

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5857044号  
(P5857044)

(45) 発行日 平成28年2月10日 (2016. 2. 10)

(24) 登録日 平成27年12月18日 (2015. 12. 18)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 213/02 (2006. 01)

C O 7 C 213/02

C O 7 C 215/54 (2006. 01)

C O 7 C 215/54

C S P

C O 7 C 217/64 (2006. 01)

C O 7 C 217/64

C O 7 C 213/00 (2006. 01)

C O 7 C 213/00

C O 7 C 255/16 (2006. 01)

C O 7 C 255/16

請求項の数 40 (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-517610 (P2013-517610)  
 (86) (22) 出願日 平成23年6月20日 (2011. 6. 20)  
 (65) 公表番号 特表2013-529676 (P2013-529676A)  
 (43) 公表日 平成25年7月22日 (2013. 7. 22)  
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2011/052685  
 (87) 国際公開番号 W02012/001571  
 (87) 国際公開日 平成24年1月5日 (2012. 1. 5)  
 審査請求日 平成26年3月28日 (2014. 3. 28)  
 (31) 優先権主張番号 M12010A001224  
 (32) 優先日 平成22年7月2日 (2010. 7. 2)  
 (33) 優先権主張国 イタリア (IT)

(73) 特許権者 511159934  
 ユーティカルズ ソシエタ ペル アチオ  
 ニ  
 イタリア アイ-20122 ミラノ ヴ  
 ィアーレ ビアンカ マリア 25  
 (74) 代理人 110001243  
 特許業務法人 谷・阿部特許事務所  
 (72) 発明者 ジュゼッペ モッタ  
 イタリア アイ-20027 ミラノ レ  
 スカルディーナ ヴィア ドン エー. バ  
 ルディ 55  
 (72) 発明者 ドメニコ ベルガーニ  
 イタリア アイ-20046 ミラノ ビ  
 アッソーノ ヴィア エフ. ボロミニ 2

最終頁に続く

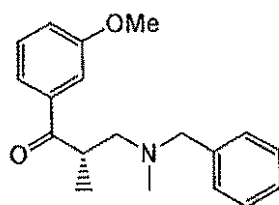
(54) 【発明の名称】 タペンタドールおよびその中間体を合成する新規のプロセス

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

有機溶媒中でエチル金属ハロゲン化物によりケトン (V I I)

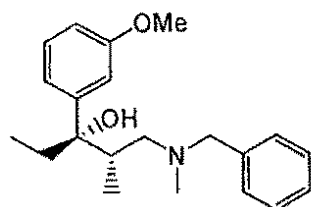
【化 1】



(VII)

をアルキル化して、化合物 (V I I I)

## 【化 2】



(VIII)

を得るステップを含むことを特徴とする、タペンタドールを合成する方法。

10

## 【請求項 2】

前記ハロゲン化物は臭化物であり、前記金属は亜鉛またはマグネシウムであることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記エチル金属ハロゲン化物はエチルマグネシウムブロミドであることを特徴とする請求項 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記エチル金属ハロゲン化物は、化合物 (VII) に対して 1 当量と 5 当量との間に含まれる量で使用されることを特徴とする請求項 2 または 3 に記載の方法。

## 【請求項 5】

20

前記アルキル化は、0 と前記溶媒の沸点との間に含まれる温度で行われることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 6】

前記アルキル化は、10 と 30 との間に含まれる温度で行われることを特徴とする請求項 5 に記載の方法。

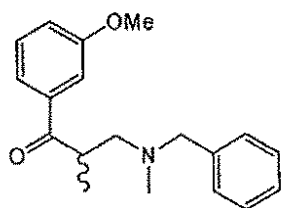
## 【請求項 7】

化合物 (VII) は、ラセミ化合物 (V) の分割によって得られ、前記分割は、

a') 極性溶媒または極性溶媒の混合物中で、ラセミ化合物 (V)

## 【化 3】

30

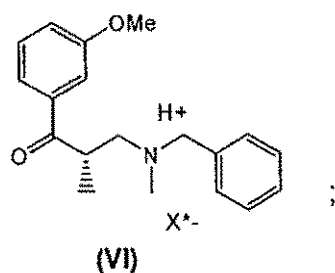


(V)

をキラル酸と反応させ、その後キラル塩 (VI)

## 【化 4】

40

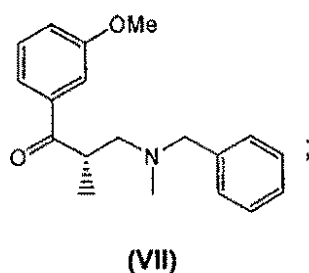


(VI)

を沈殿させるステップと；

50

b' ) キラル塩 ( V I ) を塩基性水溶液で処理して化合物 ( V I I )  
【化 5】



10

を得るステップと；

c' ) 化合物 ( V I I ) を有機溶媒で抽出するステップと  
を含み、前記キラル酸は、D ( - ) マンデル酸、D ( - ) 2 - クロロマンデル酸、D ( - ) 酒石酸、( 2 R , 3 R ) - O , O ' - ジベンゾイル酒石酸の中から選択されることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記キラル酸は、D ( - ) マンデル酸であることを特徴とする請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

ステップ a' ) による前記極性溶媒は、水、脂肪族ケトンおよび / または脂肪族アルコールの中から選択され、単独でもしくは他の極性溶媒との混合物で使用されることを特徴とする請求項 7 に記載の方法。

20

【請求項 10】

前記脂肪族ケetonは、アセトンであることを特徴とする請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記脂肪族アルコールは、メタノール、エタノール、1 - プロパノールまたは 2 - プロパノールであることを特徴とする請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

ステップ a' ) による前記極性溶媒は、メタノールおよびイソプロパノールの混合物であることを特徴とする請求項 9 に記載の方法。

30

【請求項 13】

ステップ b' ) による前記塩基性水溶液は、水酸化アンモニウム、アルカリ金属水酸化物またはアルカリ土類金属水酸化物の水溶液であることを特徴とする請求項 7 に記載の方法。

【請求項 14】

ステップ b' ) による前記塩基性水溶液は、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムの水溶液であることを特徴とする請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

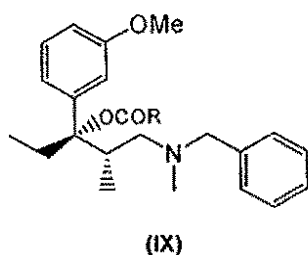
ステップ c' ) による前記有機溶媒は、トルエン、メチル t e r t - ブチルエーテル、メチルイソブチルケトンおよび 2 - メチルテトラヒドロフランの中から選択されることを特徴とする請求項 7 に記載の方法。

40

【請求項 16】

化合物 ( V I I I ) を有機酸ハロゲン化物または有機酸無水物と反応させて、化合物 ( I X )

## 【化 6】



10

(式中、Rは、

- 任意選択により、1～3個のハロゲン原子で置換された、もしくは任意選択により  $C_1 \sim C_4$  脂肪族アルコールでエステル化されたカルボキシル基で置換された、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、または

- 任意選択により、1～3個のハロゲン原子、アルキルおよび/もしくはカルボキシル基で置換された、フェニルもしくはベンジル

である)

を得るステップ、

または化合物(VIII)に有機酸および脱水剤を添加することにより化合物(IX)を得るステップをさらに含むことを特徴とする請求項1に記載の方法。

20

## 【請求項17】

前記Rは、 $H$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2Cl$ 、 $CF_3$ 、 $CH_2CH_2COOH$ 、 $COOR^1$ (式中、 $R^1$ は、 $H$ または $C_1 \sim C_4$ アルキル、フェニル基、クロロフェニル基、*o*-カルボキシフェニル基である)であることを特徴とする請求項16に記載の方法。

## 【請求項18】

前記有機酸および脱水剤は、DCC(ジシクロヘキシルカルボジイミド)、HOBT(ヒドロキシベンゾトリアゾール)、EDC(1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド)またはT3P(登録商標)(プロパンホスホン酸無水物)であることを特徴とする請求項16に記載の方法。

## 【請求項19】

前記有機酸ハロゲン化物または有機酸無水物は、置換もしくは非置換の芳香族もしくは脂肪族有機酸のハロゲン化物または無水物、;任意選択により1から3個のハロゲン原子、アルキル基および/もしくはカルボキシル基で置換された安息香酸またはフェニル酢酸; $C_1 \sim C_6$ ジカルボン酸およびその $C_1 \sim C_4$ 脂肪酸エステルの中から選択されることを特徴とする請求項16に記載の方法。

30

## 【請求項20】

前記有機酸ハロゲン化物または有機酸無水物は、任意選択により1～3個のハロゲン原子で置換された $C_1 \sim C_5$ アルキル酸;任意選択により1から3個のハロゲン原子、アルキル基および/もしくはカルボキシル基で置換された安息香酸またはフェニル酢酸; $C_1 \sim C_6$ ジカルボン酸およびその $C_1 \sim C_4$ 脂肪酸エステルの中から選択されることを特徴とする請求項16に記載の方法。

