

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4138005号  
(P4138005)

(45) 発行日 平成20年8月20日(2008.8.20)

(24) 登録日 平成20年6月13日(2008.6.13)

(51) Int.Cl.  
C07D 211/34 (2006.01)

F I  
C O 7 D 211/34

請求項の数 1 (全 3 頁)

<p>(21) 出願番号 特願平9-531592                  (86) (22) 出願日 平成9年3月7日(1997.3.7)                  (65) 公表番号 特表2000-506162(P2000-506162A)                  (43) 公表日 平成12年5月23日(2000.5.23)                  (86) 国際出願番号 PCT/GB1997/000643                  (87) 国際公開番号 W01997/032851                  (87) 国際公開日 平成9年9月12日(1997.9.12)                  審査請求日 平成16年1月8日(2004.1.8)                  (31) 優先権主張番号 9604943.2                  (32) 優先日 平成8年3月8日(1996.3.8)                  (33) 優先権主張国 英国 (GB)                  (31) 優先権主張番号 60/016,986                  (32) 優先日 平成8年5月7日(1996.5.7)                  (33) 優先権主張国 米国 (US)</p>	<p>(73) 特許権者                  メデバ・ユアラブ・リミテッド                  イギリス、エスダブリュー1エイ・1イー                  エフ、ロンドン、セント・ジェームズズ・                  ストリート10番                  (74) 代理人                  弁理士 青山 稔                  (74) 代理人                  弁理士 北原 康廣                  (72) 発明者                  ザバレー、フーシャン・シャーリアリ                  イギリス、シービー4・4ダブリューイー                  、ケンブリッジ、ミルトン・ロード、ケン                  ブリッジ・サイエンス・パーク、カイロサ                  イエンス・リミテッド内</p>
---	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トレオ-メチルフェニデートの分割

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

( - ) - メントキシ酢酸を用いる古典的な塩分割法によっておこなう実質上単一の鏡像体であるd-トレオ-メチルフェニデートの製造法。

【発明の詳細な説明】

発明の分野

この発明はトレオ-メチルフェニデートのジアステレオマー塩の晶化を経由する分割に関する。

発明の背景

メチルフェニデートはエリトロラセミ体とトレオラセミ体の混合物として最初に調製された。米国特許第2957880号明細書にはこの2種のラセミ体の混合物に関する研究結果が開示されており、治療的活性はトレオジアステレオマーにあることが明らかにされている。

トレオ-メチルフェニデートの分割は高価な分割剤である1,1'-ビナフチル-2,2'-ジイルヒドロジェンホスフェートを用いておこなうことができる。この方法はパトリックらによって最初に報告されたが[ザ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピューテックス、第241巻、第152頁~第158頁(1987年)参照]、その後、この分野においては他の研究者によってこの方法は利用されている[例えば、アオヤマら、ジャーナル・オブ・クロマトグラフィー、第494巻、第420頁(1989年)参照]。この方法は米国特許第2957880号明細書に記載さ

れている方法 [ エリトロ - メチルフェニデートの対応するアミド ( 即ち、 $R - CON_2Me$  よりも  $R - CONR_2$  ) をアミド加水分解とベンジル中心における平衡化の前に酒石酸を用いて分割した後、得られたトレオ - 酸をエステル化する方法 ] よりも効率的であることが明らかにされている。

この方法の改良された分割法が PCT / GB 97 / 00185 に記載されている。この改良分割法は PCT / GB 97 / 00281 に開示されているラセミ化法と組合せることができる。

#### 発明の概要

この発明はトレオ - メチルフェニデートラセミ体が低コストの ( - ) - メントキシ酢酸 ( menthoxyacetic acid ) を用いて分割できるという知見に基づいてなされたものである。

10

#### 発明の説明

本発明方法は古典的な塩分割法分野において当業者に一般的に知られている条件下でおこなってもよい。例えば、トレオ - メチルフェニデート遊離塩基と 1 モル当量の ( - ) - メントキシ酢酸を不活性有機溶剤中に加えた混合物を加熱後、冷却し、得られた沈澱物を濾取し、適当な溶剤で洗浄後、乾燥することによって d - トレオ - メチルフェニデートを 98 % ee で含有する塩を直接的に得ることができる。この方法はパトリックらによる前記の文献に記載されている方法、即ち、1, 1' - ビナフチル - 2, 2' - ジイルヒドロジェンホスフェートを用いる方法に比べて著しく改良された方法である。何故ならば、後者の場合には、1 回目の結晶化によって 85 ~ 90 % ee の塩が得られるに過ぎず、この ee を 95 ~ 97 % に高めるためには該塩の再結晶が必要だからである。95 ~ 97 % ee のレベルの光学純度は本発明の場合には 1 回の結晶化で達成することができ、しかも全収率はより高くなる。従って、本発明方法はパトリックらによる前記文献に記載の方法よりも効率的で経済的である。

20

( - ) - メントキシ酢酸を用いるトレオ - メチルフェニデートの分割法を以下の実施例によって例証する。

#### 実施例

dl - トレオ - メチルフェニデート ( 1 . 0 g ; 3 . 7 mmol ) を水 ( 20 ml ) 中に懸濁させた後、苛性溶液を用いて処理した。生成した遊離塩基をメチル t - ブチルエーテルを用いて抽出し ( 3 × 25 ml ) 、抽出物を  $MgSO_4$  を用いて乾燥させた後、蒸発処理に付すことによって軽油状物を得た。この軽油状物をイソプロピルアルコール ( 15 ml ) に溶解させて 60 まで加熱した。次いで、( - ) - メントキシ酢酸 ( 0 . 79 g ; 3 . 79 mmol ) をイソプロピルアルコール ( 5 ( ml ) ) に溶解させた溶液を添加して 60 での加熱をさらに 30 分間続行した後、反応混合物を 10 まで徐冷した。得られた白色結晶性生成物を濾取し、冷イソプロピルアルコールを用いて洗浄後、乾燥処理に付すことによって所望の生成物を 0 . 85 g 得た。塩クラッキング後のキラル HPLC によって測定したところによれば、このうちの 47 重量 % は 98 % ee の d - トレオ - メチルフェニデートに相当した。

30

---

フロントページの続き

審査官 齋藤 恵

- (56)参考文献 米国特許第 2 9 5 7 8 8 0 ( U S , A )  
国際公開第 9 5 / 3 1 4 3 6 ( W O , A 1 )  
米国特許第 4 1 9 6 3 0 3 ( U S , A )  
特開昭 5 5 - 3 8 3 6 3 ( J P , A )  
PATRICK, K.S. et al., Pharmacology of the Enantiomers of the threo-methylphenidate, The Journal Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1 9 8 7 年, Vol.241, No.1, p.152-158  
DING, Y.-S. et al., SYNTHESIS OF THE RACEMATE AND INDIVIDUAL ENANTIOMERS OF [11C]METHYLPHENIDATE FOR STUDYING PRESUNAPT1, Journal fo Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, Vol.XXXIV, No.10, p.989-997
- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)  
C07D211/00 - 34  
CA(STN)