



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 322141

(13) B1

(51) Int Cl.

C07C 231/08 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	19990890	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1997.08.29 PCT/GB97/02335
(22)	Inng.dag	1999.02.25	(85)	Videreføringsdag	1999.02.25
(24)	Løpedag	1997.08.29	(30)	Prioritet	1996.08.29, GB, 9618055
(41)	Alm.tilgj	1999.02.25			
(45)	Meddelt	2006.08.21			
(73)	Innehaver	GE Healthcare AS , Postboks 4220, Nydalen, 0401 OSLO, NO Odd Einar Ingvaldstad, Oslo, NO Trygve Gulbrandsen, Oslo, NO Lars Terje Holmaas, Oslo, NO			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig				
(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for fremstilling av kontrastmidler			
(56)	Anførte publikasjoner	DE 2 726 196 A1			
(57)	Sammendrag				

Oppfinnelsen en prosess for å fremstille en N-alkyl-acylamino-fenyl-karboksytsyre eller et karboksytsyre derivat ved væskefase acylering og påfølgende N-alkylering av en tilsvarende amino-fenyl-karboksytsyre (eller karboksytsyre derivat) kjennetegnet ved at omtalte N-alkylering utføres ved å tilsettes et alkyleringsmiddel til en løsning som inneholder reaksjonsproduktene fra omtalte acylering.

Fremgangsmåte for fremstilling av kontrastmidler

Oppfinnelsen omfatter en fremgangsmåte for fremstilling av joderte røntgenkontrastmidler, spesielt ikke-ioniske N-alkylerte acylamino-trijodfenylforbindelser som iohexol, iodixanol, iopentol og ioxilan.

Ikke-ioniske joderte røntgenkontrastmidler har hatt stor kommersiell suksess de siste 20 årene, og derfor er det viktig å forbedre effektiviteten i fremstillingen av dem.

Fremstillingen av ikke-ioniske kontrastmidler omfatter produksjon av det kjemiske stoffet (primærproduksjon), etterfulgt av formulering av selve legemiddelproduktet (sekundærproduksjon). Det kjemiske stoffet fremstilles vanligvis ved en flertrinns kjemisk syntese, og renses grundig før formulering. Som ved enhver kommersiell produksjon av legemidler er det viktig å optimere utbytte, prosessetid og krav til dyrt utstyr. Alle disse parametrene avhenger både av de kjemiske reaksjonsbetingelsene og av opparbeidelsen mellom hvert trinn. Antallet trinn i den totale syntesen vil selvfølgelig være meget viktig, og dersom opparbeidelsen mellom hvert enkelt prosessstrinn kan sløyfes, vil man oppnå betydelig forbedring i effektiviteten, forutsatt at man kan beholde god nok kvalitet og utbytte av sluttproduktet.

Å sløyfe opparbeidelsen mellom to prosessstrinn betyr at det andre trinnet vil utføres i den ubehandlede reaksjonsløsningen som stammer fra det forrige trinnet. Mulige betydelige fordeler omfatter:

- høyere utbytte (ved å unngå tap av mellomproduktet i opparbeidelsen);
- ikke nødvendig med: isolering, rensing, tørking og analyse av mellomproduktet;
- betydelig reduksjon i utstyrskrav (f.eks. reaktorer, filtre, tørrere, osv.); og
- betydelig reduksjon av prosesstiden.

Til tross for disse potensielle fordelene opparbeides vanligvis mellomproduktene i fortløpende prosessstrinn. Grunnene til dette er både at urenheter ofte kan følge med gjennom prosessen, og at det optimale løsningsmidlet for den første reaksjonen ofte ikke er det samme som for den andre reaksjonen.

Den nåværende flertrinns fremstillingen av visse ikke-ioniske røntgenkontrastmidler krever fortløpende acylerings- og N-alkyleringsreaksjoner. I produksjonen av for eksempel iohexol (som beskrevet i SE-7706792-4 og av Gulbrandsen i Kjemi No. 6/90, sidene 6-8), acetyleres 5-amino-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijodisofhtalamid (heretter 5-Amin) for å fremstille 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijodisofhtalamid (heretter 5-Acetamid) som deretter N-alkyleres for å fremstille 5-[N-(2,3-dihydroksypropyl)-acetamido]-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijodisofhtalamid (iohexol).

