

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4390389号
(P4390389)

(45) 発行日 平成21年12月24日(2009.12.24)

(24) 登録日 平成21年10月16日(2009.10.16)

(51) Int. Cl.		F I	
C O 7 C 231/02	(2006.01)	C O 7 C 231/02	
C O 7 C 231/18	(2006.01)	C O 7 C 231/18	
C O 7 C 237/46	(2006.01)	C O 7 C 237/46	
C O 7 B 53/00	(2006.01)	C O 7 B 53/00	G

請求項の数 12 (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願2000-548298 (P2000-548298)	(73) 特許権者	500513675 ディブラ・ソシエタ・ベル・アチオニ D I B R A S . p . A . イタリア国、イー20122 ミラノ、ピ アツツァ・ヴェラスカ、5
(86) (22) 出願日	平成11年4月26日 (1999.4.26)	(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
(65) 公表番号	特表2002-517381 (P2002-517381A)	(74) 代理人	100075225 弁理士 篠田 文雄
(43) 公表日	平成14年6月18日 (2002.6.18)	(72) 発明者	デサンティス, ニコラ イタリア国、イー20134 ミラノ、ヴ イア・エ・フォッリ、50
(86) 国際出願番号	PCT/EP1999/002804	(72) 発明者	インカンデラ, サルヴァトーレ イタリア国、イー20134 ミラノ、ヴ イア・エ・フォッリ、50
(87) 国際公開番号	W01999/058494		
(87) 国際公開日	平成11年11月18日 (1999.11.18)		
審査請求日	平成18年4月25日 (2006.4.25)		
(31) 優先権主張番号	M198A001005		
(32) 優先日	平成10年5月8日 (1998.5.8)		
(33) 優先権主張国	イタリア (IT)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 S - N , N ' - ビス [2 - ヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシメチル) エチル] - 5 - [(2 - ヒドロキシ - 1 - オキソプロピル) アミノ] - 2 , 4 , 6 - トリヨード - 1 , 3 - ベンゼンジカルボ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の工程：

a) S - (-) - 5 - [[2 - (アセチルオキシ) - 1 - オキソプロピル] アミノ] - 2 , 4 , 6 - トリヨード - 1 , 3 - ベンゼンジカルボン酸ジクロリド (III) と 2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールから出発して、C₂ ~ C₅ アルコール類、グリコールモノアルキルエーテル類、および環状、直鎖状または分岐状のアルキルエーテル類からなる群より選ばれる溶媒中で、S - N , N ' - ビス [2 - ヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシメチル) エチル] - 5 - [[2 - (アセチルオキシ) - 1 - オキソプロピル] アミノ] - 2 , 4 , 6 - トリヨード - 1 , 3 - ベンゼンジカルボキサミド (II) の形成；および

b) 水を添加して、溶液温度を 50 ~ 70 の範囲に 4 ~ 8 時間保つことによる、化合物 (II) のアセチル基の加水分解

を含む、S - N , N ' - ビス [2 - ヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシメチル) エチル] - 5 - [(2 - ヒドロキシ - 1 - オキソプロピル) アミノ] - 2 , 4 , 6 - トリヨード - 1 , 3 - ベンゼンジカルボキサミド (I) を製造する方法において、

2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールの S - (-) - 5 - [[2 - (アセチルオキシ) - 1 - オキソプロピル] アミノ] - 2 , 4 , 6 - トリヨード - 1 , 3 - ベンゼンジカルボン酸ジクロリドに対するモル比が、6 ~ 25 の範囲であり、工程 b) の反応混合物に、さらなる塩基を添加しないことを特徴とする方法。

【請求項 2】

2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールの S - (-) - 5 - [[2 - (アセチルオキシ) - 1 - オキソプロピル] アミノ] - 2 , 4 , 6 - トリヨード - 1 , 3 - ベンゼンジカルボン酸ジクロリドに対する モル比が、8 ~ 15 の範囲である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

