



(51) МПК  
*C07C 231/12* (2006.01)  
*C07C 237/46* (2006.01)  
*A61K 49/04* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(52) СПК  
*C07C 231/12* (2006.01); *C07C 237/46* (2006.01); *A61K 49/0438* (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2015107017, 17.09.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 17.09.2013

Дата регистрации:  
 25.01.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
 27.09.2012 NO 20121103

(43) Дата публикации заявки: 20.11.2016 Бюл. № 32

(45) Опубликовано: 25.01.2018 Бюл. № 3

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
 национальной фазе: 27.04.2015

(86) Заявка РСТ:  
 US 2013/060092 (17.09.2013)

(87) Публикация заявки РСТ:  
 WO 2014/052092 (03.04.2014)

Адрес для переписки:  
 191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ"

(72) Автор(ы):

ТАНИНГ Миккель (NO),  
 ОЛССОН Андреас (NO),  
 ГЛОГАРД Кристиан (NO)

(73) Патентообладатель(и):  
 ДжИ Хелткер АС (NO)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
 о поиске: WO 2009/008734 A2, 15.01.2009. RU  
 2385316 C2, 27.03.2010.

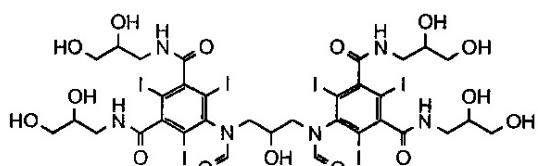
R U 2 6 4 2 4 3 6 C 2

(54) Получение иоформинола - рентгеноконтрастного агента

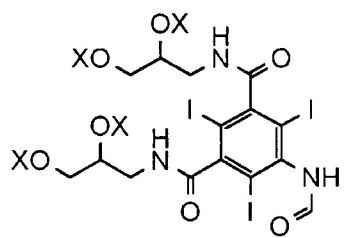
(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения соединения (1), используемого в качестве контрастного агента для проведения рентгенологических исследований, из соединения (3). В соединении (3) каждый X по отдельности обозначает водород, формильную группу (-CO-H) или ацетильную группу (-CO-CH<sub>3</sub>). При этом способ включает приводимый в действие основанием *in situ* гидролиз защитных групп (-OХ) соединения (3), включающий следующие последовательные стадии: i) суспендирование соединения (3) в воде; ii) регулирование pH раствора, полученного на стадии i), до величины от 10,0 до 12,5. Предлагаемый способ позволяет

сократить время протекания реакции и увеличить выход соединения (1). 5 з.п. ф-лы, 1 пр.



Соединение (1)



Соединение (3)

R U 2 6 4 2 4 3 6 C 2

R U 2 6 4 2 4 3 6 C 2

RUSSIAN FEDERATION



(19)

RU

(11)

2 642 436

<sup>(13)</sup> C2

(51) Int. Cl.

C07C 231/12 (2006.01)

C07C 237/46 (2006.01)

A61K 49/04 (2006.01)

FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07C 231/12 (2006.01); C07C 237/46 (2006.01); A61K 49/0438 (2006.01)

(21)(22) Application: 2015107017, 17.09.2013

(24) Effective date for property rights:  
17.09.2013

Registration date:  
25.01.2018

Priority:

(30) Convention priority:  
27.09.2012 NO 20121103

(43) Application published: 20.11.2016 Bull. № 32

(45) Date of publication: 25.01.2018 Bull. № 3

(85) Commencement of national phase: 27.04.2015

(86) PCT application:  
US 2013/060092 (17.09.2013)

(87) PCT publication:  
WO 2014/052092 (03.04.2014)

Mail address:  
191036, Sankt-Peterburg, a/ya 24, "NEVINPAT"

(72) Inventor(s):

THANING Mikkel (NO),  
OLSSON Andreas (NO),  
GLOGARD Christian (NO)

(73) Proprietor(s):