På lignende måte forholder det seg i produksjonen av iopentol som beskrevet i NO-160918, der 5-Amin acetyleres for å gi 5-Acetamid som N-alkyleres for å fremstille 5-[N-(2-hydroksy-3-metoksypropyl)acetamido]-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijodisofhtalamid (iopentol).

I fremstillingen av iodixanol beskrevet i NO-161368, acetyleres 5-Amin for å gi 5-Acetamid som deretter reageres med et bifunksjonelt alkyleringsmiddel, et koblingsmiddel, for å gi 1,3-bis(acetamido)-N,N'-bis[3,5-bis(2,3-dihydroksypropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijodfenyl]-2-hydroksypropan (iodixanol).

I fremstillingen av iohexol beskrevet ovenfor, foretas acyleringen i eddiksyreanhydrid sammen med en katalytisk mengde svovelsyre etterfulgt av konsentrering og tilsetning av metanol. Deretter tilsettes vann og natriumhydroksid (til pH 10-11), og basehydrolyse (for å fjerne O-acylgrupper) pågår i 4-5 timer og 5-Acetamid isoleres fra reaksjonsblandingen ved avkjøling og nøytralisering med saltsyre. Det utfelte 5-Acetamidet filtreres, vaskes med vann og tørkes. 5-Acetamidet løses deretter i propylenglykol med tilsetning av natrium-metoksyd, det resulterende metanolet fjernes og N-alkyleringsmidlet (1-klor-2,3-propandiol) tilsettes. Etter at N-alkyleringsreaksjonen er fullført, fordampes reaksjonsblandingen til den er tørr, og ytterligere rensetrinn (som omfatter

krystallisering fra et annet løsningsmiddel, butanol) utføres for å gi det rensede iohexol i en form som egner seg for bruk i sekundærproduksjon.

Acyleringen av 5-Amin til 5-Acetamid ved fremstilling iopentol, som er beskrevet i NO-160918, ligner, og 5-Aminet acyleres i eddiksyreanhydrid i sammen med en katalytisk mengde p-toluensulfonsyre. Etter avkjøling av reaksjonsblandingen dannes det et filtrat som filtreres av og suspenderes i en blanding av metanol og vann og hydrolyseres under basiske betingelser (pH 11.5). 5-Acetamid-produktet filtreres fra etter avkjøling ved omgivelsestemperatur, nøytraliseres med HCl og avkjøles til 3 °C. 5-Acetamidet vaskes med vann og tørkes før det suspenderes i propylenglykol. Natriumhydroksyd tilsettes, og når alt fast stoff er oppløst, tilsettes N-alkyleringsmidlet (her 1-klor-3-metoksy-2-propanol). Etter at alkyleringen er stoppet, kreves det en rekke rensetrinn igjen før man får ren iopentol.

For syntesen av iodixanol, beskrevet i NO-161368, fremstilles og opparbeides 5-Acetamid slik det er beskrevet for iopentol ovenfor. Dette suspenderes deretter i vann og løses i vannet med tilsetning av natriumhydroksyd. Deretter tilsettes N-alkyleringsmidlet og koblingsreagensen epiklorhydrin. Etter at reaksjonen er fullført, stoppes den med fortynnet saltsyre og ytterligere rensetrinn utføres for å oppnå tilfredsstillende ren iodixanol.

Det er nå overraskende funnet at opparbeidelsen av 5-Acetamidet før påfølgende N-alkylering kan unngås uten uakseptabelt tap i utbytte eller renhet av det acylerte, N-alkylerte produktet og uten unødig komplisering av renseprosessen for dette produktet.

Ifølge ett aspekt omfatter oppfinnelsen en fremgangsmåte til fremstilling av en N-alkyl-acylamino-fenyl-karboksytsyre eller et -karboksytsyrederivat ved væskefaseacylering og påfølgende N-alkylering av en tilsvarende amino-fenyl-karboksytsyre (eller -karboksytsyrederivat), ved at nevnte N-alkylering utføres ved å tilsettes et alkyleringsmiddel til en løsning som inneholder reaksjonsproduktene fra omtalte acylering, dvs. de som forblir i løsningen under væskefaseacyleringen.

