

【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 19 年 6 月 28 日 (2007.6.28)

【公表番号】特表 2002-544252 (P2002-544252A)

【公表日】平成 14 年 12 月 24 日 (2002.12.24)

【出願番号】特願 2000-618226 (P2000-618226)

【国際特許分類】

**C 0 7 C 227/08 (2006.01)**

**C 0 7 B 53/00 (2006.01)**

**C 0 7 C 51/363 (2006.01)**

**C 0 7 C 55/32 (2006.01)**

**C 0 7 C 55/40 (2006.01)**

**C 0 7 C 69/63 (2006.01)**

**C 0 7 C 227/30 (2006.01)**

**C 0 7 C 229/22 (2006.01)**

**C 0 7 C 309/66 (2006.01)**

**C 0 7 D 307/60 (2006.01)**

【 F I 】

C 0 7 C 227/08

C 0 7 B 53/00 G

C 0 7 C 51/363

C 0 7 C 55/32

C 0 7 C 55/40

C 0 7 C 69/63

C 0 7 C 227/30

C 0 7 C 229/22

C 0 7 C 309/66

C 0 7 D 307/60

C 0 7 M 7:00

【手続補正書】

【提出日】平成 19 年 5 月 8 日 (2007.5.8)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

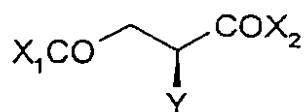
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 水素化物を用いる、式 (I) の化合物：

【化 1】



(I)

(式中、

$X_1$  および  $X_2$  は同一であるか、または異なっていてよく、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$  アルコキシ、フェノキシ、ハロゲンであるか、または、 $X_1$  および  $X_2$  は合わせて一つの酸素原子であり、この場合、化合物はコハク酸無水物の誘導体である；

Y はハロゲン、メシルオキシまたはトシルオキシ基である)

の還元と、塩基および次いでトリメチルアミンを用いる次なる処理を含む L-カルニチン分子内塩の調製法、ここで、該水素化物の選択は処理される式 (I) の化合物に関連して行われる。

【請求項 2】 式(I)の化合物中、 $X_1$  および  $X_2$  がヒドロキシであり、 $Y$  が塩素であり、還元をジボランを用いて行う請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】 式(I)の化合物中、 $X_1$  がヒドロキシであり、 $X_2$  がメトキシであり、 $Y$  がハロゲンであり、還元を水素化ホウ素リチウムを用いて行う請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】 式(I)の化合物中、 $X_1$  および  $X_2$  がハロゲンであり、 $Y$  がハロゲンであり、還元を水素化ホウ素ナトリウムを用いて行う請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】 式(I)の化合物中、 $X_1$  および  $X_2$  がヒドロキシであり、 $Y$  がメシロキシ基であり、還元をジボランを用いて行う請求項 1 記載の方法。

【請求項 6】 式(I)の化合物中、 $X_1$  および  $X_2$  がメトキシであり、 $Y$  がハロゲンであり、還元を混合水素化物を用いて行う請求項 1 記載の方法。

【請求項 7】還元を水素化ホウ素リチウムまたは水素化リチウムおよび水素化アルミニウムを用いて行う請求項 6 記載の方法。

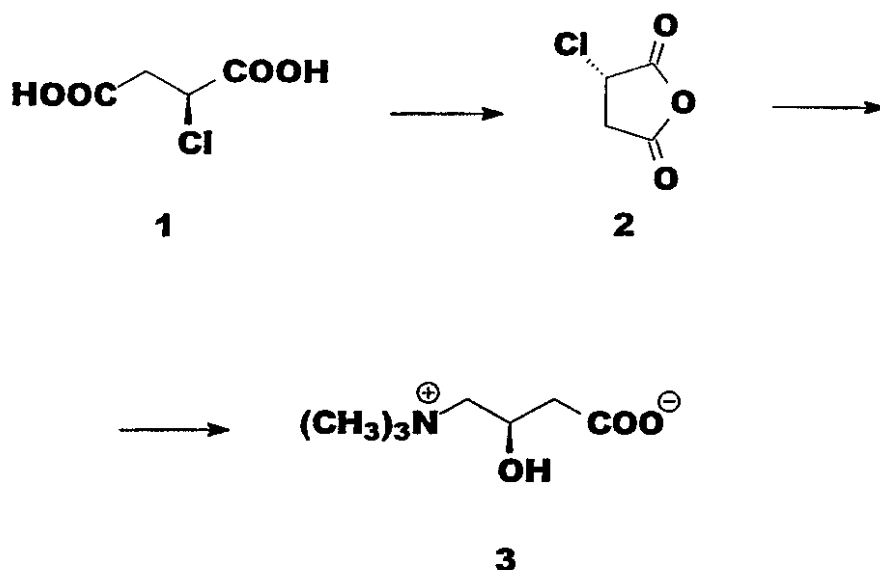
【請求項 8】 請求項 1 または 3 記載の方法における中間体としての 1 -メチル水素 (S) - 2 -クロロスクシネート。

