

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3795524号
(P3795524)

(45) 発行日 平成18年7月12日(2006.7.12)

(24) 登録日 平成18年4月21日(2006.4.21)

(51) Int.C1.

F 1

C07C 229/62 (2006.01)
C07C 227/18 (2006.01)C07C 229/62
C07C 227/18

請求項の数 14 (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願平8-518160
(86) (22) 出願日	平成7年11月24日(1995.11.24)
(65) 公表番号	特表平10-509967
(43) 公表日	平成10年9月29日(1998.9.29)
(86) 國際出願番号	PCT/EP1995/004635
(87) 國際公開番号	W01996/016927
(87) 國際公開日	平成8年6月6日(1996.6.6)
審査請求日	平成14年10月22日(2002.10.22)
(31) 優先権主張番号	M194A002412
(32) 優先日	平成6年11月29日(1994.11.29)
(33) 優先権主張国	イタリア(IT)

(73) 特許権者	プラッコ イメージング エス. ピー. エ 一. イタリア国、ミラノ 50, ヴィア イー . フォツリ 番地なし
(74) 代理人	特許業務法人アルガ特許事務所
(74) 代理人	弁理士 有賀 三幸
(74) 代理人	弁理士 高野 登志雄
(74) 代理人	弁理士 中嶋 俊夫
(74) 代理人	弁理士 浅野 康隆

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】第三級アミン塩又は第四級アンモニウム塩の存在下対応する酸の塩素化による5-アミノ-2, 4, 6-トリヨードイソフタル酸ジクロライドの製造法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

5-アミノ-2, 4, 6-トリヨードイソフタル酸に対し、モル比で1:1~1:2の第三級アミン塩又は第四級アンモニウム塩の存在下反応を行うことを特徴とする、溶媒中塩化チオニルを用いた5-アミノ-2, 4, 6-トリヨードイソフタル酸の塩素化による5-アミノ-2, 4, 6-トリヨードイソフタル酸ジクロライドの製造法。

【請求項2】

5-アミノ-2, 4, 6-トリヨードイソフタル酸1モルに対し、塩化チオニルを2~8モル用いるものである請求項1記載の製造法。

【請求項3】

5-アミノ-2, 4, 6-トリヨードイソフタル酸1モルに対し、塩化チオニルを4~6モル用いるものである請求項2記載の製造法。

【請求項4】

第三級アミン塩又は第四級アンモニウム塩が、第三級アミンハロゲン化水素酸塩又はハロゲン化第四級アンモニウムである請求項1記載の製造法。

【請求項5】

塩が、第三級アミンの塩酸塩若しくは臭化水素酸塩又は塩化若しくは臭化第四級アンモニウムである請求項4記載の製造法。

【請求項6】

第三級アミンが、トリアルキルアミンである請求項1記載の製造法。

【請求項 7】

第三級アミンが、トリエチルアミンである請求項 6 記載の製造法。

【請求項 8】

第四級アンモニウム塩がテトラアルキルアンモニウム塩である請求項 1 記載の製造法。

【請求項 9】

第四級アンモニウム塩が、テトラエチルアンモニウム塩及びテトラブチルアンモニウム塩から選ばれるものである請求項 8 記載の製造法。

【請求項 10】

第三級アミン塩又は第四級アンモニウム塩が、トリエチルアミン塩酸塩、トリエチルアミン臭化水素酸塩、塩化テトラブチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム、臭化テトラエチルアンモニウム及び塩化テトラエチルアンモニウムから選ばれるものである請求項 1 記載の製造法。 10

【請求項 11】

トリエチルアミン塩酸塩を使用するものである請求項 10 記載の製造法。

【請求項 12】

第三級アミン塩又は第四級アンモニウム塩を 5 - アミノ - 2 , 4 , 6 - トリヨードイソフタル酸と等モル使用するものである請求項 1 記載の製造法。

【請求項 13】

溶媒が、酢酸エチル、塩化メチレン、クロロホルム及び 1 , 2 - ジクロロエタンから選ばれるものである請求項 1 記載の製造法。 20

【請求項 14】

溶媒が、塩化メチレンである請求項 13 記載の製造法。

【発明の詳細な説明】

本発明は有機化合物の合成に有用な中間体の製造法に関し、更に詳細には 5 - アミノ - 2 , 4 , 6 - トリヨードイソフタル酸ジクロライドの製造法に関する。

