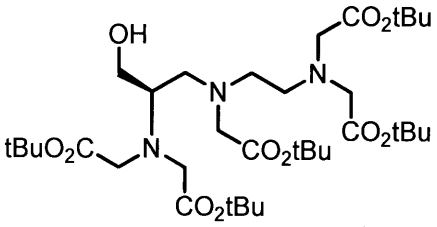
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成29年3月16日(2017.3.16)

【公表番号】特表2016-514151(P2016-514151A)
【公表日】平成28年5月19日(2016.5.19)
【年通号数】公開・登録公報2016-030
【出願番号】特願2016-501943(P2016-501943)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　49/00　(2006.01)
Ｃ０７Ｆ　9/117　(2006.01)
Ｃ０７Ｆ　5/00　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　49/00　Ｃ
Ｃ０７Ｆ　9/117
Ｃ０７Ｆ　5/00　Ｄ

【手続補正書】
【提出日】平成29年2月10日(2017.2.10)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
不純物を除去するためのクロマトグラフィー精製を１回のみ含む、ガドフォスベセット三ナトリウム一水和物の医薬的に許容される製剤を調製するための方法。
【請求項２】
前記製剤は、ガドフォスベセット三ナトリウムに対し、合計0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、または0.05%以下の不純物を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
以下の工程を含む、請求項１に記載の方法：
(a) 4,4-ジフェニルシクロヘキサノールを三塩化リンと反応させて、ジクロロ((4,4-ジフェニルシクロヘキシル)オキシ)ホスフィンを形成する工程；
(b) ジクロロ((4,4-ジフェニルシクロヘキシル)オキシ)ホスフィンを1H-イミダゾールと反応させて、1,1’-(((4,4-ジフェニルシクロヘキシル)オキシ)ホスフィンジイル)ビス(1H-イミダゾール)を形成する工程；
(c) 1,1’-(((4,4-ジフェニルシクロヘキシル)オキシ)ホスフィンジイル)ビス(1H-イミダゾール)を式(1)：

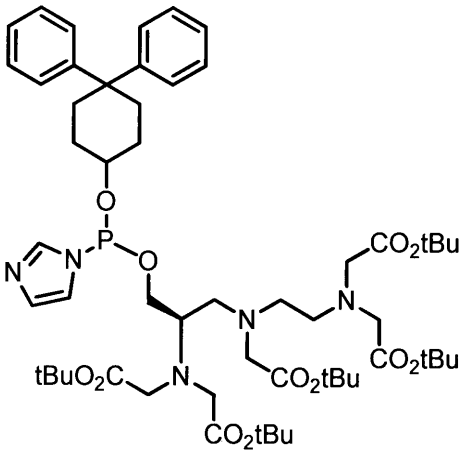
【化１】



(1)

の化合物と反応させて、式(2)：

【化２】

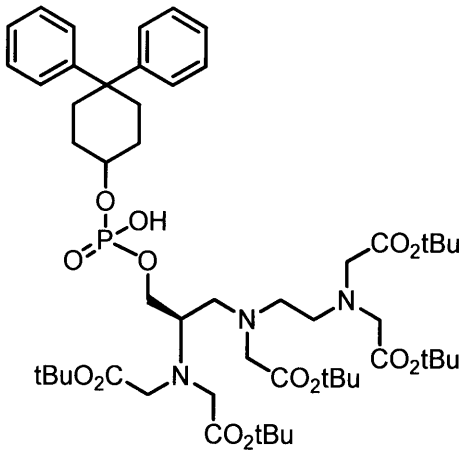


(2)

の化合物を形成する工程；

(d) 式(2)の化合物を塩酸および過酸化水素の存在下で加水分解および酸化し、式(3)：

【化３】



(3)

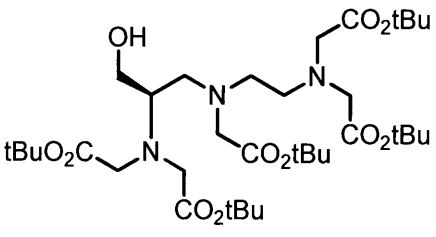
の化合物を形成し、その後更に塩酸の存在下で加水分解し、フォスベセットを形成する工程；並びに、

