

(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2012-508219

(P2012-508219A)

(43) 公表日 平成24年4月5日(2012. 4. 5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 0	4 C O 5 0
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	4 C O 8 6
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	

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2011-535159 (P2011-535159) (86) (22) 出願日 平成21年11月6日 (2009. 11. 6) (85) 翻訳文提出日 平成23年7月1日 (2011. 7. 1) (86) 国際出願番号 PCT/GB2009/002628 (87) 国際公開番号 W02010/052475 (87) 国際公開日 平成22年5月14日 (2010. 5. 14) (31) 優先権主張番号 2369/MUM/2008 (32) 優先日 平成20年11月7日 (2008. 11. 7) (33) 優先権主張国 インド (IN)	(71) 出願人 511109180 シブラ・リミテッド インド国 ムンバイ 4 0 0 0 0 8 ム ンバイ セントラル (74) 代理人 100097456 弁理士 石川 徹 (72) 発明者 ドハルマラジェ ラマチャンドラ ラオ インド国 マハラシュトラ トハネ (ウエ スト) ムンバイ 4 0 0 6 0 1 ポク フラン ロード 2 ガルデン エンクラ ベ 4 / 4 0 3 (72) 発明者 ラジェンドラ ナラヤンラオ カンカン インド国 マハラシュトラ ムンバイ 4 0 0 0 7 6 ポワイ ヒラナンダニ ガ ルデンス ヘリタゲ 1 2 0 4 最終頁に続く
--	--

(54) 【発明の名称】 ゾピクロンを分割するための方法

(57) 【要約】

本発明は、ゾピクロンの右旋性異性体(エスゾピクロン)の調製のための方法を提供する。本発明はまた、エスゾピクロンを調製するための方法において中間体として有用である、ジ-p-アニソリル-L-酒石酸エスゾピクロン及びジアセチル-L-酒石酸エスゾピクロンを提供する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

エスゾピクロンのジ-p-アニソリルL-酒石酸塩又はジアセチルL-酒石酸塩を調製するための方法であって、ラセミ体ゾピクロンを、ジ-p-アニソリルL-酒石酸又はジアセチルL-酒石酸それぞれと反応させることを含む前記方法。

【請求項 2】

溶媒混合物の存在下で実施される、請求項1記載の方法。

【請求項 3】

前記溶媒混合物が、水と非プロトン性極性溶媒との混合物である、請求項2記載の方法

。

10

【請求項 4】

前記非プロトン性極性溶媒が、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルアセトアミド、スルホラン、及びN-メチルピロリドンからなる群から選択される、請求項3記載の方法。

【請求項 5】

前記溶媒混合物が、水とN-メチルピロリドンとの混合物である、請求項2、3、又は4記載の方法。

【請求項 6】

前記エスゾピクロンの塩が、95%以上のキラル純度を有する、請求項1～5のいずれか一項記載の方法。

20

【請求項 7】

エスゾピクロンを調製するための方法であって、請求項1～6のいずれか一項記載のエスゾピクロンの塩を調製することと、該エスゾピクロンの塩を塩基と反応させることを含む前記方法。

【請求項 8】

前記塩基が、ピリジン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、及び炭酸水素カリウムからなる群から選択される、請求項7記載の方法。

【請求項 9】

前記エスゾピクロンが、エタノール、メタノール、アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、又はプロパノールから選択される溶媒を使用して再結晶される、請求項7又は8記載の方法。

