

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4190288号
(P4190288)

(45) 発行日 平成20年12月3日(2008.12.3)

(24) 登録日 平成20年9月26日(2008.9.26)

(51) Int.Cl.		F I	
C O 7 C 213/10	(2006.01)	C O 7 C 213/10	
C O 7 C 217/52	(2006.01)	C O 7 C 217/52	
C O 7 D 275/06	(2006.01)	C O 7 D 275/06	
C O 7 B 55/00	(2006.01)	C O 7 B 55/00	A

請求項の数 21 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2002-565932 (P2002-565932)	(73) 特許権者	502231188
(86) (22) 出願日	平成14年2月20日 (2002.2.20)		グリューネンタール・ゲゼルシャフト・ミ
(65) 公表番号	特表2004-524306 (P2004-524306A)		ット・ベシュレンクテル・ハフツング
(43) 公表日	平成16年8月12日 (2004.8.12)		ドイツ連邦共和国, アーヘン 5207
(86) 国際出願番号	PCT/EP2002/001764		8, ツィーグラースシュトラッセ 6
(87) 国際公開番号	W02002/066414	(74) 代理人	100084308
(87) 国際公開日	平成14年8月29日 (2002.8.29)		弁理士 岩見谷 周志
審査請求日	平成17年1月21日 (2005.1.21)	(72) 発明者	ヘル, ヴォルフガング
(31) 優先権主張番号	101 08 308.4		ドイツ連邦共和国, アーヘン 5206
(32) 優先日	平成13年2月21日 (2001.2.21)		6, マーシャルシュトラッセ 10
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		審査官 野口 勝彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 (1RS, 2RS) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3-メトキシフェニル)シクロヘキサノールを単離および精製する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(1R, 2R) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3-メトキシフェニル)シクロヘキサノール及び(1S, 2S) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3-メトキシフェニル)シクロヘキサノールをサッカリン酸塩として、ジアステレオマーである(1R, 2R) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3-メトキシフェニル) - シクロヘキサノール及び(1S, 2S) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3-メトキシフェニル)シクロヘキサノール、並びに(1S, 2R) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3-メトキシフェニル)シクロヘキサノール及び(1R, 2S) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3-メトキシフェニル)シクロヘキサノールを含む混合物から単離および精製する方法であって、前記混合物をサッカリンと、20および大気圧で液体であり、少なくとも38 kcal/molの極性を持つ反応媒体の中で反応させることを特徴とし、このようにして得られた、(1R, 2R) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3-メトキシフェニル) - シクロヘキサノール及び(1S, 2S) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3-メトキシフェニル)シクロヘキサノールのサッカリン酸塩の結晶質沈殿を母液から分離することを特徴とする方法。

【請求項2】

請求項1の方法であって、前記結晶質沈殿を、少なくとも一回洗浄しおよび/または再結晶させ、続いて少なくとも一回乾燥させることを特徴とする方法。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 の方法であって、前記反応媒体の極性が少なくとも 45 kcal / mol であることを特徴とする方法。

【請求項 4】

請求項 1 から 3 の一項の方法であって、前記混合物が少なくとも 50 重量%の $(1R, 2R) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノール$ 及び $(1S, 2S) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノール$ のジアステレオマーを含むことを特徴とする方法。

【請求項 5】

請求項 1 から 4 の一項の方法であって、用いる前記反応媒体が水、脂肪族アルコール、脂肪族ケトン、脂肪族エステル、脂肪族および/もしくは芳香族のエステル、脂肪族および/もしくは芳香族のエーテル、ポリオール、ハロアルカン、脂肪族もしくは芳香族のニトリル、またはこれら化合物の少なくとも二種の混合物であることを特徴とする方法。

10

【請求項 6】

請求項 5 の方法であって、用いる前記反応媒体が水、 C_{1-4} -アルコール、脂肪族 C_{3-7} -ケトン、脂肪族 C_{2-6} -エステル、脂肪族および/もしくは芳香族の C_{7-12} -エステル、脂肪族 C_{4-6} -エーテル、 C_{1-2} -ハロアルカン、脂肪族もしくは芳香族のニトリル、 C_{2-10} -ポリオール、またはこれら化合物の少なくとも二種の混合物であることを特徴とする方法。

