



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년08월08일

(11) 등록번호 10-1766503

(24) 등록일자 2017년08월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07C 209/68 (2006.01) C07C 213/06 (2006.01)

C07C 213/10 (2006.01) C07C 225/16 (2006.01)

C07C 233/43 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-7016688

(22) 출원일자(국제) 2010년11월30일

심사청구일자 2015년09월16일

(85) 번역문제출일자 2012년06월27일

(65) 공개번호 10-2012-0101474

(43) 공개일자 2012년09월13일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2010/055499

(87) 국제공개번호 WO 2011/067714

국제공개일자 2011년06월09일

(30) 우선권주장

MI2009A002110 2009년12월01일 이탈리아(IT)

(56) 선행기술조사문헌

US03824271 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 36 항

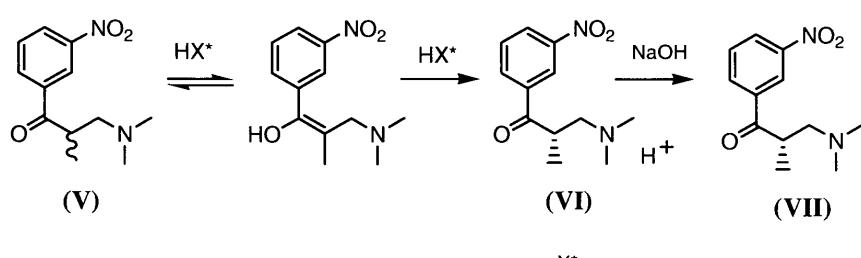
심사관 : 김지은

(54) 발명의 명칭 타펜타돌의 제조 방법 및 이의 중간체

(57) 요 약

본 발명은 (2R,3R)-0,0'-다이벤조일타르타르 키랄 산을 사용하는 하기 반응식 2에 따라 라세미 혼합물(V)을 정량적으로 분해시켜 (S)-3-(다이메틸아미노)-2-메틸-1-(3-나트로페닐)-프로판-1-온(VII)의 입체 이성질체(V, VI, VII)를 수득함을 포함하는, 타펜타돌의 신규한 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 타펜타돌의 신규한 제조 방법에서 일부 중간체 화합물에 관한 것이다:

반응식 2



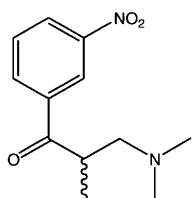
명세서

청구범위

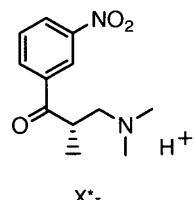
청구항 1

- (a) 하기 화학식 V의 화합물의 라세미 혼합물을 극성 용매 또는 극성 용매의 혼합물 중에서 키랄 산과 반응시키고, 이어서 하기 화학식 VI의 키랄 염을 침전시키는 단계;
- (b) 화학식 VI의 키랄 염을 염기 수용액으로 처리하여 하기 화학식 VII의 화합물을 제조하는 단계;
- (c) 유기 용매로 추출하는 단계;
- (d) 화학식 VII의 화합물의 니트로 기를 아미노 기로 환원시켜 하기 화학식 XII의 화합물을 제조하는 환원 단계;
- (e) 화학식 XII의 화합물을 유기금속 시약과 반응시켜 하기 화학식 XIV의 화합물로 전환시키는 단계;
- (f) 화학식 XIV의 화합물을 유기 산의 무수물 또는 할라이드와 반응시키고, 수소화시켜서 가수분해 후에 화학식 X의 화합물을 수득하되, 화학식 XIV의 화합물이 유기 산의 무수물 또는 할라이드와 반응하여 중간체 화합물 A 및 B를 형성하고, 수소화 및 가수분해 후에 화학식 X의 화합물을 제공하는 단계;
- (g) 화학식 X의 화합물을 다이아조화 반응시켜 하기 화학식 XI의 다이아조늄 염을 제조하고, 이어서 상기 다이아조늄 염을 가수분해하여 타펜타돌을 제조하는 단계를 포함하는, 타펜타돌의 제조 방법:

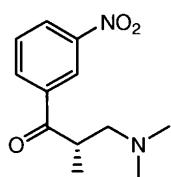
[화학식 V]



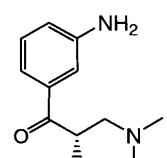
[화학식 VI]



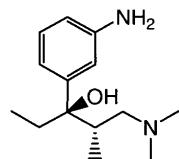
[화학식 VII]



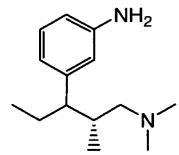
[화학식 XII]



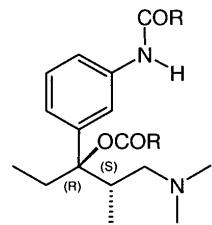
[화학식 XIV]



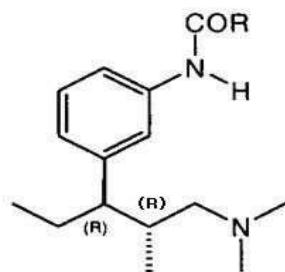
[화학식 X]



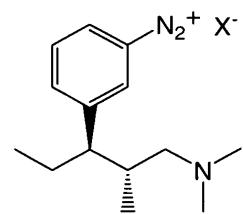
[화학식 A]



[화학식 B]



[화학식 XI]



상기 화학식들에서, X^- 는 황산, 염산, 인산, 메탄설휠산 및 트라이플루오로아세트산으로부터 선택된 무기 산의 수용액 중에서 수행되는 다이아조화 반응에서 생성된 음이온을 가리키며, X^{*-} 는 (D)(-)만델산, (D)(-)2-클로로만델산, (D)(-)타르타르산 및 (2R,3R)-0,0'-다이벤조일 타르타르산으로부터 선택되는 단계 (a)의 키랄산과의 반응에 의해 생성되는 음이온을 가리킨다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

키랄 산이 (2R,3R)-0,0'-다이벤조일 타르타르산인, 제조 방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

단계 (a)에 사용된 극성 용매가 물, 지방족 케톤, 지방족 알콜 및 이들의 혼합물로부터 선택되는, 제조 방법.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

지방족 케톤이 아세톤이고, 지방족 알콜이 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올 및 이들의 혼합물로부터 선택되는, 제조 방법.

청구항 5

제 3 항에 있어서,

극성 용매가 메탄올 및 아세톤의 혼합물인, 제조 방법.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

단계 (b)에 사용된 염기 수용액이 알칼리 금속 또는 알칼리 토 금속의 하이드록사이드의 염기 수용액인, 제조 방법.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 염기 수용액이 나트륨 하이드록사이드 또는 칼륨 하이드록사이드의 염기 수용액인, 제조 방법.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

단계 (c)에 사용된 유기 용매가 톨루엔, 3차-부틸메틸 에터 또는 이소-부틸 케톤인, 제조 방법.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

상기 유기 용매가 3차-부틸메틸 에터인, 제조 방법.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

단계 (d)의 환원이 주석 및 염산을 사용하여 수행되는, 제조 방법.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

환원이 지방족 알콜 중에서 수행되는, 제조 방법.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

환원이 에탄올 중에서 수행되는, 제조 방법.

청구항 13

제 1 항에 있어서,

단계 (d)의 환원이 수소 및 촉매를 사용하여 수행되는, 제조 방법.

청구항 14

제 13 항에 있어서,

환원이 테트라하이드로푸란, 메틸테트라하이드로푸란, 및/또는 툴루엔 중에서 수행되는, 제조 방법.

청구항 15

제 13 항에 있어서,

환원이 -10 내지 100°C의 온도에서 수행되는, 제조 방법.

청구항 16

제 15 항에 있어서,

환원이 0 내지 15°C의 온도에서 수행되는, 제조 방법.

청구항 17

제 1 항에 있어서,

단계 (e)에서 사용되는 유기금속 시약이 에틸 할라이드 및 금속으로부터 유도된 것인, 제조 방법.

청구항 18

제 17 항에 있어서,

에틸 할라이드가 에틸 브로마이드이고, 금속이 아연 또는 마그네슘이고/이거나, 제조 방법이 10 내지 30°C의 온도에서 수행되고/되거나, 상기 유기금속 시약이 화학식 XII의 화합물을 기준으로 1 내지 5 당량의 몰비로 사용되는, 제조 방법.

청구항 19

제 1 항에 있어서,

단계 (f)에서 사용된 유기 산의 무수물 또는 할라이드가 치환되거나 치환되지 않은 지방족 또는 방향족 유기 산의 무수물 또는 할라이드인, 제조 방법.

청구항 20

제 19 항에 있어서,

유기 산의 무수물 또는 할라이드가 1 내지 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된 C₁-C₅ 알킬산; 1 내지 3개의 할로겐 원자, 알킬 및/또는 카복실 기로 선택적으로 치환된 벤조산 또는 페닐아세트산; 또는 C₁-C₆ 다이카복실산 및 이의 C₁-C₄ 지방족 에스터의 무수물 또는 할라이드인, 제조 방법.

