

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6325547号  
(P6325547)

(45) 発行日 平成30年5月16日(2018.5.16)

(24) 登録日 平成30年4月20日(2018.4.20)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 C 231/12 (2006.01)

C O 7 C 231/12

C O 7 C 237/46 (2006.01)

C O 7 C 237/46

請求項の数 8 (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願2015-534550 (P2015-534550)  
 (86) (22) 出願日 平成25年9月17日 (2013.9.17)  
 (65) 公表番号 特表2015-530415 (P2015-530415A)  
 (43) 公表日 平成27年10月15日 (2015.10.15)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/060092  
 (87) 国際公開番号 W02014/052092  
 (87) 国際公開日 平成26年4月3日 (2014.4.3)  
 審査請求日 平成28年9月12日 (2016.9.12)  
 (31) 優先権主張番号 20121103  
 (32) 優先日 平成24年9月27日 (2012.9.27)  
 (33) 優先権主張国 ノルウェー (NO)

(73) 特許権者 396019387  
 ジーイー・ヘルスケア・アクスイエ・セル  
 スカプ  
 ノルウェー国, 0485 オスロ, ニコベ  
 イエン 1  
 (74) 代理人 100137545  
 弁理士 荒川 聡志  
 (74) 代理人 100105588  
 弁理士 小倉 博  
 (74) 代理人 100129779  
 弁理士 黒川 俊久

最終頁に続く

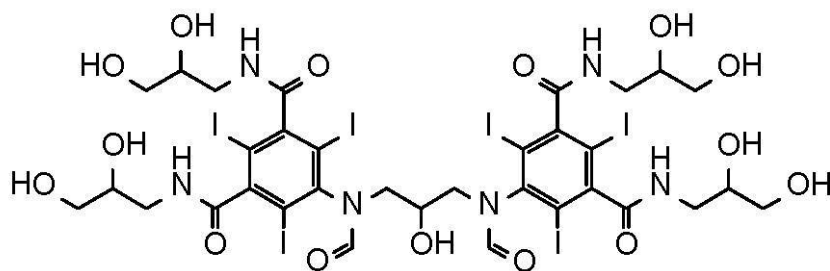
(54) 【発明の名称】 X線造影剤イオホルミノールの調製

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の化合物(3)から下記の化合物(1)を調製する方法であって、

## 【化 1】



化合物(1)

10



化合物(3)

20

(式中、各 X は独立に水素、ホルミル基 ( - C O - H ) 又はアセチル基 ( - C O - C H<sub>3</sub> ) であるが、少なくとも 1 つの X がホルミル基又はアセチル基のいずれかであることを条件とし、出発材料としての化合物 ( 3 ) は 0 ~ 1 5 % のアルコールを含む。)

当該方法が、化合物 ( 3 ) の保護基 ( - O X ) のインサイツ加水分解段階を含んでおり、化合物 ( 3 ) が水の上に懸濁され、水の上に懸濁される化合物 ( 3 ) の p H が 1 0 . 0 ~ 1 2 . 5 に調整される、方法。

30

## 【請求項 2】

ビス - アルキル化反応の前に、

i ) 化合物 ( 3 ) を水中に懸濁させる段階、

i i ) 段階 i ) の溶液の p H を 1 0 . 0 ~ 1 2 . 5 に調整する段階

を順次含む、請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 3】

出発材料化合物 ( 3 ) が粉末である、請求項 1 又は請求項 2 記載の方法。

## 【請求項 4】

アルコールが C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> 直鎖又は枝分れアルコールである、請求項 2 又は請求項 3 記載の方法。

40

## 【請求項 5】

段階 ( i i ) の塩基性溶液に適量のジアルキル化剤を添加することによるビス - アルキル化反応をさらに含む、請求項 2 乃至請求項 4 のいずれか 1 項記載の方法。

