijod-N,N'-bis(2,3-dihydroxypropyl)izoftalamid ve své žluté polymorfní formě.
2. 5-amino-2,4,6-trijod-N,N'-bis(2,3-dihydroxypropyl)izoftalamid ve formě, která má při stanovení diferenciální skenovací kalorimetrií vrchol teploty tání při přibližně 247 až 252 °C.
3. 5-amino-2,4,6-trijod-N,N'-bis(2,3-dihydroxypropyl)izoftalamid ve formě charakterizované infračerveným spektrem difuzní odrazivosti s následujícími hlavními vrcholy: 3330, 3244, 2929, 1641, 1564, 1402, 1277, 1228, 1115, 1032, 957, 690, 631 a 440 cm⁻¹.
4. 5-amino-2,4,6-trijod-N,N'-bis(2,3-dihydroxypropyl)izoftalamid ve formě charakterizované následujícím obrazem rentgenové práškové difrakce, kde 1 Å = 0,1 nm:

<u>d(Å)</u>	<u>I</u>	<u>d(Å)</u>	<u>I</u>	<u>d(Å)</u>	<u>I</u>
15,66	w	4,27	s	2,82	w
13,79	w	4,24	m	2,78	m
12,90	s	4,16	m	2,72	w
8,59	vw	4,11	m	2,69	w
8,25	m	4,00	m	2,62	vw
7,93	w	3,87	m	2,58	w
7,18	w	3,83	w	2,56	w

7,05	vw	3,58	m	2,52	vw
6,42	s	3,51	w	2,50	vw
6,30	vwd	3,44	wd	2,45	vwd
6,17	w	3,35	vwd	2,41	vw
5,84	vw	3,30	vwd	2,39	vw
5,71	vwd	3,23	vwd	2,35	w
5,53	vw	3,20	w	2,30	wd
5,25	vwd	3,18	w	2,23	w
5,01	w	3,04	vw		
4,89	w	3,01	w		
4,62	m	2,93	vwd		
4,54	vw	2,92	w		
4,45	vwd	2,85	w		

kde označení w = slabý, m = střední, s = silný, v = velmi slabý
a d = difuzní).

5. 5-amino-2,4,6-trijod-N,N'-bis(2,3-dihydroxypropyl)izoftalamid
podle některého z nároků 1 až 4 se střední velikostí částic
v rozmezí od 150 do 500 μm .
6. Způsob výroby 5-amino-2,4,6-trijod-N,N'-bis(2,3-dihydroxy-
propyl)izoftalamidu v jeho žluté polymorfní formě, který
zahrnuje chlazení roztoku 5-amino-2,4,6-trijod-N,N'-bis(2,3-
dihydroxypropyl)izoftalamidu, v y z n a č u j í c í s e
t í m , ž e chlazení se provádí v průběhu doby srážení
5-amino-2,4,6-trijod-N,N'-bis(2,3-dihydroxypropyl)izoftalamidu
rychlostí méně než 7 °C/hod.

7. Použití 5-amino-2,4,6-trijod-N,N'-bis(2,3-dihydroxypropyl)-
izoftalamidu v jeho žluté polymorfní formě při výrobě
jodovaného rentgenového kontrastního prostředku.

