

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
【部門区分】第3部門第2区分
【発行日】平成17年9月8日(2005.9.8)

【公表番号】特表2000-505114(P2000-505114A)

【公表日】平成12年4月25日(2000.4.25)

【出願番号】特願平10-525182

【国際特許分類第7版】

A 6 1 K 49/04

// C 0 7 C 231/02

C 0 7 C 237/46

【F I】

A 6 1 K 49/04 K

C 0 7 C 231/02

C 0 7 C 237/46

【手続補正書】

【提出日】平成16年12月1日(2004.12.1)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】補正の内容のとおり

【補正方法】変更

【補正の内容】

手 続 補 正 書

平成16年12月1日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

平成10年特許願第525182号

2. 補正をする者

名 称 ディブラ・ソシエタ・ペル・アチオニ

3. 代 理 人

住 所 〒105-0001 東京都港区虎ノ門1-22-12 SVAX TS ビル

氏 名 弁理士 (7866) 津 国 肇

電話 (3502) 7212



4. 補正対象書類名 明細書及び請求の範囲

5. 補正対象項目名 明細書及び請求の範囲

6. 補正の内容

カ
タ
リ

I. 請求の範囲の欄

別紙のとおりに補正する。

II. 明細書の欄

- (1) 明細書2頁9～10行および4頁末尾行の「(C₁～C₄) アルケニル基」をそれぞれ「(C₂～C₄) アルケニル基」と訂正する。

(別紙)

請求の範囲

1. 5-アミノ-1, 3-ベンゼンジカルボン酸の誘導体であり、5位にヒドロキシル置換されたアシルアミノ残基を有する非イオン性ヨウ素化造影剤を製造する方法であって、いかなる中間体も単離せずに、下記の工程を含む方法：

(a) 5-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を、エステルとして保護されたヒドロキシル基を有するアシルクロリドと反応させて、ジメチルアセトアミド中の5-アシルアミノ-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溶液を得る工程；

(b) 工程(a)から得られる未精製溶液に、式： $\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3$ 〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 は、独立して、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_{12})$ 直鎖状もしくは分岐状アルキル基、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_3)$ アルキル $(\text{C}_6\sim\text{C}_{10})$ アリール基または $(\text{C}_2\sim\text{C}_4)$ アルケニル基である〕で示される第三級アミンを、反応温度を $0\sim 30^\circ\text{C}$ に保ちつつ、アシルクロリドのモル量に対して $3\sim 15\%$ の過剰量で加える工程；ならびに

(c) 工程(b)から得られる溶液にアミノアルコールを加えて、対応するN, N'-ビス〔2, 4, 6-トリヨード-1, 3-ベンゼンジカルボキサミド〕を得、これを直接加水分解して、保護されたヒドロキシル基を脱保護する工程。

2. 該造影剤が、Iopromide、Iosimide、Iotriside、Ioversol、Iohexol、Iopentol、Ioxilan、Iobitridol、Iomeprolよりなる群から選ばれる、請求項1記載の方法。

3. (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を、いかなる中間体も単離することなく製造する方法であって、下記の工程を含む方法：

(a) 化合物(I)、すなわち5-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を、ジメチルアセトアミド中で(S)-(-)-〔2-(アセチルオキシ)〕プロピオン酸クロリドと反応させて、ジメチルアセトアミド中の式(II)の化合物、すなわち(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溶液を得る工程；

(b) 工程 (a) から得られる未精製溶液に、一般式： $\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3$ 〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 は、独立して、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_{12})$ 直鎖状もしくは分岐状アルキル基、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_3)$ アルキル $(\text{C}_6\sim\text{C}_{10})$ アリール基または $(\text{C}_2\sim\text{C}_4)$ アルケニル基である〕で示される第三級アミンを、該反応の (S) - (-) - [2 - (アセチルオキシ)] プロピオン酸塩化物 (IV) のモル量に対して 3 ~ 15 % の過剰量で、反応混合物の温度を 0 ~ 30℃ に保つような時間的間隔で加える工程；

(c) 工程 (b) から得られる溶液に、固体 2 - アミノ - 1, 3 - プロパンジオールを、温度 0 ~ 20℃ で 5 ~ 20 時間の間に加えて、化合物 (VI) の溶液を得、これを単離することなく、溶媒の除去、水による希釈、および場合により陽および陰イオン交換体でのクロマトグラフィーによる精製、ならびに 30 % NaOH の添加による pH 11 の塩基性条件下での 5 ~ 11 時間の加水分解反応の後に、化合物 (III) へと転換する工程；ならびに

(d) 式 (III) の化合物を単離する工程。

4. 一般式 $\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3$ の第三級アミンが、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジエチルベンジルアミンおよびジイソプロピルエチルアミンよりなる群から選ばれる、請求項 1 または 3 記載の方法。

5. 一般式 $\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3$ の第三級アミンが、トリエチルアミンである、請求項 4 記載の方法。

6. アミド化反応が完了したときに、トリエチルアミンをトリエチルアミン塩酸塩として濾去する、請求項 5 記載の方法。

7. アミンの添加を、次の工程に望ましい濃度まで、0 ~ 30℃ の範囲の温度で 2 ~ 8 時間の間溶液を希釈することによって実施する、請求項 1 または 3 記載の方法。

8. 添加された第三級アミンを、化合物 (II) から出発して化合物 (VI) を形成する工程の終りに、陽イオン交換体を含有するカラム、および陰イオン交換体を含有するカラムで構成される一連のイオン交換体による、未精製溶液の溶出によって回収する、請求項 1 または 3 記載の方法。

9. 請求項 8 記載の一連のイオン交換体を、同じ特徴を有するイオン交換体の混合床で置き換える、請求項 1 または 3 記載の方法。

10. 添加された第三級アミンを、化合物(III)を得る生成物(VI)の加水分解工程の際に、有機層が第三級アミンを含有する層に相当する層の分離を実施しつつ回収する、請求項1または3記載の方法。

11. 添加された第三級アミンを、アミンがそれを可能にするときに、水の共沸蒸留によって回収する、請求項10記載の方法。