(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2017-503764
(P2017-503764A)
(43)公表日　平成29年2月2日(2017.2.2)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07C 231/02	***(2006.01)***	C07C	231/02		4G169
C07C 237/46	***(2006.01)***	C07C	237/46		4H006
C07C 231/24	***(2006.01)***	C07C	231/24		4H039
B01J 31/02	***(2006.01)***	B01J	31/02	103Z	
C07B 61/00	*(2006.01)*	C07B	61/00	300	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 15 頁）

(21)出願番号　特願2016-536246 (P2016-536246)
(86)(22)出願日　平成26年12月8日 (2014.12.8)
(85)翻訳文提出日　平成28年7月13日 (2016.7.13)
(86)国際出願番号　PCT/EP2014/076873
(87)国際公開番号　WO2015/082718
(87)国際公開日　平成27年6月11日 (2015.6.11)
(31)優先権主張番号　61/912,807
(32)優先日　平成25年12月6日 (2013.12.6)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　61/969,959
(32)優先日　平成26年3月25日 (2014.3.25)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　396019387
ジーイー・ヘルスケア・アクスイェ・セルスカプ
ノルウェー国，エン－０４８５　オスロ，ニコベイエン　２
(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
(74)代理人　100113974
弁理士　田中　拓人

最終頁に続く

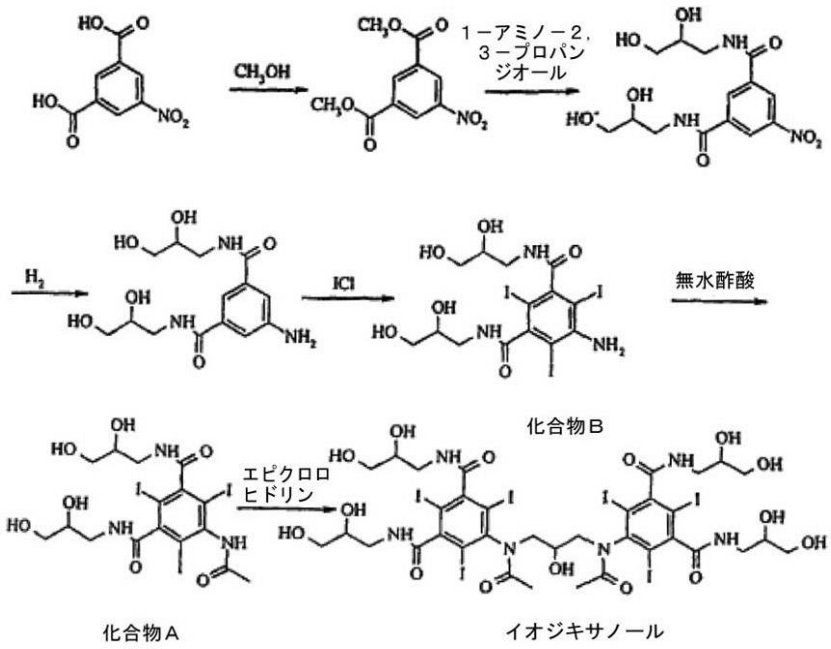
(54)【発明の名称】非イオン性Ｘ線造影剤の合成における中間体を精製するための代替プロセス

(57)【要約】
５－アセトアミド－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Ａ」）を生産するための代替連続ダウンストリームプロセスが記載される。化合物Ａは、最も多く市販されている非イオン性Ｘ線造影剤の２つであるイオジキサノール及びイオヘキソールの生産に重要な中間体である。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下のステップ：
（ｉ）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Ｂ」）を無水酢酸／酢酸の混合物と反応させて、スラリーを形成するステップ、
（ｉｉ）スラリーを約６０℃に加熱するステップ、
（ｉｉｉ）酸触媒を、反応温度が約６５～８５℃の温度範囲に維持されるような速度で、スラリーに添加するステップ、
（ｉｖ）脱アセチル化剤を、ステップ（ｉｉｉ）の反応混合物に添加して、化合物Ａを含む反応混合物を形成するステップ、
（ｖ）化合物Ａを含むステップ（ｉｖ）の反応混合物を精製するステップを含み、精製ステップが、
（ｖｉ）化合物Ａを含むステップ（ｉｖ）の反応混合物をメンブレン濾過システムで濾過するステップ、
（ｖｉｉ）ステップ（ｖｉ）の濾過残渣を収集し、ステップ（ｖ）を繰り返すステップ、及び
（ｖｉｉｉ）ステップ（ｖ）～（ｖｉｉ）を連続的に繰り返すステップ
を含む方法。
【請求項２】
メンブレン濾過システムが、ナノ濾過システムを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
塩のレベルが、化合物Ａ溶液の１．５重量％以下（ＮＭＴ）、副産物のレベルが、２．０面積％ＮＭＴになるまで、ステップ（ｖｉｉｉ）が繰り返される、請求項１又は２に記載の方法。
【請求項４】
化合物Ａを含むステップ（ｉｖ）の反応混合物をアルキル化するステップを更に含む、請求項１乃至３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５】
化合物Ａを含むステップ（ｉｖ）の反応混合物をビス－アルキル化又は二量体化するステップを更に含む、請求項１乃至３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６】
酸触媒が、スルホン酸である、請求項１乃至５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７】
酸触媒が、パラ－トルエンスルホン酸（ＰＴＳＡ）である、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
ＰＴＳＡが、固形物として触媒量で添加される、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
ＰＴＳＡが、少容積の無水酢酸に溶解されているＰＴＳＡの溶液として、触媒量で添加される、請求項７に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、概して非イオン性Ｘ線造影剤に関する。更に、本発明は、非イオン性Ｘ線造影剤の合成に使用される中間体を生産するための代替プロセスに関する。特に、本発明は、イオジキサノール及びイオヘキソールの生産に重要な中間体である５－アセトアミド－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Ａ」）を生産するための代替ダウンストリームプロセスに関する。イオジキサノール及びイオヘキソールは、最も多く市販されている非イオン性Ｘ線造影剤のうちの２つである。

