



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105764882 B

(45)授权公告日 2018.03.30

(21)申请号 201480066349.3

(22)申请日 2014.12.08

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105764882 A

(43)申请公布日 2016.07.13

(30)优先权数据
61/912794 2013.12.06 US
61/969932 2014.03.25 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.06.03

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2014/076885 2014.12.08

(87)PCT国际申请的公布数据
W02015/082719 EN 2015.06.11

(73)专利权人 通用电气医疗集团股份有限公司
地址 挪威奥斯陆

(72)发明人 I.D.萨努姆 T.哈兰德
R.卡莱贝格

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001
代理人 周李军 黄希贵

(51)Int.Cl.
C07C 231/02(2006.01)
C07C 237/46(2006.01)

(56)对比文件
EP 2277851 A1,2011.01.26,
US 4250113 A,1981.02.10,
US 7754920 B1,2010.07.13,

审查员 云益鸣

权利要求书1页 说明书5页

(54)发明名称

合成非离子X射线造影剂的备选乙酰化方法

(57)摘要

本发明描述合成非离子X射线造影剂工业制备的中间体5-乙酰氨基-N,N'-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺(“化合物A”)的备选乙酰化方法。这种方法可在工业规模进行,与已建立方法比较,以提高的纯度和提高的产率制备化合物A。

1. 一种方法,所述方法包括以下步骤:
 - (i) 使5-氨基-N,N'-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺(“化合物B”)与乙酸酐/乙酸的混合物反应,以形成浆料;
 - (ii) 将所述浆料加热到约60°C;和
 - (iii) 将酸催化剂以使反应温度保持在65-85°C温度范围的速率加到所述浆料。
2. 权利要求1的方法,所述方法进一步包括以下步骤:
 - (iv) 向步骤(iii)的反应混合物加入去乙酰化剂,以形成5-乙酰氨基-N,N'-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺(“化合物A”)。
3. 权利要求2的方法,所述方法进一步包括以下步骤:
 - (v) 使步骤(iv)的反应混合物纯化。
4. 权利要求3的方法,其中所述纯化步骤为结晶步骤。
5. 权利要求4的方法,其中所述结晶步骤通过用化合物A种晶完成。
6. 权利要求1至5中任一项的方法,其中所述酸催化剂为磺酸。
7. 权利要求6的方法,其中所述酸催化剂为对甲苯磺酸(PTSA)。
8. 权利要求7的方法,其中所述PTSA以催化量作为固体加入。
9. 权利要求7的方法,其中所述PTSA以催化量作为溶于小体积乙酸酐的PTSA的溶液加入。

合成非离子X射线造影剂的备选乙酰化方法

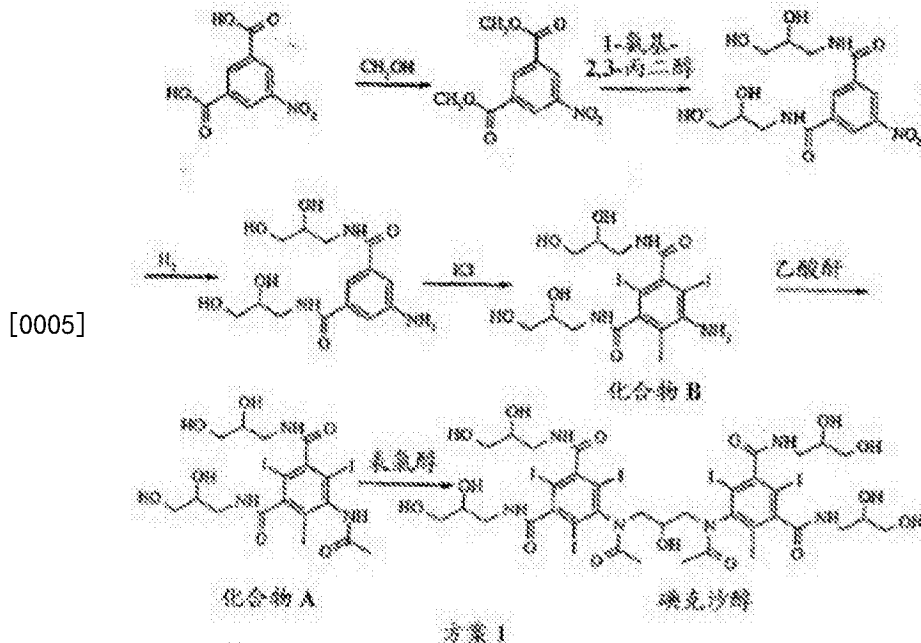
技术领域

[0001] 本发明总体上涉及大规模合成非离子X射线造影剂。本发明还涉及合成非离子X射线造影剂工业制备的中间体5-乙酰氨基-N,N'-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺(“化合物A”)的备选乙酰化方法。这种方法可在工业规模进行,与已建立方法比较,以提高的纯度和提高的产率制备化合物A。