청구항 21

제 20 항에 있어서,

유기 산의 무수물 또는 할라이드가 아세트산, 페닐아세트산, 클로로아세트산, 트라이플루오로아세트산, 벤조산, 클로로벤조산, 프탈산, 숙신산, 옥살산 또는 옥살산의 C₁-C₄ 모노에스터의 무수물 또는 할라이드, 또는 포름산의 혼합된 무수물인, 제조 방법.

청구항 22

제 21 항에 있어서,

유기 산의 무수물 또는 할라이드가 트라이플루오로아세트산의 무수물 또는 할라이드인, 제조 방법.

청구항 23

제 1 항에 있어서,

단계 (f)에서 사용되는 유기 산의 무수물이 화학식 XIV의 화합물을 기준으로 1 내지 5 당량의 몰비로 사용되는, 제조 방법.

청구항 24

제 1 항에 있어서,

단계 (f)에서의 수소화가 차콜 상 팔라듐의 존재 하에서 수행되는, 제조 방법.

청구항 25

제 24 항에 있어서,

상기 수소화가 1 내지 100 바의 압력 및/또는 0 내지 100°C의 온도에서 수행되는, 제조 방법.

청구항 26

제 1 항에 있어서,

다이아조화 반응이 나트륨 니트라이트의 존재 하에 황산의 수용액 중에서 수행되는, 제조 방법.

청구항 27

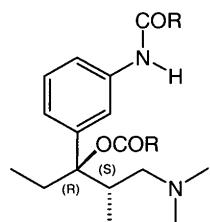
제 1 항에 있어서,

다이아조화 반응이 -15 내지 50°C의 온도에서 수행되는, 제조 방법.

청구항 28

하기 화학식 A의 화합물:

화학식 A



상기 식에서,

R은 1 내지 3개의 할로겐 원자, 또는 C₁-C₄ 지방족 알콜로 선택적으로 에스터화될 수 있는 카복실 기로 선택적으로 치환된 C₁-C₅ 알킬이거나; 또는 1 내지 3개의 할로겐 원자, 알킬 및/또는 카복실 기로 선택적으로 치환된 페닐 또는 벤질이다.

청구항 29

제 28 항에 있어서,

R○] CH₃, CH₂Cl, CF₃, 또는 CH₂CH₂COOH인, 화합물.

청구항 30

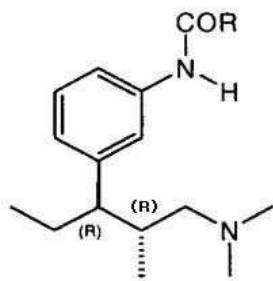
제 29 항에 있어서,

R○] CF₃인 화합물.

청구항 31

하기 화학식 B의 화합물:

화학식 B



상기 식에서,

R은 1 내지 3개의 할로겐 원자, 또는 C₁-C₄ 지방족 알콜로 선택적으로 에스터화될 수 있는 카복실 기로 선택적으로 치환된 C₁-C₅ 알킬이거나; 또는 1 내지 3개의 할로겐 원자, 알킬 및/또는 카복실 기로 선택적으로 치환된 페닐 또는 벤질이다.

청구항 32

제 31 항에 있어서,

R^o | CH₃, CH₂Cl, CF₃, 또는 CH₂CH₂COOH인 화합물.

청구항 33

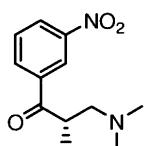
제 32 항에 있어서,

R^o | CF₃인 화합물.

청구항 34

제 1 항에 따른 타펜타돌의 제조 방법에서 중간체인 하기 화학식 VII의 화합물:

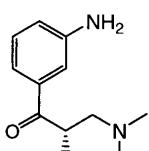
화학식 VII



청구항 35

제 1 항에 따른 타펜타돌의 제조 방법에서 중간체인 하기 화학식 XII의 화합물:

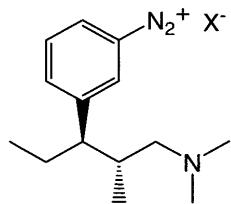
화학식 XII



청구항 36

제 1 항에 따른 타펜타돌의 제조 방법에서 중간체인 하기 화학식 XI의 화합물:

화학식 XI

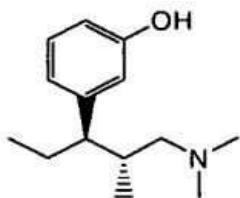


발명의 설명

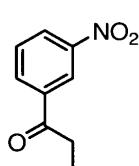
기술 분야

[0001] 본 발명은 하기 도시된 화학식 II의 1-(3-니트로페닐)프로판-1-온 전구체로부터 출발하여 하기 화학식 I의 3-[(1R,2R)-3-(다이메틸아미노)-1-에틸-2-메틸프로필]페놀(타펜타돌로 공지됨)의 신규한 제조 방법에 관한 것이다:

[0002] [화학식 I]



[0004] [화학식 II]



배경 기술

[0006] 타펜타돌은 μ 오피오이드 수용체의 중심 작용 진통 작용제이고, 가벼운 급성 통증에서부터 극심한 급성 통증을 치료하기 위해 사용되는, 노르아드레날린 재흡수 억제제이다. 타펜타돌과 유사한 구조를 가진 유도체가 공지 문헌에 기재되어 있다.

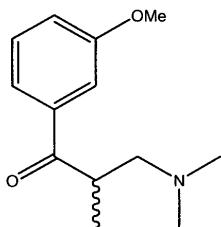
[0007] 미국특허 제7417170호는 4-아미노-2-아릴-부탄-2-올 화합물로부터 삼차 알콜 작용기를 제거함으로써 3-아릴-부틸-아민 화합물을 좋은 수율로 합성하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0008] 유럽특허 제693475호는 약리학적 활성을 갖는 1-페닐-3-다이메틸아미노-프로판 화합물의 합성을 기재한다.

[0009] 미국특허 제3888901호는 만니히(Mannich) 반응을 통해 페닐 알킬 캐톤으로부터 출발하여 3-알킬-3-벤조일-치환된-프로피오 니트릴 계열의 화합물의 합성을 기재한다.

[0010] 국제특허출원공개 제2008/012047호는 유기 리튬을 통해 3-메톡시 프로피오페논으로 전환되는 3-브로모아니솔로부터 출발하는 타펜타돌의 합성을 나타낸다. 이러한 중간체에 대한, 하기 화학식 III의 라세미 중간체를 생성하는 만니히 반응이 수행된다:

[0011] [화학식 III]

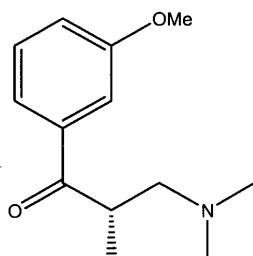


[0012]

[0013] 이러한 화학식 III의 중간체를 (2R,3R)-0,0'-다이벤조일타르타르 키랄 산과 반응을 통해 거울상 이성질체를 분리하여 하기 화학식 IV의 바람직한 거울상 이성질체를 수득하였다:

[0014]

[화학식 IV]



[0015]

[0016] 그러나, 이러한 분리 방법은 매우 긴 시간이 요구되고, 낮은 수율, 즉 약 75%의 목적 이성질체의 다이벤조일타르타르 염을 수득한다는 점에서 특히 불리하다.

[0017]

[0017] 분해된 화학식 IV의 거울상 이성질체는 에틸마그네슘 브로마이드와의 반응을 통해 이와 같이 알킬화되고, 최종적으로 이러한 반응의 생성물은 수소화되고, 이어서 탈메틸화된다.

[0018]

[0018] 이와 같이, 고수율 및 높은 입체 선택성을 가진 이러한 화합물을 수득할 수 있는 타펜타돌의 제조 방법에 대한 요구가 여전히 증가하고 있다.

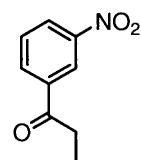
발명의 내용

[0019]

[0019] 본 발명은 하기 화학식 II의 1-(3-나트로페닐)프로판-1-온 화합물로부터 출발하는 타펜타돌의 신규한 제조 방법에 관한 것이다:

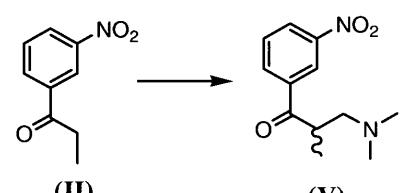
[0020]

화학식 II



[0021]

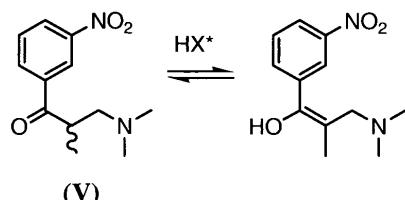
[0022] 만니히 반응을 통한 상기 화학식 II의 화합물은 입체 이성질체의 혼합물인 화학식 V의 중간체로 전환되고, 용액에서, 반응식 1에 나타낸 케토-에놀 평형에 따라서 상호 전환된다:



[0023]

[0024]

[반응식 1]

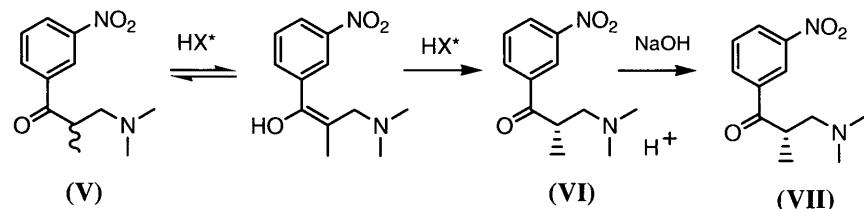


[0025]

[0026] 화학식 V의 화합물의 라세미 혼합물을 하기 반응식 2에 따라, (2R,3R)-0,0'-다이벤조일 타르타르 산과 같은, 키랄 산(HX^*)을 사용하여 화학식 VII의 화합물의 입체 이성질체로의 정량적인 전환에 의해 분해시킬 수 있음이 놀랍게도 발견되었다:

[0027]

[반응식 2]



[0028]

[0029] 화학식 VII의 목적 이성질체를 키랄 산과의 반응 후 화학식 VI의 침전된 염의 염기 처리를 통해 수들하였다.