【背景技術】
【０００２】
非イオン性Ｘ線造影剤は、大量に生産されている非常に重要な種類の医薬化合物である。５－［Ｎ－（２，３－ジヒドロキシプロピル）－アセトアミド］－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（「イオヘキソール」）、５－［Ｎ－（２－ヒドロキシ－３－メトキシプロピル）アセトアミド］－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（イオペントール）、及び１，３－ビス（アセトアミド）－Ｎ、Ｎ’ビス［３．５－ビス（２，３－ジヒドロキシプロピル－アミノカルボニル）－２，４，６－トリヨードフェニル］－２－ヒドロキシプロパン（「イオジキサノール」）は、そのような化合物の重要な例である。これらは、一般的に、１つ又は２つのトリヨウ化ベンゼン環を含む。
【０００３】
非イオン性Ｘ線造影剤の工業生産は、多段階の化学合成である。最終産物のコストを低減するためには、各ステップでの収率を最適化することが重要である。大規模生産の場合、収率のわずかな増加でさえ、著しい節減をもたらすことができる。特に、ヨウ素は、このプロセスにおいて最も高価な試薬の１つである。したがって、ヨウ化化合物を含む各合成中間体を、少ない副産物及び最小限の廃棄物で、高収率にて得ることが、特に重要である。更に、特に合成の後期段階における反応中間体の純度向上は、米国薬局方に示されているもの等の規制仕様を満たす最終製剤原料の提供に欠かせないものである。経済的な関心及び規制上の関心に加えて、工業プロセスが環境に及ぼす影響は、合成手順の設計及び最適化を行う際に考慮すべきこととして益々重要になりつつある。
【０００４】
イオジキサノール（１，３－ビス（アセトアミド）－Ｎ，Ｎ’－ビス［３，５－ビス（２，３－ジヒドロキシプロピルアミノカルボニル）－２，４，６－トリヨードフェニル］－２－ヒドロキシプロパン）を調製することができる１つのプロセスは、５－ニトロイソフタル酸から開始される以下のスキーム１によるものである。米国特許第６，９７４，８８２号明細書も参照されたい。確立されているアセチル化プロセスの一部として、中間体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－１，３－ベンゼンジカルボキサミド）（「化合物Ｂ」）をアセチル化して、過剰アセチル化５－アセトアミド－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Ａ」）を得る。その後、過剰アセチル化化合物Ａを脱アセチル化して、以前のアセチル化反応中に形成されたＯ－アセチル基を除去し、化合物Ａを得る。脱アセチル化した後、化合物Ａを精製してもよい（例えば、結晶化により）。その後、精製した化合物Ａを単離してもよい。その後、単離した化合物Ａを、保管のために乾燥してもよく、又はそのままイオジキサノールの生産に使用してもよい（例えば、化合物Ａをエピクロロヒドリンの存在化で二量体化することにより、イオジキサノールの形成がもたらされる）。
【０００５】

【化１】



スキーム１

したがって、化合物Ｂの化合物Ａへの変換は、イオジキサノールの小規模生産及び工業規模生産の両方において鍵となる重要なステップである。

【０００６】

５－アセトアミド－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Ａ」）等の中間体を工業規模で生産するための効果的で効率的なプロセスの必要性が存在する。本発明は、下記に記載されているように、収率の著しい増加、並びにエネルギー消費量及びプロセス時間の著しい低減をもたらす、化合物Ａを生産するための代替ダウンストリーム半連続プロセスを提供することにより、そのような必要性に答えるものである。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００７】