【請求項 7】

請求項 5 または 6 の方法であって、用いる前記反応媒体が水、メタノール、エタノール、 n -プロパノール、イソプロパノール、 n -ブタノール、イソブタノール、酢酸エチル、酢酸 n -ブチル、ギ酸メチル、メチルエチルケトン、ジイソプロピルエーテル、アニソール、エチレングリコール、プロピレングリコール、アセトン、またはこれら化合物の少なくとも二種の混合物であることを特徴とする方法。

20

【請求項 8】

請求項 7 の方法であって、用いる前記反応媒体が水とエタノール、または水とアセトンの混合物であることを特徴とする方法。

【請求項 9】

請求項 5 から 8 の一項の方法であって、用いる前記反応媒体が、前記反応媒体の全体の量に対し、60 ~ 95 重量%の有機化合物と 5 ~ 40 重量%の水からなることを特徴とする方法。

30

【請求項 10】

請求項 1 から 9 の一項の方法であって、前記のジアステレオマーを含む混合物を、サッカリンとの反応の間、および/または該反応の直後に冷却することを特徴とする方法。

【請求項 11】

請求項 10 の方法であって、前記のジアステレオマーを含む混合物を 2 ~ 15 °C の温度まで冷却することを特徴とする方法。

【請求項 12】

請求項 1 から 11 の一項の方法であって、前記のジアステレオマーを含む混合物を、前記結晶質沈殿を分離する前に攪拌することを特徴とする方法。

40

【請求項 13】

請求項 12 の方法であって、前記のジアステレオマーを含む混合物を 5 ~ 25 時間攪拌することを特徴とする方法。

【請求項 14】

請求項 1 から 13 の一項の方法であって、前記沈殿を母液から遠心分離、吸引ろ過、デカンテーション、またはこれらの方法の組み合わせによって分離することを特徴とする方法。

【請求項 15】

請求項 2 から 14 の一項の方法であって、前記反応媒体を用いて前記沈殿を洗浄すること

50

を特徴とする方法。

【請求項 16】

請求項 15 の方法であって、前記反応媒体を冷却することを特徴とする方法。

【請求項 17】

請求項 16 の方法であって、前記反応媒体を 2 ~ 15 の温度まで冷却することを特徴とする方法。

【請求項 18】

請求項 1 から 17 の一項の方法であって、前記のジアステレオマーを含む混合物が、(1 R, 2 R) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノール及び(1 S, 2 S) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノール、並びに(1 S, 2 R) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノール及び(1 R, 2 S) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノールのジアステレオマー混合物を調製するための、m - プロモアニソールと 2 - ジメチルアミノメチルシクロヘキサノールとのグリニャール反応から生ずる副生成物を含むことを特徴とする方法。

10

【請求項 19】

遊離の(1 R, 2 R) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノール塩基及び(1 S, 2 S) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノール塩基を製造する方法であって、(1 R, 2 R) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノール及び(1 S, 2 S) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノール、並びに(1 S, 2 R) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノール及び(1 R, 2 S) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノールを含む混合物をサッカリンと、20 および大気圧で液体であり、少なくとも 38 kcal/mol の極性を持つ反応媒体の中で反応させ、得られた(1 R, 2 R) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノール及び(1 S, 2 S) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノールのサッカリン酸塩を少なくとも一種の塩基によって溶媒または溶媒混合物において遊離させ、このようにして得られた遊離の(1 R, 2 R) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノール塩基及び(1 S, 2 S) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノール塩基を精製および単離することを特徴とする方法。

20

30

【請求項 20】

請求項 19 の方法であって、前記塩基を、(1 R, 2 R) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノール及び(1 S, 2 S) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノールのサッカリン酸塩に対して、等モル量で、または過剰に用いることを特徴とする方法。