[0030]

바람직한 입체 이성질체로의 전환 반응은 수율 및 생산 시간에 대하여 명백한 이점을 가지고 몇 시간 안에 정량적으로 발생한다.

[0031]

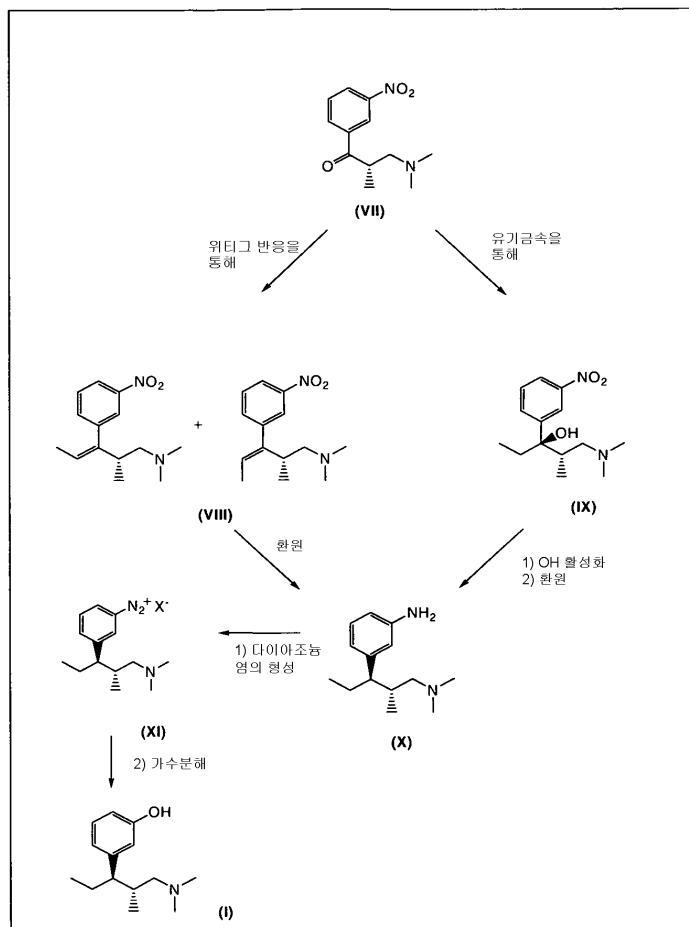
특히, 본 발명에 따른 방법은 국제특허출원공개 제2008/012047 A1호에 제시된 수율, 즉, 약 96%의 수율보다 현저하게 더 높은 수율로 환합식 VI의 중간체의 수들을 가능하게 한다.

[0032]

화학식 VII의 분해된 화합물을 그리냑(Grignard) 또는 다이에틸아연 시약과 같은, 유기 금속 시약과의 반응에 의한 카보닐 알킬화를 통해 타펜타돌로 전환시켰다. 이어서 니트로 기를 아미노 기로 환원시켰고, 이어서 상응하는 다이아조늄 염의 형성 및 이의 가수분해에 의해, 하이드록실 기로 이를 변형시켰고, 상기 단계는 다르게는 반응식 3 또는 4에 따라 수행되었다.

[0033]

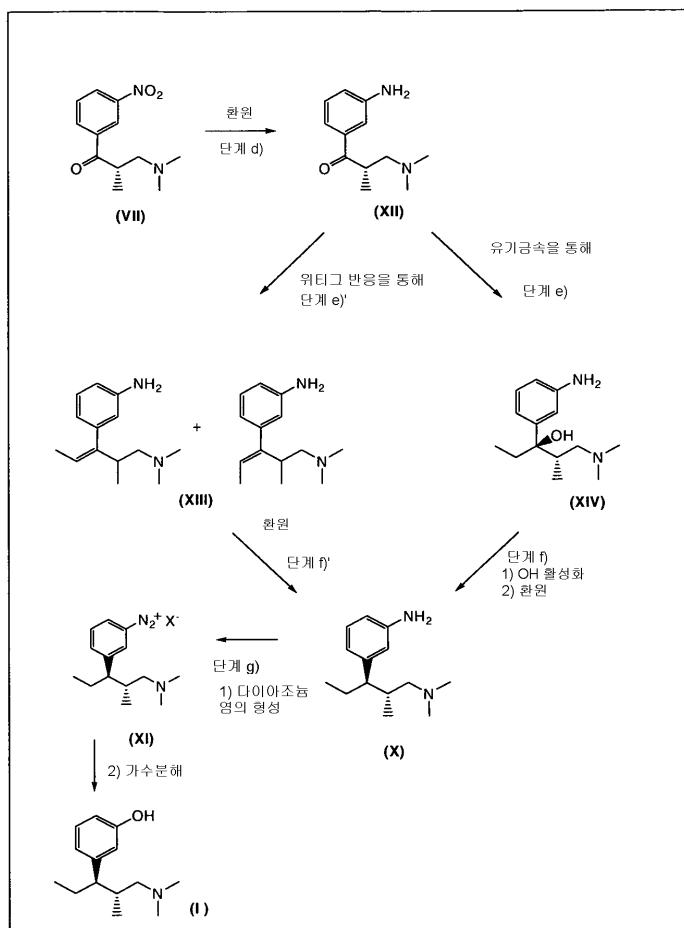
[반응식 3]



[0034]

[0035]

[반응식 4]



[0036]

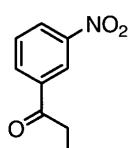
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037]

본 발명은 하기 화학식 II의 1-(3-나트로페닐)프로판-1-온 화합물로부터 출발하는 타펜타돌의 신규한 제조 방법에 관한 것이다:

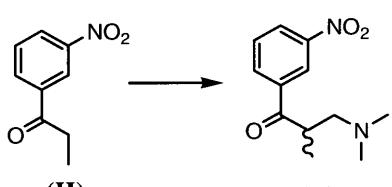
[0038]

화학식 II



[0039]

화학식 II의 화합물을 다이메틸암모늄과 축합시켜 화학식 V의 화합물을 형성한다:



[0041]

만나히 축합으로 공지된 이러한 반응은 적합한 유기 용매에서 수행되었다(문헌[J. March, Advanced Organic Chemistry, 3 ed. p. 800-802]). 다이메틸암모늄 이온은 이전에 또는 반응 혼합물에서 직접 제조될 수 있다. 파라포름알데하이드 및 다이메틸아민 또는 비스 다이메틸아미노 메탄 및 적합한 산은 다이메틸암모늄 이온을 형성하기 위해 사용될 수 있다. 지방족 알콜 또는 유기 산의 무수물은 용매로서 사용될 수 있다. 유기 산의 무

수물이 용매로서 사용되었을 때, 반응을 진행시키는 다른 산을 첨가할 필요가 없다. 반응 온도는 0°C 내지 용매의 비등점일 수 있다.

[0043] 바람직한 실시양태에서, 반응 조건은 용매로서 아세트산 무수물의 사용 및/또는 50 내지 80°C의 온도이다.

[0044] 반응은, 참고로 본원에 혼입된, 미국특허 제3,824,271호에 출발된 바와 같이 수행될 수 있다.

[0045] 상기 반응식 1에 개시된 케톤-에놀 평형에 따라서, 입체 이성질체의 혼합물로서 수득된 화학식 V의 생성물을 용액 중에서 상호전환시켰다.