30

【請求項 10】

前記溶媒が酢酸エチルである、請求項9記載の方法。

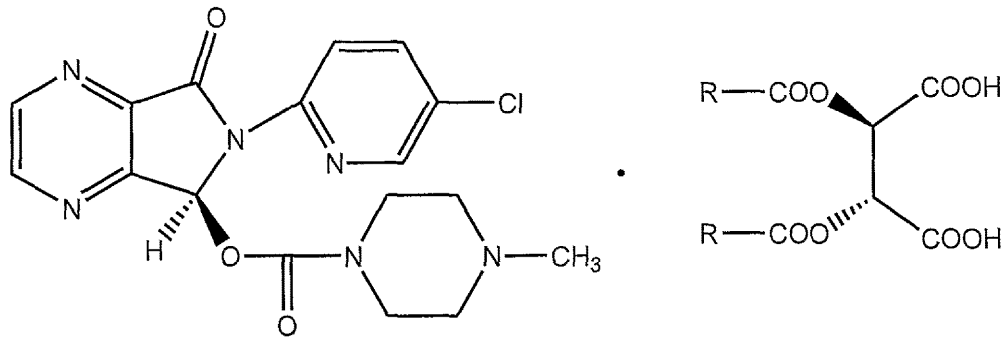
【請求項 11】

前記エスゾピクロンが99%以上のキラル純度を有する、請求項9又は10記載の方法。

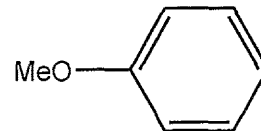
【請求項 12】

式IVの化合物

【化 1】

式中 R = CH₃

又は



式 IV

10

。

【請求項 13】

ジ-p-アニソリル-L-酒石酸エスゾピクロンである、請求項12記載の化合物。

20

【請求項 14】

ジアセチル-L-酒石酸エスゾピクロンである、請求項12記載の化合物。

【請求項 15】

(a) 請求項1から6のいずれか一項に従ってゾピクロンの塩を調製することと; (b) (R)-ゾピクロンが富化された母液を得ることと; (c) ステップ(b)から得られる(R)-ゾピクロンをラセミ体ゾピクロンに変換することと; (d) ステップ(c)から得られるラセミ体ゾピクロンを、請求項1から6のいずれか一項に記載の方法において使用することを含む方法。

【請求項 16】

実施例に依拠して実質的に本明細書に記述する通りのジ-p-アニソリル-L-酒石酸エスゾピクロンを調製するための方法。

30

【請求項 17】

実施例に依拠して実質的に本明細書に記述する通りのジアセチル-L-酒石酸エスゾピクロンを調製するための方法。

【請求項 18】

実施例に依拠して実質的に本明細書に記述する通りのエスゾピクロンを調製するための方法。

【請求項 19】

実施例に依拠して実質的に本明細書に記述する通りのジ-p-アニソリル-L-酒石酸エスゾピクロン。

【請求項 20】

実施例に依拠して実質的に本明細書に記述する通りのジアセチル-L-酒石酸エスゾピクロン。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ゾピクロンの右旋性異性体(エスゾピクロン)の調製のための方法と、該方法に使用するための中間体を記述する。

【背景技術】

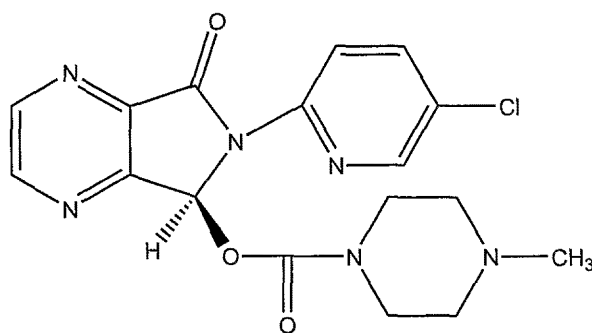
【0002】

(背景及び先行技術)

50

US 6,444,673に最初に開示されたエスゾピクロンは、不眠症の治療に使用される短時間作用性の非ベンゾジアゼピン系催眠剤であり、これは、ラセミ生成物ゾピクロンのS-異性体である。S-鏡像異性体は、R-鏡像異性体と比較すると、低毒性であり、GABA受容体により特異的に結合し、より高い活性を示すことが判明している。この薬物は、アメリカ合衆国では、Lunestaという名称でSepracor社によって販売されてきた。エスゾピクロンは、化学的には、(S)-(+)-6-(5-クロロ-2-ピリジニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ-[3,4b]-ピラジン-5-イル-4-メチル-ピペラジン-1-カルボキシレート(式I)であり、以下の構造によって表される。