## 【請求項 6】

ジアルキル化剤がエピクロロヒドリンである、請求項 5 記載の方法。

## 【請求項 7】

加水分解段階の温度が 1 2 ~ 1 6 に維持される、請求項 2 乃至請求項 6 のいずれか 1 項記載の方法。

## 【請求項 8】

段階 i ) で使用される水の量が 0 . 5 ~ 2 . 0 リットル水 / k g 化合物 ( 3 ) である、

50

請求項 2 乃至請求項 7 のいずれか 1 項記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヨウ素化 X 線造影剤の調製方法、特に、X 線イメージングに有用な造影剤であるイオホルミノールの調製方法に関する。具体的には、本発明は、イオホルミノールの調製プロセスにおける主要中間体である 1 - ホルミルアミノ - 3, 5 - ビス ( 2, 3 - ビス (ホルミルオキシ) プロパン - 1 - イルカルバモイル) - 2, 4, 6 - トリヨードベンゼンを含む化合物混合物からのイオホルミノールの調製に関する。

10

【背景技術】

【0002】

この 50 年間、X 線造影剤の分野では可溶性ヨウ素含有化合物が支配的であった。ヨウ素化造影剤を含む市販の造影剤は、通常、ジアトリゾエート (例えば *Gastrografin* (商標) という商品名で市販) のようなイオン性単量体、イオキサグレート (例えば *Hexabrix* (商標) という商品名で市販) のようなイオン性二量体、イオヘキサソール (例えば *Omnipaque* (商標) という商品名で市販) やイオパミドール (例えば *Isovue* (商標) という商品名で市販) やイオメプロール (例えば *Iomeron* (商標) という商品名で市販) のような非イオン性単量体、及び非イオン性二量体のイोजキサノール (例えば *Visipaque* (商標) という商品名で市販) に分類される。上述したもののような最も広く使用されている市販の非イオン性 X 線造影剤は、安全であると考えられている。ヨウ素化造影剤を含む造影剤は、米国において年間 2 千万件を超える X 線検査に使用されており、副作用の数は許容し得るものと考えられている。しかし、コントラスト増強 X 線検査には、総用量で約 200 mL もの造影剤の投与が必要とされるため、改良造影剤を提供することが絶えず求められている。

20

【0003】

ハイルスク患者とみなされる患者集団の割合が増加しつつある。患者集団全体に対してインビボ X 線診断薬を絶えず改良するというニーズを満たすためには、造影剤腎症 (CIN: Contrast-Induced Nephrotoxicity) に関しても改善された特性を有する X 線造影剤を見出すことが絶えず求められている。

30

【0004】

2 つのトリヨウ素化フェニル基が連結基で連結された化合物を原薬 (API: active pharmaceutical ingredient) として含有する X 線造影剤は、通常、二量体造影剤又は二量体と呼ばれる。数年来、多種多様なヨウ素化二量体が提案されている。現在、ヨウ素化非イオン性二量体を原薬として含む造影剤が、化合物イोजキサノールを含有する製品 *Visipaque* (商標) として、市販されている。

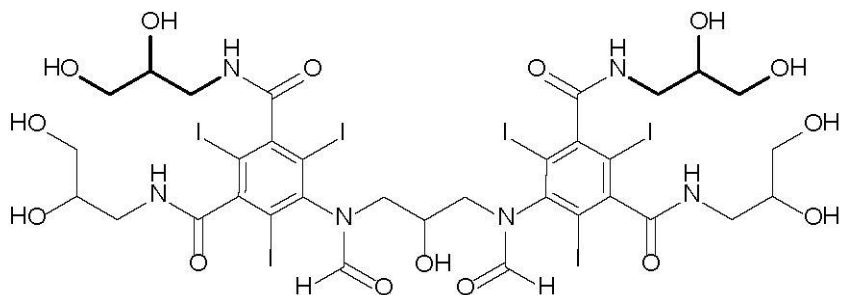
【0005】

本願出願人の国際公開第 2009/008734 号には、イオホルミノールと呼ばれる新規二量体造影剤が開示されている。その特性の詳細については、Chai et al. "Predicting cardiotoxicity propensity of the novel iodinated contrast medium GE-145: ventricular fibrillation during left coronary arteriography in pigs", *Acta Radiol*, 2010、及び Wistrand, L.G., et al. "GE-145, a new low-osmolar dimeric radiographic contrast medium", *Acta Radiol*, 2010 に記載されている。イオホルミノール (GE-145) (本明細書では化合物 1 と呼ぶ。) は、以下の構造を有する。

40

【0006】

## 【化 1】



化合物 1:

5,5'-(2-ヒドロキシプロパン-1,3-ジイル)ビス(ホルミルアザンジイル)ビス( $N^1, N^3$ -ビス  
(2,3-ジヒドロキシプロピル)-2,4,6-トリヨードイソフタルアミド)

非イオン性 X 線造影剤の製造は、化学薬品（原薬（API）、つまり造影剤）の製造と、その後の医薬製品（本明細書では X 線組成物という。）への製剤化を含む。本願出願人の国際公開第 2009/008734 号には、API イオホルミノールの調製のための合成経路が記載されている。イオホルミノールは、例えば、国際公開第 2009/008734 号の一般的調製法に関する説明及び実施例 1 に記載されているように、市販の 5 - アミノ -  $N, N'$  - ビス - (2, 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - 2, 4, 6 - トリヨード - イソフタルアミド（化合物（4））から合成できる。この化合物の調製法は、イオヘキソール及びイオジキサノールの合成法で知られており、例えば、国際公開第 2006/016815 号に記載のように、5 - ニトロイソフタル酸から調製することもでき、水素化とその後のヨウ素化（例えば塩化ヨウ素  $ICl$  による）を含む。或いは、5 - アミノ - 2, 4, 6 - トリヨードイソフタル酸（これは、Sigma - Aldrich 社などから市販の前駆体である。）を使用することもできる。イソフタルアミド化合物（化合物（4））の遊離アミノ基は次いでアシル化され、置換基のヒドロキシル基もアシル化によって保護しうる。保護基は、例えば加水分解で除去することができ、 $N^1, N^3$  - ビス(2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 5 - ホルミルアミノ - 2, 4, 6 - トリヨードイソフタルアミドが生成する。二量化段階で、これを例えばエピクロロヒドリンのビスアルキル化で反応させて、イオホルミノール造影剤化合物を得る。