[0046] 이 평형이 적합한 극성 용매 또는 극성 용매의 혼합물에 의해, 상기 반응식 2에 출발된 바와 같이 키랄 산 염으로서, 상기 해당 거울상 이성질체의 침전에 의해 해당 거울상 이성질체 쪽으로 정량적으로 움직일 수 있다는 것이 놀랍게도 발견되었다. 이는 목적 거울상 이성질체 중 혼합물의 정량적인 전환을 수득할 수 있게 한다. 물, 지방족 케톤, 지방족 알콜, 또는 다른 극성 용매와 별개로 사용되거나 또는 혼합되는 임의의 다른 극성 용매가, 용매로서 이 분리를 위해 사용될 수 있다. 바람직한 알콜은 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올이고 바람직한 케톤은 아세톤이다. 메탄올 및 아세톤 혼합물이 바람직하게 사용되었다. (D)(-) 만델산, D(-) 2-클로로만델산, D(-) 타르타르산, (2R,3R)-0,0'-다이벤조일 타르타르산, 바람직하게는 (2R,3R)-0,0'-다이벤조일 타르타르산이 키랄 산으로서 사용될 수 있다. 이어서, 분해된 거울상 이성질체의 염이 물 및 적합한 유기 용매의 혼합물에 혼탁되었다. 염기 수용액의 침가는 유리 염기의 형태로, 화학식 VI의 염으로부터 화학식 VII의 입체 이성질체의 방출을 이끌었다. 이어서 물 중에서 염기와의 키랄 산의 염을 남기고 회수할 수 있는 동안, 화학식 VII의 화합물을 증발로 회수될 수 있는 유기 용매로부터 추출하였다. 염기를 알칼리 또는 알칼리-토 금속의 하이드록사이드, 바람직하게는 나트륨 하이드록사이드 또는 칼륨 하이드록사이드로부터 선택하였다. 톨루엔, 3차-부틸메틸 에터(MTBE), 메틸 이소부틸 케톤(MiBK)은 유기 용매로서 바람직하게 사용되었다.

[0047] 화학식 V의 혼합물로부터 화학식 VII의 입체 이성질체로 유도하는 반응 순서는, 참고로서 본원에 혼입된, 국제특허출원공개 제2008/012047 A1호에 개시된 바와 같이 수행될 수 있다. 국제특허출원공개 제2008/012047 A1호에서, 상기 순서는 벤젠 고리의 3 위치에서의 메톡시 기의 존재 때문에 본 발명의 순서와 상이하다(본 발명에서는 니트로 기가 벤젠 고리의 3 위치에 존재한다).

[0048] 이처럼, 본 발명의 목적은 화학식 VII의 입체 이성질체를 수득하기 위한 화학식 V의 라세미 혼합물의 정량적인 분해의 단계를 포함하는 화학식 I의 타펜타돌의 신규한 제조 방법이고, 상기 분해 단계는

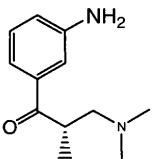
[0049] (a) 화학식 V의 화합물을 라세미 혼합물을 극성 용매 또는 극성 용매의 혼합물 중에서 키랄 산과 반응시키고, 이어서 화학식 VI의 키랄 염을 침전시키는 단계;

[0050] (b) 화학식 VI의 키랄 염을 염기 수용액으로 처리하여 화학식 VII의 화합물을 제조하는 단계; 및

[0051] (c) 이어서, 수득된 화학식 VII의 화합물을 유기 용매로 추출하는 단계를 포함한다.

[0052] 이어서 화학식 VII의 화합물을 처리하여 니트로 기를 아미노 기로 환원시켜(단계 d) 화학식 XII의 화합물을 수득한다:

[0053] [화학식 XII]



[0054] [0055] 이 환원은 당해 분야에 공지된 방법을 통해 수행할 수 있다. 주석에 의한 환원 또는 촉매적 수소화가 이들 중 바람직한 방법이다.

[0056] 주석에 의한 환원은 화학식 VII의 화합물이 또한 용해되는 적합한 유기 용매에서 주석 부스리기를 혼탁시킴으로써 수행되었다. 농축된 염산을 이 혼탁액 상에 온도를 0°C 내지 용매의 비등점으로 유지하면서 점가하였다. 반응이 수 혼화성 용매에서 수행될 경우, 이 용매는 증발되고, 수 불혼화성 용매에 의해 치환되고, 이어서 다음과 같이 진행된다.

[0057] 혼합물의 pH는 무기 염기, 바람직하게는 알칼리 또는 알칼리-토 금속의 하이드록사이드, 더욱 더 바람직하게는 나트륨 하이드록사이드 및 칼륨 하이드록사이드를 사용하여, 7 초과, 바람직하게는 10 내지 13의 값이 되고, 수

상이 분리되었다. 유기상은 다음의 단계에서 사용되거나 또는 오일로서 수소화 생성물이 단리될 때까지 농축될 수 있다. 이 단계를 위한 바람직한 용매는 반응을 위한 지방족 알콜, 바람직하게는 에탄올, 및 후처리를 위한 MTBE 또는 톨루엔이다. 반응 온도는 바람직하게 35 내지 50°C이다.

- [0058] 화학식 XII의 화합물을 수득하기 위해, 니트로 기를 아미노 기로 환원하는 다른 방법은 촉매 수소화일 수 있다. 이 경우에 화학식 VII의 화합물은 촉매를 첨가한 유기 용매에 용해되었다. 이어서 혼합물을 -10 내지 100°C의 온도에서 압력 하에서 수소화하였다. 수소화가 완료되자마자, 촉매를 여과하였다. 수소화된 생성물은 용액에서 사용될 수 있거나 또는 용매의 증발에 의해 단리될 수 있다.
- [0059] 톨루엔, 테르라하이드로푸란(THF) 및 메틸테트라하이드로푸란(MeTHF)은 바람직한 용매이다. 플래티늄 또는 차콜 상 팔라듐은 바람직한 촉매이다. 반응 온도는 0 내지 15°C이다.
- [0060] 화학식 XII의 화합물로부터 화학식 X의 화합물로 이끄는 다음의 반응 순서는, 참고로서 본원에 혼입된, 국제특허출원공개 제2008/012283 A1호에 출발된 바와 같이 수행될 수 있다. 국제특허출원공개 제2008/012283 A1호에서, 상기 순서는 벤젠 고리의 3 위치에서의 메톡시 기의 존재 때문에 본 발명의 순서와 상이하다(본 발명에서는 아미노 기가 벤젠 고리의 3 위치에 존재한다). 벤젠 고리의 3 위치에서의 메톡시 기의 존재는 본 발명에 기재된 중간체 화합물 A 및 B의 형성을 가능하게 하지 않는다.
- [0061] 이전의 단계에서 수득된 화학식 XII의 화합물은 유기금속 화합물과의 반응에 의해 단계 (e)에서 화학식 XIV의 화합물로 전환되었다. 유기금속 화합물은 구입할 수 있거나 또는 적합한 유기 용매 중에서 금속 부스러기를 에틸 할라이드와 반응시킴으로써, 동일 반응계에서 제조할 수 있다. 유기금속 시약의 제조를 위해 사용된 것과 동일할 필요가 없는 유기 용매에 용해된 화학식 XII의 화합물을 수득된 유기금속 용액에 적가하였다. 반응 온도는 0°C 내지 용매의 비등점으로 유지되었다. 사용된 금속은 바람직하게는 아연 및 마그네슘이다. 바람직한 에틸 할라이드는 브로마이드이고, 온도는 10 내지 30°C이다. 화학식 XII의 화합물을 기준으로 1 내지 5 당량의 유기금속 시약이 바람직하게 사용되었다.
- [0062] 반응을 완료하자마자, 혼합물을, 화학식 XIV의 화합물을 유기 용매로 추출한 산 수용액에 부어 급랭시켰다. 암모늄 수소 설페이트를 수상을 산성화시키기 위해 바람직하게 사용하였다. 화학식 XIV의 화합물은 다음 단계에 사용되거나 또는 당해 분야에 공지된 방법, 바람직하게는 결정화에 의해 정제될 수 있다. 톨루엔 및 지방족 탄화수소의 혼합물은 화학식 XIV의 생성물의 결정화를 위해 바람직하게 사용되었다.
- [0063] 화학식 XIV의 화합물을, 화학식 XIV의 화합물의 하이드록실의 활성화 및 이후의 환원 및 가수분해에 의해, 단계 (f)에서 화학식 X의 화합물로 전환시켰다. 화학식 XIV의 화합물을 기준으로 1 내지 5 당량의 유기 산의 무수물 또는 할라이드를 이전 단계로부터 직접 수득하거나, 또는 적합한 용매에 결정화된 생성물을 용해시킴으로써 수득한 화학식 XIV의 화합물의 용액에 첨가하였다. 유기 산의 무수물 또는 할라이드는 바람직하게는 치환되거나 치환되지 않은 지방족 또는 방향족 유기 산, 바람직하게는 1 내지 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된 C₁-C₅ 알킬산; 1 내지 3개의 할로겐 원자, 알킬 및/또는 카복실 기로 선택적으로 치환된 벤조산 또는 페닐아세트산; C₁-C₆ 다이카복실산 및 이의 C₁-C₄ 지방족 에스터의 무수물 또는 할라이드이다.
- [0064] 바람직하게는 상기 유기 산의 무수물 또는 할라이드는 아세트산, 페닐아세트산, 클로로아세트산, 트라이플루오로아세트산, 벤조산, 클로로벤조산, 프탈산, 숙신산, 옥살산 또는 옥살산의 C₁-C₄ 지방족 모노에스터 또는 포름산의 혼합된 무수물, 더욱 더 바람직하게는 트라이플루오로아세트산의 무수물 또는 할라이드이다.
- [0065] 반응식 5에 개시한 바와 같이, 벤질계 하이드록실의 에스터화 및 아닐린의 아미드로의 전환을 완료할 때까지 반응시켰다(R이 CF₃인 화학식 XV의 화합물).
- [0066] 다르게는 이 전환을 적합한 유기 산 및 탈수제를 첨가함으로써 수행할 수 있다.
- [0067] 이어서 촉매, 바람직하게 차콜 상 팔라듐을 반응 혼합물에 첨가하였고, 반응식 5에 기재된 바와 같이, 수소화를 1 내지 100바의 압력 및/또는 1 내지 100°C의 온도에서 수행하였다(R이 CF₃인 화학식 XVI의 화합물):

