



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104661996 A

(43) 申请公布日 2015. 05. 27

---

(21) 申请号 201380050455. 8 (51) Int. Cl.  
(22) 申请日 2013. 09. 17 *C07C 231/24*(2006. 01)  
(30) 优先权数据 *C07C 237/46*(2006. 01)  
20121102 2012. 09. 27 NO  
(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2015. 03. 26  
(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2013/060081 2013. 09. 17  
(87) PCT国际申请的公布数据  
W02014/052091 EN 2014. 04. 03  
(71) 申请人 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 M. 萨宁 A. 奥尔松 C. 格罗加德  
(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公  
司 72001  
代理人 罗文锋 林森

权利要求书1页 说明书6页

---

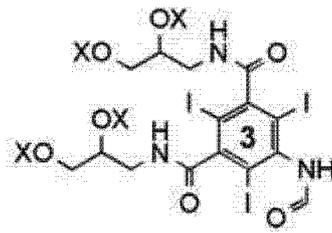
(54) 发明名称

Ioforninol 的中间体化合物的制备

(57) 摘要

本发明涉及用于制备碘化 X 射线造影剂的方法并尤其涉及其关键中间体。更尤其地,本发明涉及用于制备含 1- 甲酰氨基-3, 5- 双(2, 3- 双(甲酰氧基)丙烷-1- 基氨基甲酰)-2, 4, 6- 三碘代苯的化合物混合物(在制备 Ioforninol 的过程中的关键中间体)的后处理方法。此外,本发明涉及制备 Ioforninol (可用于 X 射线成像的造影剂)的方法。

1. 一种用于制备作为粉末的化合物混合物 (3) 的方法



化合物混合物 3

其中每个 X 单独表示氢、甲酰基基团 (-CO-H) 或乙酰基团 (-CO-CH<sub>3</sub>), 所述方法包括:

- i) 乙酰化 5-氨基-N<sup>1</sup>, N<sup>3</sup>-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘代间苯二甲酰胺(化合物(4))的氨基官能团;
  - ii) 进行其中将短链醇加入步骤 i) 的产物溶液中的后处理步骤。
2. 权利要求 1 中要求保护的方法, 其中所述短链醇为单羟基化或二羟基化的 C1-C6 直链或支链醇, 或其混合物。
3. 权利要求 1 或 2 中要求保护的方法, 其中所述短链醇为异丙醇。
4. 权利要求 1-3 中任一项中要求保护的方法, 其进一步包括通过过滤收集化合物混合物 (3) 的步骤。
5. 权利要求 1-4 的任一项中要求保护的方法, 其中加入的短链醇的浓度为约 0.3- 约 2.0 ml/ 克化合物 (4)。
6. 权利要求 1-5 的任一项中要求保护的方法, 其进一步包括用分成一份或多份的与步骤 (ii) 中使用的相同短链醇洗涤制备的化合物混合物 (3) 的步骤。
7. 按权利要求 1-6 的任一项的方法制备的呈粉末形式的化合物混合物 (3)。
8. 一种用于制备 Ioforninol 的方法, 其包含依据权利要求 1-6 的任一项的方法制备化合物混合物 (3) 的步骤。

## Ioforminol 的中间体化合物的制备

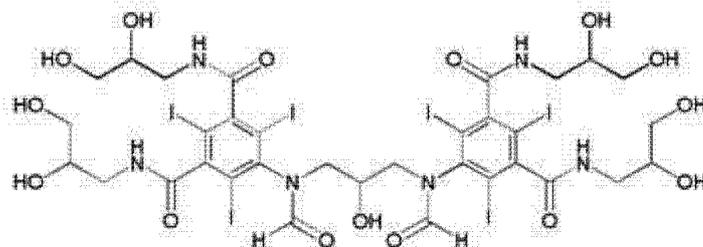
[0001] 本发明涉及用于制备碘化 X 射线造影剂的方法并尤其涉及其关键中间体。更尤其地,本发明涉及制备含有 1- 甲酰氨基 -3, 5- 双 (2, 3- 双 (甲酰氧基) 丙烷 -1- 基氨基甲酰) -2, 4, 6- 三碘代苯(在制备 Ioforminol 过程中的关键中间体)的化合物混合物。此外,本发明涉及用于制备 Ioforminol (可用于 X 射线成像的造影剂)的方法。