【請求項 21】

(1 R, 2 R) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノール及び(1 S, 2 S) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノール、並びに(1 S, 2 R) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノール及び(1 R, 2 S) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノールを含む混合物をサッカリンと、20 および大気圧で液体であり、少なくとも 38 kcal/mol の極性を持つ反応媒体の中で反応させ、得られた(1 R, 2 R) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノール及び(1 S, 2 S) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノールのサッカリン酸塩を少なくとも一種の塩基によって溶媒または溶媒混合物に

40

50

において遊離させ、このようにして得られた遊離の(1R, 2R) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノール塩基及び(1S, 2S) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノール塩基を塩酸と反応させることにより、対応する有効成分の塩酸塩に変換することを特徴とする、(1R, 2R) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノール及び(1S, 2S) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノールの塩酸塩を製造する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、(1R, 2R) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノール及び(1S, 2S) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノール〔以下、両者を総称して(1RS, 2RS) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノールと云う〕をサッカリン酸塩として、ジアステレオマーである(1RS, 2RS) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノール、並びに(1S, 2R) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノール及び(1R, 2S) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノール〔以下、両者を総称して(1SR, 2RS) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノールと云う〕、さらに場合によっては不純物からなる混合物から単離および精製する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

有効薬剤成分(1RS, 2RS) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノールは、市場においてトラマドール(Tramadol)の名で入手することもできるが、頻繁に塩酸塩の形で鎮痛剤として用いられる。この有効成分を調製するひとつの典型的な方法は、グリニャール反応を経て該(1RS, 2RS) - ジアステレオマーを、対応する(1SR, 2RS) - ジアステレオマーとの混合物の状態を得ることであるが、(1RS, 2RS) - ジアステレオマーは、薬剤に製剤する前に、分離しなければならない。

【0003】

(1RS, 2RS) - ジアステレオマーを、対応する(1SR, 2RS) - ジアステレオマーから分離するためには、さまざまな方法が知られている。それらは特に、(1RS, 2RS) / (1SR, 2RS) - ジアステレオマー混合物を鉱酸と反応させ、続いて有機溶媒から分別結晶させることに基づいている。これらの方法の欠点は、いくつかの分画がおのおの場合において得られ、そのおのおのを別々に詳しく調べなければならないので、この方法の経済的実現性が低いことである。さらに、高濃度の鉱酸を用いることは、(1RS, 2RS) - ジアステレオマーの精製を複雑にしその収率を下げる望ましくない分解生成物の発生につながりうる。また、既存の方法では、一般的に、(1RS, 2RS) - ジアステレオマーの分離は、分離されるべきジアステレオマー混合物におけるこのジアステレオマーの比率が約75重量%以上のときに、達成しうるのみである。

【0004】

米国特許5, 877, 351号には、(1RS, 2RS) - ジアステレオマーを、(1RS, 2RS) / (1SR, 2RS) - ジアステレオマー混合物のほかに、先行するグリニャール反応由来の不純物をも含む反応混合物から、単離および精製する方法が記載されている。この方法においては、(1RS, 2RS) - ジアステレオマーは、臭化水素の水溶液を当該反応混合物に加えることにより、対応する臭化水素酸塩の形で分離される。この方法の欠点は、結果として生じた臭化水素酸塩を、対応する塩酸塩に、薬剤への製剤化の前に、変換しなければならないことである。

10

20

30

40

50

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

したがって、(1RS, 2RS) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3-メトキシフェニル)シクロヘキサノールを単離および精製する方法を提供することが本発明の目的であり、この方法は、この有効成分を、高純度および非常に高い収率で提供するだけでなく、薬剤を製造するためにそのまま用いることができる化合物としても提供する。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明によれば、この目的は、(1RS, 2RS) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3-メトキシフェニル)シクロヘキサノールをサッカリン酸塩として、ジアステレオマーである(1RS, 2RS) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3-メトキシフェニル)シクロヘキサノールおよび(1SR, 2RS) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3-メトキシフェニル)シクロヘキサノール、さらに場合によっては不純物からなる混合物から単離および精製することを、この混合物をサッカリンと、少なくとも38 kcal/molの極性を持つ液体反応媒体の中で反応させること、このようにして得られた、(1RS, 2RS) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3-メトキシフェニル) - シクロヘキサノールジアステレオマーのサッカリン酸塩の結晶質沈殿を母液から分離すること、場合によっては少なくとも一回洗浄し、および/または場合によっては再結晶させること、ならびに続いて少なくとも一回乾燥させることによ