5 - アミノ - 2 , 4 , 6 - トリヨードイソフタル酸ジクロライドは、イオパミドール（英國特許第1472050号、サバック エージー（Savac AG））及びイオバゾール（歐州特許出願第0083964号、マリンクロット インク。（Mallinckrodt Inc.））などのヨウ素化造影剤の製造に有用な既知の化合物である。 30

文献には 5 - アミノ - 2 , 4 , 6 - トリヨードイソフタル酸ジクロライドの製造法がいくつか報告されているが、それらは全て 5 - アミノ - 2 , 4 , 6 - トリヨードイソフタル酸の塩化チオニルによる塩素化反応によるものである。

特に我々は前述の英國特許第1472050号、ベルギー特許第852418号（マリンクロット インク.）及び米国特許第3655752号（スターリング ドラッグ インク.（Sterling Drug Inc.））に記載された合成法を示す。その方法は、例えいくつかのケースにおいて高収率で所望のジクロライドが得られたとしても、大過剰の塩化チオニルを用い、長く煩雑な操作を必要とし、工業的にはほとんど適用できないものである。歐州特許出願第0118347号（ゲルベ エス.エー.（Guerbet S.A.））に開示された合成法は、触媒量の N , N - デミチルホルムアミドの存在下に行うものであるが、これもまた過剰の塩化チオニルを使用すると考えられる。収率は高いが、この場合もまた過剰の塩化チオニルの蒸発による除去操作を必要とする。 40

酢酸エチル等の溶媒を使用した場合は、國際特許出願W091/09007（マリンクロット インク.）及びW093/10825（マリンクロット インク.）あるいは前述の歐州特許出願第0083964号に記載されているように、所望のジクロライドを満足のいく収率で得ることはできない。

我々は適当な溶媒中で第三級アミン塩又は第四級アンモニウム塩の存在下、塩化チオニルを用いて 5 - アミノ - 2 , 4 , 6 - トリヨードイソフタル酸の塩素化反応を行うことにより、高収率というだけでなく実際に不純物を含まず、しかも単に反応混合物を水で希釈することにより対応する酸のジクロライドを結晶として得られることを見出した。

従って、本発明の目的は、 5 - アミノ - 2 , 4 , 6 - トリヨードイソフタル酸に対してモ 50

ル比で 1 : 1 ~ 1 : 2 の第三級アミン塩又は第 4 級アンモニウム塩の存在下反応を行うことを特徴とする、溶媒中で塩化チオニルを用いた 5 - アミノ - 2 , 4 , 6 - トリヨードイソフタル酸の塩素化による 5 - アミノ - 2 , 4 , 6 - トリヨードイソフタル酸ジクロライドの製造法を提供することである。

本発明の製造法により得られる 5 - アミノ - 2 , 4 , 6 - トリヨードイソフタル酸ジクロライドは、ヨウ素化造影剤の製造における中間体として有用である。

本発明の製造法において使用する塩化チオニルの量は、5 - アミノ - 2 , 4 , 6 - トリヨードイソフタル酸 1 モルに対して通常 2 ~ 8 モルであり、5 - アミノ - 2 , 4 , 6 - トリヨードイソフタル酸 1 モルに対し、塩化チオニルを 4 ~ 6 モル用いるのが好ましい。