(e) 前記フォスベセットの水溶液を酸化ガドリニウムと反応させて、その後水酸化ナトリウムと反応させて、ガドフォスベセット三ナトリウム一水和物を形成する工程；

そして場合により、(f)ガドフォスベセット三ナトリウム一水和物の水溶液を7.5より高い

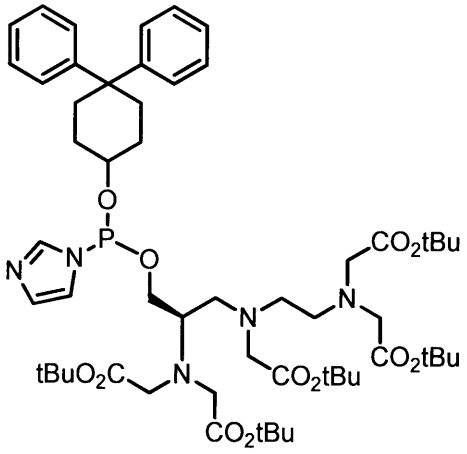
pHでろ過する工程；
ここで、前記方法は、不純物を除去するためのクロマトグラフィー精製を１回のみ含む。
【請求項４】
前記溶液を約9～約12のpHでろ過する、請求項３に記載の方法。
【請求項５】
ガドフォスベセット三ナトリウム一水和物の水溶液を強酸性陽イオン交換樹脂で処理することを更に含む、請求項３に記載の方法。
【請求項６】
前記処理後のガドフォスベセット三ナトリウム一水和物の溶液のpHを約6～約7に調整する、請求項５に記載の方法。
【請求項７】
前記工程(c)の前に、以下の工程を更に含む、請求項３～６のいずれか１項に記載の方法：
(i) ジメチルホルムアミドを含む溶媒内で、ジイソプロピルエチルアミンおよびヨウ化カリウムの存在下で、(R)-2-アミノ-3-((2-アミノエチル)アミノ)プロパン-1-オール三塩酸塩をtert-ブチル2-ブロモアセテートと反応させて、式(1)の化合物を含む溶液を形成する工程；
(ii) 工程(i)の後、前記溶液を約40℃～約60℃でジエタノールアミンで処理する工程；
(iii) 工程(ii)の後、前記溶液を、水およびヘプタンの混合物に添加し、有機相を分離し、前記有機相を水で抽出し、式(1)の化合物の有機溶液を形成する工程；並びに、
(iv)工程(iii)の後、シリカゲルカラムを用いて前記有機溶液をろ過する工程。
【請求項８】
前記工程(i)の前に、以下の工程を更に含む、請求項７に記載の方法：
(i-a) トルエンを含む溶媒内で、トリエチルアミンの存在下で、L-セリンメチルエステル塩酸塩をジ-tert-ブチルジカーボネートと反応させて、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-セリンメチルエステルを形成する工程；
(i-b) 工程 (i-a)の後、前記溶液を水性ブライン溶液で洗浄する工程；
(i-c) 工程(i-b)の後、トルエン内の前記 N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-セリンメチルエステルを1,2-エチレンジアミンと反応させて、トルエンを含む溶媒中に(S)-tert-ブチル(1-((2-アミノエチル)アミノ)-3-ヒドロキシ-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメートを含む溶液を形成する工程；
(i-d) 工程(i-c)の後、前記溶液を濃縮して固体を形成し、当該固体をスラリー化し、当該スラリーを濃縮して固体を形成し、テトラヒドロフランを含む溶媒から当該固体を結晶化する工程；
(i-e) 工程(i-d)の後、(S)-tert-ブチル(1-((2-アミノエチル)アミノ)-3-ヒドロキシ-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメートをin situで生成したジボランと反応させて、(R)-tert-ブチル(1-((2-アミノエチル)アミノ)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバメートを形成する工程；並びに、
(i-f) 工程(i-e)の後、(R)-tert-ブチル(1-((2-アミノエチル)アミノ)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバメートを塩酸と水中で反応させて、(R)-2-アミノ-3-((2-アミノエチル)アミノ)プロパン-1-オール三塩酸塩を形成する工程。
【請求項９】
前記工程(a)の前に、テトラヒドロフラン内で、ラネーニッケルおよび水素の存在下で、4,4-ジフェニルシクロヘキサ-2-エノンを水素化する工程を含む、請求項３～８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０】
ガドフォスベセット三ナトリウム一水和物の医薬的に許容される製剤を調製する方法であって、以下の工程を含む方法：
(a) 4,4-ジフェニルシクロヘキサノールを三塩化リンと反応させて、ジクロロ((4,4-ジフ

ェニルシクロヘキシル)オキシ)ホスフィンを形成する工程；
(b) ジクロロ((4,4-ジフェニルシクロヘキシル)オキシ)ホスフィンを1H-イミダゾールと反応させて、1,1’-(((4,4-ジフェニルシクロヘキシル)オキシ)ホスフィンジイル)ビス(1H-イミダゾール)を形成する工程；
(c) 1,1’-(((4,4-ジフェニルシクロヘキシル)オキシ)ホスフィンジイル)ビス(1H-イミダゾール)を式(1)：
【化４】



(1)

