

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1999-670**
(22) Přihlášeno: **29.08.1997**
(30) Právo přednosti: **29.08.1996 GB 1996/9618055**
(40) Zveřejněno: **11.08.1999**
(Věstník č. 8/1999)
(47) Uděleno: **12.12.2005**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **15.02.2006**
(Věstník č. 2/2006)
(86) PCT číslo: **PCT/GB1997/002335**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1998/008805**

(11) Číslo dokumentu:

296 230

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
C07C 231/08 (2006.01)
A61K 49/04 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
US 3 553 259 B; US 1 228 596 B; US 1 375 139 B.

(73) Majitel patentu:
AMERSHAM HEALTH AS, Oslo, NO

(72) Původce:
Gulbrandsen Trygve, Oslo, NO
Ingvaldstad Odd Einar, Oslo, NO
Holmaas Lars Terje, Oslo, NO

(74) Zástupce:
JUDr. Zdenka Korejzová, Spálená 29, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:
Způsob výroby N-alkylacylamino-fenylkarboxylové kyseliny nebo derivátu karboxylové kyseliny

(57) Anotace:
Způsob výroby N-alkylacylamino-fenylkarboxylové kyseliny nebo derivátu karboxylové kyseliny acylací v kapalně fázi a následnou N-alkylací odpovídající aminofenylkarboxylové kyseliny nebo derivátu karboxylové kyseliny, který zahrnuje přidání alkylačního činidla k roztoku obsahujícímu reakční produkty uvedené N-alkylace, nebo k produktu po bazické hydrolýze acylovaného meziprojektu za udržování kapalně fáze při bazické hodnotě pH.

CZ 296230 B6

Způsob výroby N-alkylacylaminofenylkarboxylové kyseliny nebo derivátu karboxylové kyseliny

5 Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby jodovaných rentgenových kontrastních činidel, zvláště neiontových N-alkylovaných acylaminotrijodofenyllových sloučenin, jako je iohexol, iodixanol, iopentol a ioxilan.

10 Neiontová jodovaná rentgenová kontrastní činidla dosáhla velkého obchodního úspěchu v průběhu posledních dvaceti let a v souvislosti s tím je velmi důležité zlepšení efektivity jejich výroby.

15 Výroba neiontových kontrastních činidel zahrnuje výrobu chemické léčivé substance (primární výrobu), po níž následuje vytvoření léčebného produktu (sekundární výroba). Léčivá substance je obvykle vyráběna vícestupňovou chemickou syntézou a před formováním je zcela vyčištěna. Jako v kterékoli komerční výrobě léků, je i zde důležité optimalizovat výtěžek, výrobní dobu a požadavky na drahé vybavení. Všechny tyto parametry závisí jak na podmínkách chemické reakce, tak i na zpracovávání mezi jednotlivými kroky. Počet kroků v celkové syntéze bude 20 samozřejmě velice důležitý a pokud by mohlo být zanedbáno zpracovávání mezi jednotlivými kroky postupu, je možné, za předpokladu, že u konečného produktu jsou udrženy dostatečná kvalita a výtěžek, dosáhnout významného zlepšení efektivity.

25 Zanedbání zpracovávání mezi dvěma kroky postupu znamená, že se druhý krok bude provádět v surovém reakčním roztoku, vzniklém v předcházejícím kroku. Možné hlavní výhody zahrnují:

- vyšší výtěžek (vzhledem k nepřítomnosti ztráty meziprojektu při zpracovávání);
- odstranění izolování, čištění, sušení a analýzy meziprojektu;
- významné snížení požadavků na vybavení (např. reaktory, filtry, sušičky a pod.);
- významné snížení doby výroby.

30 Přes tyto možné výhody jsou v praxi meziprojektu mezi následnými kroky postupu obvykle zpracovávány. Důvody pro to často zahrnují skutečnosti, že do procesu mohou být zaneseny nečistoty a že nejlepší rozpouštědlo pro první reakci obvykle není stejné jako pro druhou reakci.