[0068]

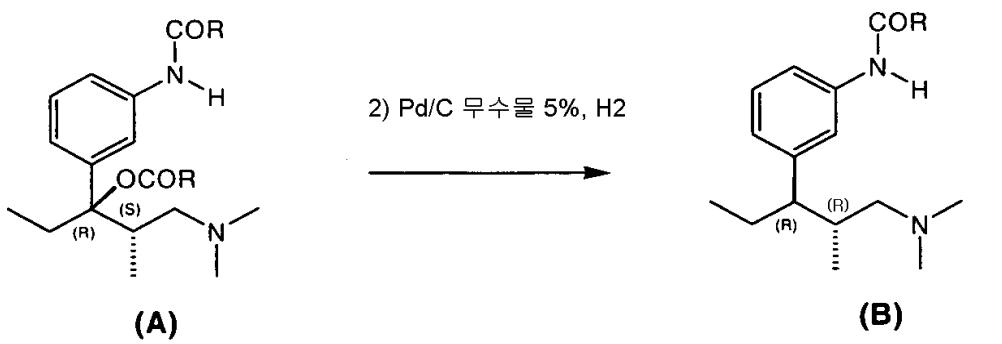
[반응식 5]



MW = 236.36
MF = C₁₄H₂₄N₂O

(2S,3R) 3-(3-아미노-페닐)-1-다이메틸아미노-2-메틸-펜탄-3-올

R=CF₃ 화합물 (XV)



R=CF₃ 화합물 (XV)

R=CF₃ 화합물 (XVI)

[0069]

[0070]

상기 반응식 5에서, R은 1 내지 3개의 할로겐 원자, 또는 바람직하게는 C₁-C₄ 지방족 알콜로 에스터화될 수 있는 카복실 기로 선택적으로 치환된 C₁-C₅ 알킬이거나, 또는 1 내지 3개의 할로겐 원자, 알킬 및/또는 카복실 기로 선택적으로 치환된 페닐 또는 벤질이다.

[0071]

바람직하게 R은 H, CH₃, CH₂Cl, CF₃, CH₂CH₂COOH, COOR¹이고, 이때 R¹은 H, C₁-C₄ 알킬, 페닐, 클로로페닐, o-카복실페닐 라디칼이다.

[0072]

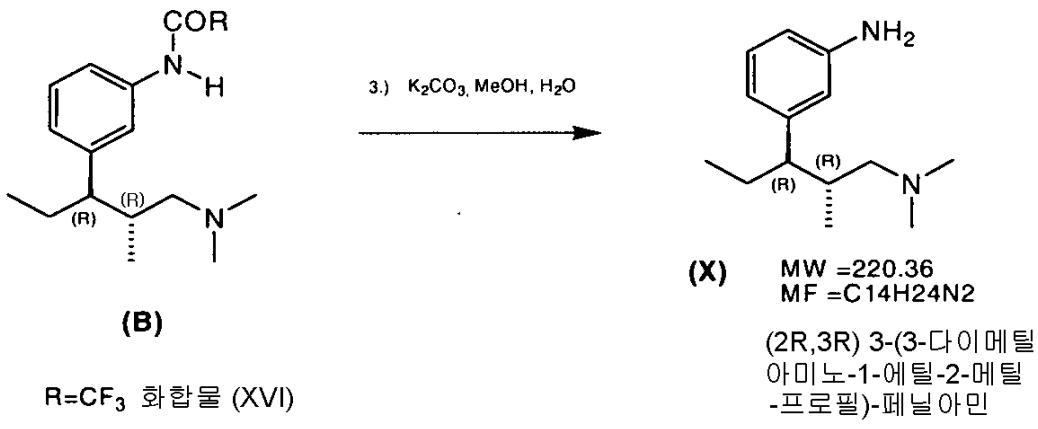
수소화가 완료되자마자, 촉매를 여과에 의해 제거하였고, 용액을 농축하였고, 아닐라이드를 가수분해시키기 위한 염기 수용액을 첨가하였다.

[0073]

가수분해가 완료되자마자, 생성물을 수 불흔화성 용매로 추출하였고, 반응식 6에 기재된 바와 같이, 농축에 의해 오일로서 수득하였다:

[0074]

[반응식 6]



[0075]

[0076]

바람직하게 사용된 산 무수물 또는 할라이드는 치환되거나 치환되지 않은 지방족 또는 방향족 유기 산이다. 유기 화학에서 통상적으로 사용되는 모든 축합제가 축합제로서 사용될 수 있다. 임의의 무기 염기는 아마이드의 가수분해를 위한 염기로서 사용될 수 있다.

[0077]

다르게는, 화학식 XII의 화합물을 상기 언급된 화학식 XII의 화합물에 대한 위티그 반응을 통해 수득한 화학식 XIII의 이성질체 화합물의 혼합물을 통해 통과하면서 화학식 X의 화합물에 전환될 수 있다(단계 e'). 이 과정에 따라, 인 수율은 화학식 XII의 케톤 화합물이 화학식 XIII의 올레핀 이성질체 화합물로 전환하기 위해 사용되었다. 이어서 화학식 X의 화합물은 환원에 의해 화학식 XIII의 이성질체의 혼합물로부터 수득되었다(단계 f').

[0078]

화학식 X의 화합물을 상응하는 화학식 XI의 다이아조늄 염의 가수분해를 통해 타펜타돌로 전환시켰다(단계 g). 화학식 X의 생성물을 이 단계를 수행하기 위해 무기 산의 수용액에 용해시켰다. 반응을 위한 바람직한 무기 산은 황산, 인산, 메탄설휠산, 트라이플루오로아세트산, 특히 황산이다.

[0079]

포화된 나트륨 니트라이트 용액을 온도가 -15 내지 50°C로 유지된 이 용액에 첨가하였다. 반응이 완료되자마자, 수득한 다이아조늄 염 용액을 온도가 50°C 내지 산의 비등점으로 유지된 무기 산 용액에 적가하였다. 반응이 완료되자마자, 혼합물을 냉각하였고, 유기 염기로 pH 10 내지 11이 되게 하였다. 타펜타돌을 적합한 유기 용매를 사용하여 추출하였고, 기체 염산을 첨가함으로써 클로로하이드레이트로서 침전하였다.

[0080]

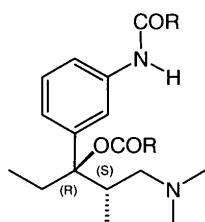
반응 혼합물로부터 타펜타돌을 추출하기 위한 바람직한 유기는 지방족 또는 방향족 탄화수소이고, 특히 에틸 아세테이트, 톨루엔, MiBK, MTBE 및 3-펜tan온이 바람직하다.

[0081]

본 발명의 추가의 양상은 하기 화학식 A의 화합물에 의해 대표된다:

[0082]

[화학식 A]



[0083]

상기 식에서,

[0084]

R은 1 내지 3개의 할로겐 원자, 또는 C₁-C₄ 지방족 알콜로 에스터화될 수 있는 카복실 기로 선택적으로 치환된 C₁-C₅ 알킬이거나; 또는 1 내지 3개의 할로겐 원자, 알킬 및/또는 카복실 기로 선택적으로 치환된 페닐 또는 벤질이다.

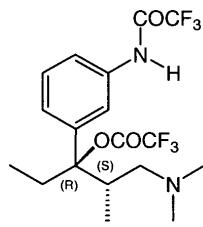
[0085]

R은 바람직하게는 H, CH₃, CH₂Cl, CF₃, CH₂CH₂COOH, COOR¹이고, 이때 R¹은 H, C₁-C₄ 알킬, 페닐, 클로로페닐, o-카복실페닐 라디칼이고, 더욱 더 바람직하게는 R은 CF₃이다(화학식 XV의 화합물, 즉, (2S,3R)-1-(다이메틸아미-

노)-2-메틸-3-(3-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)-페닐)펜탄-3-일 2,2,2-트라이플루오로아세테이트):

[0087]

[화학식 XV]



[0088]

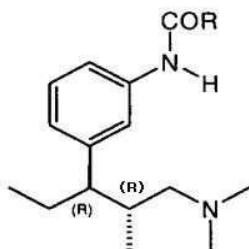
이 화합물은 본 발명의 목적 타펜타돌의 제조 방법에서 중간체로서 수득되었다.

