

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

293 801

(13) Druh dokumentu:

B6

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2000-4124**
(22) Přihlášeno: **26.04.1999**
(30) Právo přednosti: **08.05.1998 IT 1998MI/1005**
(40) Zveřejněno: **13.03.2002**
(Věstník č. 03/2002)
(47) Uděleno: **03.06.04**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **18.08.2004**
(Věstník č. 8/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/EP1999/002804**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1999/058494**

(51) Int. Cl. :⁷

C 07 C 231/00

C 07 C 231/02

C 07 C 231/18

C 07 C 237/46

(73) Majitel patentu:

DIBRA S. P. A., Milano, IT

(72) Původce:

Desantis Nicola, Milano, IT

Incandela Salvatore, Milano, IT

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

Způsob výroby S-N,N'-bis-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]-5-[(2-hydroxy-1-oxopropyl)amino]-2,4,6-trijod-1,3-benzendikarboxamidu

(57) Anotace:

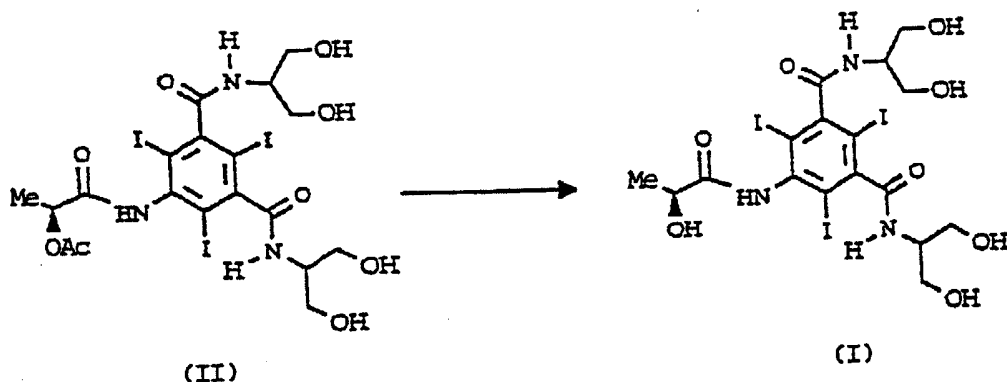
Způsob výroby S-N,N'-bis-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]-5-[(2-hydroxy-1-oxopropyl)amino]-2,4,6-trijod-1,3-benzendikarboxamidu, který zahrnuje vytvoření S-N,N'-bis-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]-5-[(2-acetyloxy-1-oxopropyl)amino]-2,4,6-trijod-1,3-benzendikarboxamidu, při kterém se vychází z dichloridu kyseliny S-(-)-5-[[2-acetyloxy-1-oxopropyl]-amino]-2,4,6-trijod-1,3-benzendikarboxylové a 2-amino-1,3-propandiolu v rozpouštědle, v molárním poměru 2-amino-1,3-propandiolu:dichloridu v rozmezí od 6 do 25, přičemž rozpouštědlo se volí ze skupiny nižších alkoholů, monoalkyletherglykolů a přímých nebo rozvětvených cyklických alkyletherů a do reakční směsi se nepřidává žádná další báze.

CZ 293801 B6

Způsob výroby S-N,N'-bis-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]-5-[(2-hydroxy-1-oxopropyl)amino]-2,4,6-trijod-1,3-benzendikarboxamidu