【特許文献１】欧州特許第２２８１８１１号明細書

【発明の概要】

【０００８】

本発明は、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－１，３－ベンゼンジカルボキサミド）（「化合物Ｂ」）をアセチル化して化合物Ａを形成し、その後に、析出、精製（例えば、マイクロ濾過又は遠心機等の分離システム、メンブレン濾過システム（例えば、ナノ濾過システム））、及び乾燥を含む、５－アセトアミド－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Ａ」）を生産するための代替連続ダウンストリームプロセスを行う代替プロセスを提供する。

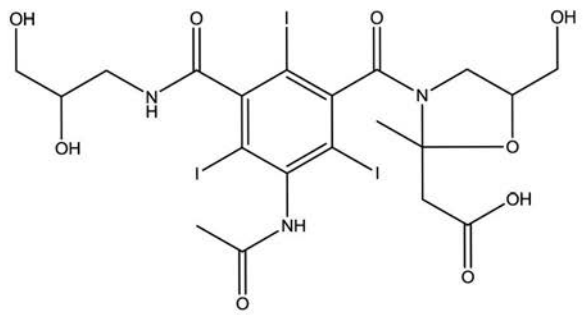
【０００９】

本発明は、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－１，３－ベンゼンジカルボキサミド）（「化合物Ｂ」）をアセチル化して化合物Ａを形成し、その後に、結晶化及び乾燥を必要としない、メンブレン濾過システム（例えば、ナノ濾過システム）を含む、５－アセトアミド－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Ａ」）を

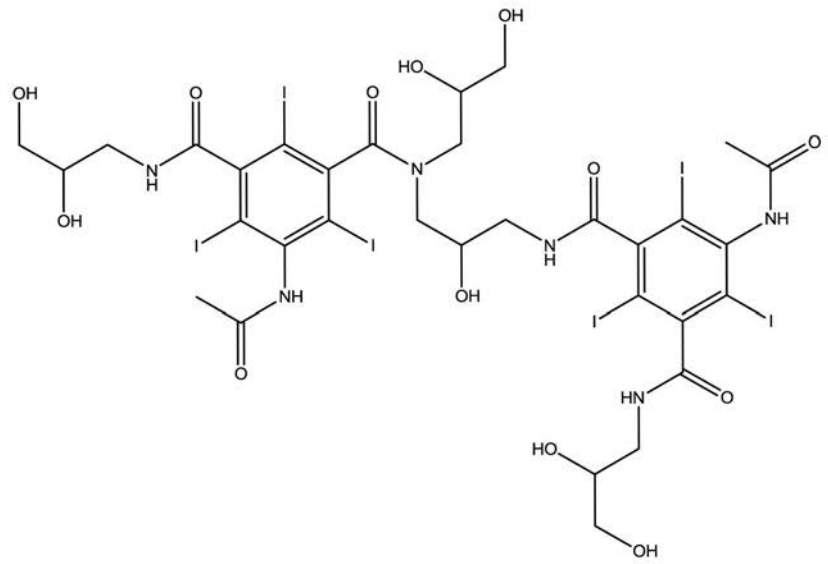
生産するための代替連続ダウンストリームプロセスを行う代替プロセスを提供する。
【００１０】
本発明は、析出、精製（例えば、マイクロ濾過又は遠心機等の分離システム、メンブレン濾過システム（例えば、ナノ濾過システム））、及び乾燥を含む、５－アセトアミド－Ｎ，Ｎ’－ビス（２，３－ジヒドロキシプロピル）－２，４，６－トリヨードイソフタルアミド（「化合物Ａ」）を生産するための代替連続ダウンストリームプロセスを提供する。
【００１１】
本発明は、結晶化及び乾燥を必要としない、メンブレン濾過システム（例えば、ナノ濾過システム）を含む、５－アセトアミド－Ｎ，Ｎ’－ビス（２，３－ジヒドロキシプロピル）－２，４，６－トリヨードイソフタルアミド（「化合物Ａ」）を生産するための代替連続ダウンストリームプロセスを提供する。
【００１２】
本発明は、
（ｉ）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Ｂ」）を無水酢酸／酢酸の混合液と反応させて、第１のスラリーを形成するステップ、
（ｉｉ）上記第１のスラリーを約６０℃に加熱するステップ、
（ｉｉｉ）酸触媒（好ましくは、パラ－トルエンスルホン酸（ＰＴＳＡ））を、反応温度が約６５～８５℃の温度範囲に維持されるような速度で、上記スラリーに添加するステップ、
（ｉｖ）脱アセチル化剤をステップ（ｉｉｉ）の反応混合物に添加して、化合物Ａを含む反応混合物を形成するステップ、
（ｖ）化合物Ａを含むステップ（ｉｖ）の反応混合物を精製するステップを含み、上記精製ステップが、
（ｖｉ）化合物Ａを含むステップ（ｉｖ）の反応混合物を分離システムで濾過して、第２のスラリー及び液体を生成するステップ、
（ｖｉｉ）ステップ（ｖｉ）の第２のスラリーを収集し、ステップ（ｖ）を繰り返すステップ、
（ｖｉｉｉ）ステップ（ｖｉ）の液体を収集し、それをメンブレン濾過システムで濾過するステップ、
（ｉｘ）ステップ（ｖｉｉｉ）の濾過残渣を収集し、ステップ（ｖ）を繰り返すステップ、及び
（ｘ）ステップ（ｖ）～（ｉｘ）を連続的に繰り返すステップ
を含むプロセスを提供する。
【００１３】
本発明のプロセスによると、本プロセスは、（ｘｉｉ）化合物Ａを含むステップ（ｉｖ）の反応混合物を乾燥するステップを更に含んでいてもよい。
【００１４】
本発明は、
（ｉ）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Ｂ」）を無水酢酸／酢酸の混合液と反応させて、スラリーを形成するステップ、
（ｉｉ）上記スラリーを約６０℃に加熱するステップ、
（ｉｉｉ）酸触媒（好ましくは、パラ－トルエンスルホン酸（ＰＴＳＡ））を、反応温度が約６５～８５℃の温度範囲に維持されるような速度で、上記スラリーに添加するステップ、
（ｉｖ）脱アセチル化剤をステップ（ｉｉｉ）の反応混合物に添加して、化合物Ａを含む反応混合物を形成するステップ、
（ｖ）化合物Ａを含むステップ（ｉｖ）の反応混合物を精製するステップを含み、上記精