[0089]

본 발명의 추가의 양상은 하기 화학식 B의 화합물에 의해 대표된다:

[0090]

[화학식 B]



[0091]

상기 식에서,

[0092]

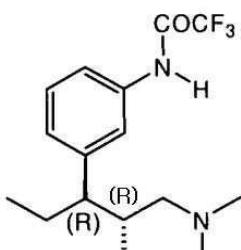
R은 1 내지 3개의 할로겐 원자, 또는 C₁-C₄ 지방족 알콜로 에스터화될 수 있는 카복실 기로 선택적으로 치환된 C₁-C₅ 알킬이거나; 또는 1 내지 3개의 할로겐 원자, 알킬 및/또는 카복실 기로 선택적으로 치환된 페닐 또는 벤질이다.

[0093]

R은 바람직하게는 H, CH₃, CH₂Cl, CF₃, CH₂CH₂COOH, COOR¹이고, 이때 R¹은 H, C₁-C₄ 알킬, 페닐, 클로로페닐, o-카복실페닐 라디칼이고, 더욱 더 바람직하게는 R은 CF₃이다(화학식 XVI의 화합물, 즉, N-(3-((2R,3S)-1-(다이메틸아미노)-2-메틸펜탄-3-일)페닐)-2,2,2-트라이플루오로아세트아마이드):

[0094]

[화학식 XVI]



[0095]

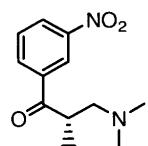
이 화합물은 본 발명의 목적 타펜타돌의 제조 방법에서 중간체로서 수득되었다.

[0096]

본 발명의 추가의 양상은, 본 발명에 따른 타펜타돌의 제조 방법에서 중간체인 하기 화학식 VII의 화합물, 즉, (S)-3-(다이메틸아미노)-2-메틸-1-(3-나트로페닐)-프로판-1-온에 의해 대표된다:

[0097]

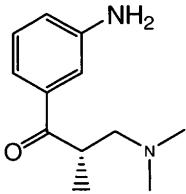
[화학식 VII]



[0098]

[0102] 본 발명의 추가의 양상은, 본 발명에 따른 타펜타돌의 제조 방법에서 중간체인 하기 화학식 XII의 화합물, 즉, (S)-1-(3-아미노페닐)-3-(다이메틸아미노)-2-메틸프로판-1-온에 의해 대표된다:

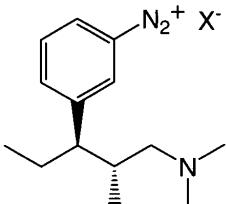
[0103] [화학식 XII]



[0104]

[0105] 본 발명의 추가의 양상은, 본 발명에 따른 타펜타돌의 제조 방법에서 중간체인 하기 화학식 XI의 화합물, 즉, 3-((2R)-1-(다이메틸아미노)-2-메틸펜탄-3-일)벤젠다이아조늄에 의해 대표된다:

[0106] [화학식 XI]



[0107]

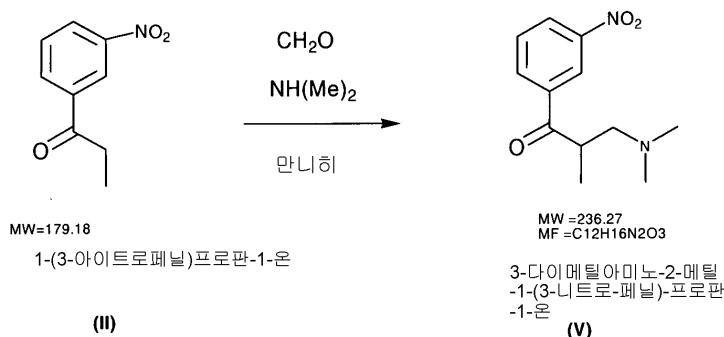
[0108] 이때, R이 상기 정의된 바와 같은 화학식 A 또는 B의 화합물, 특히 화학식 XV, XVI, VII, XII 및 XI의 화합물의 중간체로서의 용도가 또한 본 발명의 목적이다.

[0109] 하기 실시예는 본 발명의 비제한적인 예로만 간주되어야 한다.

[0110] 실험적인 부분

[0111] 실시예 1

[0112] 3-(다이메틸아미노)-2-메틸-1-(3-니트로-페닐)-프로판-1-온(V)의 제조 방법

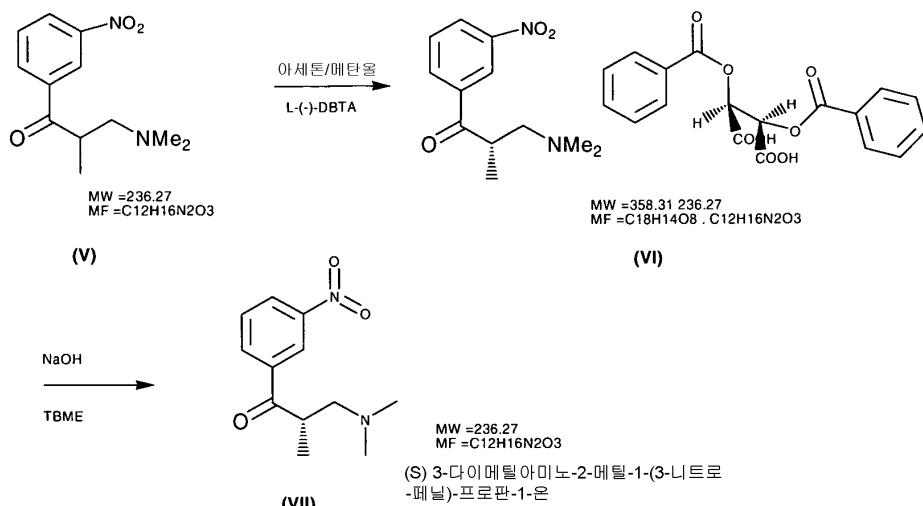


[0113]

[0114] N,N -다이메틸아민 HCl (80.0 g, 0.982 mol), 파라포름알데하이드(45 g, 1.499 mol), 물(30 g, 1.667 mol) 및 아세트산 무수물(30 mL/32.4 g, 0.32 mol)을 기계적인 교반기, 온도계 및 적가 깔때기를 갖춘 2 L 4목 플라스크 안에 첨가하였다. 혼탁액을 천천히 50°C까지 가열하였고, 30분 동안 교반하였다. 이어서 아세트산 무수물(200 mL/216 g, 2.12 mol)을 그안에 천천히 분할식으로 적가하였다. 반응 혼합물을 50 내지 70°C에서 1시간 이상 동안 교반하였고, 이어서 1-(3-니트로페닐)프로판-1-온(150 g, 0.837 mol) 및 아세트산 무수물(200 mL/216 g, 2.12 mol) 혼탁액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 70°C에서 16시간 동안 교반하였고, 이어서 전환을 HPLC를 사용하여 모니터링하였다. 전환이 90% 초과되었을 때, 약 200 mL의 용매를 진공 하에서 증류하였고, 600 mL의 에탄올을 첨가하였다. 수득한 혼탁액을 20 내지 25°C까지 냉각하였고, 3시간 동안 교반시켰다. 이어서 이를 여과하였고, 300 mL의 아세톤으로 세척하였다. 약 210 g의 거의 무색 고체 및 99% 이상의 HPLC 순도를 수득하였다. 습윤 생성물을 물(600 mL) 및 t -부틸-메틸에터(600 mL)에 혼탁하였고, pH를 28% 나트륨 하이드록사이드로 10 내지 12로 조정하였다. 2개의 상을 약 30분 동안 교반하였고, 이어서 2개의 상을 분리하였다. 유기상을 농축하여 유질의 잔사를 수득하였다. 99% 이상의 HPLC 순도를 갖는 약 182 g의 연황색을 띤 오일(약 92% 수

율)을 수득하였다.