5

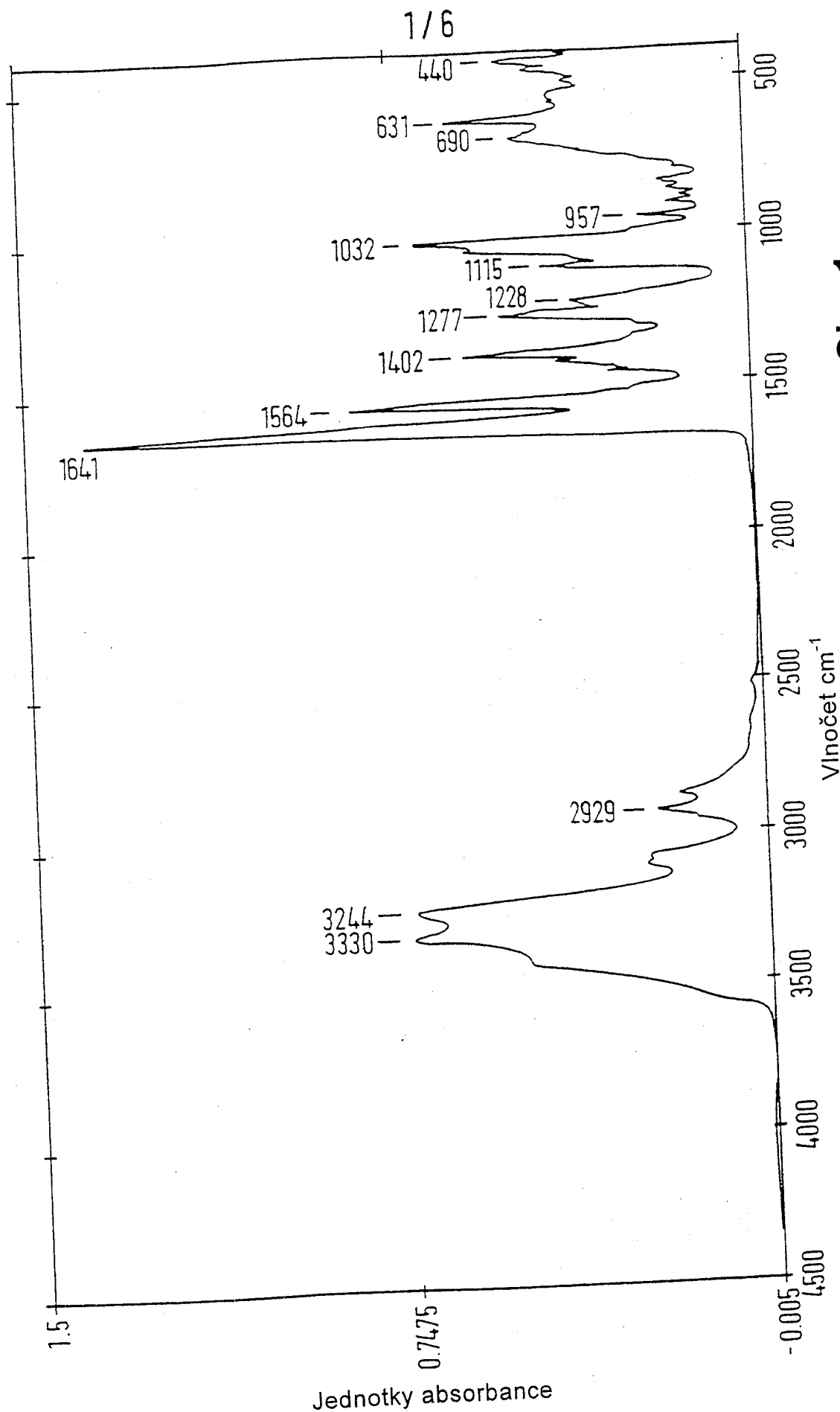
8. Použití podle nároku 7 při výrobě uvedeného prostředku
zvoleného ze skupiny iohexol, iopentol, iodixanol, ioversol
a iomeprol.

10

Zastupuje:

07.03.00

764171-99



Obr. 1

Infračervené spektrum žlutého polymorfu

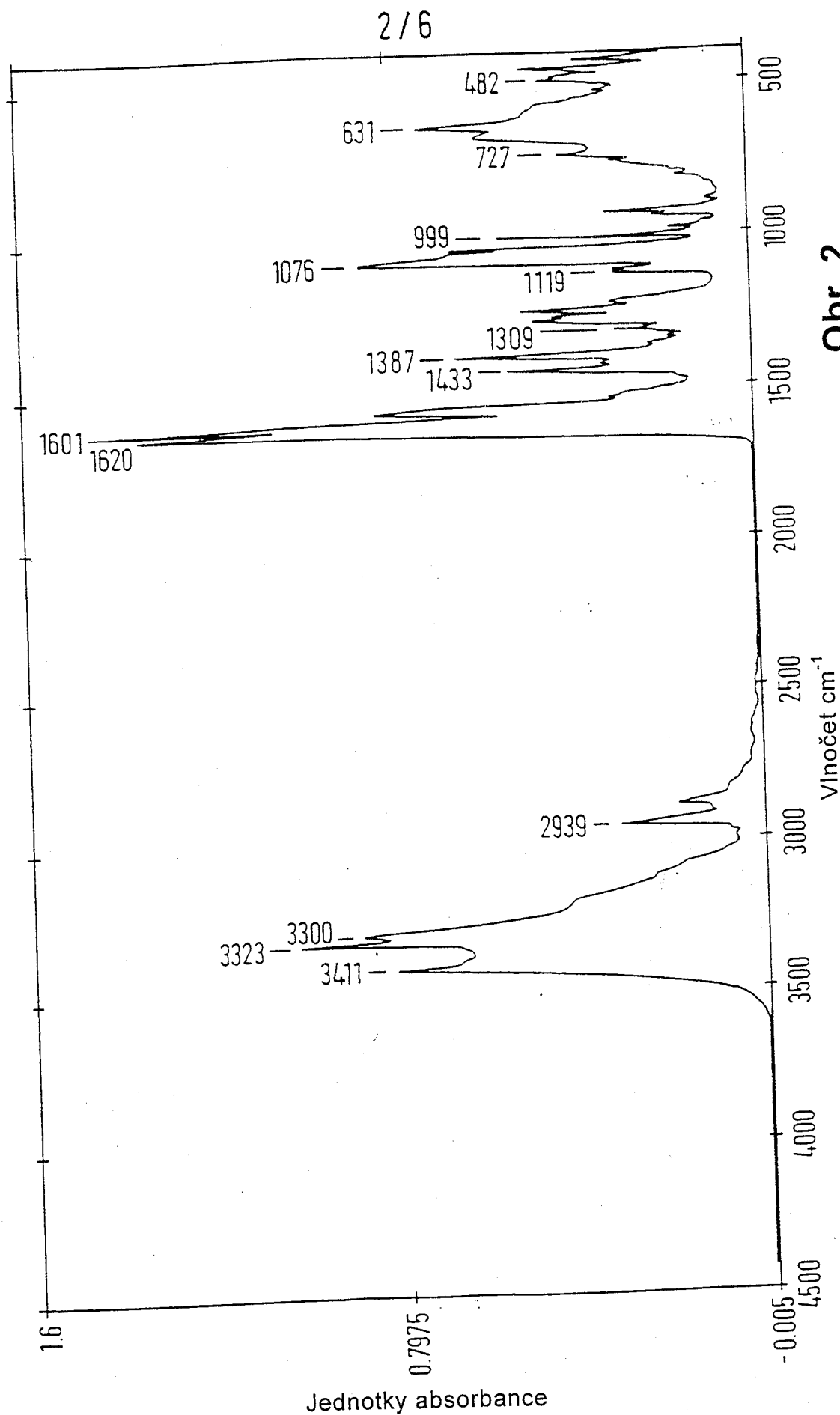
Měření difuzní reflektance

Počet skenů: 256 Rozlišení: 4,0 Detektor: 1 Rychlost: 6