DzhiI Kheltker AS (NO)

R U  
2 6 4 2 4 3 6 C 2

(54) OBTAINING OF IOFORMINOL - RADIO-OPAQUE AGENT

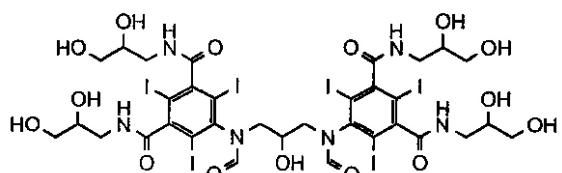
(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention refers to a method of obtaining a compound (1) used as a contrast agent for carrying out radiological studies, from the compound (3). In the compound (3), each X individually represents hydrogen, a formyl group (-CO-H) or an acetyl group (-CO-CH<sub>3</sub>). The method includes a base-activated in situ hydrolysis of the protecting groups (-OX) of the compound (3), comprising the following successive steps: i) suspending the compound (3) in water; ii) adjusting the pH of the solution obtained in step i) to a value between 10.0 and 12.5.

EFFECT: method makes it possible to shorten the reaction time and increase the yield of the compound.

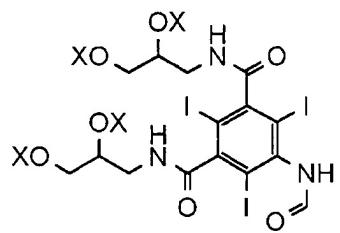
6 cl, 1 ex



(1)

R U 2 6 4 2 4 3 6 C 2

R U 2 6 4 2 4 3 6 C 2



(3)

Изобретение относится к способу получения иодированных рентгеноконтрастных агентов и, в частности, к способу получения иоформинола - контрастного агента, пригодного для проведения рентгенологических исследований. Более конкретно, изобретение относится к получению иоформинола из смеси соединений, содержащей 5 1-формиламино-3,5-бис(2,3-бис(формилокси)пропан-1-илкарбамоил)-2,4,6-триiodbenзол, ключевое промежуточное соединение в процессе получения иоформинола.

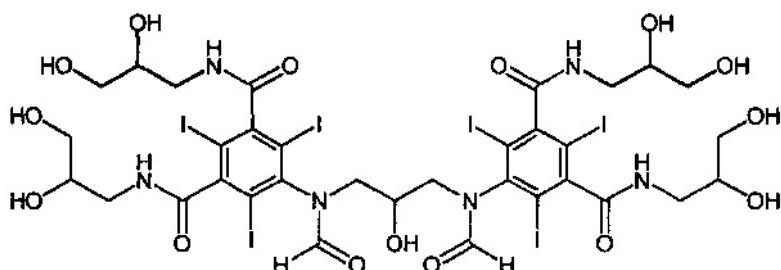
За последние 50 лет в качестве рентгеноконтрастных агентов использовали главным образом растворимые иодсодержащие соединения. Имеющиеся в продаже контрастные среды, содержащие иодированные контрастные агенты, обычно классифицируют как

10 ионные мономеры, например, диатризоат (*Gastrografen*<sup>TM</sup>); ионные димеры, например иоксаглат (*Hexabrix*<sup>TM</sup>); неионные мономеры, например иогексол (*Omnipaque*<sup>TM</sup>), иопамидол (*Isovue*<sup>TM</sup>), иомепрол (*lomeron*<sup>TM</sup>) и неионный димер иодиксанол (*Visipaque*<sup>TM</sup>). Наиболее широко применяемые коммерческие неионные рентгеноконтрастные агенты, такие как агенты, упомянутые выше, считаются безопасными. Контрастные среды, 15 содержащие иодированные контрастные агенты, ежегодно применяют в США при более чем 20 млн рентгенологических исследований, и количество побочных эффектов считают приемлемым. Однако так как рентгенологическое исследование с контрастированием может требовать примерно до 200 мл контрастных сред в суммарной дозе, непрерывно продолжаются поиски усовершенствованных контрастных сред.