35 Nynější vícestupňová výroba určitých neiontových rentgenových kontrastních činidel vyžaduje úspěšné acylační a N-alkylační reakce. Proto je například při výrobě iohexolu (jak je popsána v SE-7706792-4 a Gulbransenem v Kjemi č. 6/90 na stránkách 6-8) 5-amino-N,N'-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-trijodoftalamid (zde dále 5-Amin) acetylován ke vzniku 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-trijodoftalamidu (zde dále 5-Acetamid), který se poté N-alkyluje k vytvoření 5-[N-(2,3-dihydroxypropyl)acetamido]-N,N'-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-trijodoftalamidu (iohexolu).

40 Podobně ve výrobě iopentolu, jak je popsána v NO-160918, se 5-Amin acetyluje k poskytnutí 5-Acetamidu, který se N-alkyluje k vytvoření 5-[N-(2-hydroxy-3-methoxypropyl)acetamido]-N,N'-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-trijodoftalamidu (iopentolu).

Při výrobě iodixanolu, popsáné v NO-161368, se 5-Amin acetyluje ke vzniku 5-Acetamidu, který pak reaguje s bifunkčním alkylačním činidlem, vazným činidlem, k poskytnutí 1,3-bis-(acetamido)-N,N'-bis[3,5-bis(2,3-dihydroxypropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijodofenyl]-2-hydroxypropanu (iodixanolu).

50 Ve výše popsané výrobě iohexolu se acylace provádí v acetanhydridu za přítomnosti katalytického množství kyseliny sírové s následným zahuštěním a přidáním methanolu. Poté se přidává voda a hydroxid sodný (až na pH 10-11), 4 až 5 hodin se provádí bazická hydrolyza

(k odstranění O-acylových skupin) a 5-Acetamid se izoluje z reakční směsi jejím ochlazením a neutralizací kyselinou chlorovodíkovou. Vysrážený 5-Acetamid se zfiltruje, promyje vodou a vysuší. Poté se 5-Acetamid rozpustí v propylenglykolu za přidání methoxidu sodného, vzniklý methanol se odstraní a přidá se N-alkylační činidlo (1-chloro-2,3-propandiol). Po zakončení N-alkylační reakce se reakční směs odpaří do sucha a provede se další krok čištění (zahrnující krystalizaci z dalšího rozpouštědla, butanolu) k získání vyčištěného iohexolu ve formě, vhodné k použití v sekundární produkci.

Acylace 5-Aminu na 5-Acetamid, popsaná k výrobě iopentolu v NO-160918, je podobná, přičemž 5-Amin se acyluje v acetanhydridu za přítomnosti katalytického množství kyseliny p-toluensulfonové. Po ochlazení reakční směsi se vytvoří sraženina, která se odfiltruje a suspenduje ve směsi methanolu a vody a hydrolyzuje se v bazických podmínkách (pH 11,5). Produkt 5-Acetamid se odfiltruje po ochlazení na teplotu okolí, neutralizuje pomocí HCl a dále se ochladí až na 3 °C. 5-Acetamid se promyje vodou a vysuší a poté je suspendován v propylenglykolu. Přidá se hydroxid sodný a po rozpuštění veškeré pevné látky se přidá N-alkylační činidlo (zde 1-chloro-3-methoxy-2-propanol). Po zastavení acylace jsou opět, než se získá uspokojivě čistý iopentol, vyžadovány několikero kroky čištění.

Pro syntézu iodixanolu, popsanou v NO-161368, se 5-Acetamid připravuje a zpracovává tak, jak bylo popsáno výše pro iopentol. Poté je suspendován ve vodě a rozpuštěn v ní za přidání hydroxidu sodného. Následně se přidá N-alkylační činidlo, vazebná reagentie epichlorohydrin. Po proběhnutí reakce je tato zastavena zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a provádějí se další kroky čištění k získání dostatečně čistého iodixanolu.

Nyní bylo překvapivě zjištěno, že zpracovávání 5-Acetamidu před následnou N-alkylací může být vynecháno, aniž by došlo k nepřijatelné ztrátě výtěžku nebo čistoty acylovaného, N-alkylovaného produktu a bez nepřijatelného zkomplikování postupu čištění tohoto produktu.

30 Podstata vynálezu

Vynález v jednom aspektu poskytuje způsob výroby N-alkylacylaminofenylkarboxylové kyseliny nebo derivátu karboxylové kyseliny acylací v kapalně fázi a následnou N-alkylací odpovídající aminofenylkarboxylové kyseliny nebo derivátu karboxylové kyseliny, vyznačující se tím, že se uvedená N-alkylace provádí přidáním alkylačního činidla do roztoku, obsahujícího reakční produkty uvedené acylace, tj. ty, které v roztoku zůstávají během acylace v kapalně fázi.