[0002] 最近 50 年来,X 射线造影剂领域已被可溶性含碘的化合物所主导。市售可得的含碘化造影剂的造影介质通常分类为:离子单体例如泛影酸盐 (Gastrografen™)、离子二聚体例如碘克酸盐 (Hexabrix™)、非离子单体例如碘海醇 (Omnipaque™)、碘帕醇 (Isovue™)、碘美普尔 (Iomeron™) 和非离子二聚体碘克沙醇 (Visipaque™)。最广泛使用的市售非离子 X 射线造影剂例如上面提及的那些被认为是安全的。包括碘化造影剂的造影介质每年在美国被用于超过 2 千万次 X 射线检查,而不利反应的数量被认为是可接受的。然而,因为一次造影剂增强 X 射线检查会需要多至约 200 ml 在总剂量中施予的造影介质,所以有提供改良的造影介质的连续动力。

[0003] 被看作为高风险病患的那部分病患群体不断增加。为满足连续改善用于全部病患群体的体内 X 射线诊断剂的需求,对于找到具有改善性质以及改善的造影剂诱发的肾毒性 (CIN) 的 X - 射线造影剂有连续的动力。

[0004] 通常将含具有由连接基团连接的两个三碘化苯基基团的作为活性制药成分的化合物的 X 射线造影介质称为二聚造影剂或二聚体。在这些年期间,已提议了多种碘化二聚体。目前,一种具有作为活性制药成分的碘化非离子二聚体的造影介质(含碘克沙醇化合物的 Visipaque™制品)在市场上销售。

[0005] 在申请人的 W02009/008734 中公开了一种命名为 Ioforminol 的新的二聚造影剂。此造影剂的特性更详细地描述于以下出版物中:Chai 等人“预测新碘化造影介质 GE-145 的心脏毒性倾向性:在猪的左冠状动脉造影过程中心室纤维性颤动 (Predicting cardiotoxicity propensity of the novel iodinated contrast medium GE-145: ventricular fibrillation during left coronary arteriography in pigs)”, Acta Radiol, 2010, 和 Wistrand, L. G. 等人“GE-145, 新的低渗透二聚射线照相造影介质 (GE-145, a new low-osmolar dimeric radiographic contrast medium)”, Acta Radiol, 2010。Ioforminol (GE-145) 在本文中被作为化合物 1 并具有以下结构:

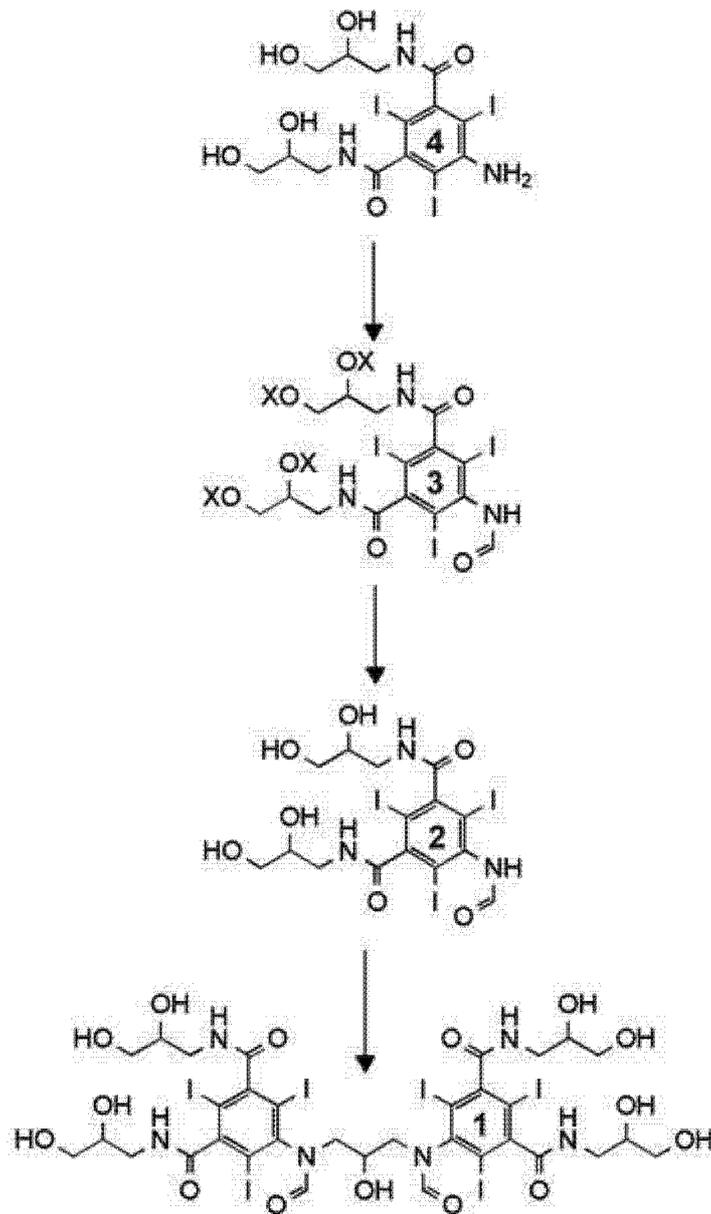


化合物 1:

5, 5' - (2- 羟基丙烷 -1, 3- 二基) 双 (甲酰氮烷二基) 双 (N<sup>1</sup>, N<sup>3</sup>- 双 (2, 3- 二羟基丙基) -2, 4, 6- 三碘代间苯二甲酰胺)

非离子 X 射线造影介质的制备涉及制备化学药物——活性制药成分 (API), 即造影剂, 接着制剂成本意指 X 射线组合物的药物制品。申请人的 W02009/008734 提供了用于制备 API Ioforninol 的合成路线。例如如 W02009/008734 的一般制备说明和实施例 1 所提供的, Ioforninol 可由市售可得的 5- 氨基 -N, N' - 双 - (2, 3- 二羟基 - 丙基) - 2, 4, 6- 三碘代 - 间苯二甲酰胺 (化合物 (4)) 合成。此化合物的制备由碘海醇和碘克沙醇两者的合成而己知, 且此化合物也可由 5- 硝基间苯二酸而制备, 例如按 W02006/016815 (包括氢化和随后的例如通过氯化碘 (ICl) 进行的碘化) 中所述。备选地, 可使用 5- 氨基 - 2, 4, 6- 三碘代间苯二酸, 其为例如来自 Sigma-Aldrich 的市售可得的前体。随后将间苯二甲酰胺化合物 (化合物 (4)) 的自由氨基基团酰化, 取代基中的羟基基团也可通过酰化而保护。保护基团可例如通过水解除去以产生 N<sup>1</sup>, N<sup>3</sup>- 双 (2, 3- 二羟基丙基) - 5- 甲酰氨基 - 2, 4, 6- 三碘代间苯二甲酰胺。在二聚化步骤中, 此化合物例如与表氯醇反应以提供 Ioforninol 造影剂化合物。

[0006] 在下面的流程 1 中展示了公开于 W02009/008734 的实施例 1 和 2 中的合成 Ioforninol 的现有技术:



### 流程 1.

如 W02009/008734 中所描述, 化合物 3 为含 1- 甲酰氨基 -3, 5- 双 (2, 3- 双 (甲酰氧基) 丙烷 -1- 基氨基甲酰) -2, 4, 6- 三碘代苯的混合物, X 则为甲酰基基团。