20 Часть контингента больных, рассматриваемая как пациенты высокого риска, увеличивается. Для того чтобы удовлетворить требования постоянного усовершенствования *in vivo* рентгенологических диагностических агентов для всего контингента больных, непрерывно продолжают исследования для обнаружения контрастных агентов, которые обладают улучшенными свойствами, в том 25 числе с точки зрения контраст-индуцированной нефротоксичности (КИН).

Рентгеноконтрастные среды, содержащие в качестве активного фармацевтического ингредиента (ингредиентов) химическое соединение, имеющее две триодированные фенильные группы, связанные соединительной группой, обычно называют димерными контрастными агентами, или димерами. В течение многих лет был предложен широкий 30 спектр иодированных димеров. В настоящее время на рынке имеется одна контрастная среда, содержащая иодированный неионный димер в качестве активного фармацевтического ингредиента - продукт *Visipaque*<sup>TM</sup>, содержащий соединение иодиксанол.

В публикации WO 2009/008734 автора данной заявки раскрыт новый димерный контрастный агент, называемый иоформинолом. Свойства этого агента описаны более подробно в публикациях Chai et al. «Predicting cardiotoxicity propensity of the novel iodinated contrast medium GE-145: ventricular fibrillation during left coronary arteriography in pigs» (Прогнозирование склонности к кардиотоксичности новой иодированной контрастной среды GE-145: фибрилляция желудочков при артериографии левых коронарных сосудов 40 у свиней), Acta Radiol, 2010; и Wistrand, L.G. et al. «GE-145, a new low-osmolar dimeric radiographic contrast medium» (GE-145 - новое низкоосмотическое димерное рентгеноконтрастное вещество), Acta Radiol, 2010. Иоформинол (GE-145) в тексте данного описания называют соединением 1, и он имеет следующую структуру:



Соединение 1:

- 10 5,5'-(2-гидроксипропан-1,3-диил)бис(формилазанедиил)бис(N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-бис (2,3-дигидроксипропил)-2,4,6-трииодизофталамид)

Изготовление неионных рентгеноконтрастных сред включает получение химического лекарственного препарата, активного фармацевтического ингредиента (АФИ), то есть контрастного агента, с последующим приготовлением готовой лекарственной формы, 15 которая в тексте данного описания именуется рентгеноконтрастной композицией.

Публикация WO 2009/008734 автора данной заявки обеспечивает ход синтеза для получения АФИ иоформинола. Иоформинол, например, можно синтезировать, согласно общему описанию получения и Примеру 1 из WO 2009/008734, из 5-амино-N,N'-бис-(2,3-дигидроксипропил)-2,4,6-трииодизофталамида (соединение (4)), который имеется в

20 продаже. Получение этого соединения известно из синтеза как иогексола, так и иодиксанола, и его можно также получить из 5-нитризофталевой кислоты, например, как описано в WO 2006/016815, с участием гидрогенизации и последующего иодирования, например, хлоридом иода, ICl. В качестве альтернативы можно использовать 5-амино-2,4,6-трииодизофталевую кислоту, которая является имеющимся в продаже