溶媒が、直鎖状または分岐状の C₂ ~ C₅ アルコールである、請求項 1 または 2 記載の方法。

【請求項 4】

溶媒が、C₂ ~ C₅ 第二級アルコールからなる群より選ばれる、請求項 3 記載の方法。

【請求項 5】

溶媒が、イソプロパノール、s - ブタノールおよび t - ブタノールからなる群より選ばれる、請求項 2 記載の方法。

10

【請求項 6】

溶媒が、C₃ ~ C₇ のグリコールモノアルキルエーテルである、請求項 1 または 2 記載の方法。

【請求項 7】

溶媒が、2 - メトキシエタノールおよび 2 - エトキシエタノールからなる群より選ばれる、請求項 6 記載の方法。

【請求項 8】

溶媒が、C₄ ~ C₁₀ の環状、直鎖状または分岐状のアルキルエーテルである、請求項 1 または 2 記載の方法。

20

【請求項 9】

溶媒が、ジオキサン、ジグリムまたはメチル t - ブチルエーテルから選ばれる、請求項 1 または 2 記載の方法。

【請求項 10】

化合物 (II) を製造する反応温度が、48 ~ 85 の範囲であり、反応時間が、2 ~ 6 時間の範囲である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 11】

さらに、(b) から得られた溶液を、HCl の添加により中和し、続いて濃縮して、マクロ多孔性で高度に架橋したスチレン樹脂上で、次に酸型に再生したスルホン酸型の強カチオン性樹脂上で、そして OH⁻型に再生した第二級アミン型の弱アニオン性樹脂上で、溶離により精製することを含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の方法。

30

【請求項 12】

工程 (b) の加水分解を、55 ~ 65 の温度および 5 ~ 7 時間で実施する、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項記載の方法。

【発明の詳細な説明】

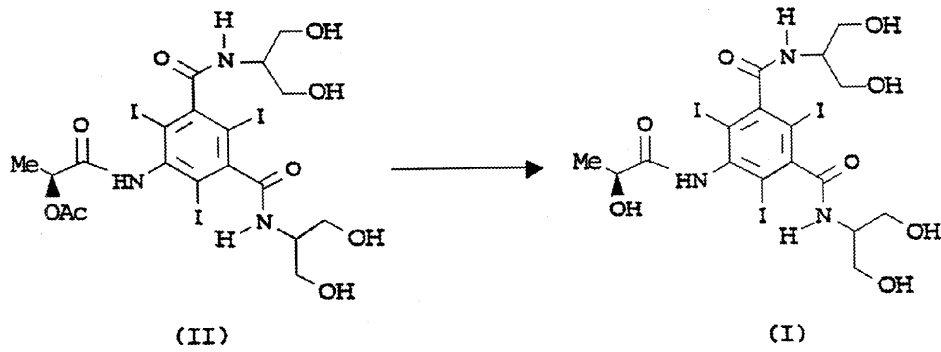
【0001】

本発明は、より一般的にはイオパミドール (Iopamidol) として知られ、最も広く市場で売られている、ヨウ素化された造影剤である、式 (I) の S - N , N - ビス [2 - ヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシメチル) エチル] - 5 - [(2 - ヒドロキシ - 1 - オキソプロピル) アミノ] - 2 , 4 , 6 - トリヨード - 1 , 3 - ベンゼンジカルボキシアミドを製造する、式 (II) の中間体 S - N , N - ビス [2 - ヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシメチル) エチル] - 5 - [[2 - (アセチルオキシ) - 1 - オキソプロピル] アミノ] - 2 , 4 , 6 - トリヨード - 1 , 3 - ベンゼンジカルボキシアミドの合成のための、新規な工程を含む方法に関する。