5 Oblast techniky

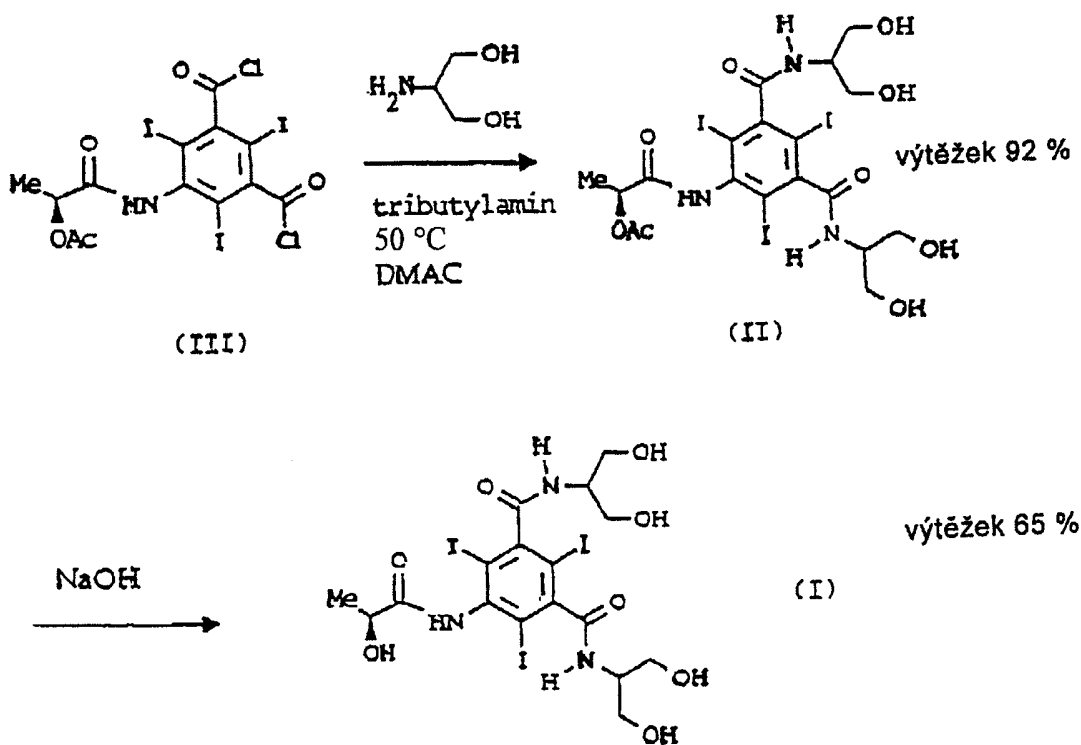
Předkládaný vynález se týká způsobu výroby S-N,N'-bis-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]-5-[(2-hydroxy-1-oxopropyl)amino]-2,4,6-trijod-1,3-benzendikarboxamidu vzorce I, známého běžně jako iopamidol, který je nejrozšířenějším jodovaným kontrastním činidlem, který
10 zahrnuje nový způsob syntézy meziproductu S-N,N'-bis-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]-5-[2-(acetyloxy-1-oxopropyl)amino]-2,4,6-trijod-1,3-benzendikarboxamidu vzorce II.



15 Syntéza iopamidolu byla poprvé popsána v GB 1 472 050 a zahrnuje kroky znázorněné na následujícím schématu:

Schéma

20



a přesně reakce dichloridu kyseliny S-(–)-5-[[2-(acetyloxy)-1-oxopropyl]amino]-2,4,6-trijod-1,3-benzendikarboxylové vzorce III rozpuštěné v dimethylacetamidu (DMAC) s mírným nadbytkem 2-amino-1,3-propandiolu (běžně nazývaného serinol), také rozpuštěného v dimethylacetamidu, v přítomnosti tributylaminu, za získání sloučeniny II, S-N,N'-bis-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]-5-[(2-(acetyloxy)-1-oxopropyl)-amino]-2,4,6-trijod-1,3-benzendikarboxamidu.

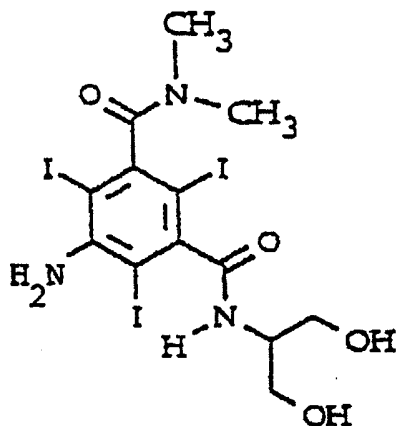
Poměr mezi sloučeninou III, serinolem a tributylaminem je 1 : 2,5 : 2, vyjádřeno v ekvivalentech. Tato reakce se provádí při 50 °C, přičemž po několika hodinách se získá požadovaný produkt v 92% výtěžku.

Zpracování reakční směsi popisované v citovaném patentu zahrnuje odpaření dimethylacetamidu, resuspendování olejovitého zbytku v methylenchloridu, opakované propláchnutí sraženiny horkým methylenchloridem.

Získaný zbytek se potom hydrolyzuje na iopamidol pomocí NaOH, a potom se získaný roztok čistí kationtovou a aniontovou pryskyřicí z forem solí před rekrystalizací z ethylalkoholu.

Hlavní problémy spojené s tímto postupem jsou následující:

- destilace rozpouštědla ve vakuu na konci reakce je v průmyslovém měřítku poměrně náročná operace, přičemž DMAC je sloučenina s vysokou teplotou varu (165 °C);
- použití DMAC umožní vznik N-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]-N'-dimethyl-5-[(2-hydroxyoxopropyl)amino]-2,4,6-trijod-1,3-benzendikarboxamidu (dále nazývaného jako nečistota I).