## 【0007】

国際公開第 2009/008734 号の実施例 1 及び 2 に開示されているようなイオホルミノールの現行の合成経路を、以下のスキーム 1 に示す。

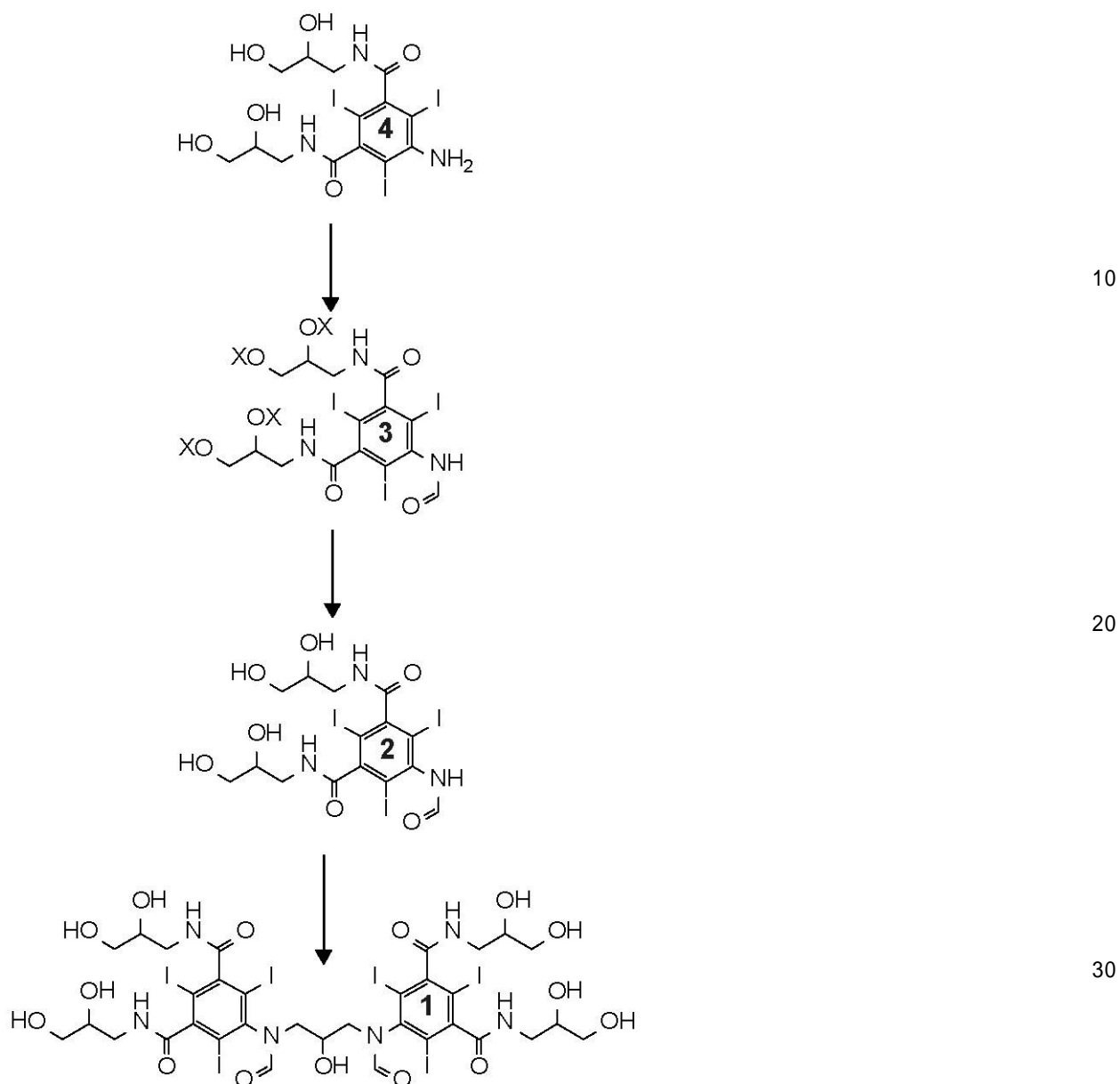
## 【0008】

10

20

30

## 【化 2】



スキーム 1

国際公開第 2009/008734 号に記載のように、化合物 3 は、1 - ホルミルアミノ - 3, 5 - ビス (2, 3 - ビス (ホルミルオキシ) プロパン - 1 - イルカルバモイル) - 2, 4, 6 - トリヨードベンゼンを含む混合物であり、X はホルミル基である。

40

## 【0009】

各合成段階で収率を最適化して、不純物の生成を最小限に抑制するだけでなく、時間及びコストを最小限にすることが重要である。本発明で解決すべき課題は、スキーム 1 の混合物 (3) つまり 1 - ホルミルアミノ - 3, 5 - ビス (2, 3 - ビス (ホルミルオキシ) プロパン - 1 - イルカルバモイル) - 2, 4, 6 - トリヨードベンゼンを含む混合物から、イオホルミノールの調製方法の最適化を提供することである。したがって、本発明は、化合物 (3) の加水分解及び二量化によるイオホルミノール生成反応を含む方法に関する。

## 【0010】

国際公開第 2009/008734 号、実施例 2、手順 B に開示されているような現行

50

の方法では、1 - ホルミルアミノ - 3 , 5 - ビス ( 2 , 3 - ビス (ホルミルオキシ) プロパン - 1 - イルカルバモイル ) - 2 , 4 , 6 - トリヨードベンゼン ( X がホルミル基である化合物 ( 3 ) ) からの化合物 ( 1 ) ( イオホルミノール ) の調製は、化合物 ( 3 ) を、水とメタノールとさらにホウ酸を含む混合物に、水酸化カリウムの添加によって 11 . 6 ~ 11 . 7 とした pH で、溶解する方法で実施される。溶液も、エピクロロヒドリンを何回かに分けて添加している。混合物を攪拌し続け、水酸化カリウムの添加によって pH を数回調整すると同時に温度を制御している。化合物 ( 3 ) から化合物 ( 1 ) の調製方法全体は、48 時間以上であったと報告されている。

【 0 0 1 1 】

反応時間が短縮され、イオホルミノール ( 化合物 ( 1 ) ) の収率が増大した化合物 ( 1 ) の経済的な調製方法が求められている。今回、本発明者らは、水を唯一の溶媒として使用することによって、化合物 ( 1 ) の調製を、化合物 ( 3 ) の保護基のインサイツ加水分解と、その後のビス - アルキル化 ( 二量化とも呼ばれる。 ) を含む経済的かつ環境に優しい方法で実施できるという知見を得た。今回、現行の方法よりも所要時間が大幅に短い方法が特定された。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 1 2 】