[0002] 发明背景

[0003] 非离子X射线造影剂构成很重要的大量制备的药物化合物种类。5-[N-(2,3-二羟基丙基)-乙酰氨基]-N,N'-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺(“碘海醇”)、5-[N-(2-羟基-3-甲氧基丙基)乙酰氨基]-N,N'-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺(“碘喷托”)和1,3-双(乙酰氨基)-N,N'-双[3,5-双(2,3-二羟基丙基)-氨基羰基]-2,4,6-三碘苯基]-2-羟基丙烷(“碘克沙醇”)是此类化合物的重要实例。它们一般包含一个或两个三碘化苯环。

[0004] 例如,碘克沙醇,按商标名Visipaque®销售,是诊断X射线程序中最多使用的剂之一。它由GE Healthcare, Lindesnes, Norway大量生产。工业生产碘克沙醇包括多步化学合成,如以下方案1中所示。也参见美国专利6,974,882。为了减小最终产物的成本,关键要优化各合成步骤。甚至反应设计的很小改进就可在大规模中带来显著节省。



[0006] 5-乙酰氨基-N,N'-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺(“化合物A”)是工业规模合成此类非离子X射线造影剂的关键中间体。化合物A通过5-氨基-N,N'-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺(化合物B)乙酰化制备。乙酰化用乙酸酐和乙酸的混合物作为乙酰化试剂完成。然而,在乙酰化时,不仅产生化合物A,而且生成数种副产物。

[0007] 因此,在本领域需要能够制备具有较低水平副产物的化合物A,从而提高化合物A

纯度和产率二者的乙酰化方法。这种乙酰化方法不应仅能够在实验室规模进行,而且应能够在工业规模进行。以下所述发明适应这种需要。

[0008] 发明概述

[0009] 根据本发明,现已发现,通过在化合物B乙酰化反应期间显著降低反应温度,可降低产生的副产物的水平,因此,可产生化合物A的较高产率和较高纯度。现在也已发现如何在工业规模在化合物B乙酰化步骤期间达到这种较低反应温度。具体地讲,现已发现,通过在数小时阶段向化合物B乙酰化反应混合物小心加入催化量的本文所述的酸催化剂(例如,对甲苯磺酸(PTSA)),可达到较低乙酰化温度。从而降低乙酰化中生成的副产物的水平,进而引起提高的化合物A纯度,因此提高随后纯化步骤中化合物A的产率。本发明提供能够在实验室规模和/或工业规模二者进行的制备化合物A的备选乙酰化方法。在本发明的一个优选实施方案中,方法作为分批法进行。本发明提供能够作为分批法或连续法进行的制备化合物A的备选乙酰化方法。在本发明的一个优选实施方案中,方法作为分批法进行。

[0010] 本发明提供包含以下步骤的方法:

[0011] (i) 使5-氨基-N,N'-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺(“化合物B”)与乙酸酐/乙酸的混合物反应,以形成浆料;

[0012] (ii) 将所述浆料加热到约60°C;并且

[0013] (iii) 将酸催化剂(优选对甲苯磺酸(PTSA))以使反应温度保持在约65-85°C温度范围的速率加到所述浆料。

[0014] 本发明也提供一种工业规模方法,所述方法包括以下步骤:

[0015] (i) 使5-氨基-N,N'-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺(“化合物B”)与乙酸酐/乙酸的混合物反应,以形成浆料;

[0016] (ii) 将所述浆料加热到约60°C;

[0017] (iii) 将酸催化剂(优选对甲苯磺酸(PTSA))以使反应温度保持在约65-85°C温度范围的速率加到所述浆料,以生成过度乙酰化化合物A;和

[0018] (iv) 使所述过度乙酰化化合物A去乙酰化,以生成化合物A。

[0019] 本发明也提供一种工业规模方法,所述方法包括以下步骤:

[0020] (i) 使5-氨基-N,N'-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二甲酰胺(“化合物B”)与乙酸酐/乙酸的混合物反应,以形成浆料;

[0021] (ii) 将所述浆料加热到约60°C;和

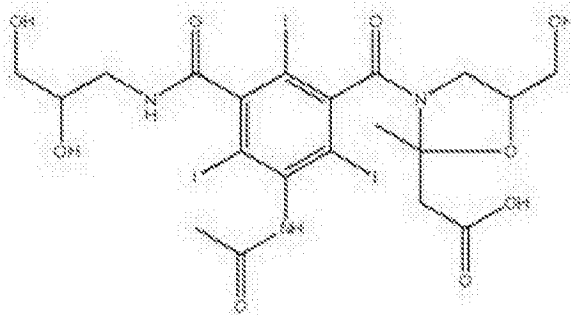
[0022] (iii) 将酸催化剂(优选对甲苯磺酸(PTSA))以使反应温度保持在约65-85°C温度范围的速率加到所述浆料,以生成过度乙酰化化合物A;

