(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0035005
(43) 공개일자 2009년04월08일

(51) Int. Cl.
C07C 213/00 (2006.01) *C07C 215/54* (2006.01)
C07C 217/72 (2006.01) *B01J 25/02* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-7003831
(22) 출원일자 2009년02월24일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2009년02월24일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2007/006515
국제출원일자 2007년07월23일
(87) 국제공개번호 WO 2008/012047
국제공개일자 2008년01월31일
(30) 우선권주장
06015338.4 2006년07월24일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
그뤼넨탈 게엠베하
독일 데-52078 아헨 치글러슈트라쎄 6
(72) 발명자
헬 볼프강
독일 52066 아헨 마르샬슈트라쎄 10
침머 오스발트
독일 52146 뷔르셀렌 탈블릭 39
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) (1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀의 제조방법

(57) 요 약

본 발명은 (1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀의 제조방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

부쉬만 헬무트 하인리히

스페인 이-08960 산트 후스트 데스베른 11 씨엘 델스 아베야네르스

홀렌츠 외르크

스웨덴 에스-150 23 엔회르나 플뢰야르베겐 19

글라도우 슈테판

스위스 체하-9471 부흐스 인두슈트리슈트라쎄 25 플루카 프로둑티온 게엠베하

특허청구의 범위

청구항 1

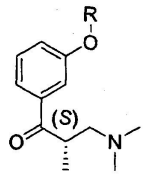
(a) 화학식 I의 화합물을 그리냐르 조건(Grignard conditions)하에 불활성 반응 매질 중에서 에틸 마그네슘 할라이드와 반응시키는 단계,

(b) 이에 따라 수득된 화학식 II의 화합물을 임의로 산 부가염 형태의 화학식 III의 화합물로 전환시키는 단계,

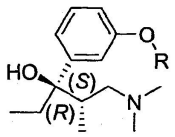
(c) 이에 따라 수득된 화학식 III의 화합물을 탈보호시켜 화학식 IV의 (1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀을 수득하는 단계,

(d) 임의로 이에 따라 수득된 (1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀을 산 부가염으로 전환시키는 단계를 포함하는, (1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀 또는 이의 산 부가염의 제조방법.

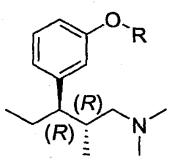
화학식 I



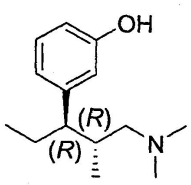
화학식 II



화학식 III



화학식 IV



상기 화학식 I, II, III 및 IV에서,

R은 $-C_{1-6}$-알킬, $-C_{3-8}$-사이클로알킬, $-C_{1-3}$-알킬렌-페닐, $-C_{1-3}$-알킬렌-나프틸, 테트라하이드로피라닐 또는 $-C(=O)-C_{1-6}$-알킬이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R이 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 3급-부틸, n-펜틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 벤질, 펜에틸, 테트라하이드로피라닐, $-C(=O)-CH_3$, $-C(=O)-C_2H_5$, $-C(=O)-CH(CH_3)_2$ 또는 $-C(=O)-C(CH_3)_3$인 것을 특징으로 하는, 제조방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R이 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 벤질, 펜에틸, 테트라하이드로피라닐 또는 $-C(=O)-CH_3$인 것을 특징으로 하는, 제조방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R이 메틸, 벤질 또는 테트라하이드로피라닐인 것을 특징으로 하는, 제조방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 단계(a)에 사용된 에틸 마그네슘 할라이드가 클로라이드 또는 브로마이드인, 제조방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 불활성 반응 매질이 디에틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 3급-부틸-메틸에테르, 디이소프로필에테르 또는 이들의 임의의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

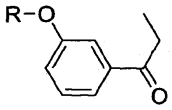
청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

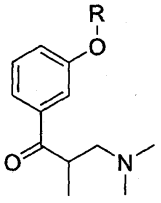
(a') 화학식 V의 화합물을 만니히 조건(Mannich conditions)하에 불활성 반응 매질 중에서 디메틸아민 하이드로클로라이드 및 파라포름알데히드와 반응시키고, 및

(a") 이에 따라 수득된 화학식 VI의 화합물을 후속적으로 분리하여, 화학식 I의 화합물을 수득하는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

화학식 V



화학식 VI



상기 화학식 V 및 VI에서,

R은 $-C_{1-6}$-알킬, $-C_{3-8}$-사이클로알킬, $-C_{1-3}$-알킬렌-페닐, $-C_{1-3}$-알킬렌-나프틸, 테트라하이드로피라닐 또는 $-C(=O)-C_{1-6}$-알킬이다.