40

## 【請求項21】

前記有機酸の前記ハロゲン化物または無水物は、酢酸、フェニル酢酸、クロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸、クロロ安息香酸、フタル酸、コハク酸、シュウ酸もしくはシュウ酸の $C_1 \sim C_4$ 脂肪族モノエステルのハロゲン化物または無水物、または混合ギ酸無水物であることを特徴とする請求項16に記載の方法。

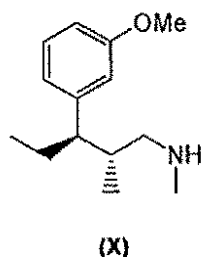
## 【請求項22】

前記有機酸の前記ハロゲン化物または無水物はトリフルオロ酢酸であることを特徴とする請求項16に記載の方法。

## 【請求項23】

50

化合物 (IX) を水素化し、その後水溶液で加水分解する反応により、化合物 (X)  
【化 7】



10

を得るステップをさらに含むことを特徴とする請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記水素化は、触媒の存在下および / または 1 バールと 1 0 0 バールとの間の圧力および / または 0 と 1 0 0 との間の温度で行われることを特徴とする請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

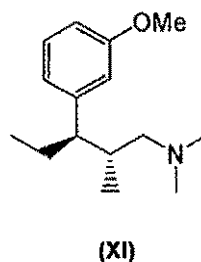
前記水素化は、パラジウム炭素の存在下および / または 1 バールと 1 0 0 バールとの間の圧力および / または 0 と 1 0 0 との間の温度で行われることを特徴とする請求項 2 3 に記載の方法。

20

【請求項 2 6】

メチル化剤の使用により、または還元的メチル化によって、化合物 (X) をメチル化する反応により、化合物 (XI)

【化 8】



30

を得るステップをさらに含むことを特徴とする請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記メチル化剤の使用が塩基の存在下で行われることを特徴とする請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記還元的メチル化がホルムアルデヒド、またはその前駆体、および適当な還元剤の使用によることを特徴とする請求項 2 6 に記載の方法。

40

【請求項 2 9】

前記メチル化剤は、置換もしくは非置換のいずれかの、ヨウ化メチル、臭化メチル、塩化メチル、硫酸ジメチル、スルホン酸メチルエステルもしくはベンゼンスルホン酸メチルエステルの中から選択され、および / または前記塩基は、有機塩基、もしくは無機塩基、であることを特徴とする請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記還元剤は、水素化物、水素もしくは水素供与体の中から選択されることを特徴とする請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記有機塩基は、トリエチルアミンもしくはジイソプロピルアミンであることを特徴と

50

する請求項 29 に記載の方法。

【請求項 32】

前記無機塩基は、アルカリ土類金属もしくはアルカリ金属の重炭酸塩、炭酸塩もしくは水酸化物の中から選択されることを特徴とする請求項 29 に記載の方法。

【請求項 33】

前記還元剤は、触媒の存在下で、水素化物、水素もしくは水素供与体の中から選択されることを特徴とする請求項 30 に記載の方法。

【請求項 34】

前記還元的メチル化反応は、ホルムアルデヒドおよびギ酸を使用することにより行われることを特徴とする請求項 26 に記載の方法。

10

【請求項 35】

化合物 (XI) の O - 脱メチル化反応によりタペントール遊離塩基を得るステップをさらに含むことを特徴とする請求項 26 に記載の方法。

【請求項 36】

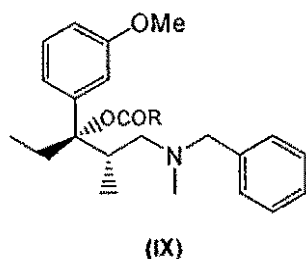
タペントール遊離塩基を結晶化するステップをさらに含むことを特徴とする請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

タペントール合成方法の中間体としての、式 (IX) :

【化 9】

20



(式中、R は、

- 任意選択により、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された、もしくは任意選択により C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> 脂肪族アルコールでエステル化されたカルボキシル基で置換された、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル；または

30

- 任意選択により、1 ~ 3 個のハロゲン原子、アルキルおよび / もしくはカルボキシル基で置換された、フェニルもしくはベンジルである)

の化合物。

【請求項 38】

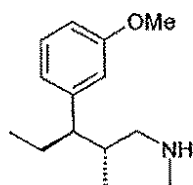
前記式 (IX) において、R は、H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>Cl、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、COOR<sup>1</sup> (式中、R<sup>1</sup> は、H または C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、フェニル基、クロロフェニル基、o - カルボキシフェニル基である) であることを特徴とする請求項 37 に記載の化合物。

40

【請求項 39】

タペントール合成方法の中間体としての、式 (X) :

## 【化 10】



(X)

の化合物。

10

## 【請求項 40】

タベンタドール合成方法の中間体としての、請求項 37 から 39 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明の目的は、アミノ基の置換基としてのベンジル基の存在により高い立体選択性を有する、スキーム 1 に報告するケトン (VII) のアルキル化により化合物 (VIII) を得るステップを含む、遊離塩基としておよび塩酸塩型の両方のタベンタドールを合成する新規のプロセスである。

20

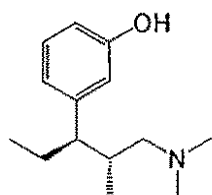
## 【背景技術】

## 【0002】

タベンタドール、すなわち、以下に報告する式：

## 【0003】

## 【化 1】



30

## 【0004】

を有する、3 - [ (1R, 2R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル ] フェノールは、中等度から高度の急性疼痛を治療するために使用される、オピオイドの  $\mu$  受容体のアゴニスト中枢作用およびノルアドレナリンの再取り込みの阻害剤による鎮痛剤である。

## 【0005】

タベンタドールと類似の構造を有する誘導体が文献に記載されている。

40

## 【0006】

特許文献 1 は、4 - アミノ - 2 - アリール - ブタン - 2 - オール化合物からの第三級アルコール官能基の脱離によって、3 - アリール - ブチル - アミノ化合物を良い収率で合成するプロセスに関する。

## 【0007】

特許文献 2 は、薬理活性を備える、1 - フェニル - 3 - ジメチルアミノ - プロパン化合物の合成を記載している。

## 【0008】

特許文献 3 は、マンニッヒ反応を通してフェニルアルキルケトンから出発する、3 - アルキル - 3 - 置換 - ベンゾイル) プロピオニトリルクラスの化合物の合成に関する。

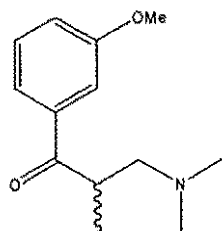
50

## 【 0 0 0 9 】

特許文献 4 は、有機リチウムを通して、3 - メトキシプロピオフェノンに変換される 3 - プロモアニソールから出発する、タペンタドールの合成を報告している。以下に報告するラセミ中間体：

## 【 0 0 1 0 】

## 【 化 2 】



10

## 【 0 0 1 1 】

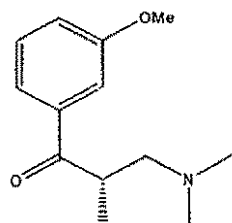
をもたらしこの中間体にマンニッヒ反応を行う。

## 【 0 0 1 2 】

以下に報告する好ましいエナンチオマー：

## 【 0 0 1 3 】

## 【 化 3 】



20

## 【 0 0 1 4 】

を得るために、このラセミ中間体を、キラル ( 2 R , 3 R ) - O , O ' - ジベンゾイル酒石酸との反応によるエナンチオマー分離に供する。

30

## 【 0 0 1 5 】

次いで、分割したエナンチオマーをエチルマグネシウムブロミドとの反応によってカルボニルでアルキル化し、最後に、この反応の生成物を水素化し、その後脱メチル化する。

## 【 0 0 1 6 】

アルキル化反応中、2 種のジアステレオ異性体の形成を確認する。望ましくない異性体 ( 1 S , 2 R ) の除去には、高い割合の生成物の損失をもたらす条件下での結晶化が必要となる。

## 【 0 0 1 7 】

そのため、カルボニル基のアルキル化の反応中の望ましくない立体異性体の形成を最小化することができる新規のプロセスの開発は、全プロセス収率の相当な増加を得ることを可能にするだろう。

40

## 【 先行技術文献 】

## 【 特許文献 】

## 【 0 0 1 8 】

【 特許文献 1 】 米国特許第 7 4 1 7 1 7 0 号明細書

【 特許文献 2 】 欧州特許出願公開第 6 9 3 4 7 5 号明細書

【 特許文献 3 】 米国特許第 3 8 8 8 9 0 1 号明細書

【 特許文献 4 】 国際公開第 2 0 0 8 / 0 1 2 0 4 7 号パンフレット

【 特許文献 5 】 米国特許第 4 2 9 8 3 3 号明細書

50



【非特許文献】

【0019】

【非特許文献1】J. March, Advanced Organic Chemistry, 3 and Wiley-Interscience: 1985, New York, pp.800-802