【 特許文献 1 】 国際公開第 2 0 0 9 / 0 0 8 7 3 4 号

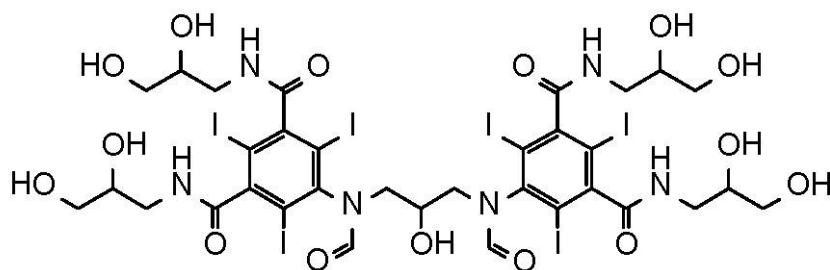
【 発明の概要 】

【 0 0 1 3 】

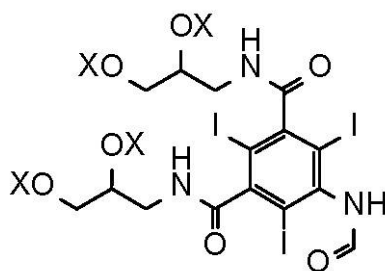
そこで、第 1 の態様では、本発明は、下記の化合物 ( 3 ) から下記の化合物 ( 1 ) を調製する方法であって、当該方法が、化合物 ( 3 ) の保護基 ( - O X ) のインサイツ加水分解段階を含んでおり、化合物 ( 3 ) が水の上に懸濁される、方法を提供する。

【 0 0 1 4 】

【 化 3 】



化合物(1)



化合物(3)

式中、各 X は独立に水素、ホルミル基 ( - C O - H ) 又はアセチル基 ( - C O - C H <sub>3</sub> )

である。

【発明を実施するための形態】

【0015】

化合物(3)は、ホルミル基とアセチル保護基とを有する異なる化合物の混合物である。これは、化合物(4)から好ましくは混合無水物を使用して化合物(3)を調製する、前段のホルミル化段階で生じる。一実施形態では、化合物3は、すべてのX基が各々ホルミル又はアセチルである化合物の混合物を含む。化合物(3)の主成分は、1-ホルミルアミノ-3,5-ビス(2,3-ビス(ホルミルオキシ)プロパン-1-イルカルバモイル)-2,4,6-トリヨードベンゼンである。したがって、一実施形態では、すべてのX基はホルミルを示す。

10

【0016】

本発明の一実施形態では、本方法は、ビス-アルキル化反応の前に、

i) 化合物(3)を水中に懸濁させる段階、

ii) 段階i)の溶液のpHを10.0~12.5に調整する段階  
を順次含む。

【0017】

化合物(3)を懸濁し、pHを調整したら、化合物(3)のホルミル及びアセチル保護基のインサイツ加水分解が起こる。この反応で、化合物(2)が調製されるが、これは単離しない。同時に、ホルミル及びアセチル塩が副生成物として生成する。このような塩の生成は、インサイツ加水分解後に生じるビス-アルキル化反応の速度を加速させ、迅速及び完全なビス-アルキル化をもたらす効果をもつ。出発材料化合物(3)を水の上に懸濁し、それをインサイツ加水分解手順を用いたときに、ビス-アルキル化で反応速度の予想外の増加が観察された。生成した塩が、ビス-アルキル化に使用したジアルキル化剤に配位すること及び/又は反応の遷移状態を安定化させることによって、反応速度を増加させると考えられる。同時に、本方法は、高収率をもたらす。化合物(3)から化合物(1)への反応は、24時間未満(例えば20時間未満)で実施することができ、90%以上(例えば93%、又は95%以上)の収率を与えることが判明した。驚くべきことに、本発明の方法の水だけの段階は、国際公開第2009/008734号の実施例2に記載の従来技術の方法と比較して、約20%高い収率をもたらし、製造時間を約1日短縮する。

