

【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24年1月12日(2012.1.12)

【公開番号】特開2009-149600(P2009-149600A)
 【公開日】平成21年7月9日(2009.7.9)
 【年通号数】公開・登録公報2009-027
 【出願番号】特願2008-224435(P2008-224435)
 【国際特許分類】

C 0 7 C 253/34 (2006.01)
 C 0 7 D 307/87 (2006.01)
 C 0 7 C 255/59 (2006.01)
 A 6 1 K 31/343 (2006.01)
 C 0 7 B 57/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 C 253/34
 C 0 7 D 307/87
 C 0 7 C 255/59
 A 6 1 K 31/343
 C 0 7 B 57/00 3 5 0

【誤訳訂正書】

【提出日】平成23年11月21日(2011.11.21)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

ラセミ混合物または非ラセミエナンチオマー混合物である4-[4-(ジメチルアミノ)-1-(4'-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシブチル]-3-(ヒドロキシメチル)-ベンゾニトリルを、その単離されたエナンチオマーへと分割するための方法であって、4-[4-(ジメチルアミノ)-1-(4'-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシブチル]-3-(ヒドロキシメチル)-ベンゾニトリルを、0,0'-ジ-p-トルオイル-酒石酸の(+)-(S,S)または(-)-(R,R)-エナンチオマーとの塩として、1-プロパノールが主要構成成分である溶剤系において分別結晶するステップを含む方法。

【請求項2】

1モルの4-[4-(ジメチルアミノ)-1-(4'-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシブチル]-3-(ヒドロキシメチル)-ベンゾニトリルにつき、1モルを超えない、0,0'-ジ-p-トルオイル-酒石酸の(+)-(S,S)または(-)-(R,R)-エナンチオマーが使用されることを特徴とする、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

1モルの4-[4-(ジメチルアミノ)-1-(4'-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシブチル]-3-(ヒドロキシメチル)-ベンゾニトリルにつき、0.5モルを超えない、0,0'-ジ-p-トルオイル-酒石酸の(+)-(S,S)または(-)-(R,R)-エナンチオマーが使用されることを特徴とする、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

(+)-0,0'-ジ-p-トルオイル-(S,S)-酒石酸が使用されることを特徴とする、請求項1または2に記載の方法。

【請求項5】

(-)-0,0'-ジ-p-トルオイル-(R,R)-酒石酸が使用されることを特徴とする、請求項1または2に記載の方法。

【請求項6】

1-プロパノールが溶剤系の少なくとも50%を構成することを特徴とする、請求項1~5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項7】

溶剤系が、トルエン、ジエチルエーテル、酢酸エチルおよびジクロロメタンからなる群より選択される一つまたはそれ以上の有機共溶剤を含むことを特徴とする、請求項1~6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項8】

溶剤系がトルエンを含むことを特徴とする、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

溶剤系が水を含むことを特徴とする、請求項1~8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項10】

4-[4-(ジメチルアミノ)-1-(4'-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシブチル]-3-(ヒドロキシメチル)-ベンゾニトリルをプロトン化する能力を持つが、4-[4-(ジメチルアミノ)-1-(4'-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシブチル]-3-(ヒドロキシメチル)-ベンゾニトリルをプロトン化する条件下では4-[4-(ジメチルアミノ)-1-(4'-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシブチル]-3-(ヒドロキシメチル)-ベンゾニトリルを塩として沈殿させないアキラルな酸を、溶剤系が含むことを特徴とする、請求項1~9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項11】

アキラルな酸が有機酸からなる群より選択されることを特徴とする、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

アキラルな酸が、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸およびメタンスルホン酸からなる群より選択されることを特徴とする、請求項11に記載の方法。

【請求項13】

アキラルな酸が酢酸であることを特徴とする、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

溶剤系が、溶解された4-[4-(ジメチルアミノ)-1-(4'-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシブチル]-3-(ヒドロキシメチル)-ベンゾニトリルおよび(+)-(S,S)-または(-)-(R,R)-0,0'-ジ-p-トルオイル-酒石酸と共に、20 から溶剤系の還流温度までの範囲にある第1温度から、0 ~40 の範囲にある第2温度まで冷却されることを特徴とする、請求項1~13のいずれか一項に記載の方法。