40

【0002】

【化 1】



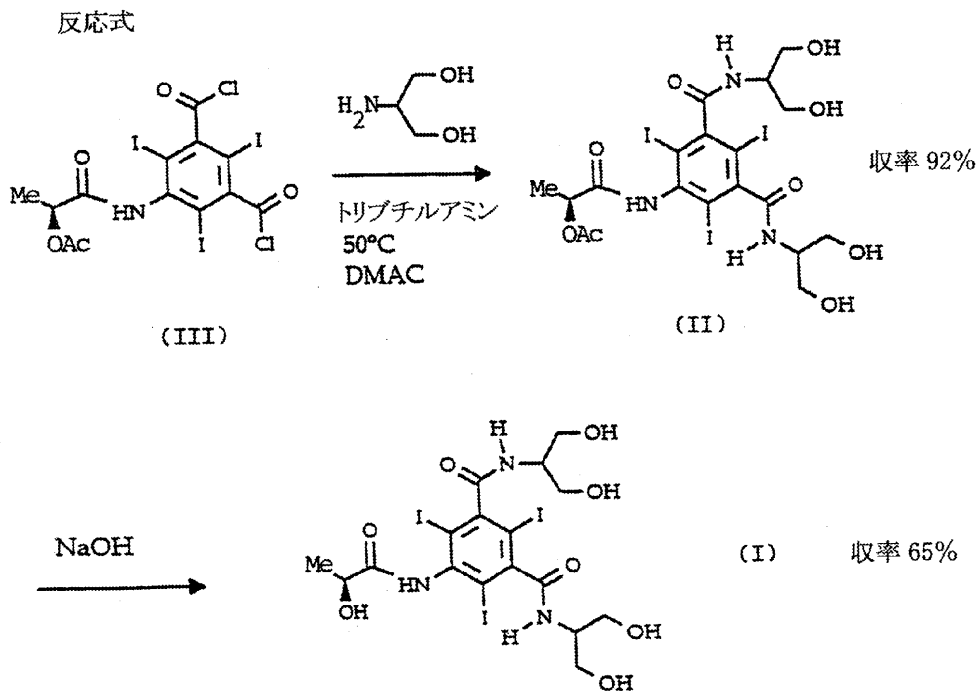
10

【 0 0 0 3 】

Iopamidolの合成は、最初に G B 1 , 4 7 2 , 0 5 0 に記載され、下記の反応式：

【 0 0 0 4 】

【 化 2 】



20

30

【 0 0 0 5 】

に示され、そして正確には、ジメチルアセトアミド (DMAC) に溶解した式 (III) の S - (-) - 5 - [[2 - (アセチルオキシ) - 1 - オキソプロピル] アミノ] - 2 , 4 , 6 - トリヨード - 1 , 3 - ベンゼンジカルボン酸ジクロリドの、同様にジメチルアセトアミドに溶解した、僅かに過剰の 2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオール (一般にセリノール (Serinol) といわれる) との、トリブチルアミンの存在における反応が、式 (II) の S - N , N - ビス [2 - ヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシメチル) エチル] - 5 - [[2 - (アセチルオキシ) - 1 - オキソプロピル] アミノ] - 2 , 4 , 6 - トリヨード - 1 , 3 - ベンゼンジカルボキサミドを与える工程を含む。

40

【 0 0 0 6 】

化合物 (III)、セリノールおよびトリブチルアミンの比率は、当量で示して、1 : 2 . 5 : 2 である。反応は 5 0 で実施され、数時間後に、希望する生成物を収率 9 2 % で得る。

【 0 0 0 7 】

引用された特許に記載された反応混合物の処理は、ジメチルアセトアミドを揮発させて、

50

油状の残留物を塩化メチレンに懸濁させ、熱塩化メチレンで沈殿を繰返し溶解させることを含む。

【0008】

得られた残留物は、ついでNaOHで加水分解してlopamidolとし、得られた溶液を、続いてカチオン性およびアニオン性樹脂で処理することにより、エチルアルコールから再結晶される前に、塩から精製することを可能にする。

【0009】

この方法の主要な問題点は、次のとおりである。

【0010】

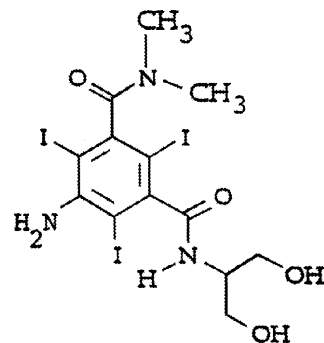
- 反応の終りに、減圧下に溶媒を蒸留することは、DMACが高沸点(165)なので、工業的な見地からはまったく面倒である。

【0011】

- DMACの使用は、Pharmeuropa, 6巻、4号(1994.12月)343-345に記載されたlopamidolの7種の不純物の1種で、反応の処理の間に、DMACによってジメチルアミンが精製することに基本的に起因する、N-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]-N-ジメチル-5-[(2-ヒドロキシオキソプロピル)アミノ]-2,4,6-トリヨード-1,3-ベンゼンジカルボキサミド