Ifølge et annet aspekt omfatter oppfinnelsen en fremgangsmåte til fremstilling en N-alkyl-acylamino-fenyl-karboksytsyre - eller -

karboksylsyrederivat-forbindelse som omfatter å acylere en amino-fenyl-karboksylsyre (eller -karboksylsyrederivat) i væskefase, å basehydrolysere det acylerte produktet for å fjerne O-acylgrupper fra N-acyl-amino mellomproduktet, å holde væskefasen ved basisk pH, og å N-alkylere N-acylamino mellomproduktet.

I fremgangsmåten som omfattes av oppfinnelsen er aminofenyl-karboksylsyre eller -karboksylsyrederivat utgangsmaterialene fortrinnsvis et produkt som totalt har tre amino- og karboksylgrupper på fenylingen, f.eks. en aminoisotalsyre eller derivat eller en diaminobenzosyre eller derivat. Med karboksylsyrederivat menes for eksempel et salt, en ester eller et amid, f.eks. en CONHR⁺ eller COOR⁺ gruppe der R⁺ eventuelt er et hydroksylert alkyl, fortrinnsvis eventuelt hydroksylert C₁₋₈ alkyl. Videre er utgangsmaterialene fortrinnsvis et trijodfenylprodukt, spesielt et alkylamino-karbonyl-trijodfenylprodukt og i særdeleshet et 2,4,6-trijod-2,5-bis(alkylamino-karbonyl)-anilin, for eksempel 5-Amin. Alkyldelen av enhver alkylaminokarbonylgruppe vil fortrinnsvis ha en eller flere hydroksylgrupper og vil typisk inneholde opp til 6 og fortrinnsvis inntil 4 karbonatomer.

Acyleringen av utgangsmaterialet kan utføres ved å bruke ethvert egnet acyleringsmiddel, som for eksempel et syrehalid eller helst eddiksyreanhydrid.

Etter acyleringen, som gjerne katalyseres med syre, basehydrolyseres produktet, f.eks. ved pH 11 til 12, for å fjerne uønskede O-acylgrupper uten å forandre på de ønskede N-acylgruppene. Basehydrolyse kan utføres med enhver organisk eller uorganisk base, men utføres fortrinnsvis med en uorganisk base, f.eks. et alkali metall hydroksid som natriumhydroksid.

Etter basehydrolysen justeres løsningsens pH om nødvendig til en egnet basisk verdi for N-alkylering (generelt i området 10-12), og om ønskelig tilsettes mer løsningsmiddel (f.eks. et lavere alkohol, som en C₁₋₄ alkohol, f.eks. metanol, eventuelt sammen med vann) til reaksjonsblandingen før, under og etter at alkyleringsmidlet tilsettes reaksjonsblandingen, slik at man sikrer at det ikke-isolerte mellomproduktet ikke felles ut.

Til forskjell fra de tidligere kjente, fortløpende acylering- og N-alkylering reaksjonene, holdes reaksjonsmidlet ved basisk pH og det N-acylerte

produktet (og biproduktene) isoleres ikke fra reaksjonsblandingen før det påfølgende N-alkyleringstrinnet.

N-alkyleringsmidlet som brukes i N-alkyleringen av det ikke-isolerte mellomproduktet kan være ethvert alkyleringsmiddel som er i stand til å innføre den ønskede alkylgruppen (eller en forløper for en ønsket gruppe) ved acylaminonitrogenet. Der det acylerte, N-alkylerte produktet skal være en dimer (dvs. skal inneholde to jodfenylgrupper), kan alkyleringsmidlet være et bifunksjonelt koblingsmiddel.