[0023] (iv) 使过度乙酰化化合物A去乙酰化,以生成化合物A;和

[0024] (v) 分离化合物A。

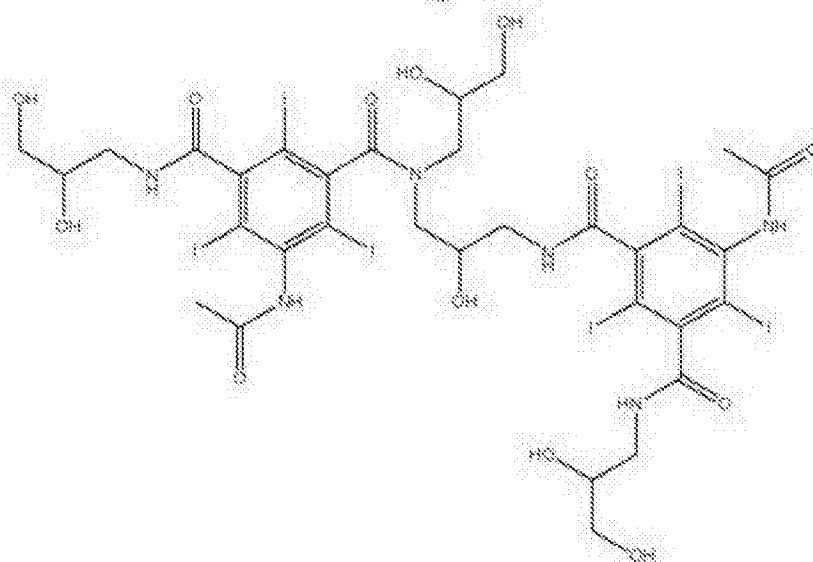
[0025] 发明详述

[0026] 在已建立的工业规模方法中,将化合物B加到乙酸酐和乙酸的混合物。然后将所得浆料加热到约60°C。在达到该温度时,以一份并以催化量加入酸催化剂(例如,对甲苯磺酸(PTSA)(s))。尽管在反应器夹套中最大冷却,但由于放热乙酰化反应,反应混合物的温度仍快速升高到约120-125°C。因此,乙酰化反应的主要部分发生在120-125°C。由于高反应温度,除了化合物A外,还生成相当水平的以下副产物I、II和III:



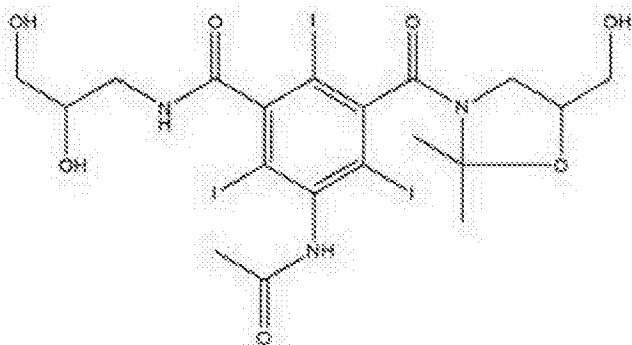
I

[0027]



II

[0028]



III

[0029] 根据本发明,提供一种备选乙酰化方法。根据本发明,将化合物B加到乙酸酐和乙酸的混合物。然后将所得浆料加热到约60℃。在此温度,加入催化量酸催化剂。适合酸催化剂的实例包括例如磺酸,如甲磺酸、对甲苯磺酸(PTSA)和硫酸。在这些当中,对甲苯磺酸(PTSA)是优选的。根据本发明,酸催化剂可作为固体或作为溶液加入。形成此溶液的适合溶剂的实例包括乙酸、乙酸酐或乙酸和乙酸酐的混合物。在控制温度的同时,小心加入。在一个实施方案中,PTSA作为固体分以数个部分加入。在一个实施方案中,加入PTSA成为溶液,其中PTSA溶于小体积乙酸。在一个实施方案中,加入PTSA成为溶液,其中PTSA溶于小体积乙

酸酐。在一个实施方案中,加入PTSA成为溶液,其中PTSA溶于小体积乙酸和乙酸酐的混合物。酸催化剂(优选PTSA)的加入速率/速度应使最高反应温度保持在约65-85℃。通常,为了控制放热反应,加入时间经数小时。