【化1】



式 I

【0003】

US6444673は、ラセミ体ゾピクロンを0,0'-ジベンゾイル酒石酸一水和物を用いて分割して対応する粗製塩を得、この粗製塩をアセトニトリルを用いて2回再結晶させて純粋な塩を得る(収率36mol.%)ことを含む、エスゾピクロンの調製を開示している。この塩はさらにアルカリ化されて、アセトニトリル溶媒で再び再結晶され、収率23mol.%のエスゾピクロンが得られる。

【0004】

上で開示した方法は、純粋なエスゾピクロンを得るために、過剰量の溶媒を必要とする。また、この方法によって得られる最終生成物の収率は低い。

【0005】

US6339086は、分割剤としてのD-リンゴ酸と、溶媒としてのメタノールとアセトンの混合物とを使用するエスゾピクロンの調製を開示している。エスゾピクロンのD-リンゴ酸塩の沈殿が目的で、該方法では、反応混合物が油浴中で加熱されること、また、対応する塩を種結晶とすることが必要とされる。

【0006】

US20070054914は、有機溶媒の存在下でジ-p-トルオイル-酒石酸を用いてゾピクロンを分割することを含む、エスゾピクロンの調製を開示している。US20070054914では、この分割ステップは、室温で実施される。この方法に伴う問題は、所望の鏡像異性体塩の選択的結晶化が、記載の条件下では効率的には起こらないので、キラル純度が高いエスゾピクロンを反応混合物から単離するのが困難であることである。生成物は、所望のキラル及びHPLC純度を得るために、様々な段階でさらに精製する必要がある。

【0007】

US20080287447、US20080146800、W02007083188、W02008126105、及びW02009063486は、様々な酒石酸誘導体を使用する、ラセミ体ゾピクロンからのエスゾピクロンの分割を開示している。

【0008】

先行技術の方法に記載されているエスゾピクロンの調製では、鏡像異性的過剰のエスゾピクロンを得るために、複数回の再結晶が必要となる。さらなる繰り返し精製は、生成物の収率を低下させる。また、複数回の再結晶は、使用される溶媒の量が増大するので、該方法は、環境に優しくなく非経済的である。

【0009】

したがって、キラル純度の程度が高いエスゾピクロンの合成のための、改良された又は代替の方法の必要性が存在する。本発明は、エスゾピクロンの調製のための、簡単で経済的な、環境に優しく工業的に適した高収率な方法を提供する試みである。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

(発明の目的)

本発明の目的は、エスゾピクロンを分割するための改良された方法を提供することである。

10

【0011】

本発明の別の目的は、高収率かつ高鏡像異性体純度でエスゾピクロンを生成する方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0012】

(発明の概要)

本発明の第一の態様によれば、エスゾピクロンのジ-p-アニソリルL-酒石酸塩又はジアセチルL-酒石酸塩を調製するための方法であって、ラセミ体ゾピクロンを、ジ-p-アニソリルL-酒石酸又はジアセチルL-酒石酸とそれぞれ反応させることを含む前記方法が提供される。

20

【0013】

一実施態様では、この方法は、溶媒混合物の存在下で実施される。好ましくは、該溶媒混合物は、水と非プロトン性極性溶媒との混合物である。適切には、非プロトン性極性溶媒は、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルアセトアミド、スルホラン、及びN-メチルピロリドンからなる群から選択される。最も好ましくは、該溶媒混合物は、水とN-メチルピロリドンとの混合物である。

【0014】

好都合なことに、エスゾピクロンの塩は、95%以上のキラル純度を有する。本明細書全体を通して、用語「キラル純度」は、キラルHPLCによって決定される純度を意味し、これは、次式を使用して計算される：

30

キラル純度=100×[(R-異性体)/(R-異性体+S-異性体)]

ここでは、上式における「R-異性体」とは、R-異性体のモル量をいい、上式における「S-異性体」とは、S-異性体のモル量をいう。

【0015】

本発明の別の態様によれば、エスゾピクロンの塩を調製するための方法であって、水とN-メチルピロリドンの存在下で、ラセミ体ゾピクロンを分割剤と反応させることを含む前記方法が提供される。適切には、該分割剤は、ジアセチル-L-酒石酸、ジ-p-アニソリルL-酒石酸、ジ-p-トルオイル-L-酒石酸、0,0'-ジベンゾイル酒石酸、及び酒石酸からなる群から選択される。好ましくは、該分割剤は、ジアセチル-L-酒石酸及びジ-p-アニソリルL-酒石酸からなる群から選択される。