(nečistota I).

Jde o jednu ze sedmi nečistot iopamidolu popsanou ve Pharmeuropa, díl 6, no. 4, prosinec 1994, str. 343 – 345, jejíž vznik se připisuje v podstatě tvorbě dimethylaminu z DMAC v průběhu reakce;

- navíc přináší použití rozpouštědla s tak vysokou teplotou varu problémy, protože stopy rozpouštědla zůstávají v izolovaném pevném produktu, přičemž jeho množství nesmí převýšit 650 ppm (USP limit pro iopamidol).

První pokus o náhradu DMAC byl prováděn v GB 2 272 218 (priorita 27. 10. 1992), ve kterém se popisuje pouze výroba sloučeniny II s použitím jiných rozpouštědel než DMAC, tj. acetonu nebo nižších (C₁–C₄) alkoholů, v přítomnosti báze, s výhodou tributylaminu.

Jak potvrdili sami vynálezci v následně publikované patentové přihlášce GB 2 311 524, která bude diskutována v následujícím textu, iopamidol získaný z meziprojektu II obsahoval také přes přijatelný stupeň čistoty namísto nečistoty I odlišné znečišťující sloučeniny.

- 5 Lékaři a úřady, které udělují povolení k distribuci léčiv, požadují léčiva s velmi nízkými obsahy nečistot, aby byla minimalizována jakákoli možná rizika vedlejších účinků nebo toxických účinků na pacienta.

- 10 Co se týče jodovaných kontrastních prostředků, tento požadavek je oprávněný vzhledem k celkovému množství podávaného výrobku, které je mnohem vyšší než v případě jiných léčiv. Například injikovaná dávka kontrastního prostředku může dosáhnout a dokonce převýšit 150 g.

- 15 U iopamidolu došlo nedávno ke změně požadavků kladených lékopisem (Italian Pharmacopoeia IX, 3. revize 1994; US Pharmacopoeia XXIII, 5. revize, 15/11/1996); iopamidol musí nyní obsahovat maximálně 0,25 % nečistot.

Nedávno zveřejněná britská patentová přihláška GB 2 311 524 (priorita 29. 3. 1996) popisuje alternativní přístup pro získání iopamidolu s těmito vlastnostmi z hlediska čistoty.

- 20 GB 2 311 524 popisuje výrobu sloučeniny I s použitím N-methylpyrrolidonu jako reakčního rozpouštědla, v přítomnosti báze, s výhodou zvolené ze serinolu, tributylaminu, triethylaminu nebo anorganického uhlíčitanu, a uvádí vyšší čistotu získané sloučeniny II, která se odráží v čistotě hotového iopamidolu.

- 25 Výhodné způsoby zahrnují reakci sloučeniny III se serinolem v N-methylpyrrolidonu v přítomnosti předem vyčištěného triethylaminu nebo uhlíčitanu sodného. Následné zpracování získané suroviny na baterii iontoměničových pryskyřic (silně kationtová, silně aniontová, silně aniontová, slabě aniontová, jak se popisuje v GB 2 287 024) poskytne konečný produkt iopamidol, který má požadovanou čistotu podle revidovaných požadavků lékopisu.

- 30 Ze studia dosavadního stavu techniky tedy vyplývají následující nezbytné požadavky:

- je třeba vyhnout se přítomnosti DMAC, a tím také zlepšit profil nečistot přítomných v iopamidolu stejně jako provádění procesu v průmyslovém měřítku;
- 35 – je třeba dosáhnout snadného odstraňování reakčního rozpouštědla: N-methylpyrrolidon patří ve skutečnosti do stejné skupiny dipolárních aprotických rozpouštědel jako DMAC a má podobně vysokou teplotu varu; proto je obtížné jeho úplné odstranění.

40 Podstata vynálezu

Překvapivě bylo zjištěno, že iopamidol splňující lékopisné požadavky může být připraven způsobem podle vynálezu, který zahrnuje následující kroky:

- 45 – nový způsob výroby sloučeniny II;
- snadné převedení získané sloučeniny II na iopamidol, aniž by se používalo bazické hydrolyzy a komplexních chromatografických čisticích postupů.