【非特許文献2】Organic Reactions 5, 301(1949)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0020】

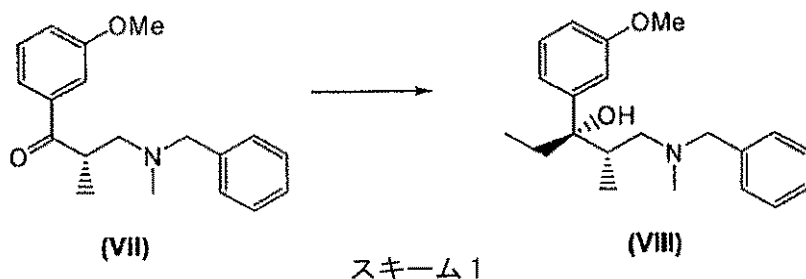
本発明の目的は、アミノ基の置換基としてのベンジル基の存在により高い立体選択性を有する、スキーム1に報告するケトン(VII)のアルキル化により化合物(VIII)を得るステップを含む、遊離塩基としておよび塩酸塩型の両方のタペントロールを合成する新規のプロセスである。実際、驚くべきことに、この置換が、ケト-エノール平衡を所望のエナンチオマーに向かってシフトさせ、化合物(VII)中に存在する立体中心が所望の立体異性体に向かうカルボニルでの有機金属化合物の求核付加を方向づける能力を増幅させることが分かった。そのため、この説明は、このステップの収率の相当な増加を得ることを可能にし、結果としてタペントロール合成プロセス全体の全収率を有意に増加させることを可能にする。

10

【0021】

【化4】

20



【0022】

本発明のさらなる目的は、本発明のプロセスによって得ることができる固体型のタペントロール遊離塩基により構成される。

30

【0023】

本発明のさらに別の目的は、タペントロール遊離塩基の結晶型IおよびIIにより表される。

【0024】

本発明のさらなる目的は、タペントロール遊離塩基の結晶型IおよびIIの混合物により構成される。

【課題を解決するための手段】

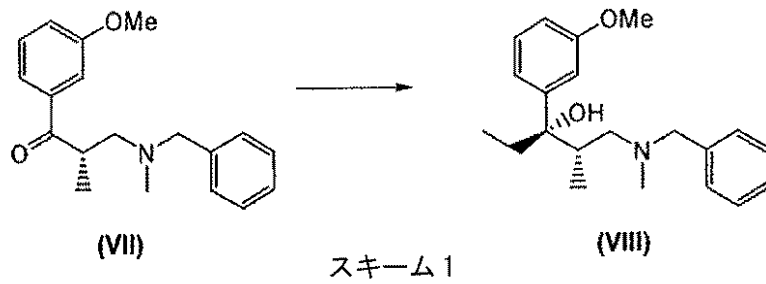
【0025】

本発明の目的は、アミノ基の置換基としてのベンジル基の存在により高い立体選択性を有する、スキーム1に報告するケトン(VII)のアルキル化により化合物(VIII)を得るステップを含む、「タペントロール」として以下に示す、遊離塩基としておよび塩酸塩型の両方のタペントロールを合成する新規のプロセスである。この置換は、ケト-エノール平衡を所望のエナンチオマーに向かってシフトさせ、存在する立体中心がカルボニルでの試薬の求核付加を方向づける能力を増幅させ、全プロセス収率の相当な増加の獲得を可能にする。

40

【0026】

## 【化 5】



10

## 【図面の簡単な説明】

## 【 0 0 2 7 】

【図 1】図 1 は結晶型 I の P X R D を示す。

【図 2】図 2 は結晶型 I の F T - I R を示す。

【図 3】図 3 は結晶型 I の D S C を示す。

【図 4】図 4 は結晶型 I I の P X R D を示す。

【図 5】図 5 は結晶型 I I の F T - I R を示す。

【図 6】図 6 は結晶型 I I の D S C を示す。

## 【発明を実施するための形態】

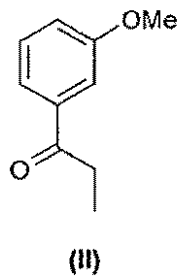
## 【 0 0 2 8 】

20

本発明によるタペンタドールを得るための合成スキームは、好ましくは、式 ( I I ) :

## 【 0 0 2 9 】

## 【化 6】



30

## 【 0 0 3 0 】

の化合物 1 - ( 3 - メトキシフェニル ) プロパン - 1 - オンから出発する。

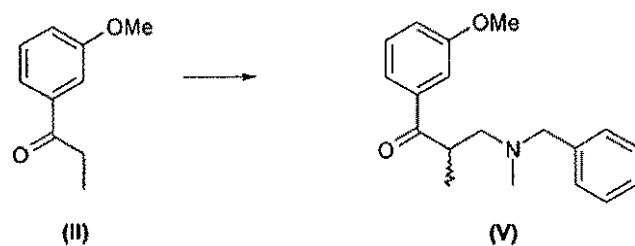
## 【 0 0 3 1 】

前記化合物 ( I I ) は、以下のスキーム 2 に報告するように、ベンジルメチルアミンと縮合して化合物 ( V ) を形成する。

## 【 0 0 3 2 】

## 【化 7】

40



スキーム 2

50

## 【 0 0 3 3 】

マンニヒ縮合として知られているこのような反応は、参照のために本明細書に組み込まれている適当な有機溶媒中で行われる（例えば、非特許文献 1 参照）。ベンジルメチルインモニウムイオンは、予め合成または反応混合物中で直接合成することができる。ベンジルメチルインモニウムイオンを形成するために、ホルムアルデヒドまたは 1, 3, 5 - トリオキサンもしくはパラホルムアルデヒドなどのその前駆体、およびベンジルメチルアミンまたはビスベンジルメチルアミノメタンおよび適当な酸を使用することができる。以下を溶媒として使用することができる：アセトニトリルなどの極性非プロトン性溶媒、トルエンなどの非極性非プロトン性溶媒、脂肪族アルコールまたは有機酸無水物。有機酸の無水物を溶媒として使用する場合、反応を進行させるために他の酸を添加する必要はない。反応温度は、0 と溶媒の沸点との間に含まれ得る。

10

## 【 0 0 3 4 】

好ましい実施形態では、反応条件は、溶媒としての無水酢酸および / または 50 と 80 との間に含まれる温度の使用を提供する。

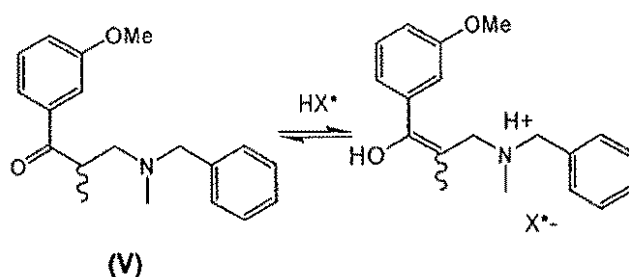
## 【 0 0 3 5 】

予め合成したベンジルメチルインモニウムイオンと 3 - メトキシアセトフェノン基質との間の前記反応は、アセトニトリル中で行われる（例えば、特許文献 5 参照）。溶液中で立体異性体の混合物として得られる化合物 (V) は、スキーム 3 に報告するケト - エノール平衡を通して生成するカルボニルの互変異性体型によって相互変換する。

## 【 0 0 3 6 】

## 【 化 8 】

20



スキーム 3

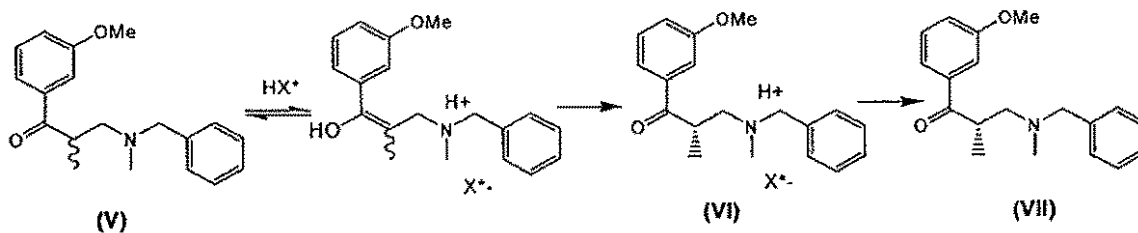
30

## 【 0 0 3 7 】

適当な極性溶媒からまたは極性溶媒の混合物から、スキーム 4 に報告するように、キラル酸塩 ( $HX^*$ ) としての後者の沈殿を作ることにより、平衡を、目的のエナンチオマーに向かってシフトさせることができる。