0.2.10

07.02.00

704171-99



Obr. 2

Infračervené spektrum bílého polymorfu

Měření difuzní reflektance

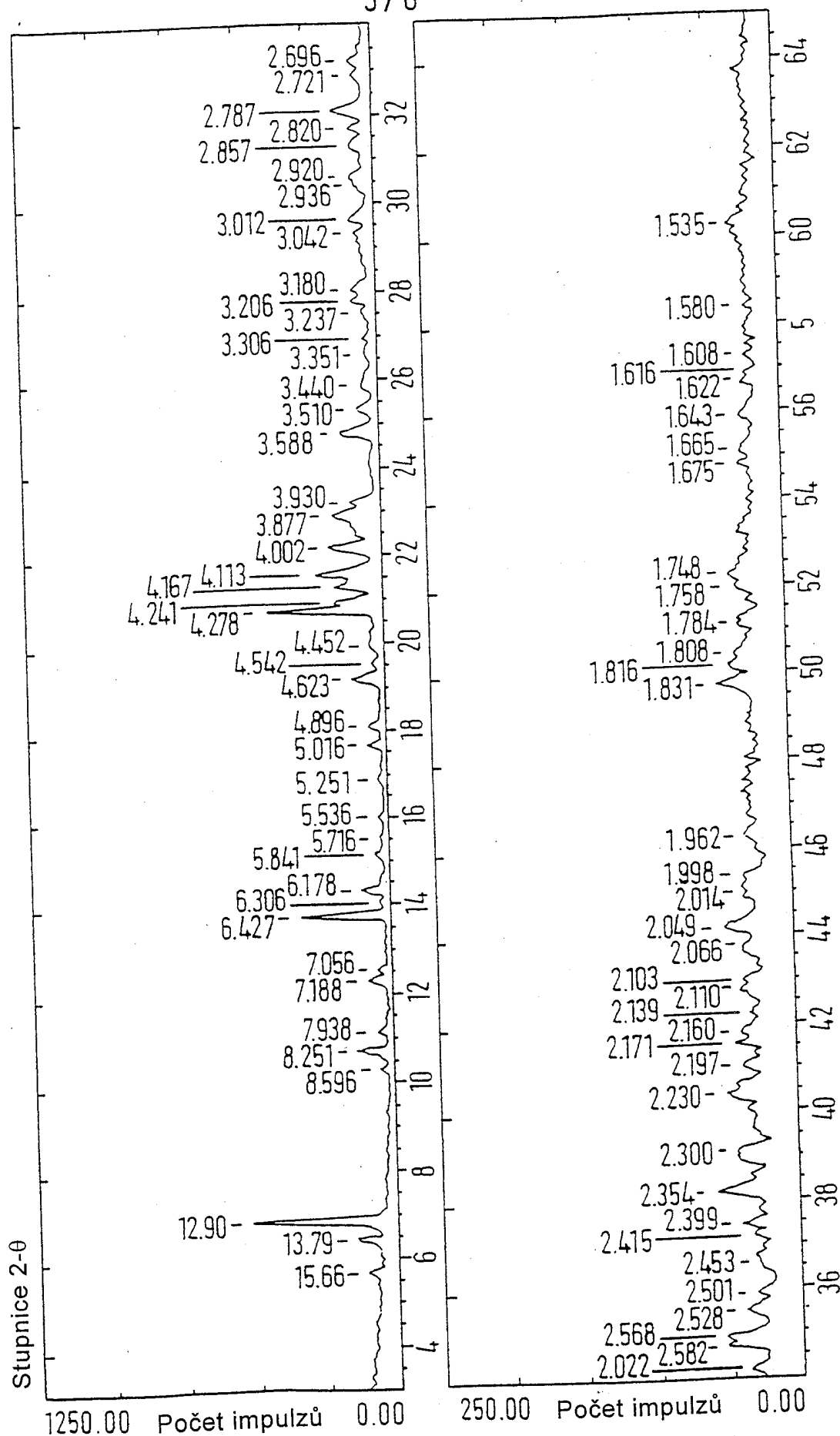
Počet skenů: 256 Rozlišení: 4,0 Detektor: 1 Rychlost: 6