40

【0016】

本発明の別の態様によれば、エスゾピクロンを調製するための方法であって、前記請求項のいずれかに記載のエスゾピクロンの塩を調製することと、エスゾピクロンの該塩を塩基と反応させることを含む前記方法が提供される。適切には、該塩基は、ピリジン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、及び炭酸水素カリウムからなる群から選択される。

【0017】

一実施態様では、該エスゾピクロンは、エタノール、メタノール、アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、又はプロパノールから選択される溶媒を使用して再結晶される。好

50

ましくは、該溶媒は、酢酸エチルである。好都合なことに、該エスゾピクロンは、99%以上のキラル純度を有する。

【0018】

本発明の別の態様によれば、ジ-p-アニソリル-L-酒石酸エスゾピクロンが提供される。

【0019】

本発明の別の態様によれば、ジアセチル-L-酒石酸エスゾピクロンが提供される。

【0020】

本発明の別の態様によれば、(a)上述の方法のいずれか一つに従ってゾピクロンの塩を調製することと；(b)(R)-ゾピクロンが富化された母液を得ることと；(c)ステップ(b)から得られる(R)-ゾピクロンをラセミ体ゾピクロンに変換することと；d)ステップ(c)から得られるラセミ体ゾピクロンを、上述の方法のいずれか一つに記載の方法において使用することを含む前記方法が提供される。

10

【0021】

本発明の別の態様によれば、上述の方法のいずれか一つに従って調製されるエスゾピクロンが提供される。

【0022】

本発明の別の態様によれば、上述の方法のいずれか一つに従って調製されるエスゾピクロンを、1種以上の医薬として許容し得る賦形剤と共に含む医薬組成物が提供される。

【0023】

本発明の別の態様によれば、薬剤に使用するための、特に不眠症の治療に使用するための、上述の方法のいずれか一つに従って調製されるエスゾピクロンが提供される。

20

【0024】

本発明の別の態様によれば、不眠症を治療する方法であって、上述の方法のいずれか一つに従って調製される治療有効量のエスゾピクロンを、投与を必要とする患者に投与することを含む前記方法が提供される。

【発明を実施するための形態】

【0025】

(発明の詳細な説明)