20

【0018】

段階i)では、水を唯一の溶媒として使用するが、他の溶媒又は添加剤(例えばホウ酸)の添加を必要ないという予想外の知見が得られた。本発明の方法では、出発材料化合物(3)は、好ましくは、酸含有量の低い微粉末である。化合物(3)の混合物は、一実施形態では、アルコールのような貧溶媒の若干の残留物を含むが、アルコールを添加する必要はない。化合物(3)の製造方法では、この化合物の粉末形態での調製を最適化するために短鎖アルコールを使用してもよく、本願特許請求の範囲に記載の方法で出発材料として使用される化合物(3)は、完全には乾燥せずに0~15%のアルコールを含むのが有益であることが判明しており、0~7%、最も好ましくは2~5%の残留アルコール含量が適切である。化合物(3)中の残留アルコールは、典型的には、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>直鎖又は枝分れアルコール或いはそれらの混合物である短鎖アルコールである。アルコールは、モノヒドロキシル化型でも、ジヒドロキシル化型でもよい。メタノール、エタノール及びプロパノールが好ましいアルコールであり、プロパノール、特にイソプロパノールが最も好ましい。最適な反応条件に必要な水の量は、残留アルコールの含量及び温度などの因子に依存する。適量の水は、約0.5~2.0リットル水/kg化合物(3)、例えば約1リットル水/kg化合物(3)であることが判明している。

30

40

【0019】

段階ii)において、したがってビス-アルキル化反応の前に、化合物(3)懸濁液に塩基を添加することによってpHを10.0~12.5、さらに好ましくは11.0~11.8、最も好ましくは11.0~11.2に調整する。pH調整は、好ましくは、酸を中和し、急な発熱を避けるため、段階的に実施される。塩基は、水酸化ナトリウム及び水酸化

50

カリウムのような水溶性強塩基から選択され、水酸化ナトリウム溶液（例えば50%）が好ましい。塩基の添加は、化合物（3）の保護エステル基の塩基加水分解をもたらし、ナトリウムホルミル及びナトリウムアセチル塩のようなホルミル及びアセチル塩が、副生成物として生成する。さらに、このpH調整は、ビス-アルキル化のための最適なpH条件を与える。一実施形態では、pHを確実に一定に維持するため、pH調整は、pH統計システムを用いて実施される。かかるpHシステムは、酸と塩基の両方（例えばHCl及びNaOH溶液）を含む。

#### 【0020】

2-ヒドロキシプロパン橋かけによるビス-アルキル化（二量化段階）は、好ましくは、適量のジアルキル化剤を、段階（ii）の塩基溶液に添加することによって起こる。かかる試薬は、ジハロ置換アルコール又はハロ置換ヘテロシクロアルキル、例えば1,3-ジクロロ-2-プロパノール、1-クロロ-2,3-プロパノール、1,3-ジブromo-2-ヒドロキシプロパン及びエピクロロヒドリン（EPI）から選択され、EPIが特に好ましい。そこで、本発明の別の実施形態では、本方法は、ジアルキル化剤を、段階（ii）の塩基性溶液に添加する段階をさらに含む。ジアルキル化剤は、1回以上（例えば1~5回、好ましくは3回）に分けて塩基性水溶液に添加される。約2モル当量の化合物（3）を1モル当量のジアルキル化剤と反応させて橋かけする。塩基によってジアルキル化剤が若干消費されるため、若干モル過剰のジアルキル化剤を使用してもよい。添加中及び添加後に、反応混合物は、ビス-アルキル化反応が完結するまで進行させるのに必要な時間、攪拌下に維持する。これは、5~20時間、好ましくは10~15時間を要し得る。

#### 【0021】

加水分解の前後又は中間に、温度を調整してもよく、例えば室温未満、例えば12~16℃又はそれ未満まで冷却される。好ましい実施形態では、ジアルキル化剤の添加前に、温度を約15℃に調整する。特に好ましくは、添加前に、pHを11.0~11.2に調整し、温度を約15℃に調整するが、これらの条件は、ビス-アルキル化が完結するまで進行するように維持される。

#### 【0022】

調製される化合物、例えば化合物（1）は、適当な方法（例えば分取クロマトグラフィー、再結晶、又は限外/ナノ濾過）で精製することができる。任意の追加段階は、精製及び乾燥である。