[0030] 在一个优选的实施方案中,酸催化剂(优选PTSA)的加入速率/速度应使最高反应温度保持在约70-80℃。

[0031] 根据本发明,加入酸催化剂(优选PTSA)产生具有与建立的乙酰化方法相比较低水平副产物的包含过度乙酰化化合物A的反应混合物。然后,可用去乙酰化剂使包含过度乙酰化化合物A的反应混合物去乙酰化。对所用去乙酰化剂的性质没有特别限制,在此同样可使用常规反应中一般使用的任何去乙酰化剂。适合去乙酰化剂的实例包括水性无机碱,包括碱金属碳酸盐,例如碳酸钠、碳酸钾或碳酸锂;和碱金属氢氧化物,例如氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂。在这些当中,碱金属氢氧化物是优选的,特别是氢氧化钠或氢氧化钾,最优选氢氧化钠。例如,包含过度乙酰化化合物A的反应混合物可通过加入碱去乙酰化,例如氢氧化钠,以生成化合物A,化合物A又可通过在本领域已知的技术纯化(例如,结晶)和分离。

[0032] 本发明进一步由以下实施例说明,这些实施例不应解释为使本发明的范围限于其中所述的具体程序。

实施例

[0033] 实施例1和2(已建立的乙酰化):

[0034] 乙酰化:对于实施例1和2两者,将化合物B(200g)加到乙酸酐(191.8mL)和乙酸(103.3mL)的混合物。在PTSA粉末(1.0g)以一份加入之前,将浆料加热到约60℃。由于放热反应,温度快速升高到约120-125℃。

[0035] 在实施例1中,在进行到下一去乙酰化过程步骤生成化合物A之前,使温度保持在约120℃经历约2小时,以生成过度乙酰化化合物A。

[0036] 在实施例2中,在达到约120-125℃最大温度后,立即使溶液在反应器夹套中冷却到70℃。冷却速率为约1℃/分钟,使溶液在70℃保持过夜,以在进行到下一去乙酰化过程步骤生成化合物A之前生成过度乙酰化化合物A。

[0037] 去乙酰化:在乙酰化后,使包含过度乙酰化化合物A的反应溶液在减压下浓缩,然后在去乙酰化步骤之前加入乙醇和水。然后向甲醇-水反应混合物加入氢氧化钠,以进行去乙酰化。然后,在结晶前进一步用水稀释所得反应混合物。

[0038] 结晶:为了实现结晶,首先加入盐酸,直至反应混合物略微混浊,然后用化合物A对反应混合物种晶。在加入另外的盐酸至约pH 7之前,将所得浆料搅拌45分钟。然后使浆料冷却到15℃过夜。第二天过滤浆料,滤饼用甲醇洗涤,然后在真空烘箱中干燥。

[0039] 在结晶步骤前通过HPLC分析反应混合物,在乙酰化合成期间生成的副产物的总水平在实施例1中为1.38%,在实施例2中为1.34%。大部分副产物在乙酰化步骤期间生成。

[0040] 在结晶后,两个试验得到在过滤步骤中分离的母液中化合物A和副产物的总浓度为1.1g/100mL。

[0041] 对比实施例3和4(备选乙酰化):

[0042] 乙酰化:对于各实施例3和4,将化合物B(200g)加到乙酸酐(150.4mL)和乙酸(141.6mL)的混合物,以形成浆料。使PTSA(1.6g)单独溶于少量乙酸酐(3.0mL)。将浆料加热

到约60℃,然后将PTSA溶液经约2小时加入以生成过度乙酰化化合物A之前,然后进行到下一去乙酰化过程步骤生成化合物A。

[0043] 在实施例3中,在加入PTSA溶液的同时使温度保持在80-85℃,并在80℃保持过夜。

[0044] 在实施例4中,在加入PTSA的同时使温度保持在65-70℃,并在65℃保持过夜。

[0045] 去乙酰化:在乙酰化后,使包含过度乙酰化化合物A的反应混合物在减压下浓缩,然后在去乙酰化步骤之前加入乙醇和水。然后向甲醇-水反应混合物加入氢氧化钠,以进行去乙酰化。然后,在结晶前进一步用水稀释所得反应混合物。

[0046] 结晶:为了实现结晶,首先加入盐酸,直至反应混合物略微混浊,然后用化合物A对反应混合物种晶。在加入另外的盐酸至约pH 7之前,将所得浆料搅拌45分钟。然后使浆料冷却到15℃过夜。第二天过滤浆料,滤饼用甲醇洗涤,然后在真空烘箱中干燥。

[0047] 在结晶步骤前通过HPLC分析反应混合物,在乙酰化合成期间生成的副产物的总水平在实施例3中为0.11%,在实施例4中为0.10%。

[0048] 两个试验在过滤步骤中分离的母液中得到化合物A和副产物的总浓度为0.6g/100mL。通过HPLC分析,所述备选乙酰化使A的总纯度在结晶后与已建立方法比较提高约0.2%。

[0049] 以上讨论和/或引用的所有专利、期刊文章、出版物和其它文献均通过引用结合到本文中。