本発明の様々な態様をより十分に理解及び認識できるように、ある種の好ましいかつ任意の実施態様に関して、本発明をここに詳細に記述する。

30

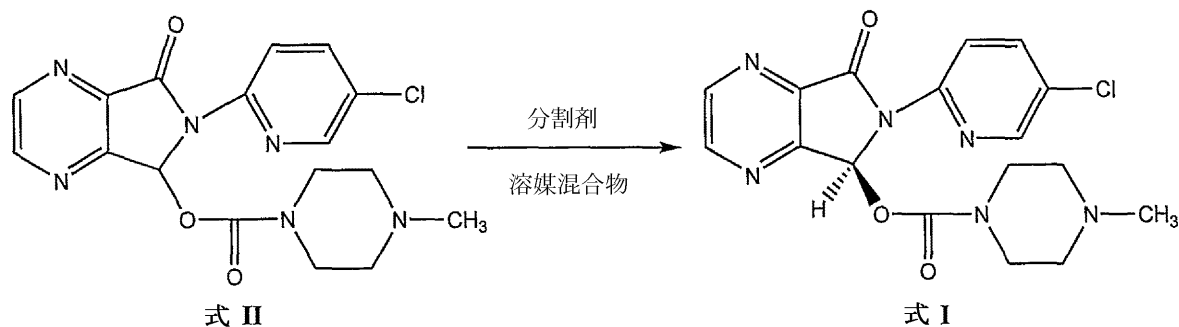
【0026】

本発明の方法は、光学純度が高いゾピクロンのS-鏡像異性体(「エスゾピクロン」とも呼ばれる)を提供するための、ゾピクロンの分割に関する。

【0027】

一実施態様では、本発明は、スキーム1に示す通りの、式Iのエスゾピクロンの調製のための方法を提供する。

【化2】



40

スキーム 1

【0028】

したがって、本発明は、エスゾピクロンを調製するための方法であって、

50

- a) 溶媒混合物の存在下で分割剤を用いて式IIのラセミ体ゾピクロンを分割し、分割剤とエスゾピクロンとの対応する塩を得ることと、
 b) ステップa)で調製された塩をエスゾピクロンに変換することと
 を含む前記方法に関する。

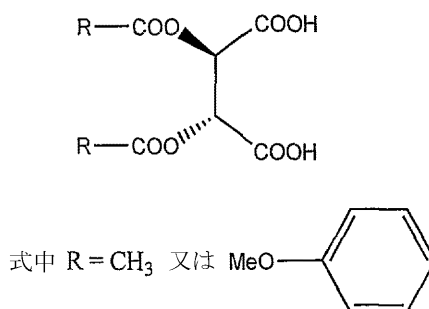
【0029】

好都合なことに、本発明の方法に従って調製されるエスゾピクロンは、R-ゾピクロンを実質的に含まない。

【0030】

一実施態様では、分割剤は、ジ-p-アニソリル酒石酸及びジアセチル酒石酸のD-及びL-異性体から選択することができるキラル酒石酸誘導体である。したがって、キラル酒石酸は、ジ-p-アニソリルD-酒石酸、ジ-p-アニソリルL-酒石酸、D-ジアセチル酒石酸、又はL-ジアセチル酒石酸であり得る。好ましくは、ジ-p-アニソリル酒石酸又はジアセチル酒石酸のL-異性体が使用される。これらの分割剤は、以下の構造を有する(RがCH₃である場合には、分割剤はジアセチルL-酒石酸であり、RがMeO-Phである場合には、分割剤はジ-P-アニソリル酒石酸である)。

【化3】



式 III

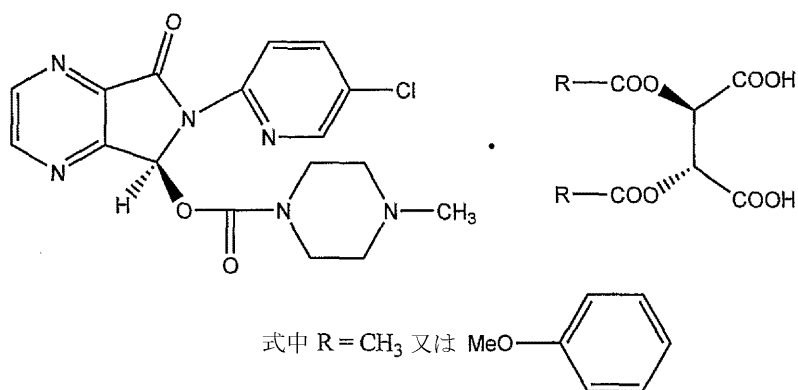
【0031】

別の実施態様では、本発明の方法に使用される溶媒混合物は、水と、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルアセトアミド、スルホラン又はN-メチルピロリドンなどの非プロトン性極性溶媒との混合物である。好ましくは、該溶媒は、水とN-メチルピロリドンとの混合物である。

【0032】

一実施態様では、キラル酸と、本発明の方法で得られるエスゾピクロンとの、式IVによって表される塩が提供される。

【化4】



式 IV

【0033】

式IIのラセミ体ゾピクロンは、任意の公知の方法によって調製することができる。

【0034】

本発明の方法のステップa)は、約50℃から約70℃の範囲の温度で実施することができる。

【0035】

本明細書全体を通して使用される用語「R-ゾピクロンを実質的に含まないエスゾピクロン」とは、鏡像異性的に純粋な形のエスゾピクロンをいう。一実施態様では、「R-ゾピクロンを実質的に含まないエスゾピクロン」とは、95%以上、好ましくは97%超、より好ましくは99%超のキラル純度を有するエスゾピクロンをいう。