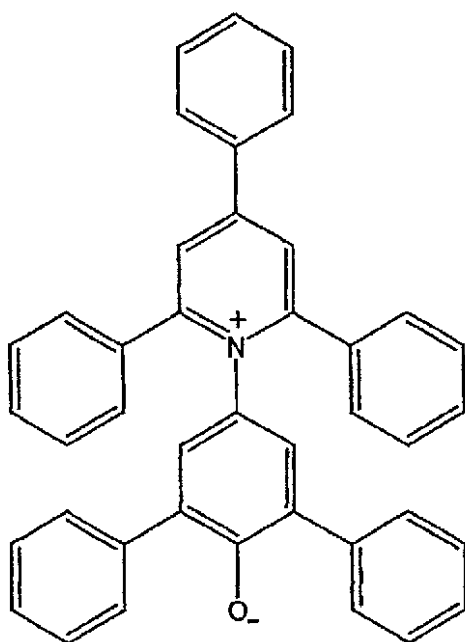
【発明を実施するための最良の形態】

【0007】

本発明の目的のためには、極性は、経験的に決定された溶媒極性 $E_T(30)$ であり、これは、下記の式Iの、負にソルバトクロミックな(negative solvatochromen)ピリジニウムN-フェノキシドベタイン色素を用いて、可視/近赤外(Vis/NIR)領域における最長波長吸収帯を測定することにより決定される。

【0008】

【化1】



I

【0009】

10

20

30

40

50

これらの $E_T(30)$ 値を決定する方法、および多数の反応媒体についての当該値は、例えば、C. Reichardt、Chem. Rev. 1994、94、2319 - 2358頁、C. ReichardtおよびG. Schaefer、Liebig's Ann., 1995、1579 - 1582頁、ならびにR. Eberhardt他、1997、Liebig's Ann./Recueil、1195 - 1199頁に記載されている。これら文献の記載は、ここで参考文献として引用して含め、本開示内容に含まれる。

【0010】

本発明による方法の好ましい態様においては、少なくとも45 kcal/mol、より好ましくは少なくとも55 kcal/molの極性を持つ反応媒体が用いられる。

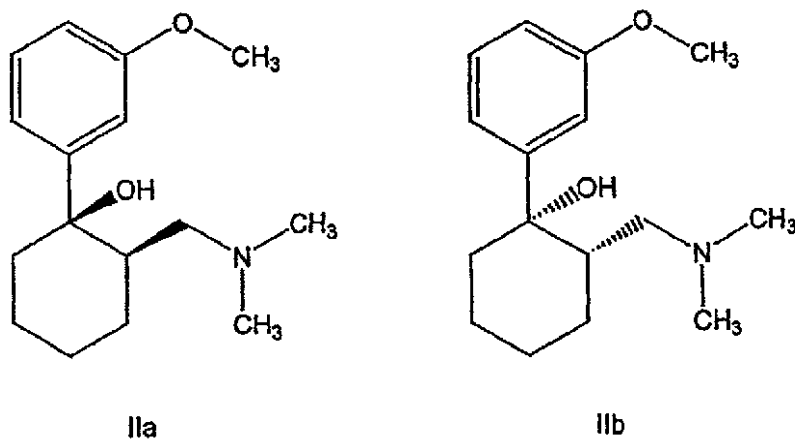
10

【0011】

本発明の目的のためには、(1RS, 2RS) - 2 [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノールジアステレオマーは、以下に図示する式IIaおよびIIbの化合物のラセミ化合物である。

【0012】

【化2】



20

【0013】

式IIaの鏡像異性体は(1R, 2R) - 2 [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノールであり、式IIbの鏡像異性体は(1S, 2S) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノールである。