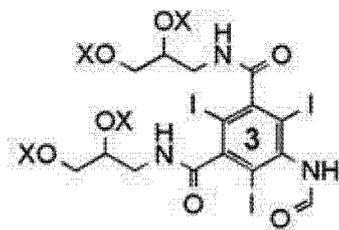
[0007] 在各合成步骤中, 重要的是优化收率和最小化杂质的产生。通过本发明解决的问题可看作提供对用于制备流程 1 的化合物混合物 (3), 即含 1- 甲酰氨基 -3, 5- 双 (2, 3- 双 (甲酰氧基) 丙烷 -1- 基氨基甲酰) -2, 4, 6- 三碘代苯的混合物的方法的优化。因此, 该方法涉及通过甲酰化 5- 氨基 -N<sup>1</sup>, N<sup>3</sup>- 双 (2, 3- 二羟基丙基) -2, 4, 6- 三碘代间苯二甲酰胺 (4) 的氨基官能团而制备化合物的混合物 (3), 该方法包括后处理步骤。

[0008] 在如公开于 W02009/008734, 实施例 2, 步骤 B 中的现有技术方法中, 通过使用甲酸和乙酸酐甲酰化化合物 (4) 制备 1- 甲酰氨基 -3, 5- 双 (2, 3- 双 (甲酰氧基) 丙烷 -1- 基氨基甲酰) -2, 4, 6- 三碘代苯 (化合物 3, 其中 X 为甲酰基基团)。把该反应混合物在真空下蒸发为潮湿的团状物, 所述团状物进一步在真空下干燥。产物在下一步骤中使用而无需

纯化。因此,现有技术后处理方法由以下组成:在减压下将反应混合物浓缩至干燥和作为具有高甲酸和乙酸含量的膏药样材料回收产物。这种后处理方法的挑战为因甲酸和乙酸的高沸点所致而难以从反应悬浮液中除去甲酸和乙酸。由现有技术方法获得的硬块状材料难以纯化并且还需要在下一个合成步骤之前研磨。

[0009] 已找到了用于由化合物(4)制备酰化的化合物的混合物(3)的改良的后处理方法,其中产物以高收率且高纯度的粉末形式获得。目前,我们发现化合物混合物(3)可通过进行其中将短链醇用作抗溶剂的后处理步骤以高纯度且高收率的粉末形式制备。已发现通过使用这类醇作为抗溶剂,可将化合物混合物(3)以高收率从溶液中结晶出来,允许过滤后处理。

[0010] 因此,在第一方面中,本发明提供了用于制备作为粉末的化合物混合物(3)的方法,



化合物混合物 3

其中每个 X 单独表示氢、甲酰基基团 (-CO-H) 或乙酰基基团 (-CO-CH<sub>3</sub>),

该方法包括以下步骤:

i) 甲酰化 5-氨基-N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘代间苯二甲酰胺(化合物(4))的氨基官能团;

ii) 进行其中将短链醇加入步骤 i) 的产物溶液中的后处理步骤。

[0011] 在合成步骤 i) 中,甲酰化化合物(4)的碘化苯基的自由氨基官能团以制备相应的甲酰苯胺基团。甲酰化可通过任何合宜的方法,例如通过使用活化的甲酸例如混合酐作为甲酰化剂来实施,所述活化的甲酸可通过文献中描述的多种方法而制备。一种制备混合酐的合宜方法是在受控的温度下把羧酸酐加入过量的甲酸中。优选地,在此步骤中使用甲酸和乙酸酐的混合物。优选地,将甲酸冷却至例如 8-15°C 如至约 10°C,并将乙酸酐缓慢加入,例如逐滴加入,控制温度,例如低于约 15°C。由于混合酐的形成成为放热反应,而高温分解酐,所以在混合前应冷却试剂。可随后将此混合酐溶液加入化合物(4),所述化合物(4)优选溶解于甲酸中。备选地,将化合物(4)加入混合酐溶液中。也可以通过将羧酸氯化物加入甲酸盐的溶液而制备混合酐。甲酰基-混合酐可包括乙酰基、异丁酰基、新戊酰基、苯甲酰基等。