【0036】

本発明のさらなる態様では、ステップa)で得られるエスゾピクロンと分割剤との塩は、式Iのエスゾピクロンの調製における中間体として有用である。

【0037】

ジ-p-アニソリル-L-酒石酸エスゾピクロン又はジアセチル-L-酒石酸エスゾピクロンなどの本発明によって提供される塩は、ステップb)におけるエスゾピクロンの調製のための中間体として働く。

【0038】

ステップa)の塩を、例えば有機塩基又は無機塩基であり得る塩基で処理して、エスゾピクロンを得ることができる。該有機塩基は、ピリジン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、及びナトリウムエキシドから選択することができる。該無機塩基は、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、及び炭酸水素カリウムから選択することができる。

【0039】

一実施態様では、本発明に従ってエスゾピクロンを調製する方法は、(a)水とN-メチルピロリドンとの混合物の存在下で分割剤を用いてラセミ体ゾピクロンを分割して、エスゾピクロンと分割剤との対応する塩を得ることと;(b)ステップ(a)で調製された塩を、塩基で処理することによってエスゾピクロンに変換させることを含む。好都合なことに、該エスゾピクロンは、R-ゾピクロンを実質的に含まない。

【0040】

分割ステップ(a)は、水とN-メチルピロリドンとの溶媒混合物と、ジ-p-アニソリル-L-酒石酸、ジアセチル-L-酒石酸、0,0'-ジベンゾイル酒石酸一水和物、D-リンゴ酸、ジ-p-トルオイル-酒石酸、及び酒石酸からなる群から選択される分割剤とを使用して達成することができる。

【0041】

本発明の方法によって得られるエスゾピクロンは、エタノール、メタノール、アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、又はプロパノール、最も好ましくは酢酸エチル、から選択される溶媒を使用して、任意に再結晶させることができる。

【0042】

一実施態様では、本発明の方法によって得られる分割剤及びエスゾピクロンの塩は、80%以上、好ましくは85%以上、より好ましくは90%以上のキラル純度を有する。

【0043】

好ましい一実施態様では、本発明の方法によって得られる分割剤及びエスゾピクロンの塩は、95%以上のキラル純度を有する。

【0044】

好ましい実施態様では、本発明の方法によって得られるエスゾピクロンは、キラルHPLCによって決定されたとおり、99%以上のキラル純度を有する。

【0045】

さらに別の態様では、R-鏡像異性体が富化された母液は、最初に母液をラセミ化し、続いて本発明の方法を使用して分割することによって再利用される。

【0046】

様々な非プロトン性極性溶媒が、ジ-p-アニソリル-L-酒石酸又はジアセチル-L-酒石酸分割剤と組み合わせて使用される場合、対応するキラル塩の純度及び収率に対して様々な影響を及ぼす。比較結果を下の表に示す。

【表 1】

表

分割剤	溶媒	キラル純度	塩の収率
ジ-p-アニソリル-L-酒石酸	水：NMP ¹	97.70%	95.89%
ジアセチル-L-酒石酸	水：NMP ¹	95.61%	95.14%
O,O'-ジベンゾイル酒石酸	水：NMP ¹	89.20%	86.25%
酒石酸	水：NMP ¹	82.32%	75.00%
ジ-p-アニソリル-L-酒石酸	アセトニトリル	81.39%	63.81%
ジアセチル-L-酒石酸	アセトニトリル	75.35%	55.28%
O,O'-ジベンゾイル酒石酸	アセトニトリル	56.00%	22.17%
酒石酸	アセトニトリル	49.56%	19.78%

¹NMP = N-メチルピロリドン

10

20

30

40

50

【0047】

本発明は、鏡像異性的に純粋なエスゾピクロンを高収率で得るための、ラセミ体ゾピクロンを分割するための改良された方法を提供する。この方法は、純度及び収率が優れているので、公知の方法と比較すると、特に有利である。また、この方法から調製されるエスゾピクロンは、先行技術の方法において見られる通りにはラセミ化しない傾向がある。さらに、使用する溶媒は水との混合物であり、このことによって、該方法は環境に優しいものとなる。本発明の方法の別の利点は、この方法が、簡単で実用的で経済的な、工業規模に拡大可能な技術であるということである。