Z jiného aspektu vynález poskytuje způsob výroby N-alkylacylaminofenylkarboxylové kyseliny nebo sloučeniny derivátu karboxylové kyseliny, zahrnující acylování aminofenylkarboxylové kyseliny nebo derivátu karboxylové kyseliny v kapalně fázi, bazické hydrolyzování acylovaného produktu k odstranění O-acylových skupin z N-acylaminového meziproductu a N-alkylování N-acylaminového meziproductu za udržování kapalně fáze při bazické hodnotě pH.

Ve způsobu podle vynálezu je počáteční produkt, aminofenylkarboxylová kyselina nebo derivát karboxylové kyseliny, s výhodou sloučeninou, mající všechny ze tří aminových a karboxylových skupin na fenylovém kruhu; např. kyselinou aminoizoftalovou nebo jejím derivátem či kyselinou diaminobenzoovou nebo jejím derivátem. Derivátem karboxylové kyseliny se myslí například sůl, ester nebo amid, např. skupina CONHR* nebo COOR*, kde R* je volitelně hydroxylovaný alkyl, s výhodou volitelně hydroxylovaný C₁₋₆ alkyl. Výchozí sloučeninou je s výhodou dále trijodofenyllová sloučenina, zejména alkylaminokarbonyltrijodofenyllová sloučenina a konkrétněji 2,4,6-trijodo-2,5-bis(alkylaminokarbonyl)anilin, jako je například 5-Amin. Alkylová část alkylaminokarbonylové skupiny bude s výhodou nést jednu nebo více hydroxylových skupin a bude typicky obsahovat nejvýše 6 a lépe nejvýše 4 uhlíkové atomy.

Acylace výchozího materiálu se může provádět za použití jakéhokoli vhodného acylačního činidla, třeba acetylačního činidla, jako je například kyselý halid, nebo lépe acetanhydrid.

5 Následně po acylaci, s výhodou kysele katalyzované, se produkt bazicky hydrolyzuje, například při pH 11 až 12, k odstranění nežádoucích O-acylových skupin bez posunu požadovaných N-acylových skupin. Bazická hydrolyza může probíhat s jakýmkoli organickými nebo anorganickými bázemi, ale s výhodou se provádí za použití anorganické báze, například hydroxidu alkalického kovu, jako je hydroxid sodný.

10 Po bazické hydrolyze se pH roztoku, je-li to nezbytné, upraví na vhodnou bazickou hodnotu pro N-alkylaci (obecně v rozmezí mezi 11 a 12) a je-li to žádoucí, další rozpouštědlo (například nižší alkohol jako C₁₋₄ alkohol, např. methanol, volitelně spolu s vodou) se přidá k reakční směsi před přidáním, během něho nebo po přidání alkylačního činidla do reakční směsi, čímž je zajištěno, že se neizolovaný meziprodukt nevysráží.

15 Na rozdíl od předchozích po sobě následujících reakcích acylace a N-alkylace je tedy reakční prostředí udržováno při bazickém pH a N-acylovaný produkt (a vedlejší produkty) nejsou izolovány z reakční směsi před následným krokem N-alkylace.

20 N-alkylačním činidlem, použitým při N-alkylaci neizolovaného meziproduktu, může být kterékoli alkylační činidlo schopné zavedení požadované alkylové skupiny (nebo prekursoru požadované skupiny) do acylaminodusíku. Tam, kde by měl být acylovaný, alkylovaný produkt dime-rem (tj. obsahovat dvě iodofenylové skupiny), může být alkylačním činidlem bifunkční vazné činidlo.

25 Pro výrobu iohexolu jsou upřednostňovanými alkylačními činidly 1-halo-2,3-propandioly (např. 1-chloro-2,3-propandiol) a glycidol. Pro přípravu iopentolu se dává přednost 1-halo-3-methoxy-2-propanolům (např. 1-chloro-3-methoxypropanol). K výrobě iodixanolu může být použito vazné činidlo, jako 1,3-halo-2-propanol, nebo ještě lépe epichlorohydrin.