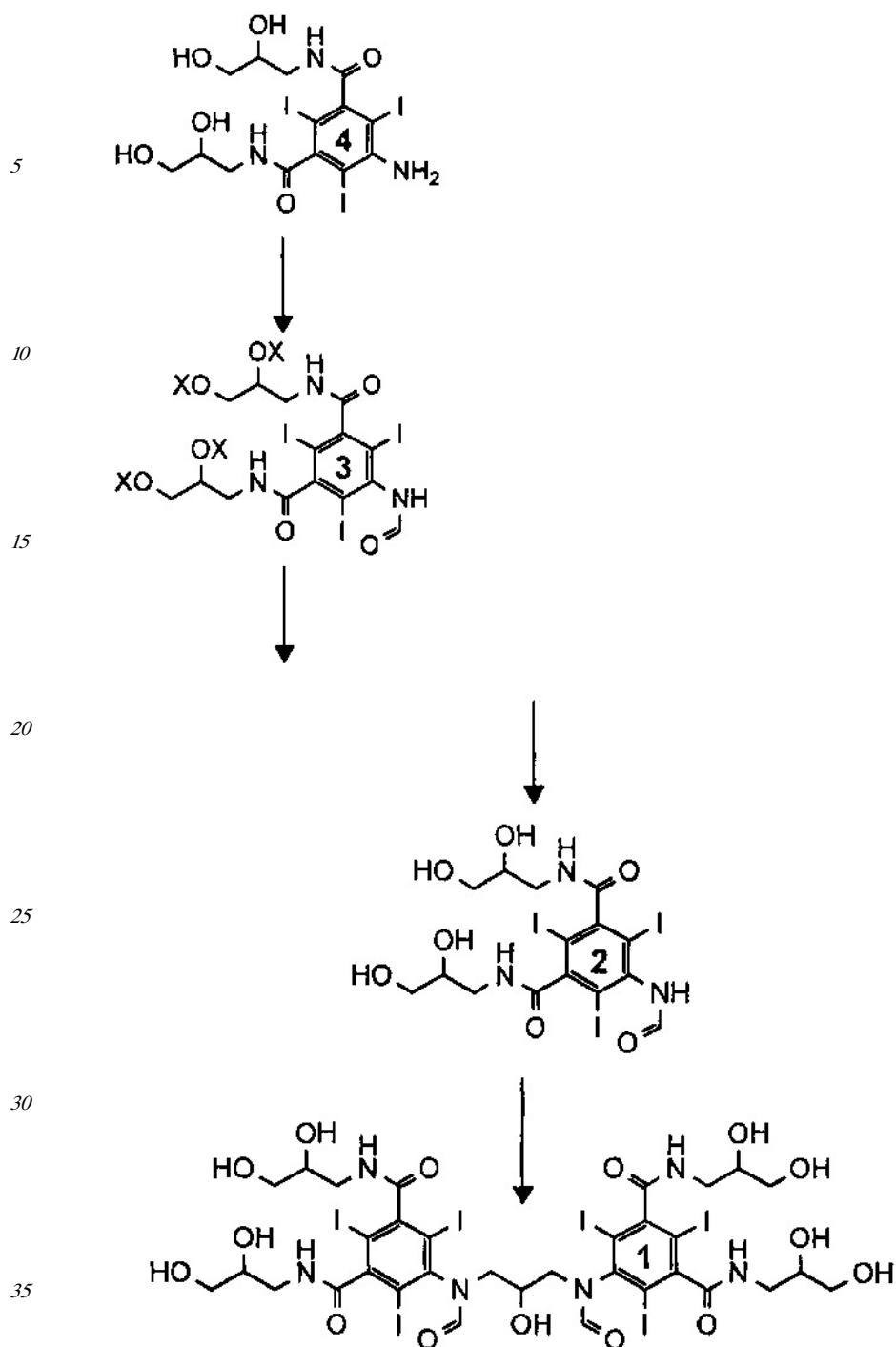
25 предшественником, например, от Sigma-Aldrich. Затем ацилируют свободную аминогруппу изофталамидного соединения (соединение (4)), и гидроксильные группы в заместителях также можно защитить посредством ацилирования. Защитные группы можно удалить, например, гидролизом, с получением N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-бис(2,3-дигидроксипропил)-5-формамино-2,4,6-трииодизофталамида. На стадии димеризации он участвует в 30 реакции, например, бисалкилирования с эпихлоргидрином, с образованием соединения иоформинола - контрастного агента.

Существующий уровень техники в отношении синтеза иоформинола, раскрытый в примерах 1 и 2 WO 2009/008734, приведен на Схеме 1 ниже.