[0012] 由于甲酰化步骤(i)使用混合酐,化合物混合物(3)会是具有甲酰基和乙酰基保护基团的不同化合物的混合物。观察到不同程度的 O-甲酰化,但发生了高度的 N-甲酰化,这确保了 N-甲酰化的化合物混合物(3)的高收率。在一个实施方案中,化合物混合物(3)包含其中所有 X 基团单独为甲酰基或乙酰基的化合物混合物。所述化合物混合物(3)的主要组分为 1-甲酰氨基-3,5-双(2,3-双(甲酰氧基)丙基)-2,4,6-三碘代苯。

[0013] 当使用本发明的后处理步骤时,化合物混合物(3)可作为具有低酸含量的细粉形

式通过过滤而回收。短链醇在此步骤中具有几种功能：它首先用于猝灭反应溶液中过量的酰，此外它充当降低溶解度和结晶化合物混合物 (3) 的抗溶剂。结晶产生小的晶体，其聚集成稳固的团，所述团产生优质而快速的过滤，以及容易的晶体洗涤。将后处理步骤在小规模和大规模(例如在 100 kg 规模)两种情况下多次重复并提供 95 % 以上，更优选 98 % 以上，最优选 99 % 或更高的 N- 甲酰化的化合物混合物 (3) 的收率。主要的杂质为大约 0.5% 丰度的 N- 酰化的化合物。

[0014] 在步骤 (ii) 中使用的短链醇选自 C1-C6 直链或支链醇并可为其混合物。所述醇可为单羟基化的或二羟基化的。甲醇、乙醇和丙醇为优选的醇，而丙醇特别是异丙醇为最有选的。

[0015] 在进行步骤 i) 之后，即当将所有甲酰化剂加入化合物 (4) 溶液中时，此反应溶液优选保持于低温，例如 10-40 °C 如约 15 °C 下搅拌一段时间例如至少一小时以允许反应完成。在一个实施方案中，将此反应溶液用化合物混合物 (3) 种晶并使其搅拌另外的一段时间，例如一小时或更久。在步骤 ii) 中随后将醇小心地加入该反应溶液以猝灭任何过量的酰并降低化合物混合物 (3) 的溶解度以提供更稠的悬浮液。优选使此悬浮液在环境温度下搅拌。已发现以约 0.3- 约 2.0ml/ 克化合物 (4) 的浓度加入醇作为抗溶剂为有用的。浓度更优选为约 0.5-1.0 ml/ 克化合物 (4)，最优选为 0.6-0.7ml/ 克化合物 (4)。

[0016] 为提供完全沉淀，在收集化合物混合物 (3) 和对其任选纯化之前，让步骤 (ii) 的反应浆液搅拌例如 5-25 小时如 10-20 小时。在一个实施方案中，所述方法包括这样的进一步的步骤：优选通过过滤(例如通过使用上下真空滤器，例如真空上下真空滤器或压力式上下真空滤器或其组合)收集产物，其还任选与加热组合。产物优选随后用分成一份或多份例如 1 至 5 份并优选 3 份的短链醇，优选与步骤 (ii) 中使用的相同的醇洗涤，提供作为致密的白色粉末的化合物混合物 (3)，其任选经真空干燥。洗涤中使用的醇的量可约与在沉淀中使用的量相同，所述量按份的数量分开。已发现在后处理步骤完成后一些醇留在化合物混合物 (3) 中有益于进一步的合成，因此干燥应相应地调整。已发现制备带有 0-7% 含量的剩余醇的化合物混合物 (3) 为合适的。

[0017] 与通过现有技术方法获得的硬块状材料大不相同，按本发明的方法所提供的化合物混合物 (3) 为致密的白色粉末。在另一方面中，本发明提供优选依照第一方面的方法制备的作为白色粉末的化合物混合物 (3)。