- 50 Předmětem předkládaného vynálezu je tedy výroba sloučeniny I, která zahrnuje vytvoření sloučeniny II reakcí sloučeniny III se samotným serinolem v rozpouštědle zvoleném z nižšího alkoholu a monoalkyletherglykolů ze skupiny rozpouštědel označovaných jako alkylcellosolve, a cyklických, přímých nebo rozvětvených alkyletherů.

55

„Nižší alkohol“ znamená přímý nebo rozvětvený C_2 – C_5 alkohol, s výhodou sekundární alkohol. Zvláště výhodné jsou *t*-butanol a *sek*-butanol.

5 Mezi glykoly s výhodou patří látky ze skupiny C_3 a C_7 , přičemž zvláště výhodné jsou ethoxyethanol a methoxyethanol.

Cyklické, přímé nebo rozvětvené alkylethery jsou látky ze skupiny C_4 – C_{10} , které se s výhodou volí ze skupiny: dioxan, diglym a methyl-*terc*-butylether.

10 Překvapivě bylo zjištěno, že reakce prováděná bez přídavku báze, zvláště tributylaminu jako v dosavadním stavu techniky, a v alkoholickém nebo etherovém rozpouštědle umožní účinně předcházet výše uvedeným problémům souvisejícím s přítomností DMAC a současně poskytnout hotový výrobek, který splňuje požadavky současných lékopisů, nebo je dokonce překračuje.

15 Jak již bylo diskutováno v GB patentové přihlášce 2 311 524 (jak bylo také popsáno ve WO 9214539), v dosavadním stavu již bylo známo, že reakce může být prováděna bez použití báze, s použitím více než čtyř ekvivalentů serinolu, který tedy působí jako akceptor pro kyselinu chlorovodíkovou vytvořenou v průběhu samotné reakce. Reakce se však provádí v DMAC, čímž dochází k výše popisovaným problémům.

20 GB 2 311 524 ukazuje možné použití nadbytku serinolu jako báze (viz příklad 1, molární poměr serinol/sloučenina II = 4,36 : 1), ale jako rozpouštědlo se opět používá N-methylpyrrolidon a ve všech popisovaných příkladech se reakce provádí v atmosféře dusíku, což není podmínka, kterou lze v průmyslovém měřítku snadno reprodukovat, a následná hydrolýza na iopamidol zahrnuje komplikovaný krok čištění přes růstné iontoměničové kolony.

25 Překvapivě bylo zjištěno, že pokud se serinol přidá ke sloučenině III v molárním poměru v rozmezí od 6 do 25, s výhodou od 8 do 15, přidání báze pro následnou hydrolýzu sloučeniny II na iopamidol již není nutné.

30 Reakční teplota může být v rozmezí od $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, s výhodou od $48\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $85\text{ }^{\circ}\text{C}$, přičemž v tomto naposledy uvedeném rozmezí teplot se doba reakce překvapivě snižuje na 1 až 6 h.

35 Na konci reakce mezi serinolem a sloučeninou III (kontrola se provádí HPLC) se rozpouštědlo oddestiluje do sucha při teplotě od $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, za tlaku 1 až 2 kPa (10 až 20 mbar), čímž se reakce dokončí. Potom se acetátová skupina hydrolyzuje přídavkem vody, s výhodou v množství 2 až 4 kg vody na mol sloučeniny III, přičemž roztok je již bazický v důsledku přítomnosti nadbytečného serinolu.

40 Potom se teplota roztoku upraví na $50\text{ až }70\text{ }^{\circ}\text{C}$, s výhodou na $55\text{ až }65\text{ }^{\circ}\text{C}$, přičemž tato teplota se udržuje po dobu 4 až 8 h, s výhodou 5 až 7 h. Nakonec se roztok neutralizuje přídavkem HCl.

45 Pokud se pracuje způsobem podle předkládaného vynálezu, hotová reakční směs obsahuje navíc ke sloučenině I pouze serinol, hydrochlorid serinolu a acetát serinolu.

Tak se dosáhne, že jediným přítomným kationtem je serinol, a dojde tak ke zlepšení procesu odsolování i purifikace iopamidolu.

50 Nepřítomnost dipolárních aprotických rozpouštědel ve finálním roztoku, která jsou při postupu podle dosavadního stavu vždy přítomná, umožňuje provádění purifikace sloučeniny I bez použití poměrně drahých průmyslových zařízení, jako je nanofiltrační jednotka pro předběžné odsolení a odstranění DMAC (viz WO 9214539), nebo baterie kolon uváděná výše pro N-methylpyrrolidon (viz GB 2 311 524).