10.21.006

07.02.00

7V 4171-99

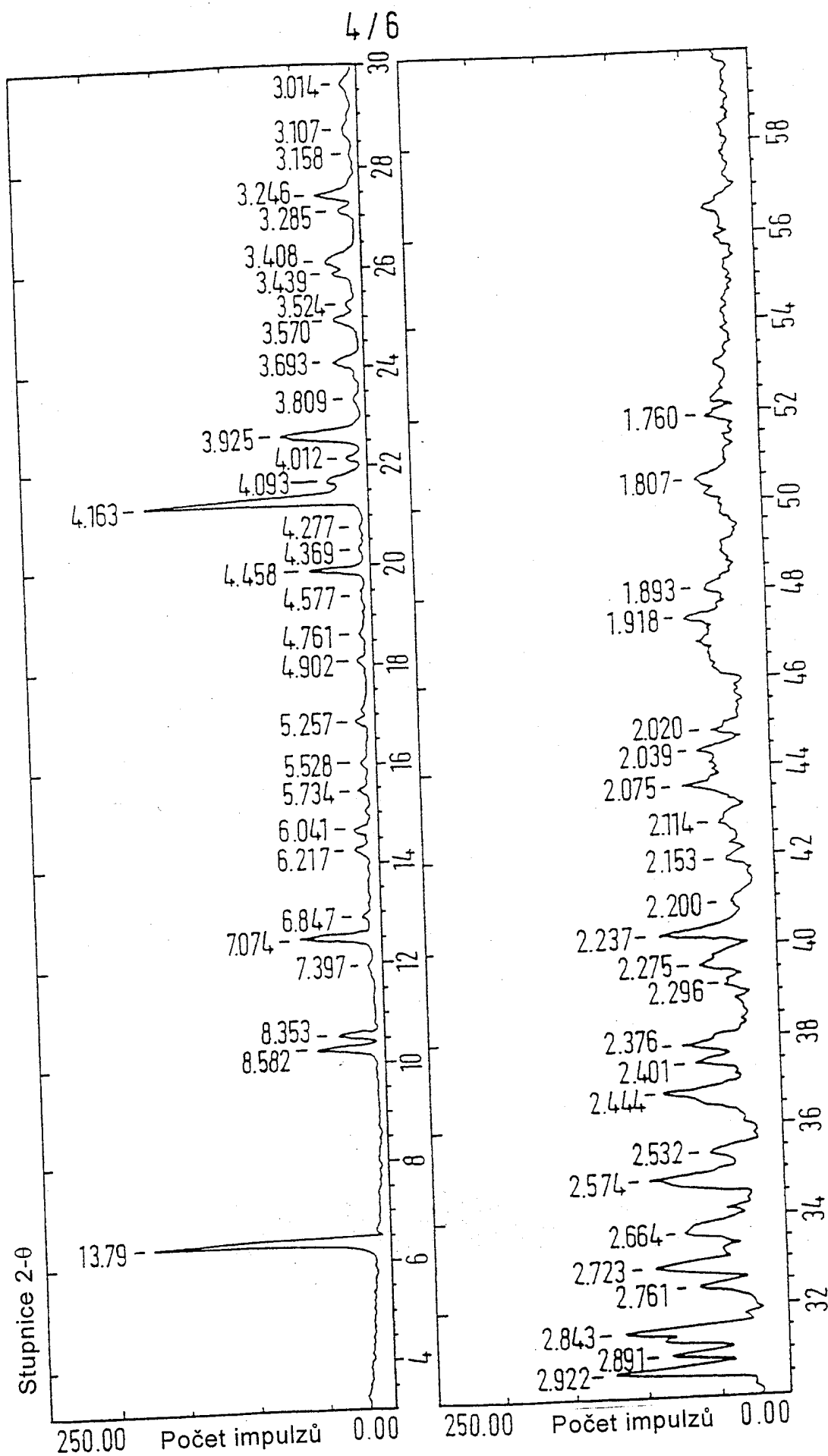
3/6



Obr. 3