製ステップが、
（ｖｉ）化合物Ａを含むステップ（ｉｖ）の反応混合物をメンブレン濾過システムで濾過するステップ、
（ｖｉｉ）ステップ（ｖｉ）の濾過残渣を収集し、ステップ（ｖ）を繰り返すステップ、及び
（ｖｉｉｉ）ステップ（ｖ）～（ｖｉｉ）を連続的に繰り返すステップを含むプロセスを提供する。
【００１５】
本発明のプロセスによると、メンブレン濾過システムは、本明細書に記載のようなナノ濾過システムを含む。
【００１６】
本発明のプロセスによると、本プロセスは、化合物Ａを含むステップ（ｉｖ）の反応混合物をアルキル化するステップを更に含んでいてもよい。
【００１７】
本発明のプロセスによると、本プロセスは、化合物Ａを含むステップ（ｉｖ）の反応混合物をビス－アルキル化又は二量体化するステップを更に含んでいてもよい。
【図面の簡単な説明】
【００１８】
【図１】５－アセトアミド－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Ａ」）の、本明細書に記載の代替アセチル化プロセス及び簡便な結晶化から生じる粗化合物Ａを含む溶液のダウンストリーム連続プロセスを示す図である。
【図２】５－アセトアミド－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Ａ」）の代替アセチル化を行うが、結晶化及び乾燥を行わずに脱アセチル化した後の溶液のダウンストリーム連続プロセスを示す図である。
【発明を実施するための形態】
【００１９】
確立されている工業規模プロセスでは、化合物Ｂを、無水酢酸及び酢酸の混合液に添加する。その後、その結果生じたスラリーをおよそ６０℃に加熱する。その温度が達成されたら、触媒量の酸触媒（例えば、パラ－トルエンスルホン酸（ＰＴＳＡ））を一度に添加する。反応混合物の温度は、反応器ジャケットで最大限に冷却しても、発熱性アセチル化反応のため、約１２０～１２５℃に急速に上昇する。したがって、アセチル化反応の主な部分は、１２０～１２５℃で生じることになる。反応温度が高いため、化合物Ａに加えて、以下の副産物Ｉ、ＩＩ、及びＩＩＩが相当レベルで形成される：
【００２０】