[0115] (S)-3-(다이메틸아미노)-2-메틸-1-(3-나트로페닐)-프로판-1-온(VII)의 제조 방법

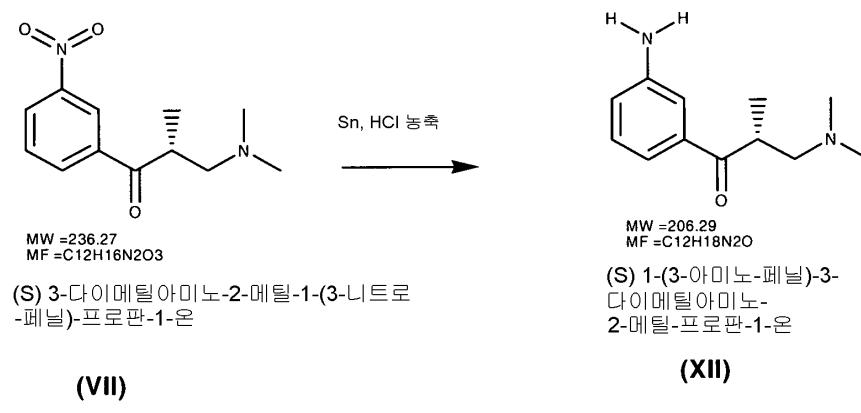


[0116]

아세톤(500 mL) 중 (2R,3R)-0,0'-다이벤조일 타르타르산, H₂O(159 g, 0.423 mol)를 기계적인 교반기, 온도계 및 적가 깔때기를 갖춘 2 L 4목 플라스크 안에 첨가하였다. 혼탁액을 35 내지 40°C에서 용해가 완료될 때까지 교반하였고, 이어서 3-(다이메틸아미노)-2-메틸-1-(3-나트로페닐)-프로판-1-온(100 g, 0.423 mol)의 용액을 메탄올(83 mL) 안에 적가하였다. 혼탁액을 1 내지 4시간 동안 35 내지 40°C, 24시간 동안 20 내지 25°C에서 교반하였고, 이어서 여과를 수행하였고, 고체를 아세톤으로 세척하였다. 고체를 500 mL의 아세톤에 혼탁하였고, 50°C에서 2시간 동안 가열하였고, 이어서 추가로 2시간 동안 25°C에서 교반하였다. 이어서 혼탁액을 여과하였고, 아세톤으로 세척하였다. 약 320 g의 습윤 (S)-3-(다이메틸아미노)-2-메틸-1-(3-나트로페닐)-프로판-1-온(2R,3R)-0,0'-다이벤조일타르트레이트를 98.5% 이상의 ee를 갖는 무색 고체로서 수득하였다(건조하여 초기의 오일에서 측정된 96.2% 수율에 상응하는 242 g). 생성물을 물(900 mL), t-부틸-메틸에터(900 mL)에 혼탁하였고, pH는 28% 나트륨 하이드록사이드로 10 내지 12로 조정하였다. 2개의 상을 분리하였고, 유기상을 농축하여 유질의 잔사를 수득하였다. 99% 이상의 HPLC 순도 및 98.5% 이상의 ee를 갖는 95 g의 연황색을 띤 오일 (S)-3-(다이메틸아미노)-2-메틸-1-(3-나트로페닐)-프로판-1-온(약 95% 수율)을 수득하였다.

[0118]

(S)-3-(다이메틸아미노)-2-메틸-1-(3-아미노페닐)-프로판-1-온(XII)의 제조 방법



[0119]

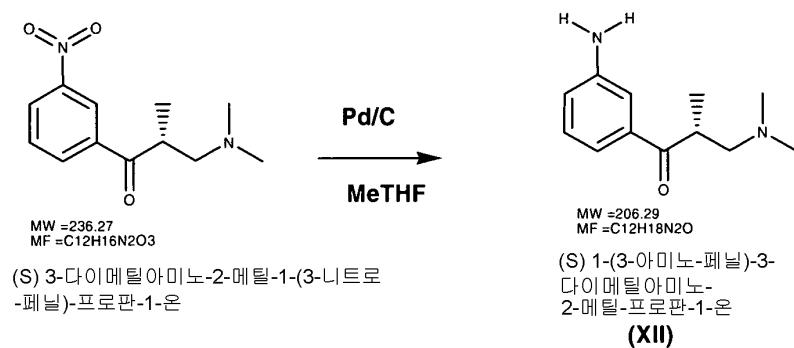
파립 주석(84.4 g, 0.711 mol), 에탄올(210 mL), (S)-3-(다이메틸아미노)-2-메틸-1-(3-나트로페닐)-프로판-1-온(105 g, 0.444 mol)을 기계적인 교반기, 온도계 및 적가 깔때기를 갖춘 1 L 4목 플라스크 안에 첨가하였다. 혼탁액을 35°C까지 가열하였고, 35 내지 50°C의 온도를 유지하면서 36% 염산(210 mL)을 분할식으로 첨가하였다. 반응물을 35°C에서 3시간 동안 교반하였고, 이어서 HPLC를 사용하여 모니터링하였다. 700 mL의 에탄올을 반응이 완료되자마자 첨가하였다. 혼합물을 0 내지 4°C에서 16 내지 24시간 동안 냉각하였다. 이어서 이를 여과하였고, 아세톤으로 세척하였다. 99% 이상의 HPLC 순도를 갖는 약 150 g의 연황색 고체를 수득하였다. 습윤 생성물을 물(200 mL), t-부틸-메틸에터(300 mL)에 혼탁하였고, pH를 28% 나트륨 하이드록사이드로 13.0 이상까지 조정하였다. 2개의 상을 30분 동안 교반하였고, 이어서 분리하였다. 유기상을 농축하여 유질의 잔사를 수득하였다.

[0120]

과립 주석(84.4 g, 0.711 mol), 에탄올(210 mL), (S)-3-(다이메틸아미노)-2-메틸-1-(3-나트로페닐)-프로판-1-온(105 g, 0.444 mol)을 기계적인 교반기, 온도계 및 적가 깔때기를 갖춘 1 L 4목 플라스크 안에 첨가하였다. 혼탁액을 35°C까지 가열하였고, 35 내지 50°C의 온도를 유지하면서 36% 염산(210 mL)을 분할식으로 첨가하였다. 반응물을 35°C에서 3시간 동안 교반하였고, 이어서 HPLC를 사용하여 모니터링하였다. 700 mL의 에탄올을 반응이 완료되자마자 첨가하였다. 혼합물을 0 내지 4°C에서 16 내지 24시간 동안 냉각하였다. 이어서 이를 여과하였고, 아세톤으로 세척하였다. 99% 이상의 HPLC 순도를 갖는 약 150 g의 연황색 고체를 수득하였다. 습윤 생성물을 물(200 mL), t-부틸-메틸에터(300 mL)에 혼탁하였고, pH를 28% 나트륨 하이드록사이드로 13.0 이상까지 조정하였다. 2개의 상을 30분 동안 교반하였고, 이어서 분리하였다. 유기상을 농축하여 유질의 잔사를 수득하였다.

였다. 99% 이상의 HPLC 순도를 갖는 약 62 g의 적색을 띤 오일(약 69% 수율)을 수득하였다.

[0121] 다른 방법:

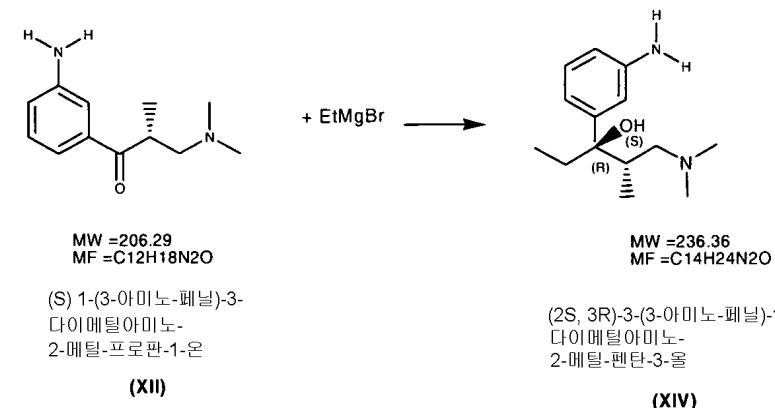


[0122]

[0123] (S)-3-(다이메틸아미노)-2-메틸-1-(3-니트로-페닐)-프로판-1-온(100 g, 0.423 mol), 메틸-테트라하이드로푸란(400 ml) 및 Pd/C 5%, 무수물(4.0 g)을 실온에서, 1 l 멸균기 안에 첨가하였다. 혼탁액을 0 내지 4°C까지 냉각하였고, 이어서 2바의 수소 기체에서 8°C 초과하지 않고 수소화하였다. 전환을 HPLC를 사용하여 모니터링하였고, 초기 생성물 및 반응 중간체의 HPLC 면적%가 0.3 미만일 때, 완료되었다고 간주하였다. 이어서 촉매를 여과하였고, 용액을 다음 단계에서 사용할 수 있거나, 또는 45 내지 50°C에서 진공 하에서 농축하여 유질의 잔사를 수득하였다. 약 86 g의 황색 내지 진한 적색 오일을 수득하였다(약 98% 수율, 97% 이상의 ee, 92% 이상의 순도).