청구항 8

제7항에 있어서, R이 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 3급-부틸, n-펜틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 벤질, 펜에틸, 테트라하이드로피라닐, $-C(=O)-CH_3$, $-C(=O)-C_2H_5$, $-C(=O)-CH(CH_3)_2$ 또는 $-C(=O)-C(CH_3)_3$인 것을 특징으로 하는, 제조방법.

청구항 9

제7항 또는 제8항에 있어서, R이 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 벤질, 펜에틸, 테트라하이드로피라닐 또는 -C(=O)-CH_3인 것을 특징으로 하는, 제조방법.

청구항 10

제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R이 메틸, 벤질 또는 테트라하이드로피라닐인 것을 특징으로 하는, 제조방법.

청구항 11

제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 단계(a")에서의 분리가 화학식 VI의 화합물을 L-(-)-디벤조일 타르타르산, L-(-)-디벤조일 타르타르산·H_2O 및 D-(-)-타르타르산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 키랄산과 반응시키고, 이에 따라 수득된 염을 후속적으로 분리시키고, 유리 염기 형태의 상응하는 화학식 I의 화합물을 유리시켜 수행되는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

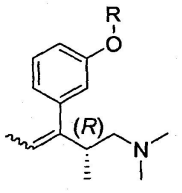
청구항 12

제11항에 있어서, 분리가 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올 및 이들의 임의의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 알콜성 반응 매질 중에서 수행되는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 단계(b)에 따른 전환이 (b') 화학식 II의 화합물을 탈수시키고, (b") 이에 따라 수득된 화학식 VII의 화합물을 수소의 존재하에 불활성 반응 매질 중에서 적합한 촉매를 사용하여 수소화시켜 수행되는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

화학식 VII



상기 화학식 VII에서,

R은 -C_{1-6}-알킬, -C_{3-8}-사이클로알킬, -C-$_{1-3}$-알킬렌-페닐, -C_{1-3}-알킬렌-나프틸, 테트라하이드로피라닐 또는 -C(=O)-C_{1-6}-알킬이다.

청구항 14

제13항에 있어서, R이 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 3급-부틸, n-펜틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 벤질, 펜에틸, 테트라하이드로피라닐, -C(=O)-CH_3, -C(=O)-C_2H_5, -C(=O)-$CH(CH_3)_2$ 또는 -C(=O)-$C(CH_3)_3$인 것을 특징으로 하는, 제조방법.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, R이 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 벤질, 펜에틸, 테트라하이드로피라닐 또는 -C(=O)-CH_3인 것을 특징으로 하는, 제조방법.

청구항 16

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R이 메틸, 벤질 또는 테트라하이드로피라닐인 것을 특징으로 하는, 제조방법.

청구항 17

제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 탈수 단계(b') 후 단계(b")에서 수소화가 균질한 촉매 반응을 통

해 수행되는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

청구항 18

제13항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 탈수 단계(b')가 산-촉매 반응되는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 산이 포름산, 염산, 황산, 메탄설폰산, 브롬화수소산 또는 이들의 임의의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

청구항 20

제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 단계(b")에서 수소화가 불균질 촉매 반응을 통해 수행되는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 수소화를 위해 사용된 촉매가 라네이 니켈, 팔라듐, 탄소상 팔라듐, 백금, 탄소상 백금, 탄소상 루테늄 또는 탄소상 로듐으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

청구항 22

제13항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 반응 매질이 디에틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 3급-부틸-메틸에테르, 디이소프로필에테르 또는 이들의 임의의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

청구항 23

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 b)가 OH 그룹을 H로 직접 치환시키는 반응이고, 바람직하게는 원-포트 반응으로 수행되는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

명 세 서

<1> 본 발명은 (1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀의 제조방법에 관한 것이다.