For å fremstille iohexol er 1-halo-2,3-propandioler (f.eks. 1-klor-2,3-propandiol) og glycidol foretrukne alkyleringsmidler. For å fremstille iopentol foretrekkes 1-halo-3-metoksy-2-propanoler (f.eks. 1-klor-3-metoksypropanol). For produksjonen av iodixanol kan et koblingsmiddel som et 1,3-halo-2-propanol eller helst epiklorhydrin brukes.

Alkyleringsreaksjonen kan avsluttes på konvensjonell måte ved å stoppe den med syre, f.eks. HCl, og det acylerte, N-alkylerte produktet kan også opparbeides på konvensjonell måte, f.eks. ved krystallisering fra et egnet løsningsmiddel eller løsningsmiddelblanding, f.eks. ett eller flere C₁₋₆ alkoholer.

Der N-alkyl-acylamino-produktet er et produkt som iohexol, iopentol eller iodixanol, gir denne opparbeidelsen et produkt som kan brukes for sekundærproduksjon av et røntgenkontrastmiddel. For andre sluttprodukter kan produktet imidlertid brukes som utgangsmaterialet for et ytterligere syntetisk trinn, f.eks. i primærproduksjonen av et ikke-ionisk røntgenkontrastmiddel.

Dermed gjør prosessen ifølge foreliggende oppfinnelsen det mulig å utføre N-acylering og N-alkylering i en ett-trinns syntese som sparer utstyr, tid og materialer uten unødig tap i utbytte. Overraskende oppnår prosessen også rensing av sluttproduktet med sammenlignbare – eller bedre, renhetsnivåer enn nivåene som ble oppnådd da både mellomprodukt og sluttproduktet gjennomgikk opparbeidelsestrinn.

Prosessten i den foreliggende oppfinnelsen kan spesielt anvendes i fremstillingen av de følgende N-alkyl-acylaminofenyl røntgenkontrastmidlene: iomeprol, ioversol, ioxilan, iotrolan, ioxaglat,

iodecimol, 2-iopyrol, 2-iopiperidol, iohexol, iopentol, iodixanol og Schering-produktene BP6 og BP8.

Oppfinnelsen skal nå illustreres ytterligere av de følgende eksemplene.

EKSEMPEL 1

5-Amino-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijodisoftalamid (388 g), eddiksyreanhydrid (838 g) og *p*-toluensulfonsyre (2 g) ble blandet og varmet opp under tilbakesløp i 1,5 timer, før konsentrering til en svært viskøs løsning under redusert trykk. Metanol (44 g) ble tilsatt til løsningen i flere porsjoner med destillasjon under atmosfærisk trykk mellom hver tilsetning, etterfulgt av en siste porsjon metanol (266 g). En liten mengde destillert vann (40 ml) ble tilsatt før omrøring ved 55 °C over natten.

En porsjon (490 ml) av en løsning fremstilt som beskrevet ovenfor ble tilsatt en reaktor med kappe ved ca. 30 °C, og omrørt med en hastighet på 150 rpm. pH-verdien ble hevet med vannholdig natriumhydroksid (50 w/v%, 190 ml) til omtrent 12. 1-Klor-2,3-propandiol (49 g) ble tilsatt til løsningen, og pH ble ytterligere justert med natriumhydroksyd (50 w/v%, 25 ml) til omtrent 11,5. Små mengder 1-klor-2,3-propandiol (totalt 6 ml) ble tilsatt i løpet av de første 24 timer av reaksjonen. Etter en total reaksjonstid på 99 timer, ble løsningen analysert med reversert fase HPLC (vann/acetonitril som elueringsmiddel) med følgende resultater:

Iohexol	94.4%
5-Acetamid	1.9%
5-Amin	0.6%
Andre urenheter	3.1%

EKSEMPEL 2

5-Amino-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijodisoftalamid (388 g), eddiksyreanhydrid (838 g) og *p*-toluensulfonsyre (2 g) ble blandet og varmet opp under tilbakesløp i 1,5 timer, før konsentrering til en svært viskøs løsning under redusert trykk. Metanol (44 g) ble tilsatt til løsningen i flere porsjoner med destillasjon under atmosfærisk trykk mellom hver tilsetning, etterfulgt av en siste porsjon metanol (266 g). En liten mengde destillert vann (40 ml) ble tilsatt før omrøring ved 55 °C over natten.