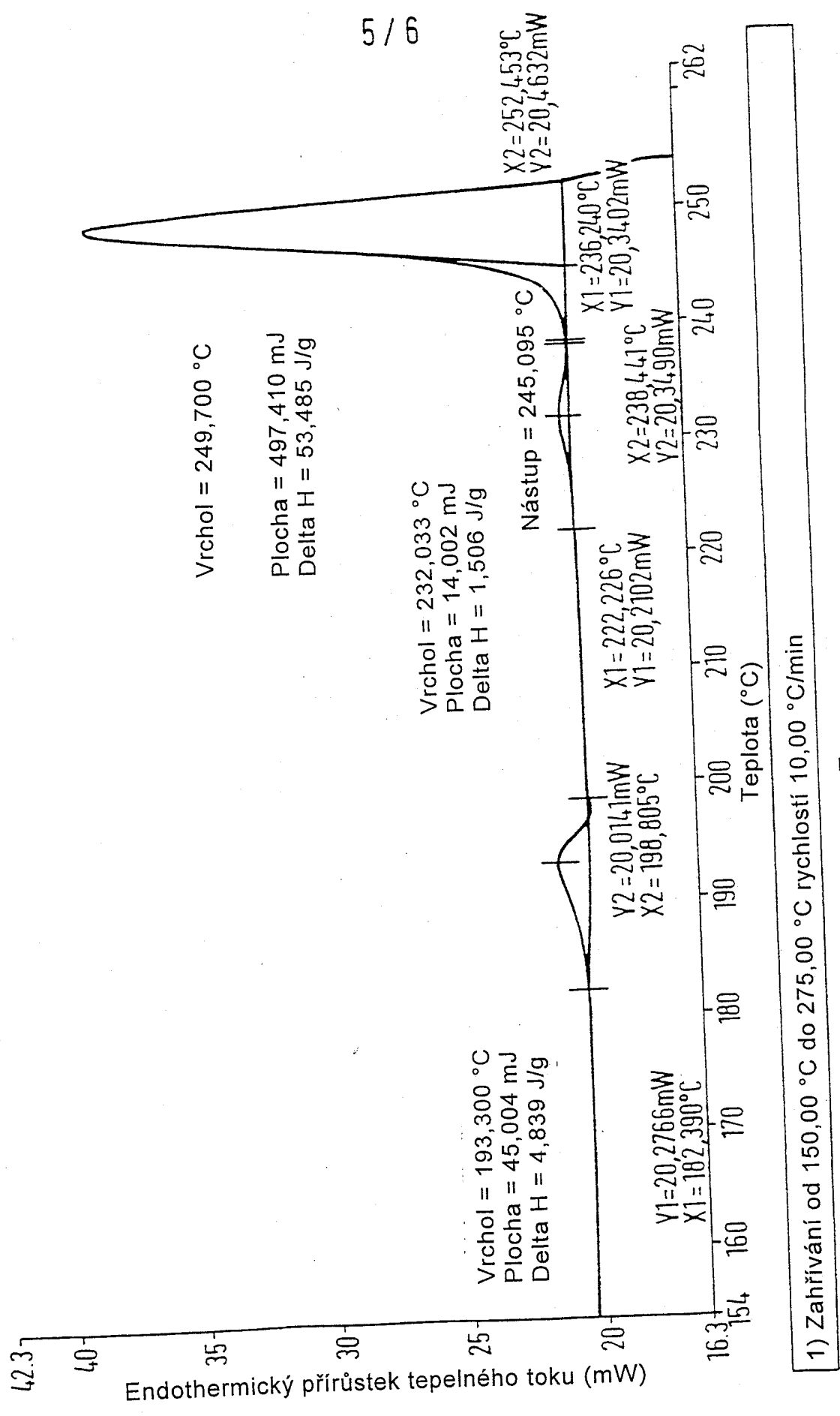
Rentgenová prášková difrakce žlutého polymorfu