【0012】

【化3】



不純物 I

【0013】

(以後、不純物Iという)の発生をもたらす。

【0014】

- さらに、このような高沸点溶媒の使用は、まったく面倒で困難であるため、溶媒の痕跡が、回収された個体生成物に残存するが、痕跡は、650ppm(USPのlopamidolについての限界値)を越えることはない。

【0015】

DMACを置き換える最初の試みは、GB2,272,218(優先権1992.10.27)でなされ、そこでは、DMACとは異なる溶媒、すなわちアセトンまたは低級(C₁~C₄)アルコールを用いた、塩基、好ましくはトリブチルアミンの存在下における、単なる化合物(II)の製造が記載されている。

【0016】

本発明者によって承知されているように、次に刊行された特許で、下記が論議されたGB出願2,311,524に、中間体(II)から得られるlopamidolは、受け入れられ得る純度の品質を有しながら、不純物Iの代わりに他の不純物を有する。

【0017】

医師、および医薬の市場取引の認可を与える当局は、患者に対しての、包含する副作用または毒性効果のリスクを最小限にするために、非常に低い不純物のレベルを規定している。

【0018】

10

20

30

40

50

ヨウ素化された造影剤に関するかぎり、このような規定は、投与される生成物の、他の薬剤よりはなはだ多い全量による。例として、造影剤の注射量は、150gを越える量に達することもある。

【0019】

事実、Iopamidolは、最近になって、その薬局方の規定の変更（イタリア薬局方IX、3版、1994；米国薬局方XXIII、5版、1996.11.15）を受け、それは現在、不純物の含有量が、最大0.25%になっている。

【0020】

最近刊行されたGB出願2,311,524（優先権1996.3.29）には、このような純度特性のIopamidolを得るための、代替りの取組み方を開示している。

10

【0021】

GB2,311,524には、Iopamidolの最終純度に反映する、得られる化合物(II)のより高い純度を求めて、反応溶媒としてN-メチルピロリドンを用いる、塩基の存在下、好ましくはセリノール、トリブチルアミン、トリエチルアミンまたは無機炭酸塩の存在下における、化合物(I)の製造を記載している。

【0022】

好ましい方法は、N-メチルピロリドン中の、あらかじめ精製したトリエチルアミンまたは炭酸ナトリウムの存在下における、化合物(III)のセリノールとの反応を含む。得られた粗生成物を、続いてイオン交換樹脂の組合せ（GB2,287,024に記載されているように、強カチオン性、弱アニオン性、強アニオン性、弱アニオン性）による処理で、

20

改正された薬局方の規定によって公示された純度をもつ最終化合物Iopamidolが得られる。

【0023】

したがって、先行技術の検討から、下記を推進することの緊急性は、明らかである。

【0024】

- DMAcの存在を避け、それによってまたIopamidol中に存在する不純物の全体像を改良しつつ、工業的方法を実施すること。

【0025】

- 反応溶媒を容易に除去すること。N-メチルピロリドンは、事実、DMAcと同じ種類の双極性非プロトン溶媒に属し、同様の高い沸点を有し、それゆえ、完全に除去することは難しい。

30

【0026】

本発明者らは、予期しなかったことに、薬局方の規定を満たすIopamidolが、下記を含む方法によって製造できることを見出した。

- 化合物(II)を製造する新規な方法；

- 得られた化合物(II)を、塩基性加水分解および複雑なクロマトグラフ的処理を含まない、Iopamidolへの容易な転換。

【0027】

それゆえ、本発明の目的は、化合物(III)を、低級アルコールおよびアルキルセロソルブ類の種類であるグリコールモノアルキルエーテル類、ならびに環状、直鎖状または分岐状アルキルエーテル類から選ばれる溶媒中で、油状セリノールと反応させる、化合物(II)の形成を含む、化合物(I)の製造である。

40

【0028】

「低級アルコール」とは、直鎖状または分岐状のC₂~C₅アルコール、特に第二級アルコールを意味する。特に好ましいものは、t-ブタノールおよびs-ブタノールである。

【0029】

グリコール類は、好ましくはC₃~C₇を含み、エトキシエタノールおよびメトキシエタノールが特に好ましい。

【0030】

環状、直鎖状または分岐状のアルキルエーテル類は、C₄~C₁₀であり、それらは、好ま

50

しくはジオキサン、ジグリムおよびメチル t - ブチルエーテルからなる群より選ばれる。

【0031】

本発明者らは、予期しなかったことに、塩基、特に先行技術のようにトリブチルアミンを添加せずに、そしてアルコール性またはエーテル溶媒中で実施された反応が、DMACの存在に関しての上記の問題を効果的に克服することを可能にし、同時に、純度特性が現在の薬局方の規定に合致するか、それ以上でさえある最終生成物を提供することを見出した。