## 【 0 0 3 8 】

## 【 化 9 】



スキーム 4

40

## 【 0 0 3 9 】

この分離に好ましく使用する溶媒は、以下の中から選択される：単独でもしくは他の極性溶媒との混合物で使用される水、脂肪族ケトン、脂肪族アルコールまたは別の極性溶媒。好ましいアルコールは、メタノール、エタノール、1 - プロパノール、2 - プロパノール

50

ルであり、好ましいケトンは一アセトンである。好ましくは、メタノールおよびイソプロパノールの混合物を使用する。キラル酸として、以下を使用することができる：D(-)マンデル酸、D(-)2-クロロマンデル酸、D(-)酒石酸、(2R,3R)-O,O'-ジベンゾイル酒石酸、好ましくはD(-)マンデル酸。次いで、分割したエナンチオマー塩を水および適当な有機溶媒の混合物に懸濁する。塩基性水溶液を添加することにより、立体異性体(VII)が遊離塩基型で塩(VI)から遊離する。次いで、化合物(VII)を有機溶媒から抽出し、ここから化合物を溶媒の蒸発を通して回収することができ、一方で、塩基とのキラル酸塩は水の中に残っているので、これも回収することができる。本発明によると、塩基は、好ましくは、水酸化アンモニウム、アルカリ金属水酸化物またはアルカリ土類金属水酸化物、より好ましくは水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムの中から選択される。有機溶媒は、好ましくは、トルエン、メチルtert-ブチルエーテル(MTBE)、メチルイソブチルケトン(MIBK)および2-メチルテトラヒドロフラン(MTHF)の中から選択される。

10

#### 【0040】

次いで、本発明のさらなる目的は、ラセミ混合物(V)を分割するステップによって得られる立体異性体(VII)を使用するタペンタドールの合成のための新規のプロセスにより構成される。ラセミ混合物(V)を分割する前記ステップは、

a') 極性溶媒または極性溶媒の混合物中で、化合物のラセミ混合物(V)をキラル酸(HX')と反応させ、その後キラル塩(VI)を沈殿させるステップと；

b') キラル塩(VI)を塩基性水溶液で処理して化合物(VII)を得るステップと；

20

c') その後こうして得られた化合物(VII)を有機溶媒で抽出するステップとを含む。

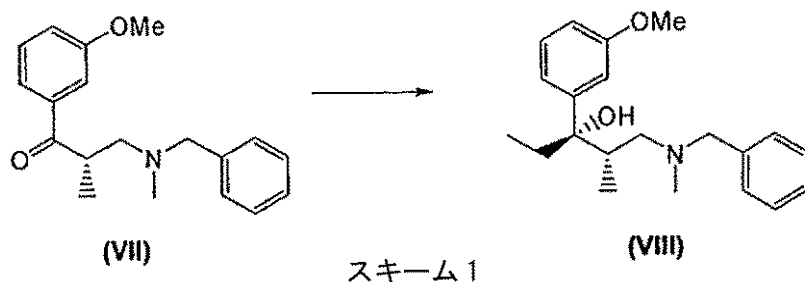
#### 【0041】

次いで、本発明のさらなる目的は、スキーム1に表すように、ラセミ混合物(V)を分割する上記ステップによって得られた化合物(VII)を、有機金属化合物、すなわち、エチル金属ハロゲン化物との反応によってアルキル化することにより、化合物(VIII)を得ることから構成される。

#### 【0042】

#### 【化10】

30



#### 【0043】

40

このステップは、アミノ基の置換基としてのベンジル基の存在により高い立体選択性で進行する。実際、驚くべきことに、この置換が、ケト-エノール平衡を所望のエナンチオマーに向かってシフトさせ、化合物(VII)中に存在する立体中心が所望の立体異性体に向かうカルボニルでの有機金属化合物の求核付加を方向づける能力を増幅させることが分かった。実際、反応は、99%を超えるエナンチオマー過剰率(ee)で進行する。そのため、この置換は、文献に報告されている既知の合成に関して、このステップの収率の相当な増加を得ることを可能にし、結果としてタペンタドール合成プロセス全体の全収率を有意に増加させることを可能にする。

#### 【0044】

有機金属化合物、すなわち、エチル金属ハロゲン化物は、購入、または適当な有機溶媒

50

中で金属の削りくずをエチルハロゲン化物と反応させることによってその場で (in situ) 合成することができる。有機溶媒 (有機金属化合物の合成に使用するものと同じものでなくてもよい) に溶解させた化合物 (VII) を、得られた有機金属溶液に滴加する。反応温度を、0 と溶媒の沸点との間、好ましくは 10 と 30 との間に維持する。使用する金属は、好ましくは、亜鉛およびマグネシウムから選択され、好ましいエチルハロゲン化物は、臭化物である。特に好ましい態様によると、有機金属化合物は、エチルマグネシウムブロミドである。好ましくは、化合物 (VII) に関して、1 から 5 当量の有機金属化合物を使用する。

#### 【0045】

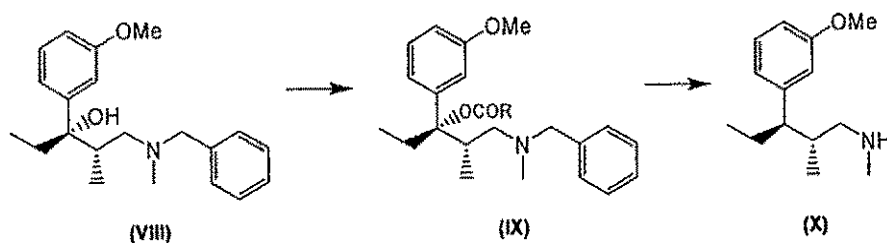
反応が完了したら、混合物を酸性水溶液に注ぎ込み、そこから、化合物 (VII) を有機溶媒で抽出する。水相を酸性化するために、有機酸、無機酸、または水に溶解して酸性 pH をもたす塩を使用することができる。好ましくは、硫酸水素アンモニウムを使用する。化合物 (VII) は、その後のステップにそのまま使用してもよく、または当技術分野で既知の方法によって、好ましくは結晶化により精製してもよい。

#### 【0046】

化合物 (VII) は、スキーム 5 に表すように、ヒドロキシルの活性化およびその後の還元および加水分解によって、化合物 (X) に変換される。

#### 【0047】

#### 【化 11】



スキーム 5

#### 【0048】

化合物 (VII) に対して 1 から 5 当量の有機酸ハロゲン化物または無水物を、先行するステップから直接または結晶化した生成物を適当な溶媒に溶解することにより得られる化合物 (VII) の溶液に添加する。有機酸ハロゲン化物または無水物は、好ましくは、置換もしくは非置換の芳香族もしくは脂肪族有機酸のハロゲン化物または無水物、好ましくは任意選択により 1 ~ 3 個のハロゲン原子により置換された  $C_1 \sim C_5$  アルキル酸；任意選択により 1 ~ 3 個のハロゲン原子、アルキル基および/もしくはカルボキシル基により置換された安息香酸またはフェニル酢酸； $C_1 \sim C_6$  ジカルボン酸およびその  $C_1 \sim C_4$  脂肪酸エステルである。好ましくは、有機酸の前記ハロゲン化物または無水物は、酢酸、フェニル酢酸、クロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸、クロロ安息香酸、フタル酸、コハク酸、シュウ酸もしくはシュウ酸の  $C_1 \sim C_4$  脂肪族モノエステルのハロゲン化物または無水物、または混合ギ酸無水物、なおさらに好ましくはトリフルオロ酢酸である。

#### 【0049】

ベンジルヒドロキシルのエステル化が完了するまで反応を進行させる。

#### 【0050】

あるいは、適当な溶媒中で、化合物 (VII) に適当な有機酸および脱水剤、好ましくは DCC (ジシクロヘキシルカルボジイミド)、HOBt (ヒドロキシベンゾトリアゾール)、EDC (1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド) または T3P (2-プロパンホスホン酸) を添加することにより、このエステル化反応を行うことができる。

#### 【0051】

スキーム 5 で、R は以下の意味を有してもよい：

10

20

30

40

50

- 任意選択により、1～3個のハロゲン原子で置換された、もしくは場合によってC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>脂肪族アルコールでエステル化されたカルボキシル基で置換された、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、または
- 任意選択により、1～3個のハロゲン原子、アルキルおよび／もしくはカルボキシル基で置換された、フェニルもしくはベンジル。

【 0 0 5 2 】

好ましくは、Rは、H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>Cl、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、COOR<sup>1</sup>（式中、R<sup>1</sup>は、HまたはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、フェニル基、クロロフェニル基、o-カルボキシフェニル基である）である。

【 0 0 5 3 】

次いで、触媒を反応混合物に添加し、前記触媒は好ましくはパラジウム炭素であり、これを 1 パールと 100 パールとの間の圧力および / または 0 と 100 との間の温度で水素化する。