【請求項 9】 請求項 1 または 4 記載の方法における中間体としての (S)-2-クロロスクシノイルジクロライド。

【請求項 10】 請求項 1 または 5 記載の方法における中間体としての (S)-メタン  
スルホニルオキシコハク酸の使用。

【請求項 11】 以下の反応図：

【化 2】



による L-カルニチン分子内塩の調製法であって、以下のステップ:

a) S-( - )-クロロコハク酸の対応する S-( - )-クロロコハク酸無水物への変換、  
b) 溶媒の存在下で  $\text{NaBH}_4$  を用いて (S)-( - )-クロロコハク酸無水物を還元して化合物を得、これを単離することなく、水、次いでアルカリ水酸化物およびトリメチルアミンを用いて処理することにより直接 L-カルニチン分子内塩に変換する ステップ、を含む方法。

【請求項 1 2】 ステップ a) で変換を脱水剤を用いて行う請求項 1 1 記載の方法。

【請求項 1 3】 脱水剤が、アセチルクロライド / 酢酸および無水酢酸から成る群から選択され、室温から 90 までの範囲の温度で行われる請求項 1 2 記載の方法。

【請求項 1 4】 ステップ b) で、溶媒が非プロトン性有機溶媒または、有機溶媒の混合物である請求項 1 1 記載の方法。

【請求項 1 5】 非プロトン性溶媒が、テトラヒドロフラン、モノグリム、ジグリム、ジオキサンおよび酢酸エチルから成る群から選択される請求項 1 4 記載の方法。

【請求項 1 6】 請求項 1 2 - 1 5 のいずれかの方法における中間体としての S - ( - ) - クロロコハク酸無水物。

【請求項 1 7】 S - ( + ) - アスパラギン酸と硝酸ナトリウムの、塩酸水環境下での反応を含み、該 S - ( + ) - アスパラギン酸が脱塩水中に  $1 \text{ kg / L} \sim 0.5 \text{ kg / L}$  の w / v 比で懸濁され、濃塩酸が  $0.35 \text{ kg / L} \sim 0.55 \text{ kg / L}$  の範囲の S - ( + ) - アスパラギン酸の対塩酸比で塩化ナトリウムの存在下で添加され、S - ( + ) - アスパラギン酸と塩化ナトリウムが  $1 : 0.3 \sim 1 : 0.5$  の範囲のモル比で存在しており、改良点が、反応混合物を  $-10 \sim -20$  の範囲の温度に冷却することにより反応生成物を沈殿させることにより単離することにある、S - ( - ) - クロロコハク酸の調製法。

【請求項 1 8】 温度が  $-15$  である請求項 1 7 記載の方法。

【請求項 1 9】 S - ( + ) - アスパラギン酸と硝酸ナトリウムの、塩酸水環境下での反応を含む S - ( - ) - クロロコハク酸の調製法であって、改良点が、請求項 1 7 に記載する先の調製反応からの母液を反応媒質として用い、当該母液を請求項 1 7 記載の塩化ナトリウムと塩酸を少なくとも部分的に置換するものとして用いることにある方法。

【請求項 2 0】 母液を請求項 1 7 または 1 8 に記載する方法に規定される S - ( - ) - クロロコハク酸の沈殿化温度で用いる請求項 1 9 記載の方法。

【請求項 2 1】 母液に加えて洗浄水が用いられる請求項 1 9 または 2 0 記載の方法。

【請求項 2 2】 反応媒質が、請求項 1 9 記載の方法からの洗浄水を含む請求項 1 7 記載の方法。

【請求項 2 3】 S - ( + ) - アスパラギン酸と硝酸ナトリウムの、塩酸水環境下での反応を含む S - ( - ) - クロロコハク酸の調製法であって、改良点が、請求項 1 7 に記載する先の調製反応からの母液を反応媒質として用い、当該母液を S - ( - ) - クロロコハク酸の沈殿化温度で、請求項 1 7 記載の塩化ナトリウムおよび塩酸を少なくとも部分的に置換するものとして反応器に移し、当該 S - ( - ) - クロロコハク酸を抽出により単離することにある方法。

【請求項 2 4】 S - ( - ) - クロロコハク酸と無水酢酸の反応を含む S - ( - ) - クロロコハク酸無水物の調製法であって、改良点が、請求項 1 7 - 2 2 のいずれかに記載の方法から直接生じる粗 S - ( - ) - クロロコハク酸を使用することにある方法。

【請求項 2 5】 S - ( - ) - クロロコハク酸が請求項 2 3 記載の方法から直接得られる請求項 1 7 記載の方法。

【請求項 2 6】 L - カルニチン分子内塩が次いでその塩の一つに変換される請求項 1 ~ 2 5 いずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 7】 塩が医薬上許容される塩である請求項 2 6 記載の方法。