【0048】

本発明の詳細を、以下に提供される実施例に示すが、これらの実施例は例示目的に過ぎず、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

【実施例】

【0049】

(実施例1)

57gのラセミ体ゾピクロンを、水とN-メチルピロリドンとの混合物に添加した。この反応混合物を60～65℃に加熱し、透明な溶液を得た。この溶液に、63.8gのジ-p-アニソリル-L-酒石酸を添加し、60～65℃で1時間攪拌した。反応完了後、この混合物を20～22℃に冷却した。生じた固体を濾過し、3×250mlの酢酸エチルで洗浄し、真空下で乾燥させて、ジ-p-アニソリル-L-酒石酸エスゾピクロン塩を得た(収率=97.70%、キラル純度=95.89%)。

【0050】

(実施例2)

75gのゾピクロンを、水とN-メチルピロリドンとの混合物に添加した。この反応混合物を60～65℃に加熱すると、透明な溶液が得られた。この溶液に、2.8gのジアセチル-L-酒石酸を添加し、60～65℃で1時間攪拌した。反応完了後、この混合物を20～22℃に冷却した。こうして得られた固体を濾過し、3×350mlの酢酸エチルで洗浄し、真空下で乾燥させて、ジアセチル-L-酒石酸エスゾピクロン塩を得た(収率=95.61%、キラル純度=95.14%)。

【0051】

(実施例3)

2.5gのゾピクロンを、水とN-メチルピロリドンとの混合物に添加した。この反応混合物を60～65℃に加熱して、透明な溶液を得た。この溶液に、2.8gの0,0'-ジベンゾイル酒石酸を添加し、60～65℃で1時間攪拌した。反応完了後、この混合物を20～22℃に冷却した。こうして得られた固体を濾過し、3×15mlの酢酸エチルで洗浄し、真空下で乾燥させて、0,0'-ジベンゾイル酒石酸エスゾピクロンを得た(収率=86.25%、キラル純度=89.20%)。

【0052】

(実施例4)

反応容器中に、水とN,N-ジメチルアセトアミドとの混合物を入れ、この混合物に2.5gのラセミ体ゾピクロンを添加した。この反応混合物を60～65℃に加熱し、透明な溶液を得た。2.8gのジ-p-アニソリルL-酒石酸を、この溶液に添加し、60～65℃で1時間攪拌した。反応完了後、この混合物を20～22℃に冷却した。こうして得られた生じた固体を濾過し、3×15mlの酢酸エチルで洗浄し、真空下で乾燥させて、ジ-p-アニソリルL-酒石酸エスゾピクロン塩を得た(収率=55.41%、キラル純度=90.26%)。

【0053】

(実施例5)

反応容器中に、水とN,N-ジメチルスルホキシドとの混合物を入れ、この混合物に5gのラセミ体ゾピクロンを添加した。この混合物を60～65℃に加熱し、透明な溶液を得た。この溶液に、5.6gのジアセチル-L-酒石酸を添加し、この溶液を60～65℃で1時間攪拌した。反応が完了したら、この混合物を室温まで冷却した。こうして得られた固体生成物を濾過し、3×25mlの酢酸エチルで洗浄し、真空下で乾燥させて、ジアセチル-L-酒石酸エスゾピクロン塩を得た(収率=44.71%、キラル純度=50%)。

【0054】

(実施例6)

水とN-メチルピロリドンとの混合物を、81.6gのラセミ体ゾピクロンに添加した。この反応混合物を60～65℃に加熱して、透明な溶液を得た。この溶液に、92.1gのジ-p-トルオイル-L-酒石酸を添加し、この溶液を60～65℃で1時間攪拌した。反応完了後、この混合物を、20～22℃に冷却した。生じた固体を濾過し、3×300mlの酢酸エチルで洗浄し、真空下で乾燥させて、ジ-p-トルオイル-L-酒石酸エスゾピクロン塩を得た(収率=81.50%、キラル純度=87.30%)。