35

40

45

**Схема 1.**

Как описано в WO 2009/008734, соединение 3 представляет собой смесь, включающую 1-формиламино-3,5-бис(2,3-бис(формилокси)пропан-1-илкарбамоил)-2,4,6-трииодобензол, а X, соответственно, является формильной группой.

На каждой стадии синтеза важно оптимизировать выход, минимизировать получение примесей, но при этом свести к минимуму затраченное время и средства. Задачу, которую должно решить настоящее изобретение, можно рассматривать как проведение оптимизации процесса получения иоформина из соединения (3) схемы 1, то есть смеси, содержащей 1-формиламино-3,5-бис(2,3-бис(формилокси)пропан-1-илкарбамоил)-2,4,6-трииодобензол. Таким образом, изобретение направлено на способ, включающий

гидролиз соединения (3) и реакцию димеризации с получением иоформинола.

На существующем уровне техники способ, раскрытый в WO 2009/008734, Пример 2, процедура B, получение соединения (1) (иоформинола) из 1-формиламино-3,5-бис(2,3-

5 бис(формилокси)пропан-1-илкарбамоил)-2,4,6-трииодбензола (соединение (3), в котором X представляет собой формильную группу) осуществляют в ходе процесса, в котором соединение (3) растворено в смеси воды и метанола, дополнительно содержащей борную кислоту, при pH от 11,6 до 11,7, установленном путем добавления гидроксида калия. После получения раствора несколькими порциями добавляли эпихлоргидрин. Смесь оставляли при перемешивании, и несколько раз корректировали pH путем добавления

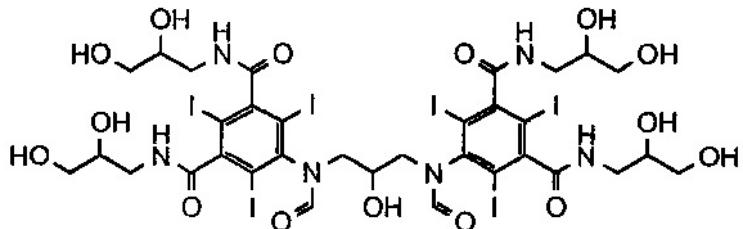
10 гидроксида калия, одновременно регулируя температуру. Как сообщали, в целом процесс получения соединения (1) из соединения (3) занимает по меньшей мере 48 часов.

Был обнаружен более эффективный в экономическом отношении способ получения иоформинола (соединения (1)), в котором время протекания реакции сокращено, а выход соединения (1) увеличен. Заявители обнаружили, что соединение (1) можно

15 получить с помощью эффективного в экономическом отношении и не причиняющего вреда окружающей среде способа, включающего гидролиз *in situ* защитных групп соединения (3) с последующим бис-алкилированием, также указанным как димеризация, при использовании воды в качестве единственного растворителя. Был обнаружен способ, занимающий значительно меньше времени, чем способ существующего уровня

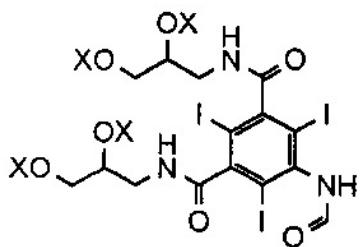
20 техники.

Соответственно, в первом аспекте данное изобретение обеспечивает способ получения соединения (1)



30 Соединение (1)

из соединения (3),



40 Соединение (3)

в котором каждый X по отдельности представляет собой водород, формильную группу (-CO-H) или ацетильную группу (-CO-CH<sub>3</sub>);

45 при этом способ включает стадию гидролиза *in situ* защитных групп (-OX) соединения (3), а соединение (3) суспендировано только в воде.