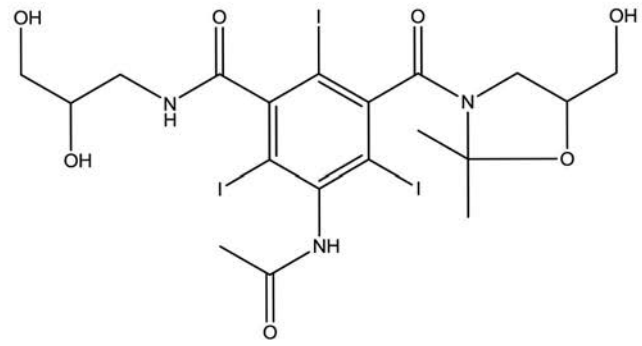
【化２】



I



II



III

本発明によると、代替アセチル化が提供される。本発明によると、化合物Ｂを、無水酢酸及び酢酸の混合液に添加する。その後、その結果生じたスラリーをおよそ６０℃に加熱する。この温度で、触媒量の酸触媒を添加する。好適な酸触媒の例としては、例えば、メタンスルホン酸、パラ‐トルエンスルホン酸（ＰＴＳＡ）、及び硫酸等のスルホン酸が挙げられる。これらのうち、パラ‐トルエンスルホン酸（ＰＴＳＡ）が好ましい。本発明によると、酸触媒は、固形物又は溶液として添加することができる。そのような溶液を形成する好適な溶媒の例としては、酢酸、無水酢酸、又は酢酸及び無水酢酸の混合液が挙げられる。添加は、温度を制御しつつ注意深く実施される。１つの実施形態では、ＰＴＳＡを

、何回かに分けて固形物として添加する。１つの実施形態では、ＰＴＳＡを、ＰＴＳＡが少容積の酢酸に溶解されている溶液として添加する。１つの実施形態では、ＰＴＳＡを、ＰＴＳＡが少容積の無水酢酸に溶解されている溶液として添加する。１つの実施形態では、ＰＴＳＡを、ＰＴＳＡが少容積の酢酸及び無水酢酸の混合液に溶解されている溶液として添加する。酸触媒、好ましくはＰＴＳＡを添加する割合／速度は、最大反応温度が約６５～８５℃に維持されるような程度である。

【００２１】

好ましい実施形態では、酸触媒、好ましくはＰＴＳＡを添加する割合／速度は、最大反応温度が約７０～８０℃に維持されるような程度である。

【００２２】

本発明によると、温度を制御するために経時的に酸触媒、好ましくはＰＴＳＡを添加することにより、確立されているアセチル化プロセスと比較して、本明細書に記載のような副産物のレベルがより低い過剰アセチル化化合物Ａを含む反応混合物が生成される。その後、過剰アセチル化化合物Ａを含む反応混合物を、脱アセチル化剤を使用して脱アセチルすることができる。使用される脱アセチル化剤の性質には特に制限はなく、従来の反応で一般的に使用される任意の脱アセチル化剤を等しくここで使用することができる。好適な脱アセチル化剤の例としては、水性無機塩基が挙げられ、それらとしては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、又は炭酸リチウム等のアルカリ金属炭酸塩；及び水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、又は水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物が挙げられる。これらうち、アルカリ金属水酸化物、特に水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム、最も好ましくは水酸化ナトリウムが好ましい。例えば、過剰アセチル化化合物Ａを含む反応混合物を、水酸化ナトリウム等の塩基を添加することにより脱アセチルして化合物Ａを形成し、次いで、それを当技術分野で知られている技術により精製（例えば、結晶化）及び単離してもよい。

【００２３】

本発明によると、本明細書に記載の代替アセチル化プロセスの結果として、副産物プロファイルが改善され、それにより５－アセトアミド－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Ａ」）の脱アセチル化後の精製を単純化し、精製された化合物Ａをより高い収率で単離することが可能になる。

【００２４】

上述のように、副産物は、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－１，３－ベンゼンジカルボキサミド）（「化合物Ｂ」）のアセチル化中に形成される。確立されているアセチル化プロセスでは、形成される副産物は、イオジキサノール及びイオヘキソール等のＸ線造影剤の合成に化合物Ａを使用する前に、５－アセトアミド－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Ａ」）から副産物を除去するために、結晶化ステップが必要となるレベルである。結晶化ステップを実施しない場合、その後のプロセスで追加の精製ステップを行うことが必要であり、その結果、生産コストが増加し、工業規模での生産にとって理想的ではない。

【００２５】

結晶化前の５－アセトアミド－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Ａ」）の純度は、ＨＰＬＣ［面積％］で測定すると、元のアセチル化では９７．７％であり、本明細書に記載の代替アセチル化プロセスでは９９．２％であることが本明細書で見出された。代替アセチル化プロセスでは、副産物の形成が低減される。

【００２６】

代替アセチル化プロセスでは、プロセス温度は、約１１５～１２５℃から約６５～８５℃へと低下されおり、プロセス溶液中の無水酢酸及び酢酸の比も同様に著しく低減されている。表１には、元のアセチル化プロセスと代替アセチル化プロセスとで、副産物プロフ