[0124]

(2S,3R)-3-(3-아미노-페닐)-1-(다이메틸아미노)-2-메틸-펜탄-3-올(XIV)의 제조 방법

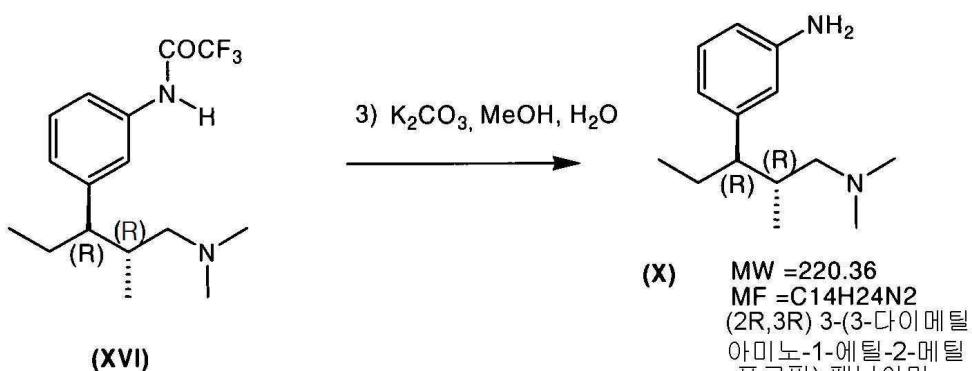
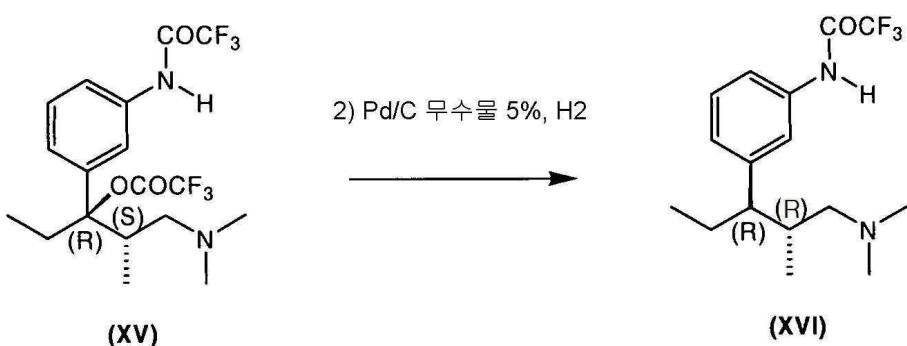
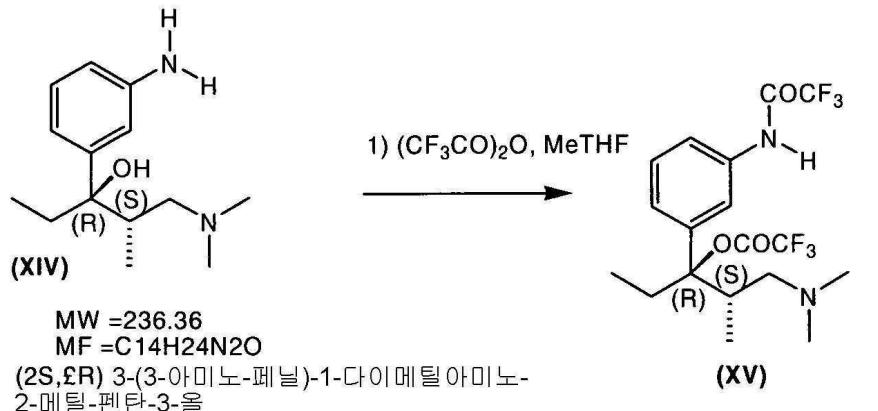


[0125]

[0126] 726 ml의 에틸 마그네슘 브로마이드(THF 중 1 M; 0.726 mol)를 기계적인 교반기, 온도계 및 적가 깔때기를 갖춘 2 l 4목 플라스크 안에 첨가하였다. 50 ml의 THF 중 (S)-3-(다이메틸아미노)-2-메틸-1-(3-니트로-페닐)-프로판-1-온(50 g, 0.242 mol)의 용액을 15 내지 30°C의 온도를 유지하면서 적가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이를 약 10°C까지 냉각하였고, 틀루엔(200 ml) 및 20% 암모늄 수소 설페이트 용액(200 ml)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하였고, 약 15분 동안 휴식 후 상을 분리하였다. 유기상을 진공 하에서 농축하여 거의 유질의 잔사를 수득하였다. 이어서 틀루엔(200 ml), 30% 나트륨 메타바이설파이트 용액(300 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하였고, 약 15분 동안 휴식 후 상을 분리하였다. 수상을 200 ml의 틀루엔으로 2회 세척하였다. 3차-부틸메틸에터(200 ml)를 수상에 첨가하는 동안 유기상을 제거하였다. 혼합물의 pH를 28% 나트륨 하이드록사이드로 11 내지 12까지 가져왔다. 혼합물을 30분 동안 교반하였고, 약 15분 동안 휴식 후 상을 분리하였다. 유기상을 진공 하에서 농축하여 냉각에 의해 고체화되는 유질의 잔사를 수득하는 동안 수상을 제거하였다. 95%의 HPLC 순도를 갖는 35 g의 황색을 띤 고체를 수득하였다.

[0127]

(2R,3R)-다이메틸-[2-메틸-3-(3-나트로-페닐)-펜틸]-아민(X)의 제조 방법



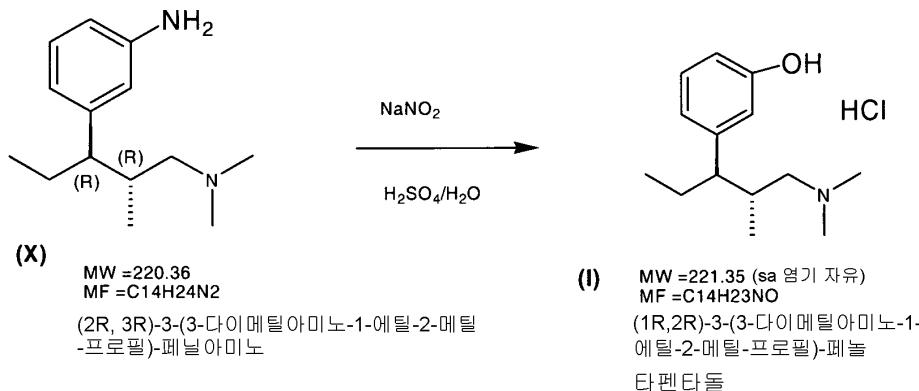
[0128]

[0129]

(2S,3R)-1-(다이메틸아미노)-3-(3-아미노-페닐)-2-메틸-3-펜탄올(15 g, 0.0635 mol), Me-THF(60 ml)를 기계적 인 교반기, 온도계 및 적가 깔때기를 갖춘 250 ml 4목 플라스크 안에 첨가하였고, 트라이플루오로아세트산 무수 물(30.7 g, 0.146 mol)을 40°C 미만의 온도를 유지하면서 적가하였다. 혼합물을 2 내지 3시간 동안 40°C에서 교반하였고, 이어서 전환을 HPLC를 사용하여 모니터링하였다. 에스터화가 완료되자마자, 반응 혼합물을 멸균기 안으로 옮겼고, 무수 Pd/C(0.75 g)를 도입하였다. 수소화를 35 내지 40°C의 온도에서 16 내지 24시간 동안 6 바에서 수행하였다. 반응이 완료되었을 때 촉매를 여과하였고, 용액을 진공 하에서 농축하였다. 10% 칼륨 카보네이트 물/메탄올(1:1, 부피/부피)(200 ml)을 잔사에 첨가하였다. 혼합물을 12 내지 24시간 동안 35°C에서 교반하였고, 이어서 전환을 HPLC를 사용하여 모니터링하였다. 혼합물을 40°C에서 진공 하에서 거의 절반의 부피까지 농축하였다. 이어서 톨루엔 또는 TBME(100 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하였고, 약 15 분의 휴식 후 상을 분리하였다. 유기상을 진공 하에서 농축하여, 98%의 HPLC 순도를 갖는 12.6 g의 유질의 잔사를 수득하였다.

[0130]

(1R,2R)-3-(3-다이메틸아미노-1-에틸-2-메틸프로필)-페놀 하이드로클로라이드(I)의 제조 방법



[0131]

[0132]

50 mL의 30 내지 35% 황산을 기계적인 교반기, 온도계 및 적가 깔때기를 갖춘 250 mL 4목 플라스크 안에 첨가하였고, 4°C까지 냉각하였다. (2R,3R)-다이메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페닐아민(10 g, 0.045 mol)을 냉각한 용액에 첨가하였다. 10 mL의 물에 용해된 NaNO₂(3.4 g, 0.05 mol)의 용액을 냉각된 혼합물 안에 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 4°C에서 교반하였다. 이어서 전환을 HPLC를 사용하여 모니터링하였다. 50 mL의 10 내지 15%p/p 황산을 기계적인 교반기, 온도계, 적가 깔때기 및 응축기를 갖춘 250 mL 4목 플라스크 안에 첨가하였고, 약 110°C가 되었다. 포말의 형성을 조정하기 위해 다이아조늄 염의 냉각 용액을 천천히 희석된 황산 안에 적가하였다. 끓기를 완료한 후, 용액을 90 내지 100°C에서 약 15분 동안 유지하였고, 이어서 10 내지 15°C까지 냉각하였고, pH를 28% 나트륨 하이드록사이드로 10 내지 11이 되도록 하였다. 생성물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 추출하였다. 유기상을 진공 하에서 40 내지 50°C에서 농축하여 유질의 잔사를 수득하였다. 오일을 3-펜탄온(100 mL)에 용해시켰고, 염산 기체(2.0 g, 0.05 mol)를 20 내지 25°C에서 교반 하에 흡수하였다. 실온에서 24시간 동안 교반 하에서 남겨진 혼탁액을 수득하였다. 이어서 고체를 여과하였고, 아세톤으로 세척하였고, 이어서 이소프로판으로부터 재결정화하였다. 99% 초과의 HPLC 순도를 갖는 10 g의 백색 고체를 수득하였다.