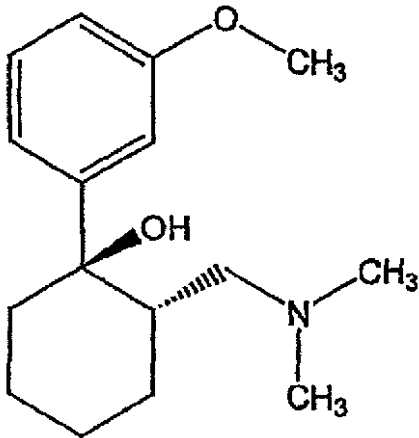
30

【0014】

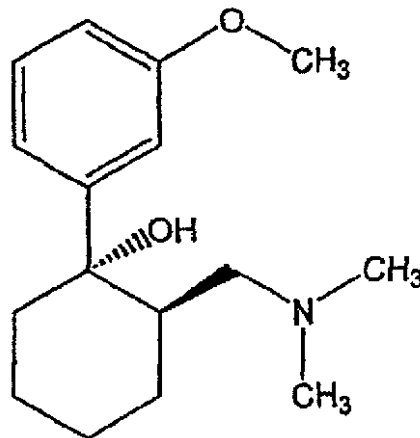
本発明の目的のためには、(1SR, 2RS) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノールジアステレオマーは、以下に図示する式IIIaおよびIIIbの化合物のラセミ化合物である。

【0015】

【化3】



IIIa



IIIb

10

【0016】

本発明による方法の好ましい態様において、(1RS, 2RS) / (1SR, 2RS) - ジアステレオマー混合物は、少なくとも50重量%、好ましくは少なくとも60重量%の(1RS, 2RS) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノールジアステレオマーを含む。

20

【0017】

本発明による方法の好ましい態様において、20 および大気圧で液体である反応媒体は、水以外では、特定された極性を持つ低分子量有機化合物、例えば、脂肪族アルコール、好ましくはC₁ - 4のもの、脂肪族ケトン、好ましくはC₃ - 7のもの、脂肪族エステル、好ましくはC₂ - 6のもの、脂肪族および/もしくは芳香族のエステル、好ましくはC₇ - 12のもの、脂肪族もしくは芳香族のエーテル、好ましくはC₄ - 6の脂肪族エーテル、ハロアルカン、好ましくはC₁ - 2のもの、脂肪族もしくは芳香族のニトリル、ポリオール、好ましくはC₂ - 10のポリオール、またはこれら化合物の少なくとも二種の混合物である。本発明による方法において用いられる液体反応媒体は、より好ましくは水、メタノール、エタノール、n - プロパノール、イソプロパノール、n - ブタノール、イソブタノール、酢酸エチル、酢酸n - ブチル、ギ酸メチル、メチルエチルケトン、ジイソプロピルエーテル、アニソール、エチレングリコール、プロピレングリコール、アセトン、またはこれら化合物の少なくとも二種の混合物である。水と有機化合物の混合物の中できわめて特に好ましいものは水とエタノールの、または水とアセトンの混合物である。

30

【0018】

水と前記有機化合物のひとつとの混合物は、本発明による方法において用いられるときには、前記反応媒体の全体の量に対し、好ましくは60 ~ 95重量%の有機化合物と5 ~ 40重量%の水、より好ましくは70 ~ 90重量%の有機化合物と10 ~ 30重量%の水、最も好ましくは75 ~ 85重量%の有機化合物と15 ~ 25重量%の水を含んでよい。

40

【0019】

本発明による方法の別の好ましい態様において、(1RS, 2RS) / (1SR, 2RS) - ジアステレオマーの、場合によってはさらに不純物との混合物は、サッカリンとの反応の間、および/または該反応の直後に冷却される。所望の(1RS, 2RS) - ジアステレオマーの最大収率を達成するために実現すべき温度は、例えば、用いられる反応媒体に依存し、当業者により簡単な予備実験によって決定されうる。2 ~ 15 の範囲の、より好ましくは5 ~ 10 の範囲の温度まで冷却することが好ましく、反応媒体はこれらの温度で液体のままであるようにすべきである。