【0032】

すでにGB特許出願2,311,524について論じたように(WO9214539における記述と同様に)、反応が、塩基の使用なしに、反応自体の間に形成される塩酸の受容体として働く、4当量を越えるセリノールを使用して実施できることは、先行技術にすでに知られている。しかしながら、該反応は、DMAC中で実施され、したがって前述のような問題を包含している。

10

【0033】

GB2,311,524自身は、塩基として、過剰量のセリノールを使用する可能性をもくるんだ(実施例1参照、セリノール/化合物(II)のモル比=4.36:1)ものであるが、溶媒は、いずれにしてもN-メチルピロリドンであって、すべての記載された実施例で、反応は、工業的に再現するのが容易ではない条件である窒素雰囲気下で実施され、続くIopamidolへの加水分解は、異なるイオン交換樹脂のカラムを通す、面倒な工程を含んでいる。

20

【0034】

本発明者らは、予期しなかったことに、セリノールを、化合物(III)に対するモル比が6~25の範囲、好ましくは8~15の範囲で添加するとき、続く化合物(II)のIopamidolへの加水分解で、塩基の添加がもはや必要でないことを見出した。

【0035】

反応温度は、-10~100、好ましくは48~85の範囲であることができ、この最後の範囲で、反応時間は、予期しなかったことに、1~6時間に短縮された。

【0036】

セリノールと化合物(III)の間の反応の終点は、HPLC分析によって確認し、溶媒を、乾燥するまで、10~20mbarの圧力下に、40~100で留去し、そのようにして反応を完結させる。その後、酢酸基を、水の添加によって、好ましくは、過剰のセリノールの存在によりすでに塩基性の溶液になっている化合物(III)1モル当たり2~4kgの量の水によって、加水分解する。

30

【0037】

ついで、溶液を50~70、好ましくは55~65にし、その温度に4~8時間、好ましくは5~7時間保つ。最後に、HClの添加によって、溶液を中和する。

【0038】

本発明の方法による操作によって、最終反応混合物は、化合物(I)のほかに、セリノール、セリノール塩化水素塩およびセリノール酢酸塩のみを含有する。

【0039】

この方法によって、存在するカチオンはセリノールのみであり、それゆえ、Iopamidolの精製と同様に、脱塩工程が改良される。

40

【0040】

最終溶液において、先行技術においては逆に常に存在している双極性非プロトン溶媒が存在しないことは、予備脱塩およびDMACの除去(WO9214539を参照)のためのナノろ過装置、またはN-メチルピロリドンのための前述のカラムの組合せ(GB2,311,524を参照)のような、より高価な工業的装置の使用なしに、化合物(I)の精製を実施することを可能にする。

【0041】

本発明の方法は、マクロ多孔性で高度に架橋したスチレン樹脂、好ましくはAmberlite(

50

登録商標) XAD 1600、1600 Tおよび16 (Rohm & Haas)、または他の製造業者によって市販されている同等品からなる群より選ばれる固体相を含む通常のカラムで、クロマトグラフィ的に精製することを包含する。

【0042】

溶離は、水とともに実施し、UV分析によって化合物の消失が確認されるまで、洗浄する。

【0043】

水相を濃縮した後、酸型に再生されたスルホン酸タイプの強カチオン性樹脂、およびOH⁻型に再生された第二級アミン型の弱アニオン性樹脂の組合せ(直列または混合床で)の手段によって、脱塩を遂行する。

【0044】

好ましいカチオン性樹脂は、Dowex C 350、Amberjet 1200、amberlite 1200からなる群より選ばれる。好ましいアニオン性樹脂は、Relite MG 1である。

【0045】

脱塩された溶液を濃縮し、すでに文献(GB 1, 472, 050、GB 2, 708, 601、US 5, 689, 002、WO 97/02235およびEP 747344)に知られている適切な溶媒から、結晶化によって精製する。