30 Alkylační reakce může být ukončena běžně zhášením kyselinou, například HCl, a acetylovaný, N-alkylovaný produkt může být také běžně zpracován, například krystalizací z vhodného rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel, například jednoho či více C₁₋₆ alkoholů.

35 Pokud je N-alkylacylaminový produkt produktem jako iohexol, iopentol či iodixanol, tato zpracování poskytuje produkt, který může být použitý k sekundární produkci rentgenového kontrastního média. Pokud však jde o jiné konečné produkty, může být tento produkt použitý jako výchozí materiál pro další syntetické kroky, například v primární produkci neiontového rentgenového kontrastního činidla.

40 Způsob podle předkládaného vynálezu tedy umožňuje provádět N-acylaci a N-alkylaci jako syntézu v jedné vsádce za dosažení úspor ve vybavení, době a materiálu, aniž by došlo k nepatřičné ztrátě výtěžku, a překvapivě se při čištění konečného produktu dosahuje srovnatelných nebo lepších úrovní čistoty vzhledem k těm, kterých se dosáhne, pokud jsou meziprodukt i konečný produkt podrobeny zpracování.

45 Způsob podle předkládaného vynálezu se zvláště dá uplatnit k výrobě následujících N-alkylacylaminofenylových rentgenových kontrastních činidel: iomperolu, ioversolu, ioxilanu, iotrolanu, ioxaglatu, iodecimolu, 2-iopyrolu, 2-iopiperidolu, iohexolu, iopentolu, iodixanilu a výrobků Schering BP6 a BP8.

Vynález bude nyní dále ilustrován odkazem na následující Příklady, na které se neomezuje.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

5 5-amino-N,N'-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-trijodoizoftalamid (388 g), acetanhydrid (838 g) a kyselina p-toluensulfonová (2 g) byly smíseny a zahřívány do varu pod zpětným chladičem (do refluxu) 1,5 hodiny, než byl vysoce viskózní roztok zahuštěn za sníženého tlaku. K roztoku byl v několika jednotlivých podílech přidán methanol (44 g), přičemž se mezi jednotlivými pří-
 10 davky prováděla destilace za atmosférického tlaku; poté následovalo přidání konečného dílu methanolu (266 g). Malé množství destilované vody (40 ml) bylo přidáno před počátkem míchání, probíhajícího přes noc při teplotě 55 °C.

Podíl (490 ml) roztoku, vytvořeného podle výše uvedeného popisu, byl přidán do opláštěvaného
 15 reaktoru asi při 30 °C a míchán rychlostí 150 otáček za minutu. Hodnota pH byla zvýšena vodným roztokem hydroxidu sodného (50 % hmotn./objem, 190 ml) přibližně na 12. K roztoku byl přidán 1-chloro-2,3-propandioli (49 g) a pH bylo dále upraveno hydroxidem sodným (50 % hmotn./objem, 25 ml) přibližně na hodnotu 11,5. Během prvních 24 hodin reakce byla přidána malá množství dalšího 1-chloro-2,3-propandiolu (celkem 6 ml). Po uplynutí celkové reakční
 20 doby 99 hodin byl roztok analyzován za použití HPLC na reverzní fázi (soustava voda/acetonitril jako eluent) s následujícími výsledky:

	iohexol	94,4 %
	5-Acetamid	1,9 %
25	5-Amin	0,6 %
	jiné nečistoty	3,1 %

Příklad 2

30 5-amino-N,N'-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-trijodoizoftalamid (388 g), acetanhydrid (838 g) a kyselina p-toluensulfonová (2 g) byly smíseny a zahřívány do varu pod zpětným chladičem (do refluxu) 1,5 hodiny, než byl vysoce viskózní roztok zahuštěn za sníženého tlaku. K roztoku byl v několika jednotlivých podílech přidán methanol (44 g), přičemž se mezi jednotlivými pří-
 35 davky prováděla destilace za atmosférického tlaku; poté následovalo přidání konečného dílu methanolu (266 g). Malé množství destilované vody (40 ml) bylo přidáno před počátkem míchání, probíhajícího přes noc při teplotě 55 °C.