【0020】

反応混合物を、結晶質沈殿を分離する前に攪拌することが同様に好ましい。所望の(1

50

R S , 2 R S) - ジアステレオマーの最大収率を達成するために反応混合物を攪拌しなければならない時間は、例えば、用いられる反応媒体および温度に依存し、当業者により簡単な予備実験によって決定されうる。反応混合物を5 ~ 25時間、より好ましくは10 ~ 20時間攪拌することが好ましい。この目的のために有用な攪拌装置は、当業者に知られている通例の攪拌装置、例えば、アンカー攪拌器 (anchor stirrer) である。

【0021】

結晶質沈殿は、母液から、当業者に知られた通例の方法により、分離することができる。結晶質沈殿を遠心分離、吸引ろ過、デカンテーション、またはこれら方法の少なくとも二種の組み合わせによって分離することが好ましい。

10

【0022】

場合によっては、分離した結晶質沈殿を一回以上洗うことが、(1 R S , 2 R S) - 2 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキサノールサッカリン酸塩の純度をさらに向上させるために、有利であることがある。結晶質沈殿は好ましくは、サッカリンとの反応も行った反応媒体を用いて、洗浄する。

【0023】

沈殿を洗浄するために用いられる反応媒体を冷却することが、結晶質沈殿が部分的にまたは完全にこの反応媒体中に溶解するのを防ぐのに好ましい。反応媒体を、2 ~ 15、より好ましくは5 ~ 10の温度まで冷却することが好ましい。

【0024】

20

(1 R S , 2 R S) - ジアステレオマーの純度をさらに向上させるためには、(1 R S , 2 R S) - 2 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキサノールサッカリン酸塩の結晶質沈殿を一回もしくは二回以上再結晶させること、またはそれを適当な媒体中で攪拌することも有利であることがある。この再結晶は、当業者に知られた通例の方法で行うことができる。結晶質沈殿を、サッカリン酸塩との反応を行った反応媒体を用いて、再結晶させるのが好ましい。

【0025】

サッカリンとの反応の後に得られた結晶質沈殿、または洗浄され、および/もしくは再結晶した沈殿は、当業者に知られた通例の方法で乾燥することができる。結晶質沈殿を、吸引ろ過により空気下で母液を除去しながら、もしくは除去した直後に乾燥させること、および/または乾燥棚において、任意的に真空を用いて、乾燥させることが好ましい。沈殿を乾燥棚で乾燥させるとき、好ましい温度は35 ~ 45である。

30

【0026】

本発明による方法の別の好ましい態様においては、分離されるべき(1 R S , 2 R S) / (1 S R , 2 R S) - ジアステレオマー混合物を、この混合物を調製するためのグリニャール反応のあとそのまま、すなわち精製しないで、サッカリンと反応させる。このとき、不純物は、このグリニャール反応から生ずる副生成物である。グリニャール反応、および発生する可能性のある副生成物は、例えば、米国特許5,877,351号に記載されている。この特許の該当する記載は、ここに参考文献として引用して含め、したがって、本開示内容の一部を形成する。

40

【0027】

しかし、(1 R S , 2 R S) / (1 S R , 2 R S) - ジアステレオマー混合物から不純物を、サッカリンとの反応の前に、例えば、米国特許5,877,351号または米国特許3,652,589号に記載されているように、例えば、減圧下での蒸留によって、除去してもよい。これら特許の該当する記載は、ここに参考文献として引用して含め、したがって、本開示内容の一部を形成する。

【0028】

ジアステレオマー混合物を調製するためのグリニャール反応は、例えば、WO 99/61405に記載されているように、改善された(1 R S , 2 R S) / (1 S R , 2 R S) - ジアステレオマー比を実現するために、添加物の存在下、例えば、アミンまたはエー

50

テルの存在下で行ってもよい。この公報の該当する記載は、ここに参考文献として引用して含め、したがって、本開示内容の一部を形成する。

【0029】

本発明による方法によって得られた(1RS, 2RS) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノールサッカリン酸塩は、そのまま薬剤を製剤するのに適している。しかし、必要ならば、(1RS, 2RS) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノール有効成分を、サッカリン酸塩から遊離した塩基として得ることもできる。