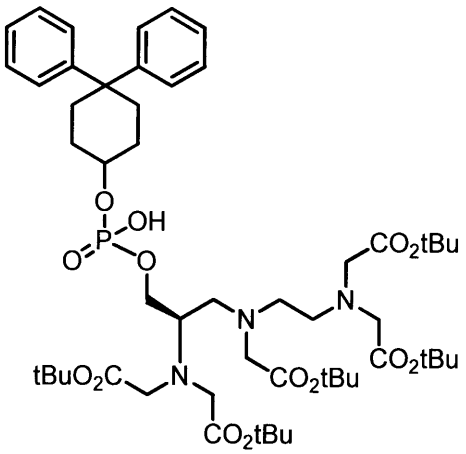
の化合物と反応させて、式(2)：
【化５】



(2)

の化合物を形成する工程；
(d)式(2)の化合物を塩酸および過酸化水素の存在下で加水分解および酸化し、式(3):

【化６】



(3)

の化合物を形成し、その後更に塩酸の存在下で加水分解し、フォスベセットを形成する工程；並びに、
(e) フォスベセットの水溶液を酸化ガドリニウムと反応させて、その後水酸化ナトリウムと反応させて、ガドフォスベセット三ナトリウム一水和物を形成する工程；
そして場合により、(f)ガドフォスベセット三ナトリウム一水和物の水溶液を7.5より高いpHでろ過する工程。
【請求項１１】
前記工程(c)の前に、以下の工程を更に含む、請求項１０に記載の方法：
(i) ジメチルホルムアミドを含む溶媒内で、ジイソプロピルエチルアミンおよびヨウ化カリウムの存在下で、(R)-2-アミノ-3-((2-アミノエチル)アミノ)プロパン-1-オール三塩酸塩をtert-ブチル2-ブロモアセテートと反応させて、式(1)の化合物を含む溶液を形成する工程；
(ii) 工程(i)の後、前記溶液を約40℃～約60℃でジエタノールアミンで処理する工程；
(iii) 工程(ii)の後、前記溶液を、水およびヘプタンの混合物に添加し、有機相を分離し、前記有機相を水で抽出し、式(1)の化合物の有機溶液を形成する工程；並びに、
(iv) 工程(iii)の後、シリカゲルカラムを用いて前記有機溶液をろ過する工程。
【請求項１２】
前記工程(i)の前に、以下の工程を更に含む、請求項１１に記載の方法：
(i-a) トルエンを含む溶媒内で、トリエチルアミンの存在下で、L-セリンメチルエステル塩酸塩をジ-tert-ブチルジカーボネートと反応させて、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-セリンメチルエステルを形成する工程；
(i-b) 工程(i-a)の後、前記溶液を水性ブライン溶液で洗浄する工程；
(i-c) 工程(i-b)の後、トルエン内のN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-セリンメチルエステルを1,2-エチレンジアミンと反応させて、トルエンを含む溶媒中に(S)-tert-ブチル(1-((2-アミノエチル)アミノ)-3-ヒドロキシ-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメートを含む溶液を形成する；
(i-d) 工程(i-c)の後、前記溶液を濃縮して固体を形成し、当該固体をスラリー化し、当該スラリーを濃縮して固体を形成し、テトラヒドロフランを含む溶媒から当該固体を結晶化する工程；
(i-e) 工程(i-d)の後、(S)-tert-ブチル(1-((2-アミノエチル)アミノ)-3-ヒドロキシ-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメートをin situで生成したジボランと反応させて、(R)-tert-ブチル(1-((2-アミノエチル)アミノ)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバメートを形成する工程；
(i-f) 工程(i-e)の後、(R)-tert-ブチル(1-((2-アミノエチル)アミノ)-3-ヒドロキシプロ

パン-2-イル)カルバメートを塩酸と水中で反応させて、(R)-2-アミノ-3-((2-アミノエチル)アミノ)プロパン-1-オール三塩酸塩を形成する工程。

【請求項１３】

前記工程(a)の前に、テトラヒドロフラン内で、ラネーニッケルおよび水素の存在下で、4,4-ジフェニルシクロヘキサ-2-エノンを水素化する工程を含む、請求項１０～１２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１４】

前記溶液を、約9～約12のpHでろ過する、請求項１３に記載の方法。

【請求項１５】

前記方法は、ガドフォスベセット三ナトリウム一水和物の水溶液を強酸性陽イオン交換樹脂で処理することを更に含み、

前記処理後のガドフォスベセット三ナトリウム一水和物の溶液のpHを約6～約7に調整する、請求項１０～１３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１６】

生体成分の磁気共鳴画像化に使用するため、請求項１～１５のいずれか１項に記載の方法に従って調製したガドフォスベセット三ナトリウム一水和物。