本発明で用いられる第三級アミン塩としては、一般的にはハロゲン化水素酸塩であり、好ましくは塩酸塩又は臭化水素酸塩である。 10

本発明で用いられる第四級アンモニウム塩としては、一般的にはハロゲン化物であり、塩化物又は臭化物が好ましい。

第三級アミンとしてはトリアルキルアミンが挙げられ、トリエチルアミンが好ましい。

第四級アンモニウム塩としてはテトラアルキルアンモニウム塩が挙げられ、テトラエチルアンモニウム塩又はテトラブチルアンモニウム塩が好ましい。

本発明で用いられる第三級アミン塩及び第四級アンモニウム塩の具体例としては、トリエチルアミン塩酸塩、トリエチルアミン臭化水素酸塩、塩化テトラブチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム、臭化テトラエチルアンモニウム及び塩化テトラエチルアンモニウムが挙げられる。 20

好ましくはトリエチルアミン塩酸塩であり、任意にその場で調製し、使用することが可能である。

第三級アミン塩又は第四級アンモニウム塩の量としては、5 - アミノ - 2 , 4 , 6 - トリヨードイソフタル酸と等モル（モル比 1 : 1 ）が好ましい。

適当な溶媒としては、酢酸エチル、塩化メチレン、クロロホルム、1 , 2 - ジクロロエタンが挙げられる。塩化メチレンを使用するのが好ましい。

以下、本発明の具体的な方法を示す。

5 - アミノ - 2 , 4 , 6 - トリヨードイソフタル酸、トリエチルアミン及び塩化メチレンの懸濁液に塩化チオニルを加え、反応混合物を還流下数時間加熱する。最後に水を添加すると、反応生成物が結晶として沈殿するのが観察される。 30

簡単なる過と洗浄により、5 - アミノ - 2 , 4 , 6 - トリヨードイソフタル酸ジクロライドを純粋な結晶として得ることができる。

本発明の製造法の特徴としては、第三級アミン塩又は第四級アンモニウム塩を少なくとも等モル添加することである。

これらの塩を上述の量使用すれば、非常に高収率で、単に単離を困難にしていた不純物を含むことなく、ヨウ素化造影剤の製造において中間体として使用するのに適した純度で所望の生成物を得ることができる。

強調に値するのは、本発明方法による 5 - アミノ - 2 , 4 , 6 - トリイソフタル酸ジクロライドの製造において、実質上副生成物が生じないことは、もっぱら、既知の方法に対して最終収率を向上させるというわけではないが、反応混合物を水で希釈するという簡単な操作で所望の生成物を単離することができるということである。 40

エバボレーションによる塩化チオニルの除去や、所望の生成物を純粋な結晶として単離するための精製をくり返すことなく、高収率、高純度で、非常に簡単な操作で中間体の製造を行うことができるということにより生じる利点は、当業者にとって、明らかである。

すでに強調したように、既述の 5 - アミノ - 2 , 4 , 6 - トリヨードイソフタル酸ジクロライドの従来の製造法に反し、本発明では、反応混合物を単に水で希釈することにより、純粋な生成物の単離を行うことができる。

我々が知る限り、本発明の方法による、第三級アミン塩又は第四級アンモニウム塩の使用により得られる利点は予想できないものであり、反応機構を推定することは不可能である。おそらく、塩が塩化チオニルとの付加体を形成しているものと思われる。 50

これと関連して、注目に値するのは文献（欧州特許出願第0026281号、ブラコインダストリア チミカ エス・ピー・エー・（Bracco Industria Chimica S.p.A.））に少量のキノリンの存在下、塩化チオニルを用いた反応による5-メチルアミノ-2,4,6-トリヨードイソフタル酸ジクロライドの製造について記載されていることであるが、未だ収率については報告されていない。

しかしながら、5-アミノ-2,4,6-トリヨードイソフタル酸に対して1:1より明らかに少量のキノリン又は第三級アミン塩若しくは第四級アンモニウム塩の使用によっては、所望の生成物を高収率で、特に適切な純度で得ることはできない。特に、欧州特許出願第0026281号に記載されている触媒量のキノリンの使用によっては、無視できない量の副生成物との混合物となってしまい、ヨウ素化造影剤の次の製造工程で用いられる中間体として適した純度で所望のジクロライドを得ることはできない。
10