[0018] 获得按所要求保护的方法制备的化合物混合物 (3) 并使其进一步反应，例如以制备 Ioforminol 的方法被认为落入本发明的范围内。因此，在另一方面中，本发明提供了用于制备 Ioforminol 的方法，其包括第一方面中所述的用于制备化合物混合物 (3) 的后处理步骤。这类方法可包括另外的步骤：去除化合物混合物 (3) 的保护基团和二聚化以提供 Ioforminol。化合物混合物 (3) 的保护酰基基团(甲酰基和乙酰基)可便利地通过标准方法，例如通过水解，例如在含水碱性介质中水解或通过醇解而去除。

[0019] 在制备 Ioforminol 的最后一步中，双烷化通过 2- 羟基丙烷桥而发生。此步骤可按欧洲专利 108638 和 WO 98/23296 中所描述，例如使用表氯醇、1,3- 二氯 -2- 羟基丙烷或 1,3- 二溴 -2- 羟基丙烷作为二聚化剂实施。此二聚化优选在酸结合剂例如有机或无机碱的存在下实施；可将碱金属醇化物例如甲醇钠或碱金属氢氧化物例如氢氧化钠和氢氧化钾用作碱。

[0020] 按要求保护的方法而制备的化合物混合物 (3) 和化合物 (1) 包括光学活性异构体并因手性碳原子所致可以几种异构体形式存在。此外, 因由大体积碘原子的接近引起的甲酰官能团中 N-CO 键限制性旋转所致该化合物表现出外型 / 内型异构性。对映异构纯产物和光学异构体混合物二者的制备都包含于本发明的方法中。

[0021] 制备的化合物, 例如化合物 (1)、(2) 和 (3), 可以任何合适的方式, 例如通过制备型色谱法, 通过重结晶或超滤 / 纳滤而纯化。

[0022] 依据本发明制备的化合物可用作造影剂并可与传统载体和赋形剂一起配制以制造诊断造影介质。因此从其它方面来看, 本发明提供了这样的诊断组合物, 其包含依据本发明的方法制备的 Ioforninol 以及至少一种生理学上可容许的载体或赋形剂, 例如在任选与添加的等离子体离子或溶解氧一起的用于注射的水溶液中。本发明造影剂组合物可处于即用浓度或可为用于在给予前稀释的浓缩物形式。因此, 本发明进一步包含依据制备方法制备的 Ioforninol 和含这类 Ioforninol 的诊断组合物在 X 射线造影检查中的用途。

[0023] 参照以下非限制性实施例举例说明本发明。

## 实施例

[0024] 实施例 1: 制备含 1-甲酰氨基-3,5-双(2,3-双(甲酰氧基)丙烷-1-基氨基甲酰)-2,4,6-三碘代苯的化合物混合物 (3)

将 5-氨基-N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘代间苯二甲酰胺 (化合物 (4)) (7.5 kg, 10.6 摩尔) 溶解于甲酸 (4.9 l) 中并加热至 45°C 直至获得清澈的溶液 (约 4 小时), 随后将该稠密的琥珀色溶液冷却至 10°C。

[0025] 将甲酸 (9.4 l) 装载入不同的反应器并冷却至 10°C, 在达到目标温度后将乙酸酐以使得温度不超过 15°C 的速度加入。

[0026] 2.5 小时后所有乙酸酐加入甲酸, 将混合酐溶液逐滴加入化合物 (4) 溶液中。调节加入速度以使温度绝不超过 20°C。2 小时后所有混合酐已加入, 让反应物于 15°C 下搅拌额外的 1 小时。将异丙醇 (4.9 l) 小心地加入, 悬浮液变得明显更稠密并使其在环境温度下搅拌。在 16 小时后, 将反应浆液在真空上下真空滤器上过滤并用异丙醇 (3 \* 1.5 l) 洗涤, 得到作为致密的白色粉末的含 1-甲酰氨基-3,5-双(2,3-双(甲酰氧基)丙烷-1-基氨基甲酰)-2,4,6-三碘代苯的化合物混合物 (3) (7.98kg)。关于 N-甲酰化的定量收率为 > 99 %。