Podíl (490 ml) roztoku, vytvořeného podle výše uvedeného popisu, byl přidán do opláštěvaného
 40 reaktoru asi při 35 °C a míchán rychlostí 150 otáček za minutu. Hodnota pH byla zvýšena vodným roztokem hydroxidu sodného (50 % hmotn./objem, 200 ml) přibližně na 12. K roztoku byl přidán další roztok hydroxidu sodného (10 ml) a 1-chloro-3-methoxy-2-propanolu (42 g) a pH bylo zpětně upraveno přibližně na hodnotu 12 malým množstvím roztoku hydroxidu sodného. Další přidání 1-chloro-3-methoxy-2-propanolu (celkem 21 g) bylo provedeno po 2, 3, 4, 5 a
 45 6 hodinách reakce. Po uplynutí celkové reakční doby 53 hodin byl roztok analyzován za použití HPLC (se soustavou voda/acetonitril jako eluentem) s následujícími výsledky:

	iopentol	91,4 %
	5-Acetamid	1,6 %
50	5-Amin	0,3 %
	jiné nečistoty	6,8 %

PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Způsob výroby N-alkylacylamino-fenylkarboxylové kyseliny nebo derivátu karboxylové kyseliny acylací v kapalně fázi a následnou N-alkylací odpovídající aminofenylkarboxylové kyseliny nebo derivátu karboxylové kyseliny, **vyznačující se tím**, že zahrnuje přidání alkylačního činidla k roztoku obsahujícímu reakční produkty uvedené acylace k uskutečnění uvedené N-alkylace.
- 10 2. Způsob výroby podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že uvedenou odpovídající aminofenylkarboxylovou kyselinou nebo derivátem karboxylové kyseliny je sloučenina, mající všechny ze tří aminových a karboxylových skupin na svém fenylovém kruhu.
- 15 3. Způsob výroby podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že uvedenou odpovídající aminofenylkarboxylovou kyselinou nebo derivátem karboxylové kyseliny je trijodofenylová sloučenina.
- 20 4. Způsob výroby podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že uvedenou odpovídající aminofenylkarboxylovou kyselinou nebo derivátem karboxylové kyseliny je alkylamino-karbonyltrijodofenylová sloučenina.
- 25 5. Způsob výroby podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že uvedenou odpovídající aminofenylkarboxylovou kyselinou nebo derivátem karboxylové kyseliny je 2,4,6-trijodo-3,5-bis(alkylaminokarbonyl)anilin.
- 30 6. Způsob výroby podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že uvedenou odpovídající aminofenylkarboxylovou kyselinou (nebo derivátem karboxylové kyseliny) je 5-amino-N,N'-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-trijodoizoftalamid.
- 35 7. Způsob výroby podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že uvedená odpovídající aminofenylkarboxylové kyselina nebo derivát karboxylové kyseliny obsahuje alkylamino-karbonylovou skupinu, nesoucí jednu hydroxylovou skupinu nebo více hydroxylových skupin a obsahující nejvýše 6 uhlíkových atomů.
8. Způsob výroby podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že uvedená acylace se provádí za použití kyselého halidu nebo acetanhydridu.
- 40 9. Způsob výroby podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že uvedené alkylační činidlo se zvolí ze skupiny, sestávající z 1-halo-2,3-propandiolů, glycidolu, 1-halo-3-methoxy-2-propanolů, 1,3-halo-2-propanolů a epichlorohydrinu.
- 45 10. Způsob výroby N-alkylacylamino-fenylkarboxylové kyseliny nebo derivátu karboxylové kyseliny, **vyznačující se tím**, že zahrnuje acylování aminofenylkarboxylové kyseliny nebo derivátu karboxylové kyseliny v kapalně fázi, bazické hydrolyzování acylovaného produktu k odstranění O-acylových skupin ze vzniklého N-acylamino-fenylkarboxylového meziprojektu a, za udržování kapalně fáze při bazické hodnotě pH, N-alkylování uvedeného N-acylamino-fenylkarboxylového meziprojektu.
- 50 11. Způsob výroby podle nároku 1 nebo nároku 10, **vyznačující se tím**, že se jedná o způsob výroby kontrastního činidla, zvoleného ze skupiny, sestávající z iomeprolu, ioversolu, ioxilanomu, iotrolanu, ioxaglatu, iodecimolu, 2-iopyrolu, 2-iopiperidolu, iohexolu, iopentolu a iodixanolu.

Konec dokumentu