Způsob podle vynálezu zahrnuje chromatografické čištění na běžné koloně obsahující pevnou fázi zvolenou ze skupiny makroporézních vysoce zesíťovaných styrenových pryskyřic, s výhodou Amberlite® XAD 1600, 1600 T a 16 (Rohm & Haas) nebo ekvivalentů jiných výrobců.

- 5 Eluce se provádí použitím vody a promývá se až do vymizení sloučeniny při kontrole UV analýzou.

- Po zakoncentrování vodné fáze se provádí odsolení na baterii (v řadě za sebou nebo ve směsném loži) složené ze silné kationtové pryskyřice sulfonového typu, regenerované v kyselé formě,
10 a středně silné aniontové pryskyřice typu sekundárního aminu, regenerované v OH⁻ formě.

Výhodné kationtové pryskyřice jsou zvolené ze skupiny: Dowex C 350, Amberjet 1200, Amberlite IR 120. Výhodnou aniontovou pryskyřicí je Relite MG 1.

- 15 Odsolený roztok se koncentruje a čistí krystalizací z vhodného rozpouštědla, jak je již známo z literatury (GB 1 472 050, GB 2 708 601, US 5 689 002, WO 97/02235, EP 747344).

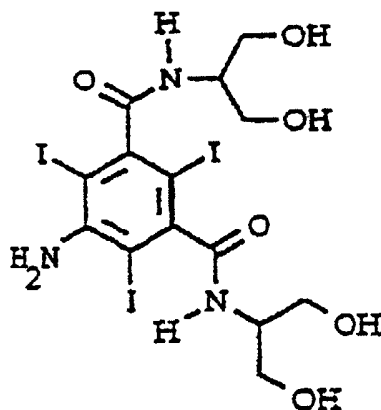
- Serinol se jednoduše oddělí vytěsněním z výše uvedené kationtové pryskyřice pomocí 4% roztoku amoniaku. Eluát amoniakem se zakoncentruje ve vakuu pro odstranění vody a čpavku
20 a potom se krystalizuje způsoby popsány v italské patentové přihlášce MI 96 A 002546.

Izolovaný produkt má dostatečně vysokou jakost pro použití při způsobu podle předkládaného vynálezu (viz experimentální část).

- 25 Iopamidol získaný způsobem podle předkládaného vynálezu má obsah nečistot nepřevyšující 0,25 %, přičemž se používá analýza HPLC, jak se popisuje v lékopisu (viz výše). Nejsou detekovány ani DMAC z předchozích kroků preparace sloučeniny III, ani další zbytková rozpouštědla (z ostatních kroků syntézy), přičemž stopy rozpouštědla ze zpracování jsou přítomny v množství, která nepřevyšují požadavky stanovené ICH (International Conference on Harmoni-
30 zation) týkající se přítomnosti zbytkových rozpouštědel v léčivech.

- Nepřítomnost DMAC nebo jiných dipolárních aprotických rozpouštědel snižuje přítomnost krystalizačního rozpouštědla na přibližně jednu třetinu ve srovnání s dosavadním stavem techniky, protože dipolární aprotické rozpouštědlo již nezůstává v jiných rozpouštědlech.

- 35 Navíc také použití serinolu jako báze odstraňuje spolu s odstraňováním nečistoty I také riziko vytváření S-N,N'-bis-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]-5-amino-2,4,6-trijod-1,3-benzen-dikarboxamidu vzorce IV



(IV),

ve kterém je přítomna volná aminová skupina a tato sloučenina tedy patří do skupiny škodlivých aromatických aminů a jakmile se již jednou vytvoří, je velmi obtížné ji od sloučeniny I oddělit. Snížení množství tohoto vedlejšího produktu u způsobu podle vynálezu se pravděpodobně dosahuje nižší bazicitou serinolu při komplementární hydrolytické reakci amidu s kyselinou mléčnou v poloze 5.

Následující příklady ilustrují nejlepší experimentální podmínky pro provádění způsobu podle vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Experimentální část

Příklad 1

Výroba iopamidolu s použitím *sek*-butanolu při reakci vytváření sloučeniny II

127,5 g (0,179 mol) sloučeniny III (vyrobené jak bylo popsáno v US 5 672 735) bylo suspendováno v 593 g *sek*-butanolu v reaktoru za mechanického míchání. Směs byla zahřívána na 55 °C a bylo přidáno 136 g (1,49 mol) serinolu, za udržování této teploty 3 h. Po této době bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku. Bylo přidáno 400 g vody, směs byla zahřívána na 55 °C 6 h pro ukončení zmýdelnění. Po neutralizaci 34% HCl byl vodný roztok eluován vodou na XAD 1600 (500 ml) až do vymizení produktu. Eluát se koncentruje na objem přibližně 1 l a roztok se potom eluuje na kationtové pryskyřici (Dowex C350, 1,2 l regenerované v H⁺ formě) a na aniontové pryskyřici (Relite MG1 1 l, regenerované v OH⁻ formě).