【0046】

セリノールを、単に、上記のカチオン性樹脂から、4%アンモニア溶液とともに置き換えることによって回収する。アンモニア溶離液を、真空下に濃縮して水を除き、ついでイタ

【0047】

回収された生成物は、本発明の方法(実験の部を参照)に用いられるような品質を有する。

【0048】

本発明の方法によって得られるIopamidolは、薬局方(前記を参照)に記載されているように、HPLC分析によって0.25%を越えない不純物含有量を有する。先の化合物(III)の製造工程からのDMACや、他の残留溶媒(他の合成工程からの)は検出されず、反応溶媒の痕跡は、医薬中の残留溶媒の存在に関して、ICH(調和に関する国際会議、International Conference on Harmonization)によって確立された規定より高くない

【0049】

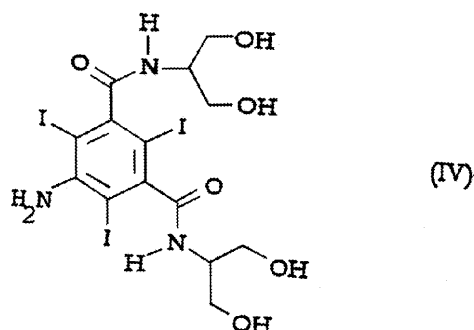
DMACや、他の双極性非プロトン溶媒が存在しないことは、双極性非プロトン溶媒が溶媒を保持することがないので、先行技術と比較して、結晶化溶媒の存在を約1/3に減少させる。

【0050】

そのうえ、セリノールを塩基として用いることは、不純物Iの除去に加えて、式(IV)：

【0051】

【化4】



【0052】

の S - N , N - ビス〔 2 - ヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシメチル) エチル 〕 - 5 - アミノ - 2 , 4 , 6 - トリヨード - 1 , 3 - ベンゼンジカルボキシアミドの形成の危険性もまた減少させる。それには遊離アミノ基が存在し、したがってそのような化合物は、有害な芳香族アミンの分類に属し、そして、いったんそれが形勢されると、化合物 (I) から分離することは、非常に困難である。本発明の方法におけるこの副生物の減少は、乳酸によるアミドの 5 - 位の追加の加水分解反応において、セリノールのより低い塩基性によるものであろう。

【 0 0 5 3 】

以下の実施例は、本発明の方法を実施する最良の実験条件を説明する。

【 0 0 5 4 】

実験の部

実施例 1 化合物 (II) の形成反応に s - ブタノールを用いる lopamidol の製造

化合物 (III) (U S 5 , 6 7 2 , 7 3 5 によって製造された) 1 2 7 . 5 g (0 . 1 7 9 mol) を、機械的攪拌のもとに、反応器中の s - ブタノール 5 9 3 g に分散させた。混合物を、温度 5 5 に加熱し、セリノール 1 3 6 g (1 . 4 9 mol) を添加し、この温度に 3 時間保った。上記の時間の後、減圧で溶媒を留去した。水 4 0 0 g を添加し、5 5 に 6 時間加熱して、けん化を完成させた。3 4 % H C l による中和の後、水溶液を、XAD 1600 (5 0 0 ml) 上で、生成物が消失するまで水で溶離した。溶離液を、体積約 1 L まで濃縮し、ついで溶液をカチオン性樹脂 (Dowex C350、1 . 2 L、H⁺型に再生された) 上およびアニオン性樹脂 (Relite MG 1、1 L、O H⁻型に再生された) 上で溶離した。

【 0 0 5 5 】

最後に、真空下に水を留去し、残留物を s - ブタノールから結晶化して、目的生成物 1 2 8 g (0 . 1 6 mol) を得た。

収率 : 9 2 %

H P L C 純度 : 9 9 . 8 8 % (面積 %)