【 0 0 5 4 】

水素化が終わると、濾過により触媒を除去し、溶液を濃縮し、塩基の水溶液を添加してアニリドを加水分解する。加水分解が終わると、化合物(X)を水非混和性溶媒で抽出し、濃縮により油として得る。

【 0 0 5 5 】

化合物（X）はその後の反応にそのまま使用してもよく、または適当な不溶化溶媒の添加により結晶化してもよい。前記不溶化溶媒は、好ましくは、芳香族または脂肪族炭化水素、より好ましくはn-ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、石油エーテル、トルエンであり、これは、濃縮前または後、好ましくは濃縮後に添加することができる。

【 0 0 5 6 】

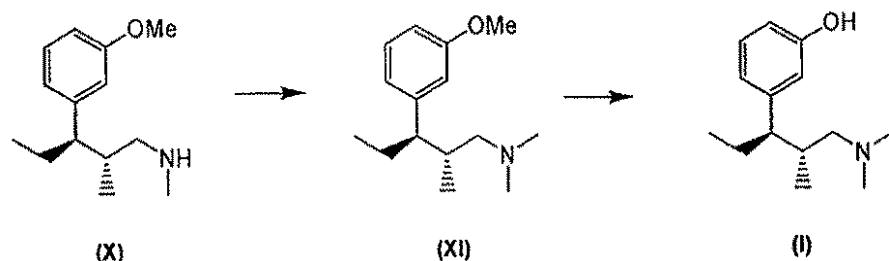
あるいは、抽出溶液への酸の添加を通して、化合物（X）を塩として沈殿させることができる。この場合、好ましくは、HClガスを抽出溶液中に泡立たせることにより、化合物（X）を塩酸塩として沈殿させる。

【 0 0 5 7 】

化合物 (X) は、スキーム 6 に表すように、アミンのメチル化による化合物 (XI) の生成およびメチルエーテルの放出によって、最終的にタペンタドールに変換される。

【 0 0 5 8 】

【化 1 2】



スキーム 6

【 0 0 5 9 】

アミンのメチル化は、メチル化剤の使用、好ましくは塩基の存在下で、により、または還元的メチル化によって、好ましくはホルムアルデヒド、もしくはその前駆体、および適当な還元剤の使用による還元的メチル化によって、行うことができる。

【 0 0 6 0 】

前記メチル化剤は、好ましくは、置換もしくは非置換のいずれかの、ヨウ化メチル、臭化メチル、塩化メチル、硫酸ジメチル、スルホン酸メチルエステルまたはベンゼンスルホン酸メチルエステルの中から選択することができる。

【 0 0 6 1 】

前記塩基は、有機塩基、好ましくは、トリエチルアミンもしくはジイソプロピルアミン、または無機塩基、好ましくはアルカリ土類金属もしくはアルカリ金属の水酸化物、炭酸塩または重炭酸塩の中から選択される、とすることができる。

【 0 0 6 2 】

前記還元剤は、好ましくは触媒の存在下で、好ましくは、水素化物、水素または水素供与体の中から選択することができる。

【 0 0 6 3 】

好ましくは、還元的メチル化反応は、ホルムアルデヒドおよびギ酸を使用することにより、すなわち、エシュバイラー - クラーク反応 [ 参照のために本明細書に組み込まれている、非特許文献 2 ] によって行われる。

10

【 0 0 6 4 】

本発明によるプロセスは、化合物 ( X I ) の O - 脱メチル化により、油型または固形型であり得るタペンタドール遊離塩基を得る反応をさらに含む。

【 0 0 6 5 】

驚くべきことに、本発明のプロセスにより得られる中間体 ( X I ) から、当技術分野で既知の手段により得られるものよりも高いレベルの純度を有するタペンタドール遊離塩基を得ることが可能であることが見出された。

【 0 0 6 6 】

そのため、本発明のさらなる目的は、 99 重量 % を超える純度レベルを有するタペンタドール遊離塩基により構成される。

20

【 0 0 6 7 】

この高い純度レベルのために、先行技術で生じたものとは異なり、タペンタドール遊離塩基を結晶化することができる。

【 0 0 6 8 】

前記結晶化は、タペンタドール遊離塩基を非プロトン性極性溶媒、好ましくは酢酸エチルに、好ましくは 30 と溶媒の沸点との間の温度、より好ましくは約 50 に加熱することにより溶解し、次いで、こうして得られた溶液を冷却することにより得ることができる。

【 0 0 6 9 】

あるいは、前記結晶化は、タペンタドール遊離塩基を非プロトン性極性溶媒、好ましくは酢酸エチルに、好ましくは 30 と溶媒の沸点との間の温度、より好ましくは約 50 に加熱することにより溶解し、こうして得られた溶液を不溶化溶媒に滴加することにより得ることができる。

30

【 0 0 7 0 】

前記不溶化溶媒は、好ましくは、芳香族または脂肪族炭化水素、より好ましくは、 n - ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、石油エーテル、トルエン、より好ましくは、ヘプタンである。

【 0 0 7 1 】

前記不溶化溶媒、好ましくは、ヘプタンは、熱または冷ヘプタンで 사용할 ことができる。

40

【 0 0 7 2 】

本発明によると、用語「熱」は、不溶化溶媒、好ましくは、ヘプタンが、好ましくは 30 と 90 の間の温度、より好ましくは約 50 を有することを意図する。

【 0 0 7 3 】

本発明によると、用語「冷」は、不溶化溶媒、好ましくは、ヘプタンが、好ましくは - 10 と 10 の間の温度、より好ましくは約 0 を有することを意図する。

【 0 0 7 4 】

あるいは、前記結晶化は、好ましくは周囲温度での油の凝固を通して得ることができる。

【 0 0 7 5 】

50

そのため、本発明のさらなる目的は、本発明のプロセスによって得ることができる固体型のタペントドール遊離塩基により構成される。

【0076】

本発明のさらなる目的は、タペントドール遊離塩基の結晶型 I である。

【0077】

前記結晶型 I は、タペントドール遊離塩基を非プロトン性極性溶媒、好ましくは酢酸エチルに、好ましくは 30 と溶媒の沸点との間の温度、より好ましくは約 50 に加熱することにより溶解し、こうして得られた溶液を不溶化溶媒、好ましくはヘプタン、より好ましくは冷ヘプタンに滴加することにより得られる。

【0078】

前記結晶型 I は、好ましくは、図 1 に報告する P X R D ディフラクトグラムおよび / または図 2 に報告する F T - I R プロファイルおよび / または図 3 に報告する D S C プロファイルの特徴とする。

【0079】

より好ましくは、前記結晶型 I は、以下の主要ピーク：13.76、15.62、16.94、18.46、21.02、30.72 を含む P X R D ディフラクトグラムおよび / または以下の主要ピーク：2979、2952、2867、1457、1333、1266、1094、816  $\text{cm}^{-1}$  を含む F T - I R プロファイルおよび / または 78.03 の開始で 79.63 にピークを示す D S C プロファイルの特徴とする。

【0080】

本発明のさらなる目的は、タペントドール遊離塩基の結晶型 II である。

【0081】

前記結晶型 II は、タペントドール遊離塩基を非プロトン性極性溶媒、好ましくは酢酸エチルに、好ましくは 30 と溶媒の沸点との間の温度、より好ましくは約 50 に加熱することにより溶解し、こうして得られた溶液を不溶化溶媒、より好ましくは熱ヘプタンに滴加することにより得られる。

【0082】

前記結晶型 II は、好ましくは、図 4 に報告する P X R D ディフラクトグラムおよび / または図 5 に報告する F T - I R プロファイルおよび / または図 6 に報告する D S C プロファイルの特徴とする。

【0083】

より好ましくは、前記結晶型 II は、以下の主要ピーク：14.44、16.08、17.18、17.42、18.82、20.82 を含む P X R D ディフラクトグラムおよび / または以下の主要ピーク：2991、2898、1617、1328、1281、1229、1173、893  $\text{cm}^{-1}$  を含む F T - I R プロファイルおよび / または 86.81 の開始で 88.42 にピークを示す D S C プロファイルの特徴とする。

【0084】

本発明のさらに別の目的は、タペントドール遊離塩基の 2 種の結晶型 I および II の混合物である。

【0085】

本発明のさらなる目的は、式：

- ( V I I ' ) :