【0030】

したがって、本発明による方法の別の好ましい態様においては、(1RS, 2RS) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノールサッカリン酸塩は、適当な塩基、例えば、水酸化ナトリウムとの反応によって、適当な有機溶媒または溶媒混合物、例えば、テトラヒドロフランまたはトルエンにおいて遊離する。塩基は、それに(1RS, 2RS) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノールサッカリン酸塩に対して等モル量でまたは過剰に添加される。このようにして得られた(1RS, 2RS) - ジアステレオマーの遊離塩基は、当業者に知られた通例の方法によって精製および単離することができる。

【0031】

(1RS, 2RS) - ジアステレオマーの遊離塩基は、対応する有効成分塩に、対応する酸との反応により、当業者に知られた通例の方法によって、変換することができる。(1RS, 2RS) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノールは、対応する塩酸塩に、例えば、塩化水素の水溶液との反応により、変換することができる。

【0032】

本発明による方法は、(1RS, 2RS) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノール有効成分が非常に高い収率および非常に高い純度で得られるという利点を持つ。もうひとつの利点は、この有効成分が、単離および精製後において、そのまま薬剤を製剤するのに適した対応するサッカリン酸塩の形であり、さらなる処理工程によって、もうひとつの生理的に活性な塩、例えば、対応する塩酸塩に変換する必要がないことである。

【0033】

(1RS, 2RS) - ジアステレオマーの、または対応する塩の純度、すなわち、本発明による方法によって得られた生成物における(1RS, 2RS) / (1SR, 2RS) - ジアステレオマーの比は、当業者に知られた通例の方法により測定することができる。ジアステレオマーの比を、V2Aスチールカラム(長さ12.5cm、直径3.0mm)でのHPLCおよびヌクレオシル(Nucleosil)100-5 μ C8 HD分離相により、適当な標準物質に対して、0.7ml/分の流量および25の温度を用いて、測定するのが好ましい。検出は270nmの波長で行う。

【0034】

本発明を以下、例を用いて説明する。これらの説明は、単に例証のためにすぎず、一般的な発明の概念を限定するものではない。

【0035】

例

本発明の例1~5においては、(1RS, 2RS) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノールおよび(1SR, 2RS) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノール、さらに不純物からなる混合物であって、米国特許3,652,589号によるグリニャール反応から得られた混合物が用いられる。この特許の該当する文献記載は、ここに参考文献として引用して含める。したがって、本開示内容の一部を形成する。このようにして得られたジアステレオマーおよび不純物の混合物は、例1~5において、グリニャール反応の

10

20

30

40

50

あとそのまま、すなわちさらなる精製をしないで、用いた。

【0036】

例 1

電動アンカー攪拌器、還流冷却器、温度計、および冷却/加熱装置（フーバー（Huber）製、ユニスタット（Unistat）161W）を装備した10リットルのジャケット付き反応装置において、上述のグリニャール反応により得た混合物1.5kgを20の温度で、51.9kcal/molの極性を持つエタノール5.0リットルに溶解した。1.04kgのサッカリンをこの溶液に添加した。続いて、この反応混合物を8の温度まで冷却し、この温度でさらに16時間攪拌した。この結果、(1RS, 2RS) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノールサッカリン酸塩の結晶質沈殿が形成され、これを、母液から吸引る過により減圧下でG3フリット（frit）を用いて分離した。続いて、沈殿を二回、各回ともに、あらかじめ8の温度まで冷却しておいた2.0リットルのエタノールで洗浄し、その後、真空乾燥棚において40の温度および20mbarの圧力で16時間乾燥した。このようにして得た生成物の収量は1.90kg（理論的に計算された値の75%に相当）で、(1RS, 2RS) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノールサッカリン酸塩の含有量は95重量%超だった。

10

【0037】

例 2

電動アンカー攪拌器、還流冷却器、温度計、および冷却/加熱装置（フーバー製、ユニスタット161W）を装備した20リットルのジャケット付き反応装置において、上述のグリニャール反応により得た混合物1.5kgを20の温度で、38.1kcal/molの極性を持つ酢酸エチル12.5リットルに溶解した。1.04kgのサッカリンをこの溶液に添加した。続いて、この反応混合物を8の温度まで冷却し、この温度でさらに16時間攪拌した。この結果、(1RS, 2RS) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノールサッカリン酸塩の結晶質沈殿が形成され、これを、母液から吸引る過により減圧下でG3フリットを用いて分離した。結晶質沈殿を二回、各回ともに、あらかじめ8の温度まで冷却しておいた2.0リットルの酢酸エチルで洗浄し、その後、真空乾燥棚において40の温度および20mbarの圧力で16時間乾燥した。このようにして得た生成物の収量は2.16kg（理論的に計算された値の85%に相当）で、(1RS, 2RS) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノールサッカリン酸塩の含有量は92重量%超だった。