H P L C の方法 : U S 薬局方 XXIII、5 版、15/11/1996 参照

残存溶媒 : s - ブタノール 0 . 0 0 9 %

G C の方法 : U S 薬局方 XXIII、「有機揮発性不純物」の章、Method IV (head space) 参照

【 0 0 5 6 】

実施例 2 化合物 (II) の形成反応に t - ブタノールを用いる lopamidol の製造

化合物 (III) 1 2 7 . 5 g (0 . 1 7 9 mol) を、機械的攪拌のもとに、反応器中の t - ブタノール 5 9 3 g に分散させた。混合物を、温度 2 0 に加熱し、セリノール 1 3 6 g (1 . 4 9 mol) を添加し、この温度に 4 時間保った。上記の時間の後、減圧で溶媒を留去した。水 4 0 0 g を添加し、5 5 に 6 時間加熱して、けん化を完成させた。3 4 % H C l による中和の後、水溶液を、XAD 1600 (5 0 0 ml) 上で、生成物が消失するまで水で溶離した。溶離液を、体積約 1 L まで濃縮し、ついで溶液をカチオン性樹脂 (Dowex C350、1 . 2 L、H⁺型に再生された) 上およびアニオン性樹脂 (Relite MG 1、1 L、O H⁻型に再生された) 上で溶離した。

【 0 0 5 7 】

最後に、真空下に水を留去し、残留物を s - ブタノールから結晶化して、目的生成物 1 0 4 g (0 . 1 3 mol) を得た。

収率 : 7 5 %

H P L C 純度 : 9 9 . 7 5 % (面積 %)

残存溶媒 : t - ブタノール 0 . 0 1 %

【 0 0 5 8 】

実施例 3 化合物 (II) の形成反応にイソプロパノールを用いる lopamidol の製造

化合物 (III) 1 2 7 . 5 g (0 . 1 7 9 mol) を、機械的攪拌のもとに、反応器中のイソプロパノール 5 9 3 g に分散させた。混合物を、温度 5 0 に加熱し、セリノール 1 3 6 g (1 . 4 9 mol) を添加し、この温度に 4 時間保った。上記の時間の後、減圧で溶媒を留

10

20

30

40

50

去した。水400gを添加し、55 に6時間加熱して、けん化を完成させた。34% HClによる中和の後、水溶液を、XAD 1600(500ml)上で、生成物が消失するまで水で溶離した。溶離液を、体積約1Lまで濃縮し、ついで溶液をカチオン性樹脂(Dowex C350、1.2L、H⁺型に再生された)上およびアニオン性樹脂(Relite MG 1、1L、OH⁻型に再生された)上で溶離した。

【0059】

最後に、真空下に水を留去し、残留物をs-ブタノールから結晶化して、目的生成物122.4g(0.157mol)を得た。

収率：88%

HPLC純度：99.82%(面積%)

残存溶媒：イソプロパノール0.009%

10

【0060】

実施例4 化合物(II)の形成反応にジオキサンを用いるIopamidolの製造

化合物(III)127.5g(0.179mol)を、機械的攪拌のもとに、反応器中のジオキサン593gに分散させた。混合物を、温度30 に加熱し、セリノール136g(1.49mol)を添加し、この温度に5時間保った。上記の時間の後、減圧で溶媒を留去した。水400gを添加し、55 に6時間加熱して、けん化を完成させた。34% HClによる中和の後、水溶液を、XAD 1600(500ml)上で、生成物が消失するまで水で溶離した。溶離液を、体積約1Lまで濃縮し、ついで溶液をカチオン性樹脂(Dowex C350、1.2L、H⁺型に再生された)上およびアニオン性樹脂(Relite MG 1、1L、OH⁻型に再生された)上で溶離した。

20

【0061】

最後に、真空下に水を留去し、残留物をs-ブタノールから結晶化して、目的生成物97.4g(0.125mol)を得た。

収率：70%

HPLC純度：99.77%(面積%)

残存溶媒：ジオキサン0.01%

【0062】

実施例5 化合物(II)の形成反応にメチルト-ブチルエーテルを用いるIopamidolの製造

化合物(III)127.5g(0.179mol)を、機械的攪拌のもとに、反応器中のメチルト-ブチルエーテル593gに分散させた。混合物を、温度30 に加熱し、セリノール136g(1.49mol)を添加し、この温度に5時間保った。上記の時間の後、減圧で溶媒を留去した。水400gを添加し、55 に6時間加熱して、けん化を完成させた。34% HClによる中和の後、水溶液を、XAD 1600(500ml)上で、生成物が消失するまで水で溶離した。溶離液を、体積約1Lまで濃縮し、ついで溶液をカチオン性樹脂(Dowex C350、1.2L、H⁺型に再生された)上およびアニオン性樹脂(Relite MG 1、1L、OH⁻型に再生された)上で溶離した。