Соединение (3) представляет собой смесь различных соединений как с формильными, так и с ацетильными защитными группами. Это является результатом предшествующей стадии формилирования, на которой соединение (3) получают из соединения (4),

предпочтительно с использованием смешанных ангидридов. В одном примере воплощения соединение 3 содержит смесь соединений, в которых все группы X по отдельности являются формильными или ацетильными. Основным компонентом соединения (3) является 1-формиламино-3,5-бис(формилокси)пропан-1-илкарбамоил)-2,4,6-трииодбензол. Следовательно, в одном воплощении все группы X представляют собой формил.

В одном воплощении изобретения способ включает, перед реакцией бис-алкилирования, следующие последовательные стадии:

i) суспендирование соединения (3) в воде;

ii) регулирование pH раствора, полученного на стадии i), до 10,0-12,5.

После суспендирования соединения (3) и регулирования pH происходит гидролиз *in situ* формильных и ацетильных защитных групп соединения (3). В этой реакции получают соединение (2), но его не выделяют. В то же время в качестве побочных продуктов получают формильные и ацетильные соли. Это образование солей может оказывать ускоряющее воздействие на скорость реакции бис-алкилирования, протекающей после гидролиза *in situ*, обеспечивая быстрое и полное бис-алкилирование. При суспендировании исходного материала - соединения (3) - только в воде и при использовании данной процедуры гидролиза *in situ* наблюдали неожиданное увеличение скорости реакции бис-алкилирования. Полагают, что полученные соли увеличивают скорость реакции путем координации агента диалкилирования, применяемого при бис-алкилировании, и/или стабилизации переходного комплекса реакции. В то же время этот способ обеспечивает высокий выход. Было обнаружено, что реакцию превращения соединения (3) в соединение (1) можно провести менее чем за 24 часа, например, менее чем за 20 часов, с обеспечением выхода 90% или выше, например 93% или выше, или выше 95%. Что является неожиданным, проводимая только в воде стадия способа по данному изобретению обеспечивает выход примерно на 20% выше и экономит примерно один день времени получения по сравнению со способом существующего уровня техники, описанным в Примере 2 WO 2009/008734.

На стадии i) в качестве единственного растворителя используют воду, и неожиданно

было обнаружено, что нет необходимости добавлять другие растворители или добавки, такие как, например, борная кислота. В способе по изобретению исходный материал - соединение (3) - предпочтительно представляет собой мелкий порошок с низким содержанием кислоты. Смесь (3) соединений может, в одном из примеров воплощения, содержать некоторые остатки антирастворителей, например, спиртов; но нет

необходимости добавлять спирт. В способе получения соединения (3), для оптимизации получения его в форме порошка, можно применять спирт с короткой цепью; и было обнаружено, что полезно, когда соединение (3), в том виде, как его используют в качестве исходного материала в заявлении способе, не высушено полностью, но содержит от 0 до 15% спирта; и приемлемым является остаточное содержание спирта

от 0 до 7%, наиболее предпочтительно от 2 до 5%. Остаточное содержание спирта в соединении (3) обычно представляет собой спирт с короткой цепью и является C1-C6 спиртом с прямой или разветвленной цепью, или смесью таких спиртов. Спирт может быть одноатомным или двухатомным. Предпочтительными спиртами являются метанол, этанол и пропанолы; при этом наиболее предпочтительным являются пропанолы,

особенно изо-пропанол. Количество воды, необходимое для создания оптимальных реакционных условий, зависит от таких факторов, как содержание остаточного спирта и температура. Было обнаружено, что приемлемым количеством воды является примерно 0,5-2,0 литров воды на килограмм соединения (3), например, примерно 1

литр воды на килограмм соединения (3).