【請求項15】

4-[4-(ジメチルアミノ)-1-(4'-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシブチル]-3-(ヒドロキシメチル)-ベンゾニトリル、(+)-(S,S)-または(-)-(R,R)-0,0'-ジ-p-トルオイル-酒石酸、および溶剤系の混合物が、冷却前に、0~4時間の範囲にある期間にわたって第1温度に保たれることを特徴とする、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

4-[4-(ジメチルアミノ)-1-(4'-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシブチル]-3-(ヒドロキシメチル)-ベンゾニトリル、(+)-(S,S)-または(-)-(R,R)-0,0'-ジ-p-トルオイル-酒石酸、および溶剤系の混合物に、第1温度で、または冷却中に、所望する塩の結晶が種付けされることを特徴とする、請求項14または15に記載の方法。

【請求項17】

冷却時間が8時間以内であることを特徴とする、請求項14~16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

沈殿した塩が沈殿の開始後8時間以内に母液から分離されることを特徴とする、請求項1

~17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項19】

分離された塩が4時間以内に洗浄されることを特徴とする、請求項1~18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項20】

分離された塩が、1-プロパノールまたはエタノールを含む溶剤系において、30 から溶剤の還流温度までの範囲に加熱された後、0 ~40 の範囲にある温度まで冷却されることによって、1回またはそれ以上、再スラリー化または再結晶されることを特徴とする、請求項1~19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項21】

分離された塩が、40 ~60 の範囲にある温度まで加熱されることを特徴とする、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

請求項1~21のいずれか一項の方法を含むエスタロプラムの製造方法。

【請求項23】

4-[4-(ジメチルアミノ)-1-(4'-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシブチル]-3-(ヒドロキシメチル)-ベンゾニトリルの単離されたエナンチオマーの一方をエスタロプラムへと立体選択的に変換することをさらに含む、請求項22に記載の方法。

【請求項24】

S-4-[4-(ジメチルアミノ)-1-(4'-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシブチル]-3-(ヒドロキシメチル)-ベンゾニトリルがエスタロプラムに立体選択的に変換される、請求項23に記載の方法。

【請求項25】

S-4-[4-(ジメチルアミノ)-1-(4'-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシブチル]-3-(ヒドロキシメチル)-ベンゾニトリルと反応性酸誘導体とを、塩基の存在下で反応させる、請求項24に記載の方法。

【請求項26】

反応性酸誘導体が、酸塩化物または酸無水物である、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

反応性酸誘導体が、メチルスルホニルクロリドまたはp-トルエンスルホニルクロリドである、請求項26に記載の方法。

【請求項28】

塩基が、トリエチルアミンまたはピリジンである、請求項25に記載の方法。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0020

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0020】

別の特別な実施形態では、4-[4-(ジメチルアミノ)-1-(4'-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシブチル]-3-(ヒドロキシメチル)-ベンゾニトリル、(+)-(S,S)-または(-)-(R,R)-O,O'-ジ-p-トルオイル-酒石酸および溶剤系の混合物に、第1温度で、または冷却中に、所望する塩の結晶が種付けされる。種晶の量は、典型的には、0.4~0.8g 種晶/kg 4-[4-(ジメチルアミノ)-1-(4'-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシブチル]-3-(ヒドロキシメチル)-ベンゾニトリルの範囲、より典型的には0.45~0.7g/kgの範囲、最も典型的には0.5~0.6g/kgの範囲にある。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0043

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0043】

<実験例1>

(+)-0,0'-ジ-p-トルオイル-(S,S)-酒石酸(0.39eq)を1-プロパノール(3.44V)に溶解した。その混合物を約40℃まで加熱し、酢酸(0.2eq)を加えた。この溶液を、1時間以内に、0.1Vのトルエンを含有する4-[4-(ジメチルアミノ)-1-(4'-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシブチル]-3-(ヒドロキシメチル)-ベンゾニトリル遊離塩基の1-プロパノール(0.95V)溶液に移した。この時点で合計4.4Vの1-プロパノールを含有する分割混合物に、S-4-[4-(ジメチルアミノ)-1-(4'-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシブチル]-3-(ヒドロキシメチル)-ベンゾニトリルおよび(+)-0,0'-ジ-p-トルオイル-(S,S)-酒石酸を含む種結晶を種付けし、次に40℃で2時間攪拌した。その混合物を2時間以内に20~25℃まで冷却した。生成物を濾過し、1-プロパノールで2回洗浄した。エナンチオマー純度は典型的には約91%~約98%Sの範囲にあった。生成物を約50%の1-プロパノール(2.5V)で2時間、再スラリー化した。その混合物を20~25℃に冷却した。生成物を濾過し、1-プロパノールで洗浄した。エナンチオマー純度は典型的には約99.3%Sだった。モル収率は典型的には34~36%だった。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0044