ァイル及び対応するＨＰＬＣ［面積％］が変化することが要約されている。
【００２７】
【表１】

表１：元のアセチル化および代替アセチル化による結晶化前の副産物

化合物	元のアセチル化プロセス［ＨＰＬＣ面積％］	代替アセチル化プロセス［ＨＰＬＣ面積％］
化合物Ａ純度	97.7	99.2
アセチル化後に残留する化合物Ｂ	0.13	0.03
副産物ＩおよびＩＩ	1.25	0.25
副産物ＩＩＩ	0.33	0.01

確立されているアセチル化プロセスでは、塩副産物（例えば、塩化ナトリウム及び酢酸ナトリウム）は、結晶化及び濾過ステップ中に、５－アセトアミド－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Ａ」）から除去される。溶液のｐＨ及び温度を、厳密な管理下におく。結晶化を制御するためのシーディングを、あるｐＨ及び温度で実行する。ｐＨを、約２．０～８．０、好ましくは５．０～８．０、最も好ましくは約７に調整する。温度を、約１０～２５℃、好ましくは約２０℃に維持する。その後、結晶化プロセスをおよそ２４時間進行させてから、スラリーを注意深く加圧フィルターに移す。加圧フィルターで母液を除去する。その後、濾過ケーキを注意深く撹拌してから、洗浄液を加える。大量の高温ガスを吹き付けることにより、濾過ケーキをフィルター上で部分的に乾燥させる。加圧フィルターでの合計滞留時間は、およそ２４時間である。その後、部分的に乾燥された濾過ケーキを、間接バッチ乾燥機に移す。その後、乾燥した５－アセトアミド－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Ａ」）を粉砕して、乾燥中に生成された固塊を破壊する。
【００２８】
本発明は、本明細書にて、確立されている結晶化ステップの必要性を排除する２つの代替連続精製プロセスを提供する。本発明の精製プロセスの各々は、確立されているアセチル化プロセス又は代替アセチル化プロセスのいずれと共にも使用することができる。好ましい実施形態では、精製プロセスの各々は、本明細書に記載の代替アセチル化プロセス後に使用される。
【００２９】
化合物Ａの精製は、低分子量副産物及び塩が透過液に収集され、５－アセトアミド－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Ａ」）が濾過残渣に収集されるメンブレン濾過を使用することにより達成することができることが本明細書で見出された。
【００３０】
本発明のプロセスによると、分離システムは、本明細書に記載のようなメンブレン濾過システムで液体を濾過する前に、できるだけ粒子を含まない液体を提供することが可能であれば、いかなる分離システムであってもよい。本発明の１つの実施形態では、分離システムは、マイクロ濾過システム（例えば、クロスフローマイクロ濾過）を含む。本発明の１つの実施形態では、分離システムは遠心機を含む。本発明によると、当技術分野で知られている任意のマイクロ濾過システムを使用することができる。本発明によると、液体から粒子を分離することが可能な任意の遠心機（例えば、デカンタ遠心機）を使用することができる。
【００３１】
本発明によると、好適な「メンブレン濾過システム」としては、当技術分野で知られている任意のメンブレン濾過技術が挙げられる。本発明の１つの実施形態では、メンブレン濾過システムは、ナノ濾過システムを含む。当技術分野で知られている任意のナノ濾過システムを使用することができる。

【００３２】
本発明の代替連続ダウンストリームプロセスは、５－アセトアミド－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Ａ」）の全収率を増加させ、プロセス時間及び労務コストを削減することができる。本発明の代替連続ダウンストリームプロセスは、上述のような、化合物Ａを形成するための確立されているアセチル化で使用される複雑な手作業による結晶化及び単離ステップを除去することにより安定化プロセスを提供するという利点を更に提供する。
【００３３】
代替プロセス１
図１に示されている代替プロセス１は、所望の化合物Ａを含む溶液のｐＨ及び粘性を低減する簡便な析出ステップを含む。５－アセトアミド－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Ａ」）の粒子サイズ及び粒子分布は、濾過ケーキを取り扱うことにならないため、確立されているアセチル化プロセスほど重要ではない。
【００３４】
析出させた後、スラリーを、必要に応じて、当技術分野で知られている粒子－液体分離技術（例えば、クロスフローマイクロ濾過又はデカンタ遠心機）を使用して濾過して、反応混合物を、５－アセトアミド－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Ａ」）固形物（つまり、スラリー）と液体とに分離する。取り除された固形物（つまり、スラリー）を、反応器へと循環させる。スラリーの除去は、液体が通過するメンブレン濾過システム（例えばナノろ膜）を保護し、その濾過能力を増加させるために実施される。
【００３５】
分離システムからの液体は、溶解している５－アセトアミド－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Ａ」）、塩、及び副産物を含有する。その後、液体を、中性から酸性ｐＨでメタノールに耐性であり、低分子量副産物（＜およそ３００ダルトン）又は塩のような低分子を通過させるカットオフを有するメンブレン濾過システム（例えば、クロスフロー型のナノ濾過膜）で濾過し、極少量の５－アセトアミド－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Ａ」）と共に透過液に収集する。メンブレン濾過システム（例えば、ナノ濾過膜）により、５－アセトアミド－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Ａ」）は、分離されて濾過残渣になるが、副産物は効果的に除去されて透過液になるため、その収率喪失が最低限に抑えられる。メンブレン濾過システムにより生成される濾過残渣は、５－アセトアミド－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Ａ」）の大部分を含有しており、反応器へとフィードバックされる。
【００３６】
濾過残渣中のあらゆる残留塩及び他の低分子量副産物は、メタノール、水、又はそれらの混合液を用いて除去することができる。メタノール、水、又はそれらの混合液は、本明細書に各々記載されている分離システム及びメンブレン濾過システムを介して溶液を循環させている間に反応器に添加される。反応器中の容積及びｐＨをモニターして、メンブレン濾過の最適化ための好適な条件を維持する。
【００３７】
副産物の量を更に低減するために、随意に、副産物が濃縮されている液体の一部を、母液としてシステムから取り出すことができる。図１を参照されたい。
【００３８】
塩及び副産物のレベルが達成されたら、分離システム及びメンブレン濾過システムを介して溶液を依然として循環させつつ、反応器へのメタノールの添加を中止することにより、産物スラリーを更により濃縮することができる。この代替ダウンストリームプロセスは