На стадии ii), следовательно перед реакцией бис-алкилирования, pH регулируют до 10,0-12,5, а более предпочтительно до 11,0-11,8, а наиболее предпочтительно до 11,0-11,2, путем добавления основания к суспензии соединения (3). Предпочтительно pH регулируют ступенчато, чтобы нейтрализовать кислоты и избежать слишком резкого выделения тепла. Основание выбирают из сильных водорастворимых оснований, например гидроксида натрия и гидроксида калия; предпочтительным является раствор (например, 50%) гидроксида натрия. Добавление основания обеспечивает приводимый в действие основанием гидролиз защитных сложноэфирных групп соединения (3); при этом в качестве побочных продуктов образуются формильные и ацетильные соли, например формильные соли натрия и ацетильные соли натрия. Кроме того, такое регулирование pH обеспечивает оптимальные условия по pH для бис-алкилирования. В одном из примеров воплощения регулирование pH проводят с использованием системы pH-стата (pH-stat), чтобы гарантировать поддержание стационарного pH. Такая pH-система содержит как кислоту, так и основание, например растворы HCl и NaOH.

Бис-алкилирование (стадия димеризации) посредством 2-гидроксипропанового мостика предпочтительно происходит путем добавления соответствующего количества диалкилирующего агента к щелочному раствору стадии ii). Такой агент выбирают из дигалогензамещенного алканола или галогензамещенного гетероциклоалкила, такого как 1,3-дихлор-2-пропанол, 1-хлор-2,3-пропанол, 1,3-дибром-2-гидроксипропан и эпихлоргидрин (ЭХГ), при этом особенно предпочтительным является ЭХГ. Соответственно, в еще одном примере воплощения данного изобретения способ дополнительно включает стадию добавления к щелочному раствору стадии ii) диалкилирующего агента. Диалкилирующий агент добавляют к щелочному водному раствору одной или большим количеством порций, например, 1-5 порциями, предпочтительно 3 равными порциями. Примерно 2 мольных эквивалента соединения (3) реагируют и образуют мостик с одним мольным эквивалентом диалкилирующего агента. Можно применять небольшой мольный избыток диалкилирующего агента ввиду небольшого потребления диалкилирующего агента основанием. В ходе добавления и после него реакционную смесь поддерживают при перемешивании в течение периода, необходимого для завершения реакции бис-алкилирования. Это может потребовать от 5 до 20 часов, предпочтительно от 10 до 15 часов.

Перед, на протяжении и/или после гидролиза можно также регулировать температуру, например, снижая ее ниже комнатной, до 12-16°C или ниже. В предпочтительном примере воплощения перед добавлением диалкилирующего агента температуру регулируют примерно до 15°C. Особенно предпочтительно перед добавлением pH регулируют до 11,0-11,2, а температуру регулируют примерно до 15°C, и эти условия поддерживают до завершения бис-алкилирования.

Полученные соединения, например соединение (1), можно очистить любым удобным образом, например промывкой, препаративной хроматографией, перекристаллизацией или ультра/нанофильтрацией. Таким образом, возможными дополнительными стадиями являются очистка и сушка.

В том виде, как они получены заявленным способом, смесь (3) соединений и соединение (1) содержат оптически активные изомеры и существуют в нескольких изомерных формах, из-за хиральных атомов углерода. В дополнение эти соединения проявляют эндо/эндо изомерию из-за ограниченного вращения связи N-CO в формильной функциональной группе, обусловленного близостью объемного атома йода. Способ по данному изобретению охватывает получение как энантиомерно чистых продуктов,

так и смесей оптических изомеров.

Соединения, полученные по данному изобретению, можно использовать в качестве контрастных агентов, и их можно объединять с традиционными носителями и вспомогательными веществами, чтобы получить диагностические контрастные среды.

- 5 Таким образом, с точки зрения дополнительных аспектов данное изобретение обеспечивает иоформинол (соединение (1)) и диагностическую композицию, содержащую иоформинол, полученный способом по данному изобретению, где указанная композиция включает по меньшей мере один физиологически приемлемый носитель или вспомогательное вещество, например водный раствор для инъекций, возможно
- 10 совместно с добавленными ионами плазмы или растворенным кислородом. Композиция контрастного агента по данному изобретению может быть в концентрации, готовой для применения, или она может быть в форме концентрата, предназначенного для разбавления перед введением. Таким образом, данное изобретение дополнительно охватывает применение при рентгеноконтрастных исследованиях иоформинола,
- 15 полученного в соответствии с данным способом получения, и содержащей его диагностической композиции.