10.2.00



Obr. 4

Rentgenová prášková difrakce bílého polymorfu

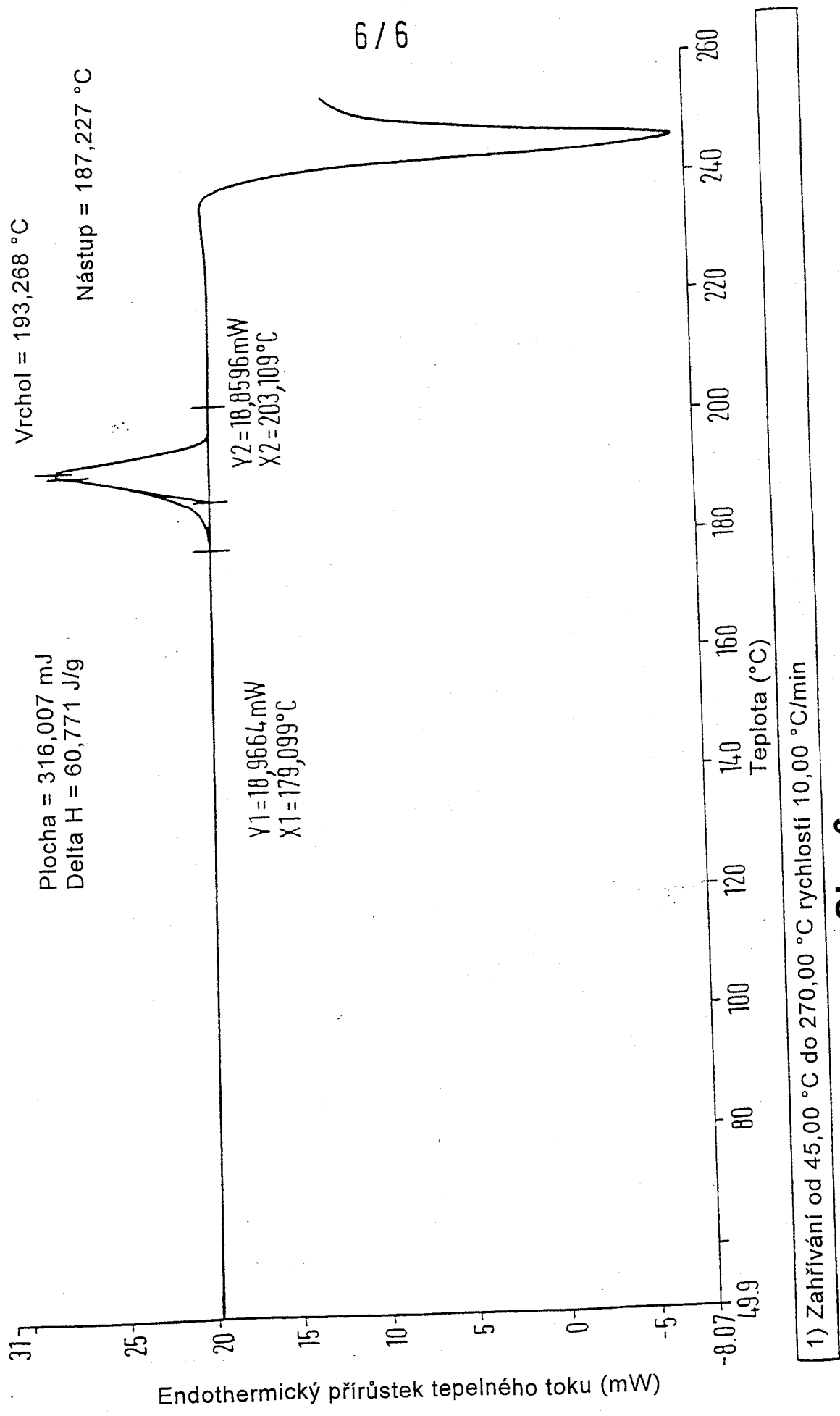


Obr. 5

Diferenciální skenovací kalorimetrie žlutého polymorfu

07.02.00

14 4771-99



Obr. 6

Diferenciální skenovací kalorimetrie bílého polymorfu

10.2.00