Nakonec byla voda odpařena ve vakuu a zbytek byl rekrystalizován ze *sek*-butanolu za získání 128 g (0,16 mol) požadovaného produktu.

Výtěžek: 92 %

Test HPLC: 99,88 (% plochy)

Metoda HPLC: viz US Pharmacopeia XXIII, 5. revize, 15/11/1996.

Zbytkové rozpouštědlo: *sek*-BuOH 0,009 %

Metoda GC: podle popisu v US Pharmacopeia XXIII, kapitola „Organic volatile impurities“ Method IV (head space).

Příklad 2

Výroba iopamidolu s použitím *t*-butanolu při reakci vytváření sloučeniny II

127,5 g (0,179 mol) sloučeniny III se suspenduje v 593 g *t*-butanolu v reaktoru za mechanického míchání. Směs se zahřívá při teplotě 20 °C a přidá se 136 g (1,49 mol) serinolu, za udržování této teploty 4 h. Po uvedené době se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Přidá se 400 g, směs se zahřívá při 55 °C 6 h pro ukončení zmýdelnění. Po neutralizaci 34% HCl je vodný roztok eluován vodou na XAD 1600 (500 ml) až do vymizení produktu. Eluát se koncentruje na objem přibližně 1 l a roztok se potom eluuje na kationtové pryskyřici (Dowex C350, 1,2 l, regenerované v H⁺ formě) a na aniontové pryskyřici (Relite MG1 1 l, regenerované v OH⁻ formě).

Nakonec je voda odpařena ve vakuu a zbytek se rekrystalizuje ze *sek*-butanolu za získání 104 g (0,13 mol) požadovaného produktu.

Výtěžek: 750 %

Test HPLC: 99,75 % (% plochy)

Zbytkové rozpouštědlo: *t*-BuOH 0,01 %

Příklad 3

Výroba iopamidolu s použitím izopropanolu při reakci vytváření sloučeniny II

127,5 g (0,179 mol) sloučeniny III se suspenduje v 593 g izopropanolu v reaktoru za mechanického míchání. Směs se zahřívá při teplotě 50 °C a přidá se 136 g (1,49 mol) serinolu, za udržování této teploty 4 h. Po uvedené době je rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku. Přidá se 400 g vody, směs se zahřívá při 55 °C 6 h pro ukončení zmydlnění. Po neutralizaci 34% HCl se vodný roztok eluuje vodou na XAD 1600 (500 ml) až do vymizení produktu. Eluát se koncentruje na objem přibližně 1 l a roztok se potom eluuje na kationtové pryskyřici (Dowex C350, 1,2 l, regenerované v H⁺ formě) a na aniontové pryskyřici (Relite MG1 1 l, regenerované v OH⁻ formě).

Nakonec je voda odpařena ve vakuu a zbytek je rekrystalizován ze *sek*-butanolu za získání 122 g (0,157 mol) požadovaného produktu.

Výtěžek: 88 %

Test HPLC: 99,82 % (% plochy)

Zbytkové rozpouštědlo: *i*-PrOH 0,009 %

Příklad 4

Výroba iopamidolu použitím dioxanu při reakci vytváření sloučeniny II

127,5 g (0,179 mol) sloučeniny III se suspenduje v 593 g dioxanu v reaktoru za mechanického míchání. Směs se zahřívá na teplotu 30 °C a přidá se 136 g (1,49 mol) serinolu, za udržování teploty 5 h. Po této době se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Přidá se 400 g vody, směs se zahřívá na 55 °C 6 h pro ukončení zmydlnění. Po neutralizaci 34% HCl se vodný roztok eluuje vodou na XAD 1600 (500 ml) až do vymizení produktu. Eluát se koncentruje na objem přibližně 1 l a roztok se potom eluuje na kationtové pryskyřici (Dowex C350, 1,2 l, regenerované v H⁺ formě) a na aniontové pryskyřici (Relite MG1 1 l, regenerované v OH⁻ formě).

Nakonec se voda odpaří ve vakuu a zbytek se rekrystalizuje ze *sek*-butanolu za získání 97,4 g (0,125 mol) požadovaného produktu.