Изобретение проиллюстрировано со ссылкой на следующие неограничивающие примеры.

#### Примеры

- 20 Пример 1: Получение соединения (1) из соединения (3)

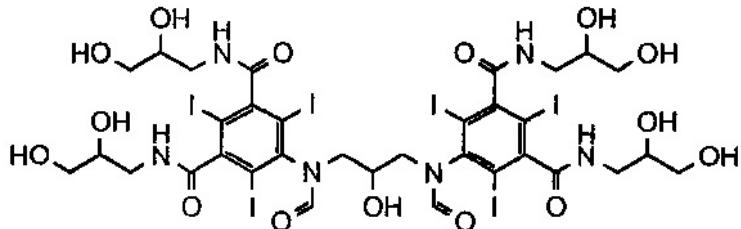
Соединение (3) (1103 кг, 890 моль) было суспендировано в воде (1213 л) с использованием реактора с введенной сверху механической мешалкой. Суспензию охлаждали до 10 градусов и в течение 12 часов добавляли водный раствор NaOH (50%), поддерживая pH и температуру ниже 12,5 и 20 градусов, соответственно. Раствор 25 охлаждали до 16 градусов, и pH устанавливали на 11,1, используя систему pH-стата, заправленную HCl (30%) и NaOH (50%). Систему оставили работающей до тех пор, пока не была достигнута температура <18 градусов. ЭХГ (41 кг, 445 моль) непрерывно добавляли в течение 2,5 часов, поддерживая температуру между 15 и 18°C. После перемешивания в течение 38 часов реакционную смесь подавляли, регулируя pH на 7 с 30 использованием HCl (30%). Высокоэффективная жидкостная хроматография показала ~95,5% (УФ) выход соединения (1).

В этом примере время реакции диалкилирования было более длительным, чтобы гарантировать завершение реакции и максимизировать выход. Реакцию можно прервать значительно раньше, например на 10-12 часов, без существенной потери по выходу.

35

#### (57) Формула изобретения

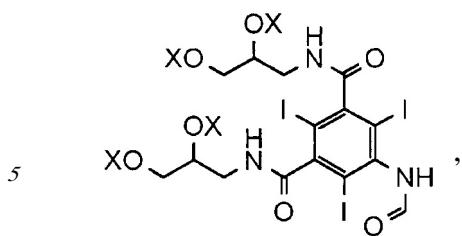
##### 1. Способ получения соединения (1)



45

#### Соединение (1)

из соединения (3)

**Соединение (3)**

в котором каждый X по отдельности обозначает водород, формильную группу (-  
10 CO-H) или ацетильную группу (-CO-CH<sub>3</sub>);

причем указанный способ включает приводимый в действие основанием *in situ*  
гидролиз защитных групп (-OX) соединения (3), включающий следующие  
последовательные стадии:

- 15 i) супсендирование соединения (3) в воде;  
ii) регулирование pH раствора, полученного на стадии i), до величины от 10,0 до  
12,5.

2. Способ по п.1, в котором исходный материал - соединение (3) - представляет собой  
мелкий порошок с низким содержанием кислоты.

- 20 3. Способ по п.1, в котором исходный материал - соединение (3) - содержит от 0 до  
15% спирта.

4. Способ по п.1, дополнительно включающий реакцию бис-алкилирования, которую  
проводят путем добавления к щелочному раствору стадии (ii) соответствующего  
количества диалкилирующего агента.

- 25 5. Способ по п.4, в котором диалкилирующий агент представляет собой  
эпихлоргидрин.

6. Способ по п.1, включающий стадию регулирования температуры раствора,  
полученного на стадии i) или ii), до 12-16°C.

30

35

40

45