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0044】

<実験例2>

(+)-0,0'-ジ-p-トルオイル-(S,S)-酒石酸(0.4eq)を1-プロパノール(3.5V)に溶解した。その混合物を約40℃まで加熱し、酢酸(0.2eq)を加えた後、その溶液を、0.1Vのトルエンを含有する4-[4-(ジメチルアミノ)-1-(4'-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシブチル]-3-(ヒドロキシメチル)-ベンゾニトリル遊離塩基の1-プロパノール溶液に移す。この時点で合計4.5Vの1-プロパノールを含有する分割混合物に、S-4-[4-(ジメチルアミノ)-1-(4'-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシブチル]-3-(ヒドロキシメチル)-ベンゾニトリルおよび(+)-0,0'-ジ-p-トルオイル-(S,S)-酒石酸を含む種結晶を種付けし、次に40℃で2時間攪拌した。その混合物を2時間で20~25℃まで冷却した。生成物を濾過(濾過反応器)し、1-プロパノールで洗浄した。エナンチオマー純度は典型的には約97%S以上だった。代表的なバッチはモル収率:33.8%、エナンチオマー純度:99.0%Sを与えた。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0052

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0052】

<実験例10>

100g(0.292モル)の4-(4-ジメチルアミノ)-1-(4'-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシブチル]-3-(ヒドロキシメチル)-ベンゾニトリルを150mlの純エタノールに40℃で溶解した。温度を40℃前後に維持しながら、57.5g(0.148モル)の(+)-0,0'-ジ-p-トルオイル-(S,S)-酒石酸および350mlの純エタノールから構成される溶液を1時間で加えた。その混合物に種付けし、室温まで一晩冷却した。その懸濁液を0℃に冷却してから、濾過した。モル収率29.5%、エナンチオマー純度98.2%S。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0053

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0053】

<実験例11>

(+)-0,0'-ジ-p-トルオイル-(S,S)-酒石酸(0.25eq)を1-プロパノール(200ml)に溶解した。その混合物を約40℃まで加熱し、次にその溶液を、11gのトルエンを含有する4-[4-(ジメチルアミノ)-1-(4'-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシブチル]-3-(ヒドロキシメチル)-ベンゾニトリル遊離塩基(100g)の1-プロパノール(100ml)溶液に移した。この時点で合計3Vの1-プロパノールを含有する分割混合物に、40℃で、S-4-[4-(ジメチルアミノ)-1-(4'-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシブチル]-3-(ヒドロキシメチル)-ベンゾニトリルおよび(+)-0,0'-ジ-p-トルオイル-(S,S)-酒石酸を含む種結晶を種付けし、次に40℃で2時間攪拌した。その混合物を2時間で20℃まで冷却し、一晚20℃に保った。生成物を濾過(濾過反応器)し、1-プロパノールで洗浄した。モル収率:31.8%、エナンチオマー純度:95.5%S。

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0082

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0082】

ラセミ型ジオール(20g、58.4mmol)を、実験に使用する溶剤のおよそ半分に、40℃で溶解した。(+)-(S,S)-DTT.H₂O(表に指定した量)を、溶剤の残り半分中の溶液として加えた。その溶液を40℃に保持し、(S)-ジオール.1/2(+)-(S,S)-DTTの結晶(約5mg)を2分以内に種付けした。結晶化は典型的には種付け後5~10分以内に始まった。40℃で2時間後に、溶液の温度を2時間かけて20℃まで低下させ、溶液をこの温度でさらに1時間保持した。次に生成物を濾過によって分離し、適当な溶剤(20mL×2)で洗浄し、減圧下に60℃で一晩乾燥した。