【0086】

10

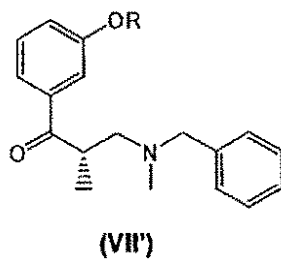
20

30

40



## 【化 1 3】



【 0 0 8 7 】

10

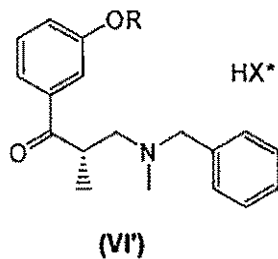
(式中、Rは、任意選択により、1～3個のハロゲン原子で置換された、もしくは任意選択によりC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>脂肪族アルコールでエステル化されたカルボキシル基で置換された、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル；または任意選択により、1～3個のハロゲン原子、アルキルおよび／もしくはカルボキシル基で置換された、フェニルもしくはベンジルである)

【 0 0 8 8 】

- (VI') :

【 0 0 8 9 】

## 【化 1 4】



20

【 0 0 9 0 】

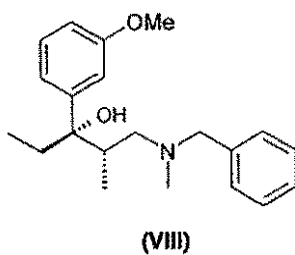
(式中、Rは、任意選択により、1～3個のハロゲン原子で置換された、もしくは場合によってC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>脂肪族アルコールでエステル化されたカルボキシル基で置換された、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル；または任意選択により、1～3個のハロゲン原子、アルキルおよび／もしくはカルボキシル基で置換された、フェニルもしくはベンジルであり、HX\*は任意の活性の酸である)

30

- (VIIII) :

【 0 0 9 1 】

## 【化 1 5】



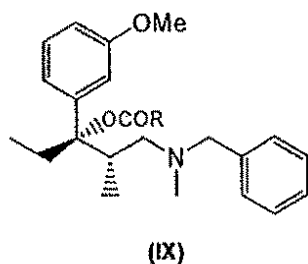
40

【 0 0 9 2 】

- (IX) :

【 0 0 9 3 】

## 【化 16】



## 【0094】

10

(式中、Rは、

- 任意選択により、1～3個のハロゲン原子で置換された、もしくは場合によって  $C_1 \sim C_4$  脂肪族アルコールでエステル化されたカルボキシル基で置換された、 $C_1 \sim C_5$  アルキル；または

- 任意選択により、1～3個のハロゲン原子、アルキルおよび／もしくはカルボキシル基で置換された、フェニルもしくはベンジル

であり、好ましくは、Rは、H、 $CH_3$ 、 $CH_2Cl$ 、 $CF_3$ 、 $CH_2CH_2COOH$ 、 $COOR^1$  (式中、 $R^1$ は、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル、フェニル基、クロロフェニル基、*o*-カルボキシフェニル基である)である)

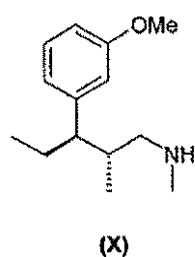
## 【0095】

20

- (X)：

## 【0096】

## 【化 17】



30

## 【0097】

の化合物により表される。

## 【0098】

これらの化合物は、本発明によるタペンタドール合成プロセスで中間体として得られる。

## 【0099】

本発明の目的はまた、本発明によるタペンタドール合成プロセスの中間体としての1種または全ての前記化合物(VII')、(VI')、(VIII)、(IX)、(X)の使用である。

40

## 【実施例】

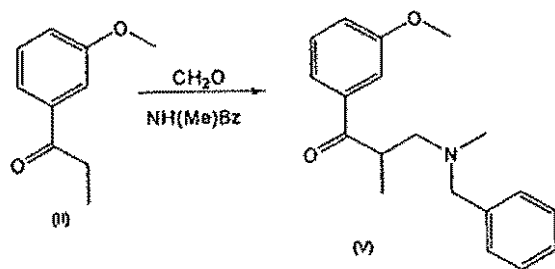
## 【0100】

(実施例1)

マンニッヒ反応：3-(ベンジル-メチル-アミノ)-2-メチル-1-(3-メトキシ-フェニル)-プロパン-1-オン(V)の合成

## 【0101】

## 【化 18】



10

## 【0102】

還流器、温度計および機械式攪拌機を備えた4つ首1 Lフラスコ中に、以下を投入する：95% w/wパラホルムアルデヒド(19.2 g、0.638モル)およびアセトニトリル(300 mL/234 g、5.70モル)。混合物を10 未満の温度に冷却し、次いで、以下を投入する：97% w/w N-ベンジルメチルアミン(77.3 g、0.638モル)、36% HCl(70.9 g/60.0 mL、0.70モル)。最後に、99.7% 1-(3-メトキシ-フェニル)-プロパン-1-オン(100 g、0.608モル)を添加する。反応混合物を $65 \pm 5$  で20~24時間加熱し、HPLCによって変換を確認する。反応が完了したら、真空下35~50 で溶液を濃縮し、溶媒200~300 mLを回収する。トルエン(100 mL)および精製水(200 mL)を混合物に添加し、周囲温度で30分間攪拌を進行させる。相を分離し、トルエン(200 mL)を水相に添加する。28% NaOH(約105 g)により、pHを11~13にする。混合物を30分間攪拌し、相を分離する。トルエン相を真空下35~45 で蒸留する。次いで、IPA(100 mL)を添加し、残留溶媒を蒸留する。

20

## 【0103】

87%のHPLC純度を有する淡黄色油201 gが97%の収率で得られる。こうして得られた油をその後のステップにそのまま使用する。

## 【0104】

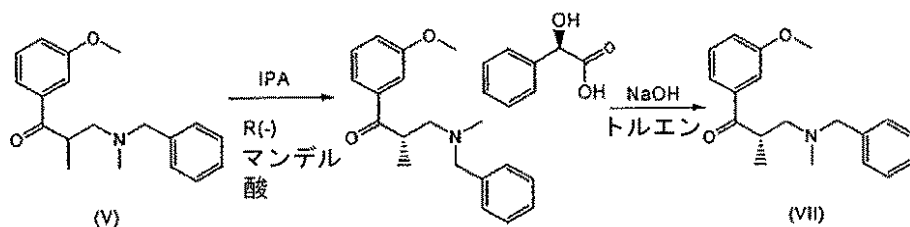
(実施例2)

分割：(S)-3-(ベンジル-メチルアミノ)-2-メチル-1-(3-メトキシ-フェニル)-プロパン-1-オン(VII)の合成

30

## 【0105】

## 【化 19】



40

## 【0106】

4つ首1 Lフラスコ中に、以下を投入する：先行するステップからの3-(ベンジル-メチル-アミノ)-2-メチル-1-(3-メトキシ-フェニル)-プロパン-1-オン、R(-)マンデル酸(93 g、0.608モル)およびIPA(650 mL)。完全に溶解するまで、懸濁液を15~25 で攪拌する。反応物を $15 \pm 5$  で48時間および次いで $4 \pm 4$  で2時間攪拌する。固体を濾過し、懸濁液をIPA 3 x 60 mLで洗浄する。生成物を真空下40~45 で乾燥させる。無色固体150 g(98.2% eeのSエナンチオマー)が得られる。生成物を水450 mLに懸濁し、攪拌下で28% NaOH(約36.0 g)によりpHを10~12にする。次いで、トルエン(450 mL)を投入する。相を30~60分間攪拌し、次いで、これらを分離する。乾燥(anhydri

50

f i c a t i o n ) 後、有機相を濾過し、次いで、無色油が得られるまで、真空下 35 ~ 45 で濃縮する。

【 0 1 0 7 】

( S ) - 3 - ( ベンジル - メチル - アミノ ) - 2 - メチル - 1 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - プロパン - 1 - オン 9.8 g が無色油として得られる。

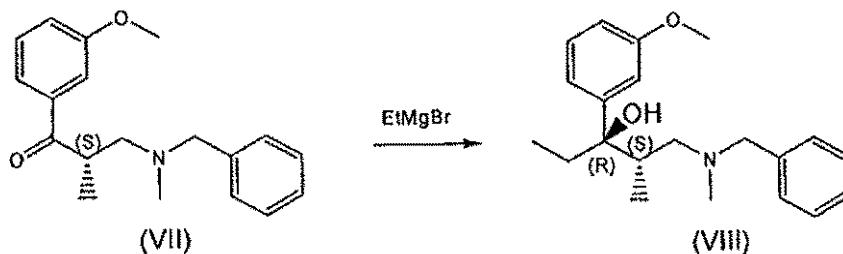
【 0 1 0 8 】

( 実施例 3 )

( 2 S , 3 R ) - 1 - ( ベンジルメチルアミノ ) - 3 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 2 - メチル - 3 - ペンタノール ( V I I I ) の合成