、塩のレベルが、得られた乾燥化合物Ａの１．５重量％以下（ＮＭＴ）、副産物のレベルが、２．０面積％ＮＭＴとなるまで、連続的に実施される。

【００３９】

化合物Ａがそのような純度プロファイルを達成したら、連続直接乾燥機を使用して乾燥して、５－アセトアミド－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Ａ」）の無固塊粉末を得ることができ、その後それを引き続き保管することができる。本発明によると、この代替プロセス１は、自動化することができる。

【００４０】

代替プロセス２

代替プロセス２では、図２に示されているように、脱アセチル化後の粗反応溶液を反応器に供給し、ｐＨ＞１１に維持して、５－アセトアミド－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Ａ」）の溶解を維持した。イオヘキソール及びイオジキサノールの合成にそのまま使用するための溶液を調製するためには、溶液中の水を、メタノール等の溶媒に置換しなければならず、次いでそれを、随意に、溶媒及び高ｐＨに耐える適切なカットオフを有する膜を備えるナノ濾過システムで、２－メトキシエタノールに置換してもよい。塩及び低分子量副産物は、透過液に収集される。５－アセトアミド－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Ａ」）は、濾過残渣に収集される。ナノ濾過システムを使用することにより、反応器へとフィードバックされる前に、５－アセトアミド－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Ａ」）の濃度調整が可能になる。濃度及びプロセス時間を調整することにより、生産能力及び投資コスト／運転コストを最適化することができる。代替プロセス２は、塩のレベルが、化合物Ａ溶液の１．５重量％ＮＭＴ、副産物のレベルが、２．０面積％ＮＭＴとなるまで、連続的に実施される。

【００４１】

化合物Ａのそのような純度プロファイルが達成されたら、化合物Ａをそのまま使用して、それぞれアルキル化及びビス－アルキル化（二量体化）によりイオヘキソール及びイオジキサノール等のＸ線造影剤を合成することができる。代替プロセス２は、確立されているプロセス及び代替プロセス１で使用されるような乾燥ステップの必要性を排除する。代替プロセス２は、乾燥ステップを排除することができるため、化合物Ａの保管の必要性という利点も提供する。本発明によると、この代替プロセス２は、自動化することができる。

【００４２】

表２に示されているように、代替プロセス１及び代替プロセス２は、確立されている元のプロセスと比較して、同等の品質及び収率を提供する。加えて、本プロセスには、エネルギー節約の向上及び全体的な生産時間の低減という利点を提供する。

【００４３】

【表２】

表２：改変プロセスの主要パラメータの変化

	元のプロセス	代替プロセス１	代替プロセス２
化合物Ａ純度	99.5%	99.2-99.5%	Ca.99.2%
収率	96.2%	97-99%	99.2%
エネルギー節約*	-	効果大	非常に効果大
プロセス時間の低減*	-	Ca.25%	>60%