Výtěžek: 70 %

Test HPLC: 99,77 % (% plochy)

Zbytkové rozpouštědlo: dioxan 0,01 %

Příklad 5

Výroba iopamidolu s použitím methyl-*terc*-butyletheru při reakci vytváření sloučeniny II

5 127,5 g (0,179 mol) sloučeniny III se suspenduje v 593 g methyl-*terc*-butyletheru v reaktoru za mechanického míchání. Směs se zahřívá na teplotu 30 °C a přidá se 136 g (1,49 mol) serinolu, za udržování této teploty 5 h. Po uvedené době se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Přidá se 400 g vody, směs se zahřívá při 55 °C 6 h pro ukončení zmýdelnění. Po neutralizaci 34% HCl se 10 vodný roztok eluuje na XAD 1600 (500 ml) vodou až do vymizení produktu. Eluát se koncentruje na objem přibližně 1 l a roztok se potom eluuje na kationtové pryskyřici (Dowex C350 1,2 l, regenerované v H⁺ formě) a na aniontové pryskyřici (Relite MG1 1 l, regenerované v OH⁻ formě).

15 Nakonec je voda odpařena ve vakuu a zbytek je krystalizován ze *sek*-butanolu za získání 116,8 g (0,15 mol) požadovaného produktu.

Výtěžek: 84 %

Test HPLC: 99,78 % (% plochy)

20

Zbytkové rozpouštědlo: methyl-*terc*-butylether 0,01 %.

Příklad 6

25

Výroba iopamidolu s použitím 2-methoxyethanolu při reakci vytváření sloučeniny II

38,8 g (0,054 mol) sloučeniny III bylo suspendováno ve 180 g 2-methoxyethanolu v reaktoru za mechanického míchání. Směs byla zahřívána na 55 °C a bylo přidáno 41,4 g (0,45 mol) serinolu, 30 za udržování této teploty 3 h. Poté bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku. Bylo přidáno 120 g vody a směs byla zahřívána na 55 °C 6 h pro ukončení zmýdelnění. Po neutralizaci 34 % HCl se vodný roztok eluuje na XAD 1600 (150 ml) vodou až do vymizení produktu, eluát se koncentruje na objem přibližně 0,5 l a roztok se potom eluuje na kationtové pryskyřici (Dowex C350 0,4 l, regenerované v H⁺ formě) a na aniontové pryskyřici (Relite MG1 0,33 l, 35 regenerované v OH⁻ formě).

Nakonec byla voda odpařena ve vakuu a zbytek byl krystalizován z 2-methoxyethanolu za získání 37,3 g (0,048 mol) požadovaného produktu.

40 Výtěžek: 89 %

Test HPLC: 99,8 % (% plochy)

45 Zbytkové rozpouštědlo: 2-methoxyethanol 0,0045 %

Příklad 7

50 Výroba iopamidolu s použitím 2-ethoxyethanolu při reakci vytváření sloučeniny II

38,8 g (0,054 mol) sloučeniny III se suspenduje v 180 g 2-ethoxyethanolu v reaktoru za mechanického míchání. Směs se zahřívá při teplotě 55 °C a přidá se 41,4 g (0,45 mol) serinolu, za udržování této teploty 3 h. Po uvedené době se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Přidá se 120 g vody, směs se zahřívá při 55 °C 6 h pro ukončení zmýdelnění. Po neutralizaci 34 % HCl se 55 vodný roztok eluuje na XAD 1600 (150 ml) vodou až do vymizení produktu. Eluát se koncentruje na objem přibližně 0,5 l a roztok se potom eluuje na kationtové pryskyřici (Dowex C350 0,4 l, regenerované v H⁺ formě) a na aniontové pryskyřici (Relite MG1 0,33 l, regenerované v OH⁻ formě).

truje na objem přibližně 0,5 l a roztok se potom eluuje na kationtové pryskyřici (Dowex C350 0,4 l, regenerované v H^+ formě) a na aniontové pryskyřici (Relite MG1, 0,33 l, regenerované v OH^- formě).

- 5 Nakonec se voda odpaří ve vakuu a zbytek se krystalizuje z 2-methoxyethanolu za získání 38,2 g (0,049 mol) požadovaného produktu.