本発明を説明するために、以下、実施例を示す。

実施例 1

塩化メチレン（280g）、トリエチルアミン（25.5g；0.25mol）、水（2.25g；0.125mol）をこの順で反応容器に仕込んだ。

温度を30以下に保ちながら塩化チオニル（14.9g；0.125mol）を滴下した後、5-アミノ-2,4,6-トリヨードイソフタル酸（140g；0.1mol）を加え、およそ1.5時間後に内部温度を36以下に保ちながら塩化チオニル（143g；1.2mol）を気体の発生にあわせて添加量を調節しつつ加えた。

添加後、反応混合物を還流下（43）28時間加熱した。
20

約30まで冷却した後、塩化メチレン（65g）と水（100g）を少しづつ添加した。

およそ半分添加したところで、結晶性の沈殿が生じているのが観察された。

ろ過後、水（200g）で生成物をパルプ状とし、60中約21時間バキューム・オープンで乾燥させ、HPLC分析及び薄層クロマトグラフィーにより確認した純粋な5-アミノ-2,4,6-トリヨードイソフタル酸ジクロライド（139g；収率93.3%）を得た。

実施例 2

塩化メチレン（280g）、トリエチルアミン（51g；0.5mol）、水（4.5g；0.25mol）をこの順で反応容器に仕込んだ。
30

温度を30以下に保ちながら塩化チオニル（30g；0.25mol）を滴下した後、5-アミノ-2,4,6-トリヨードイソフタル酸（140g；0.25mol）を加え、およそ2時間後に内部温度を36以下に保ちながら塩化チオニル（143g；1.2mol）を気体の発生にあわせて添加量を調節しつつ加えた。

添加後、反応混合物を還流下（約43）22時間加熱した。

約30まで冷却した後、水（100g）を少しづつ添加した。

およそ半分添加したところで、結晶性の沈殿が生じているのが観察された。

次に、水（全量250g）を添加し、沈殿をろ別した。

ろ過後、水（2×300g）で2回洗浄することにより生成物をパルプ状とし、60中約21時間バキューム・オープンで乾燥させ、HPLC分析及び薄層クロマトグラフィーにより確認した純粋な5-アミノ-2,4,6-トリヨードイソフタル酸ジクロライド（140.7g；収率94.4%）を得た。
40

実施例 3

塩化メチレン（112g）、臭化テトラブチルアンモニウム（3.23g；0.1mol）を順に反応容器に仕込んだ。

5-アミノ-2,4,6-トリヨードイソフタル酸（55.9g；0.1mol）を加え、およそ2時間後に内部温度を36以下に保ちながら塩化チオニル（57.1g；0.479mol）を気体の発生にあわせて添加量を調節しつつ加えた。

添加後、反応混合物を還流下（43）27時間加熱した。

およそ20まで冷却した後、水（60g）を少しづつ添加した。
50

およそ半分添加したところで、結晶性の沈殿が生じているのが観察された。

ろ過後、得られた生成物を水（ $5 \times 50\text{ g}$ ）で5回洗浄し、50中約21時間バキューム・オーブンで乾燥させ、HPLC分析及び薄層クロマトグラフィーにより確認した純粋な5-アミノ-2,4,6-トリヨードイソフタル酸ジクロライド（49.99g；収率83.8%）を得た。

フロントページの続き

(74)代理人

弁理士 的場 ひろみ

(74)代理人

弁理士 村田 正樹

(74)代理人

弁理士 山本 博人

(72)発明者 カンナタ, ヴィンセンツォ

イタリア国 I - 40037 サッソ マルコニ, ヴィア アニーバル シー 16, 12

(72)発明者 ベルギ, コラード

イタリア国 I - 36040 サレゴ, ヴィア ヴェネツィア, 23

(72)発明者 バレーカ, ジュセッペ

イタリア国 I - 20161 ミラノ, ヴィア ヴィンченツォ ダ セレグノ, 46/6

審査官 関 美祝

(56)参考文献 特開昭59-020242(JP,A)

特開昭58-074643(JP,A)

特開昭57-040432(JP,A)

特開昭49-125334(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C229/62

C07C227/18

C07C 51/60

CA(STN)

REGISTRY(STN)