30

【0063】

最後に、真空下に水を留去し、残留物をs-ブタノールから結晶化して、目的生成物116.8g(0.15mol)を得た。

収率：84%

HPLC純度：99.78%(面積%)

残存溶媒：メチルト-ブチルエーテル0.01%

40

【0064】

実施例6 化合物(II)の形成反応に2-メトキシエタノールを用いるIopamidolの製造
化合物(III)38.8g(0.054mol)を、機械的攪拌のもとに、反応器中の2-メトキシエタノール180gに分散させた。混合物を、温度55 に加熱し、セリノール41.4g(0.45mol)を添加し、この温度に3時間保った。上記の時間の後、減圧で溶媒を留去した。水120gを添加し、55 に6時間加熱して、けん化を完成させた。3

50

4% HClによる中和の後、水溶液を、XAD 1600 (150 ml) 上で、生成物が消失するまで水で溶離した。溶離液を、体積約 1 L まで濃縮し、ついで溶液をカチオン性樹脂 (Dowex C350、0.4 L、H⁺型に再生された) 上およびアニオン性樹脂 (Relite MG 1、0.33 L、OH⁻型に再生された) 上で溶離した。

【0065】

最後に、真空下に水を留去し、残留物を 2-メトキシエタノールから結晶化して、目的生成物 37.3 g (0.048 mol) を得た。

収率：89%

HPLC 純度：99.8% (面積%)

残存溶媒：2-メトキシエタノール 0.0045%

10

【0066】

実施例 7 化合物 (II) の形成反応に 2-エトキシエタノールを用いる lopamidol の製造化合物 (III) 38.8 g (0.054 mol) を、機械的攪拌のもとに、反応器中の 2-エトキシエタノール 180 g に分散させた。混合物を、温度 55 に加熱し、セリノール 41.4 g (0.45 mol) を添加し、この温度に 3 時間保った。上記の時間の後、減圧で溶媒を留去した。水 120 g を添加し、55 に 6 時間加熱して、けん化を完成させた。3.4% HCl による中和の後、水溶液を、XAD 1600 (150 ml) 上で、生成物が消失するまで水で溶離した。溶離液を、体積約 0.5 L まで濃縮し、ついで溶液をカチオン性樹脂 (Dowex C350、0.4 L、H⁺型に再生された) 上およびアニオン性樹脂 (Relite MG 1、0.33 L、OH⁻型に再生された) 上で溶離した。

20

【0067】

最後に、真空下に水を留去し、残留物を 2-メトキシエタノールから結晶化して、目的生成物 38.2 g (0.049 mol) を得た。

収率：91%

HPLC 純度：99.83% (面積%)

残存溶媒：2-エトキシエタノール 0.009%

【0068】

実施例 8 実施例 1 で用いたセリノールの回収

実施例 1 に記載したようにして得られた生成物の溶液を、樹脂 (Dowex C350、1.2 L、H⁺型に再生された) 上で溶離した後、セリノールをアンモニア 4 重量% 溶液 750 g で置き換え、続いて脱イオン水で、pH が中性になるまで洗浄した。得られた溶液を、1.6 kPa { 12 Torr } において、50 ~ 60 の温度で、残留物が約 5 ~ 10% の残存水を含むまで濃縮して、アンモニアを除去した。乾燥 2-ブタノールを加え、5 に 3 時間冷却した。

30

【0069】

ついで混合物をろ過し、窒素気流下に、30 で乾燥して、良品質のセリノール 85 g を得て (GC 純度：99.9%、F. Uggeri ら, Journal of Chromatography, 432, 1988 に記載の方法による)、lopamidol の合成に再循環することができた。

フロントページの続き

審査官 福島 芳隆

- (56)参考文献 特開昭51-082236(JP,A)
特開昭53-007637(JP,A)
特開昭56-059717(JP,A)
特開平10-007636(JP,A)
特表平11-510827(JP,A)
英国特許第02272218(GB,B)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 231/02
C07C 231/18
C07C 237/46
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)

- (54)【発明の名称】S-N,N-ビス〔2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル〕-5-〔(2-ヒドロキシ-1-オキソプロピル)アミノ〕-2,4,6-トリオード-1,3-ベンゼンジカルボキシアミドを製造する方法