Výtěžek: 91 %

- 10 Test HPLC: 99,83 % (% plochy)

Zbytkové rozpouštědlo: 2-ethoxyethanol 0,009 %

- 15 Příklad 8

Izolace serinovu použitá v příkladu 1

- 20 Po eluci roztoku produktu získaného podle příkladu 1 na pryskyřici (Dowex C350, 1,2 l, regenerované v H^+ formě), se vytěsni serinol 750 g roztoku amoniaku s koncentrací 4 % hmotnostních a potom se provede promytí deionizovanou vodou do neutrálního pH. Zbylý roztok se koncentruje při 12 mm Hg (1600 Pa) při teplotě 50 až 60 °C pro odstranění amoniaku za získání zbytku obsahujícího přibližně 5 až 10 % zbytkové vody. Nanese se 250 g suchého 2-butanolu a chladí se na 5 °C 3 h.

- 25 Směs se potom zfiltruje a suší při 30 °C v proudu dusíku za získání 85 g serinolu dobré kvality, který může být recyklován při syntéze iopamidolu (test GC: 99,9 % způsob popsal F. Uggeri a další, Journal of Chromatography, 432, 1988).

30

PATENTOVÉ NÁROKY

35

1. Způsob výroby S-N,N'-bis-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-ethyl]-5-[(2-hydroxy-1-oxopropyl)amino]-2,4,6-trijod-1,3-benzendikarboxamidu, který zahrnuje následující kroky:

- 40 a) vytvoří se S-N,N'-bis-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-ethyl]-5-[(2-acetyloxy-1-oxopropyl)amino]-2,4,6-trijod-1,3-benzendikarboxamid, přičemž se vychází z dichloridu kyseliny S-(-)-5-[(2-acetyloxy-1-oxopropyl)amino]-2,4,6-trijod-1,3-benzendikarboxylové a 2-amino-1,3-propandiolu, v rozpouštědle zvoleném ze skupiny C_2-C_5 alkoholů, monoalkyletherglykolů a přímých nebo rozvětvených cyklických alkyletherů,

- 45 b) provede se hydrolýza acetylové skupiny sloučeniny II přidáním vody při udržování teploty roztoku v rozmezí 50 až 70 °C po dobu 4 až 8 h,

50 **vyznačující se tím**, že molární poměr 2-amino-1,3-propandiolu k dichloridu kyseliny S-(-)-5-[(2-acetyloxy-1-oxopropyl)amino]-2,4,6-trijod-1,3-benzendikarboxylové je v rozmezí od 6 do 25, a do reakční směsi se nepřidává žádná další báze.

2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se použije minimální molární poměr 2-amino-1,3-propandiolu k dichloridu kyseliny S-(-)-5-[(2-acetyloxy-1-oxopropyl)amino]-2,4,6-trijod-1,3-benzendikarboxylové v rozmezí od 8 do 15.

55

3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že jako rozpouštědlo se použije přímý nebo rozvětvený C_2-C_5 alkohol.
- 5 4. Způsob podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že rozpouštědlo se volí ze skupiny C_2-C_5 sekundárních alkoholů.
5. Způsob podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že rozpouštědlo se volí ze skupiny izopropanolu, *sek*-butanolu a *t*-butanolu.
- 10 6. Způsob podle některého z nároků 1 až 2, **vyznačující se tím**, že jako rozpouštědlo se použije C_3-C_7 glykol-monoalkylether.
7. Způsob podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že rozpouštědlo se volí z 2-methoxyethanolu a 2-ethoxyethanolu.
- 15 8. Způsob podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že jako rozpouštědlo se použije přímý nebo rozvětvený C_4-C_{10} cyklický alkylether.
- 20 9. Způsob podle nároků 1 až 2, **vyznačující se tím**, že rozpouštědlo se volí ze skupiny dioxan, diglym nebo methyl-*terc*-butylether.
10. Způsob podle některého z nároků 1 až 9, **vyznačující se tím**, že při výrobě sloučeniny II se volí reakční teplota v rozmezí od 48 do 85 °C a reakční doba v rozmezí od 2 do 6 hodin.
- 25 11. Způsob podle některého z nároků 1 až 10, **vyznačující se tím**, že se navíc provede neutralizace roztoku získaného v kroku (b) přidavkem HCl a purifikace elucí na makroporézní vysoce zesítěné styrenové pryskyřici a potom na silné kationtové pryskyřici sulfonového typu regenerované v kyselé formě, a na aniontové pryskyřici střední síly typu sekundárního aminu, regenerované v OH^- formě.
- 30 12. Způsob podle některého z nároků 1 až 11, **vyznačující se tím**, že hydrolýza v kroku (b) se provádí při teplotě od 55 do 65 °C po dobu 5 až 7 hodin.
- 35

Konec dokumentu

40