#### 【0023】

特許請求の範囲に記載の方法で調製されるような化合物混合物（3）及び化合物（1）は、光学活性異性体を含み、キラル炭素原子に起因する幾つかの異性体の形態で存在する。さらに、化合物は、嵩高いヨウ素原子が近接しているためホルミル官能基のN-CO結合の回転が制限されていることに起因して、エキソ/エンド異性を示す。鏡像異性体として純粋な生成物の調製及び光学異性体混合物の調製共に、本発明の方法に包含される。

#### 【0024】

本発明で調製される化合物は、造影剤として使用することができ、従来の担体及び賦形剤と共に製剤化して診断造影剤を生成することもできる。したがって、別の態様では、本発明は、本発明の方法で調製されたイオホルミノール（化合物（1））、並びにイオホルミノールを含む診断用組成物であって、（例えば適宜血漿イオン又は溶存酸素を添加した注射用水溶液中で）1種類以上の生理学的に許容される担体又は賦形剤を含む診断用組成物を提供する。本発明の造影剤組成物は、そのまま使用できる濃度であってもよいし、或いは投与前に希釈される濃縮形であってもよい。したがって、本発明は、本調製方法で調製されたイオホルミノール並びに該イオホルミノールを含有する診断用組成物のX線造影検査における使用をさらに包含する。

#### 【0025】

以下の非限定的な実施例によって本発明を例証する。

#### 【実施例】

#### 【0026】



実施例 1：化合物（3）からの化合物（1）の調製

オーバーヘッド機械式攪拌器を備える反応器を使用して、化合物（3）（1103 kg、890 mol）を水（1213 L）に懸濁した。懸濁液を10度に冷却し、NaOH水溶液（50%）を12時間、pH及び温度をそれぞれ12.5及び20度未満に維持しながら添加した。溶液を16度に冷却し、HCl（30%）及びNaOH（50%）を仕込んだpHスタットシステムを使用して、pHを11.1に設定した。温度が18度未満となる限り、システムを作動し続けた。温度を15～18度の間に維持しながら、EPI（41 kg、445 mol）を2.5時間にわたって連続的に添加した。38時間攪拌した後、HCl（30%）を使用してpHを7に調整することによって、反応混合物を奪活した。HPLCによる化合物（1）のUV収率は約95.5%であった。

10

**【0027】**

本実施例では、確実に完結させ、収率を最大にするためにジアルキル化反応時間を延ばした。反応は、収率をさほど損なうことなく、格段に早く（例えば10～12時間で）奪活することができる。

---

フロントページの続き

- (72)発明者 タニング, ミッケル  
ノルウェー国 エヌ - 0 4 0 1 ・ オスロ、ニコペイエン 1 - 2、ニイダレン、ピーオーボックス  
・ 4 2 2 0、ジーイー・ヘルスケア・アクスイエ・セルスカブ
- (72)発明者 オルソン, アンドレアス  
ノルウェー国 エヌ - 0 4 0 1 ・ オスロ、ニコペイエン 1 - 2、ニイダレン、ピーオーボックス  
・ 4 2 2 0、ジーイー・ヘルスケア・アクスイエ・セルスカブ
- (72)発明者 グロガード, クリスチャン  
ノルウェー国 エヌ - 0 4 0 1 ・ オスロ、ニコペイエン 1 - 2、ニイダレン、ピーオーボックス  
・ 4 2 2 0 ジーイー・ヘルスケア・アクスイエ・セルスカブ

審査官 安藤 倫世

- (56)参考文献 特表 2 0 1 0 - 5 3 3 1 7 2 ( J P , A )  
国際公開第 2 0 1 2 / 0 0 7 4 5 6 ( W O , A 1 )  
米国特許第 0 5 6 9 8 7 3 9 ( U S , A )  
国際公開第 2 0 0 7 / 0 5 5 5 8 0 ( W O , A 1 )  
特開 2 0 1 6 - 1 9 3 9 2 1 ( J P , A )  
中国特許出願公開第 1 0 2 8 1 6 0 8 5 ( C N , A )

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)  
C 0 7 C  
C a p l u s / C A S R E A C T / R E G I S T R Y ( S T N )