【0055】

(実施例7)

実施例1から得られた55gのジ-p-アニソリルL-酒石酸エスゾピクロン塩を、600mlジクロロメタンと300mlの水との混合物に添加した。この内容物を10℃に冷却し、10%炭酸ナトリウム溶液を添加することによって、pHを8～9に調節した。250mlジクロロメタンを用いて、有機層を分離し、水性層を抽出した。組み合わせた有機層を、1×500mlの水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で40～45℃で濃縮した。この濃縮された有機層を、4×150mlの酢酸エチルを用いて取り除き、乾燥するまで濃縮して、固体を得た。この固体を、70～77℃の酢酸エチルにさらに溶解し、22～23℃に徐々に冷却した。生じた溶液を2時間攪拌し、濾過し、酢酸エチル(1×350ml)で洗浄した。この固体を、真空下で70～75℃で約20～24時間乾燥させて、17.5gのエスゾピクロンを得た(キラル純度=99.8%)。

【0056】

(実施例8)

実施例2から得られた75gのジアセチル-L-酒石酸エスゾピクロン塩を、700mlジクロロメタンと350mlの水との混合物に添加した。この内容物を10℃に冷却し、10%炭酸ナトリウム溶液を添加することによって、pHを8～9に調節した。400mlジクロロメタンを用いて、有機層を分離し、水性層を抽出した。組み合わせた有機層を、1×750mlの水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で40～45℃で濃縮した。濃縮された有機層を、4×175mlの酢酸エチルを用いて取り除き、乾燥するまで濃縮して、固体を得た。この

固体を、70～77℃の酢酸エチルに溶解し、22～23℃に徐々に冷却した。生じた溶液を2時間攪拌し、濾過し、酢酸エチル(1×500ml)で洗浄した。この固体を、真空下で70～75℃で約20～24時間乾燥させて、21gのエスゾピクロンを得た(キラル純度=99.3%超)。

【0057】

本発明は、添付の特許請求の範囲内で変更可能であることを理解されたい。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2009/002628

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D487/04 A61K31/4985		
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) C07D		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/088073 A1 (SYNTHON BV [NL]; ZHU JIE [NL]) 9 August 2007 (2007-08-09) paragraph [0009] - paragraph [0010] paragraph [0016] - paragraph [0018] claims 19, 20	1-20
A	WO 2007/083188 A2 (GLENMARK PHARMACEUTICALS LTD [IN]; PILLAI BIJU KUMAR GOPINATHEN [IN];) 26 July 2007 (2007-07-26) paragraph [0011] - paragraph [0018] paragraph [0035] examples 1-5 claims 40, 42	1-20
----- -/--		
☒ 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 document 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
22 January 2010		28/01/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Koch, Kristian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2009/002628

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2009/101634 A2 (LUPIN LTD [IN]; THAPER RAJESH KUMAR [IN]; PRABHAVAT MANO J DEVILALJI []) 20 August 2009 (2009-08-20) page 7 - page 8 line 1 - page 10, line 15 page 16 - page 18	1-2,6-7, 9,11-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2009/002628

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007088073	A1	09-08-2007	AR	059296 A1
			EP	1984371 A1
WO 2007083188	A2	26-07-2007	AR	058904 A1
			CA	2637542 A1
			EP	1984368 A2
			US	2009054441 A1
WO 2009101634	A2	20-08-2009	NONE	

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(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, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 マルトイ ガンパトイ グハガレ

インド国 マハラシュトラ ムンバイ 400 607 トハネ(ウエスト) コルシェト ロード
ドホカルイ スフレエ スウアミ クルパ 204/4

(72)発明者 スニルクマル パラスナトフ サロジェ

インド国 マハラシュトラ ムンバイ 400 083 ビクフロロイ(イー) オプブ. エス.
. エス. ブイ. イングリッシュ スクホオル ハリヤルイ ビルルアゲ ペチュバイ チャウル

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB04 CC08 EE03 FF01 GG03 HH04

4C086 AA04 CB05 GA14 MA01 MA04 NA05 NA06 NA20 ZA05