*既に確立されているプロセスとの比較

【図１】

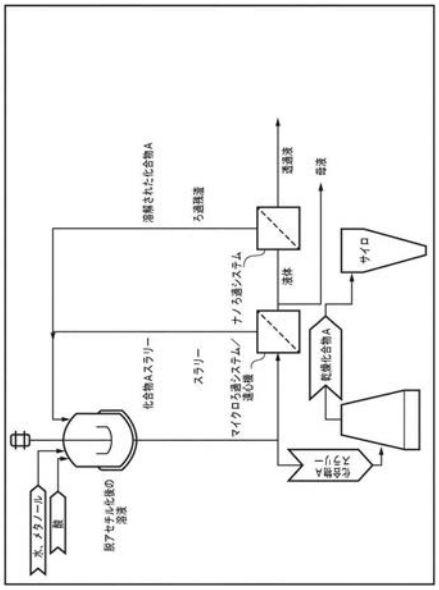


FIG. 1

【図２】

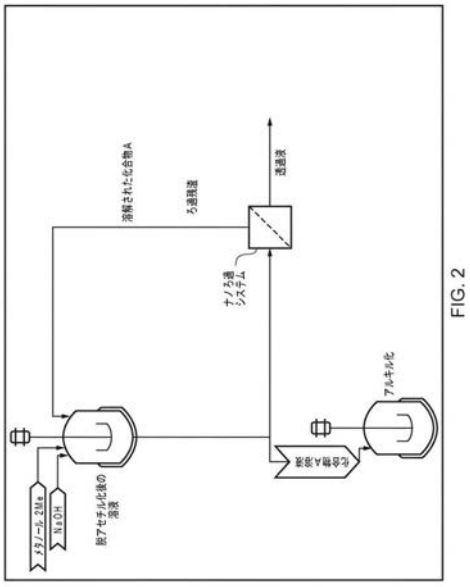


FIG. 2

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/076873

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07C231/02 C07C231/24 C07C237/46
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 2 281 811 A1 (GE HEALTHCARE AS [NO]) 9 February 2011 (2011-02-09) claims; figure; examples	1-9
A	EP 2 281 791 A1 (GE HEALTHCARE AS [NO]) 9 February 2011 (2011-02-09) claims; examples	1-9
A	EP 2 281 814 A1 (GE HEALTHCARE AS [NO]) 9 February 2011 (2011-02-09) claims; examples	1-9
A	EP 2 281 808 A1 (GE HEALTHCARE AS [NO]) 9 February 2011 (2011-02-09) claims; examples	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
3 February 2015	13/02/2015

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Zervas, Brigitte

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2014/076873

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2281811 A1	09-02-2011	CN 101962342 A	02-02-2011
		EP 2281811 A1	09-02-2011
		KR 20110009039 A	27-01-2011
		US 2011021822 A1	27-01-2011
EP 2281791 A1	09-02-2011	CA 2707150 A1	29-11-2010
		CN 101863798 A	20-10-2010
		EP 2281791 A1	09-02-2011
		KR 100996769 B1	25-11-2010
		US 7754920 B1	13-07-2010
EP 2281814 A1	09-02-2011	CN 101962337 A	02-02-2011
		EP 2281814 A1	09-02-2011
		KR 20110009040 A	27-01-2011
		US 2011021821 A1	27-01-2011
EP 2281808 A1	09-02-2011	CN 101962329 A	02-02-2011
		EP 2281808 A1	09-02-2011
		KR 20110009050 A	27-01-2011
		US 2011021828 A1	27-01-2011

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72)発明者 ハーランド，トルフィン
ノルウェー国、エヌ－４５２１・リンネスネス、リンネスネス、ジーイー・ヘルスケア・アクスイェ・セルスカプ
(72)発明者 アスキルツン，オールネ
ノルウェー国、エヌ－４５２１・リンネスネス、リンネスネス、ジーイー・ヘルスケア・アクスイェ・セルスカプ
(72)発明者 カルバーグ，リタ・ヘスケスタッド
ノルウェー国、エヌ－４５２１・リンネスネス、リンネスネス、ジーイー・ヘルスケア・アクスイェ・セルスカプ
(72)発明者 シララヒ，スミハル
ノルウェー国、エヌ－４５２１・リンネスネス、リンネスネス、ジーイー・ヘルスケア・アクスイェ・セルスカプ
(72)発明者 ファルブロット，アルフ・マーティン
ノルウェー国、エヌ－４５２１・リンネスネス、リンネスネス、ジーイー・ヘルスケア・アクスイェ・セルスカプ
(72)発明者 サヌム，インガル・ダグニー
ノルウェー国、エヌ－４５２１・リンネスネス、リンネスネス、ジーイー・ヘルスケア・アクスイェ・セルスカプ

Ｆターム(参考) 4G169 AA06 BA21A BA21B BE22A BE22B BE37A BE37B CB25 CB72 CB77
DA02
4H006 AA02 AC53 AD17 BA66 BC10 BD84 BE10 BJ50 BM30 BM74
BQ10 BV25 BV72
4H039 CA71 CL25