En mengde (490 ml) av en løsning fremstilt som beskrevet ovenfor ble tilsatt en reaktor med kappe ved ca. 35 °C, og omrørt med en hastighet på 150 rpm. pH-verdien ble hevet med vannholdig natriumhydroksyd (50 w/v %, 200 ml) til omtrent 12. Ytterligere natriumhydroksydløsning og 1-klor-3-metoksy-2-propanol (42 g) ble tilsatt, og pH ble justert tilbake til omtrent 12 med små mengder natriumhydroksydløsning. Ytterligere mengder 1-klor-3-metoksy-2-propanol (totalt 21 ml) ble tilsatt etter 2, 3, 4 og 6 timer av reaksjonen. Etter en total reaksjonstid på 53 timer ble blandingen analysert med HPLC (vann/acetonitril som elueringsmiddel) med følgende resultater:

Iopentol	91.4%
5-Acetamid	1.6%
5-Amin	0.3%
Andre urenheter	6.8%

Krav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av en N-alkyl-acylamino-fenyl-karboksytsyre eller -karboksytsyrederivat karakterisert ved væskefaseacylering og påfølgende N-alkylering av en tilsvarende amino-fenyl-karboksytsyre (eller -karboksytsyrederivat) som omfatter tilsetning av et alkyleringsmiddel til en løsning som inneholder reaksjonsproduktene av den omtalte acyleringen, for å bevirke den omtalte N-alkyleringen.
2. Fremgangsmåte i henhold til krav 1 karakterisert ved at nevnte tilsvarende amino-fenyl-karboksytsyre (eller -karboksytsyrederivat) er en forbindelse med totalt tre amino - og karboksyyl-grupper på fenyrlingen.
3. Fremgangsmåte i henhold til krav 1 hvor nevnte tilsvarende amino-fenyl-karboksytsyre (eller -karboksytsyrederivat) er en trijodfenyl-forbindelse.
4. Fremgangsmåte i henhold til krav 1 karakterisert ved at nevnte tilsvarende amino-fenyl-karboksytsyre (eller -karboksytsyrederivat) er et 2,4,6-triiod-3,5-bis (alkylamino-karbonyl)-anilin.
5. Fremgangsmåte i henhold til krav 1 karakterisert ved at nevnte tilsvarende amino-fenyl-karboksytsyre (eller -karboksytsyrederivat) er et 5-amino-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijodisofthalamid.
6. Fremgangsmåte i henhold til krav 1 karakterisert ved at nevnte tilsvarende amino-fenyl-karboksytsyre (eller -karboksytsyrederivat) inneholder en alkylaminokarbonylgruppe som har en eller flere hydroksylgrupper og inneholder inntil 6 karbonatomer.

7. Fremgangsmåte i henhold til krav 1 karakterisert ved at nevnte acylering utføres ved å bruke et syrehalid eller eddiksyreanhydrid.
8. Fremgangsmåte i henhold til krav 1 karakterisert ved at nevnte alkyleringsmiddel er valgt fra gruppen som består av 1-halo-2,3-propandiol, glycidol, 1-halo-3-metoksy-2-propanoler, 1,3-halo-2-propanoler og epiklorhydrin.
9. Fremgangsmåte for fremstilling en N-alkyl-acylamino-fenyl-karboksytsyre-eller -karboksytsyrederivat-forbindelse karakterisert ved acylering av en amino-fenyl-karboksytsyre (eller -karboksytsyrederivat) i væskefase, basehydrolysering av det acylerte produktet for å fjerne O-acylgrupper fra det resulterende N-acyl-amino mellomproduktet, opprettholde en basisk pH i væskefasen og N-alkylering av det nevnte N-acylamino mellomproduktet.
10. Fremgangsmåte i henhold til krav 1 eller krav 9, karakterisert ved å fremstille et kontrastmiddel valgt fra gruppen som består av iomeprol, ioversol, ioxilan, iotrolan, ioxaglat, iodecimol, 2-iopyrol, 2-iopiperidol, iohexol, iopentol og iodixanol.