【 0 1 0 9 】

【 化 2 0 】



【 0 1 1 0 】

還流器、温度計および機械式攪拌機を備えた 4 つ首 500 mL フラスコ中に、窒素雰囲気下で、エチルマグネシウムブロミドの溶液 ( 125 mL、Me - THF 中 1 M、0.125 モル ) を投入する。( S ) - 3 - ( ベンジル - メチル - アミノ ) - 1 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン ( 18.5 g、0.0623 モル ) を Me - THF 10 mL に溶解した溶液を、この溶液に 10 ~ 35 、約 60 分間で滴加する。混合物を 25 ~ 30 で 2 ~ 3 時間攪拌する。HPLC によって変換を確認する ( 99 % )。反応物を 4 に冷却し、次いで、硫酸水素アンモニウムの 10 % 溶液 ( 75 mL ) をゆっくり添加することにより洗浄する。真空下 45 ~ 60 で有機相を油に濃縮する。

【 0 1 1 1 】

淡黄色油が得られ、これをその後のステップにそのまま使用する。

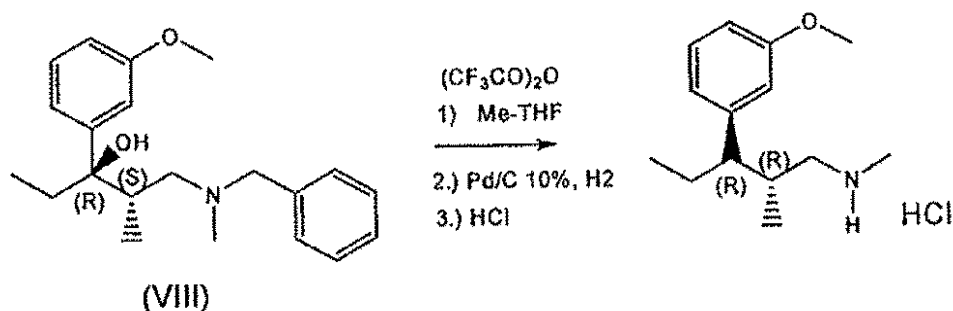
【 0 1 1 2 】

( 実施例 4 )

( 2 R , 3 R ) - 3 - ( 3 - メトキシフェニル ) - N , N , 2 - トリメチルペンタン - 1 - アミン 2 塩酸塩 ( V I I ) の合成

【 0 1 1 3 】

【 化 2 1 】



【 0 1 1 4 】

Me - THF 80 mL 中に、前のステップで得られた油 ( 2 S , 3 R ) - 1 - ( メチルベンジルアミノ ) - 3 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 2 - メチル - 3 - ペンタノールを溶解する。温度を 40 未満に維持しながら、無水トリフルオロ酢酸を添加する ( 13.08 g、0.0623 モル )。混合物を 2 ~ 3 時間 35 ~ 45 に加熱し、HPLC コント

10

20

30

40

50

ロールによって変換を確認する。混合物を周囲温度に冷却し、無水Pd/C (2.0 g) を窒素雰囲気下で添加する。次いで、混合物を3～6バール16～24時間、20～35の温度で水素雰囲気置き、化合物残留物(IX)が1.0%以下になったら反応が完了したとみなす。触媒を濾過し、Me-THF 10 mLで洗浄する。精製水(30 mL)を溶液に添加する。次いで、28% NaOHの添加によって、pHを10～12にする。相を分離し、有機相を真空下45～50で油に濃縮し、次いで、これをヘプタン(30 mL)で希釈する。攪拌を4時間進行させ、沈殿を形成させ、これを濾過し、その後、母液およびヘプタン(10 mL)で洗浄する。不変重量が得られるまで固体を真空下45で乾燥させる。

【0115】

10

得られた生成物は白色固体であり、出発化合物(VII)から計算して60～80%の収率を有する(融点=140.6、HPLC純度=97%)。

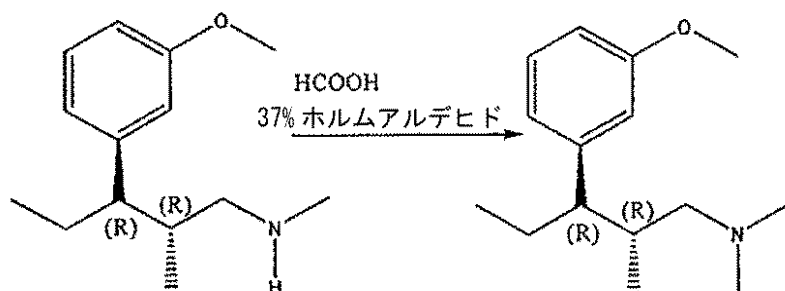
【0116】

(実施例5)

(3R, 3R) - [3 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - メチルペンチル] - ジメチル - アミン 2塩酸塩の合成

【0117】

【化22】



20

【0118】

還流器、温度計および機械式攪拌機を備えた4つ首1 Lフラスコ中に、以下を投入し：98%ギ酸(2.8 g、0.06モル)、これを10未満に冷却する。以下を冷却溶液に投入する：(3R, 3R) - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - メチル - ペンチル) - メチル - アミン(6.1 g、0.028モル)。この溶液に、37%ホルムアルデヒド(2.9 g、0.036モル)を装入する。反応物を攪拌し、3～4時間90～95に加熱する。反応が完了したら、混合物を20～25に冷却し、精製水を投入する(30 mL)。28% NH<sub>4</sub>OH(約10 g)によりpHを9～10にする。生成物を3 - ペンタノン(30 mL)で抽出する。真空下45～50で有機相を油に濃縮し、次いで、3 - ペンタノン(50 mL)で希釈し、20～25に冷却する。この溶液に、以下をバブリングさせ：HClガス(1.1 g、0.03モル)、得られた懸濁液を2～3時間攪拌する。結晶化した生成物を濾過し、最後にアセトン(2×15 mL)で洗浄する。生成物が98%のHPLC純度を有する結晶固体として得られる(6.5 g、約90%収率)。

30

40

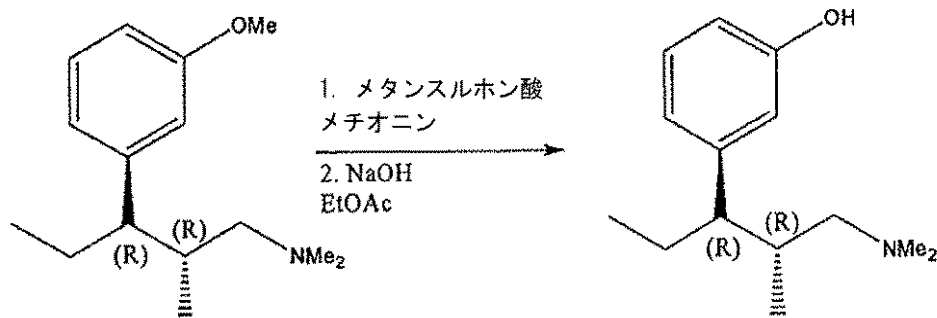
【0119】

(実施例6)

(1R, 2R) - 3 - (3 - ジメチルアミノ - 1 - エチル - 2 - メトキシプロピル) - フェノール(タペンタドール)の合成

【0120】

## 【化 2 3】



10

## 【0121】

メタンスルホン酸 28 mL に、(2R,3R)-3-(3-メトキシフェニル)-N,N,2-トリメチルペンタン-1-アミン HCl (6.0 g, 0.022 mol) を溶解し、メチオニン (4.7 g, 0.031 mol) をこの溶液に添加する。反応物を 75 ~ 80 の温度で 16 ~ 20 時間攪拌する。次いで、これを 15 ~ 25 に冷却し、以下をこの温度でゆっくり添加する：精製水 (20 mL)。温度を 50 未満に維持しながら、28 % NaOH (約 35 mL) の添加によって、pH を 10 ~ 11 の値にする。次いで、酢酸エチル (30 mL) を混合物に添加する。次いで、混合物を 30 分間攪拌し、有機相を分離する。暗色を有する有機相をシリカパネルで濾過し、酢酸エチル 30 mL で洗浄する。黄色がかった透明な溶液が得られる。溶媒を真空下で除去して、周囲温度に置くと凝固する油約 5.5 g を得る。

20

## 【0122】

(実施例 7)

(1R,2R)-3-(3-ジメチルアミノ-1-エチル-2-メトキシプロピル)-フェノールの結晶化

A：酢酸エチルから

実施例 6 で得られた生成物の一部を、50 で最小量の酢酸エチルに溶解し、周囲温度に冷却して固体を得て、これを濾過および乾燥させる。DSC で、78.03 で開始して 79.63 のピークおよび 86.81 で開始して 88.42 のピークを示す固体が得られる。

30

B：冷ヘプタンから

実施例 6 で得られた生成物の一部を、50 で最小量の酢酸エチルに溶解し、0 でヘプタン 30 mL に滴加する。得られた固体を攪拌下で懸濁液に維持し、濾過および乾燥させる。DSC で、78.03 で開始して 79.63 のピークを示す固体が得られる。