20

30

【0038】

例 3

電動アンカー攪拌器、還流冷却器、温度計、および冷却/加熱装置（フーバー製、ユニスタット161W）を装備した10リットルのジャケット付き反応装置において、上述のグリニャール反応により得た混合物1.5kgを20の温度で、53.7kcal/molの極性を持つ、エタノール4.0リットルおよび水1.0リットルに溶解した。1.04kgのサッカリンをこの溶液に添加した。続いて、この反応混合物を8の温度まで冷却し、この温度でさらに16時間攪拌した。この結果、(1RS, 2RS) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノールサッカリン酸塩の結晶質沈殿が形成され、これを、母液から吸引る過により減圧下でG3フリットを用いて分離した。結晶質沈殿を二回、各回ともに、あらかじめ8の温度まで冷却しておいた2.0リットルのエタノールで洗浄し、その後、真空乾燥棚において40の温度および20mbarの圧力で16時間乾燥した。このようにして得た生成物の収量は1.53kg（理論的に計算された値の60%に相当）で、(1RS, 2RS) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノールサッカリン酸塩の含有量は99重量%超だった。

40

【0039】

50

例 4

電動アンカー攪拌器、還流冷却器、温度計、および冷却/加熱装置（フーバー製、ユニスタット161W）を装備した10リットルのジャケット付き反応装置において、上述のグリニャール反応により得た混合物1.5kgを20℃の温度で、63.1kcal/molの極性を持つ水5.0リットルに溶解した。1.04kgのサッカリンをこの溶液に添加した。続いて、この反応混合物を8℃の温度まで冷却し、この温度でさらに16時間攪拌した。この結果、(1RS, 2RS) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノールサッカリン酸塩の結晶質沈殿が形成され、これを、母液から吸引る過により減圧下でG3フリットを用いて分離した。結晶質沈殿を二回、各回ともに、あらかじめ8℃の温度まで冷却しておいた2.0リットルのエタノールで洗浄し、その後、真空乾燥棚において40℃の温度および20mbarの圧力で16時間乾燥した。このようにして得た生成物の収量は2.16kg（理論的に計算された値の85%に相当）で、(1RS, 2RS) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノールサッカリン酸塩の含有量は90重量%超だった。

10

【0040】

例 5

電動アンカー攪拌器、還流冷却器、温度計、および冷却/加熱装置（フーバー製、ユニスタット161W）を装備した20リットルのジャケット付き反応装置において、上述のグリニャール反応により得た混合物1.0kgを20℃の温度で、42.2kcal/molの極性を持つアセトン14リットルに溶解した。0.69kgのサッカリンをこの溶液に添加した。続いて、この反応混合物を8℃の温度まで冷却し、この温度でさらに16時間攪拌した。この結果、(1RS, 2RS) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノールサッカリン酸塩の結晶質沈殿が形成され、これを、母液から吸引る過により減圧下でG3フリットを用いて分離した。結晶質沈殿を二回、各回ともに、あらかじめ8℃の温度まで冷却しておいた3リットルのアセトンで洗浄し、その後、真空乾燥棚において40℃の温度および20mbarの圧力で16時間乾燥した。このようにして得た生成物の収量は1.09kg（理論的に計算された値の64%に相当）で、(1RS, 2RS) - 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキサノールサッカリン酸塩の含有量は96重量%超だった。

20

30

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開平9 - 216858 (JP, A)
国際公開第00 / 78705 (WO, A1)
米国特許第3652589 (US, A)
米国特許第5877351 (US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 213/10
C07C 217/52
C07C 209/88
CA(STN)
REGISTRY(STN)