C：熱ヘプタンから

実施例 6 で得られた生成物の一部を、50 で最小量の酢酸エチルに溶解し、50 でヘプタン 30 mL に滴加する。得られた固体を 50 攪拌下で懸濁液に維持し、濾過および乾燥させる。DSC で、86.81 で開始して 88.42 のピークを示す固体が得られる。

40

D：油の凝固による

実施例 6 で得られた生成物の一部を、数日間周囲温度に維持する。DSC で、78.03 で開始して 79.63 のピークおよび 86.81 で開始して 88.42 のピークを示す固体が得られる。

## 【0123】

(実施例 8)

(1R,2R)-3-(3-ジメチルアミノ-1-エチル-2-メトキシプロピル)-フェノール塩酸塩の結晶化

実施例 6 で得られた油の一部を、20 ~ 25 の温度で 2-ブタノン (40 mL) に溶解する。以下を添加する：精製水 (0.3 mL, 0.0167 mol)、トリメチルクロロ

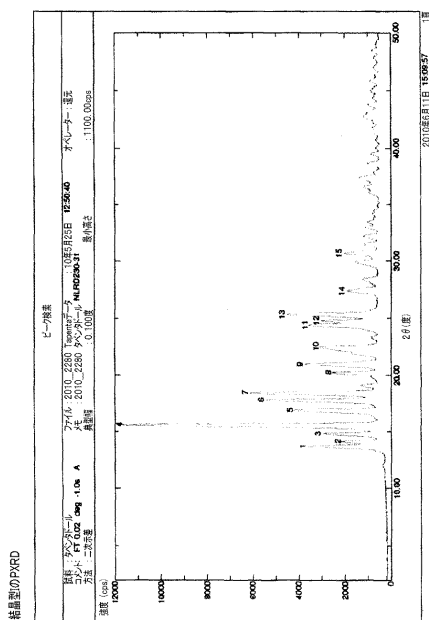
50

シラン ( 1 . 2 g ) 。塩酸塩生成物が沈殿し、20 ~ 25 の温度で、4 時間攪拌下で懸濁液を維持する。最後に、固体を濾過し、これを真空下 30 ~ 40 で乾燥させる。

【 0 1 2 4 】

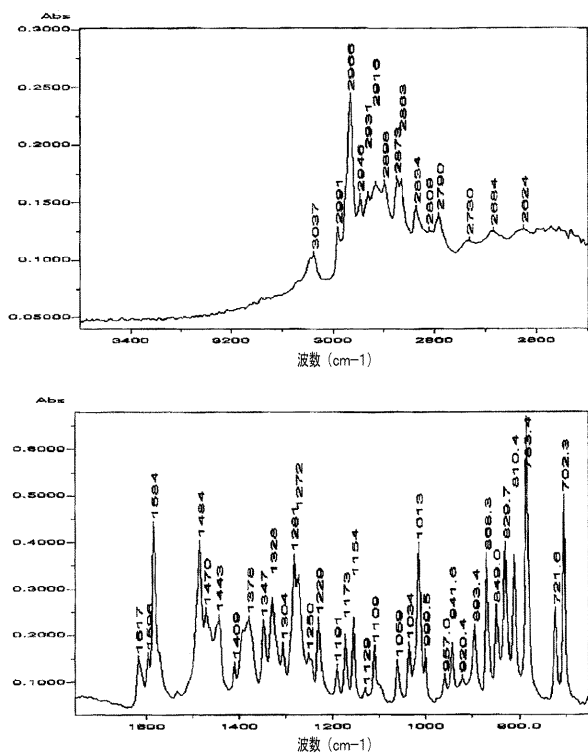
99 . 8 % を超える H P L C 純度を有する生成物 4 . 2 g が得られる。モル収率 : 7 4 . 5 % 。

【 図 1 】



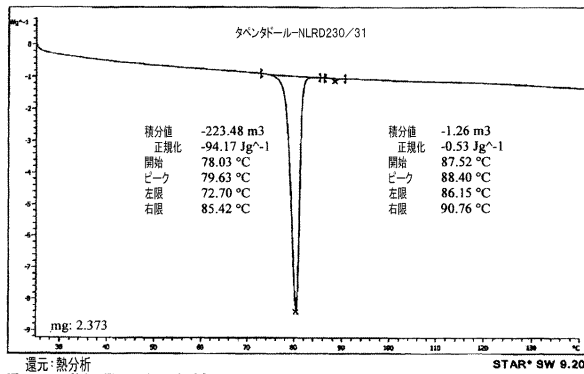
【 図 2 】

結晶型のFT-IR



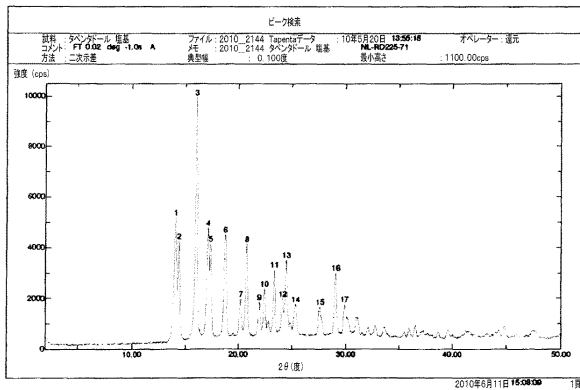
【図 3】

結晶型IIのDSC

還元: 熱分析  
[Termo analisi = Thermal Analysis]

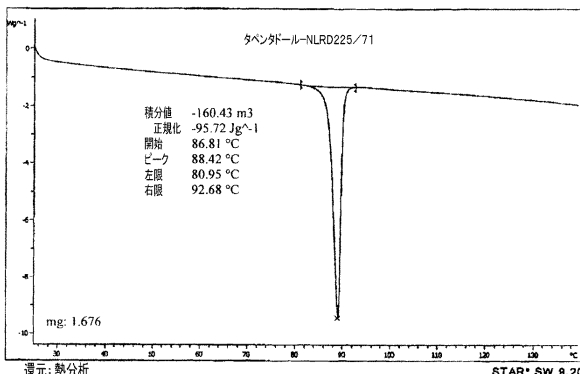
【図 4】

結晶型IIのPXRD



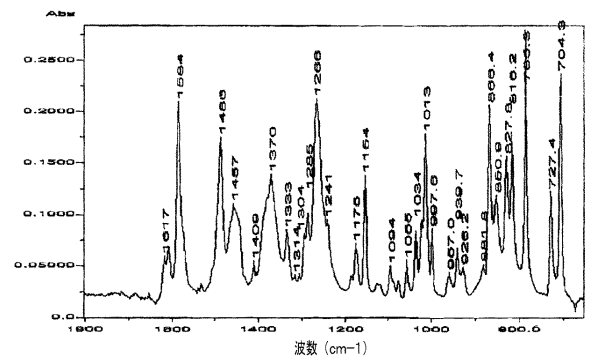
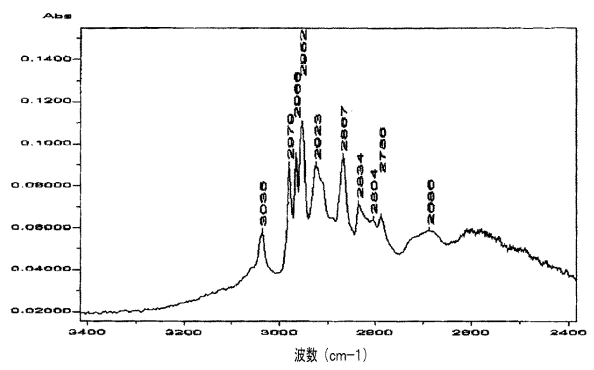
【図 6】

結晶型IIのDSC

還元: 熱分析  
[Termo analisi = Thermal Analysis]

【図 5】

結晶型IIのFT-IR





## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 C 219/22	(2006.01)	C 0 7 C 219/22	
C 0 7 C 217/72	(2006.01)	C 0 7 C 217/72	
C 0 7 B 57/00	(2006.01)	C 0 7 B 57/00	3 6 0
C 0 7 C 213/06	(2006.01)	C 0 7 C 213/06	

(72)発明者 ジョルジオ ベルトリーニ  
 イタリア アイ - 2 0 0 9 9 ミラノ セスト サン ジョバンニ ヴィア エー . ヴィラ 1

(72)発明者 ニコラ ランドーニ  
 イタリア アイ - 2 0 0 2 0 ミラノ マニャーゴ ヴィア ペーレゴ 8

審査官 水島 英一郎

(56)参考文献 特表2009 - 544637 ( J P , A )  
 特表2010 - 508240 ( J P , A )  
 特表2009 - 544658 ( J P , A )  
 特開昭55 - 098173 ( J P , A )  
 薬学雑誌 YAKUGAKU ZASSHI , 1972年 , Vol. 92 , No. 4 , 421-430

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 C  
 C 0 7 B  
 C A p l u s ( S T N )  
 R E G I S T R Y ( S T N )