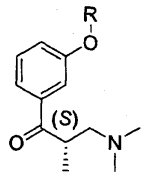
<2> 우수한 진통(analgesic) 효과 및 매우 양호한 내약성(tolerability)을 갖는 활성 성분들의 부류는 치환 디메틸-(3-아릴-부틸)-아민 화합물이며, 당해 화합물들은 특히 EP 제0 693 475호에 공지되어 있다. 특히, (1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀은 임상 시험에서 진통제(analgesic)의 개발을 위한 매우 유망한 후보인 것으로 입증되고 있다.

<3> 따라서, 본 발명의 목적은 짧은 경로를 통해 환경적으로 허용되는 조건하에 전체적으로 양호한 수율을 갖는 (1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀의 제조를 허용하는 공정을 제공하는 것이다.

<4> 특히, 본 발명의 방법에서 모든 입체 중심들은 단일 부분입체이성질체만을 대체로 한정적으로 형성하는 기질 제어(substrate control)를 통해 확립될 수 있고, 따라서 입체이성질체들 및 고가의 키랄 시약, 촉매 또는 리간드를 분리하기 위한 복잡한 정제 단계들을 절약할 수 있다. 본 발명의 방법에서 형성되는 임의의 바람직하지 않은 부산물이 존재하지 않기 때문에, 각각의 배치(batch)는 이의 최적의 용량에서 작동할 수 있다.

<5> 본 발명의 목적은 (a) 화학식 I의 화합물을 그리냐르 조건(Grignard conditions)하에 불활성 반응 매질 중에서 에틸 마그네슘 할라이드와 반응시키는 단계를 포함하는, (1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀 또는 이의 산 부가염의 제조방법을 제공함으로써 충족된다.

화학식 I



<6>

<7> 상기 화학식 I에서,

<8> R은 $-C_{1-6}$-알킬, $-C_{3-8}$-사이클로알킬, $-C_{1-3}$-알킬렌-페닐, $-C_{1-3}$-알킬렌-나프틸, 테트라하이드로피라닐 또는 $-C(=O)-C_{1-6}$-알킬이다.

<9> 바람직하게는 R은 화학식 I의 화합물에서 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 3급-부틸, n-펜틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 벤질, 펜에틸, 테트라하이드로피라닐, $-C(=O)-CH_3$, $-C(=O)-C_2H_5$, $-C(=O)-CH(CH_3)_2$ 또는 $-C(=O)-C(CH_3)_3$을 나타낸다. 특히 바람직하게는 R은 화학식 I의 화합물에서 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 벤질, 펜에틸, 테트라하이드로피라닐 또는 $-C(=O)-CH_3$을 나타낸다. 더욱 특히 바람직하게는 R은 화학식 I의 화합물에서 메틸, 벤질 또는 테트라하이드로피라닐을 나타낸다.

<10> 또다른 보다 바람직하게는 화학식 I에서 R은 메틸을 나타낸다. 따라서, 매우 바람직하게는 (S)-3-(디메틸아미노)-1-(3-메톡시페닐)-2-메틸프로판-1-온은 그리냐르 조건하에 불활성 반응 매질 중에서 에틸 마그네슘 할라이드와 반응한다.

<11> 바람직하게는 에틸 마그네슘 브로마이드 또는 에틸 마그네슘 클로라이드가 단계 a)에서 에틸 마그네슘 할라이드로서 사용된다.

<12> 단계(a)에 따른 반응은 바람직하게는 예를 들면, 디에틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 3급-부틸메틸 에테르 또는 이들의 임의의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 불활성 반응 매질, 바람직하게는 유기 에테르 중에서 수행된다. 당해 반응은 특히 바람직하게는 테트라하이드로푸란 중에서 에틸 마그네슘 클로라이드 0.5M 내지 2M의 농도로 에틸 마그네슘 클로라이드를 사용하여 수행된다. 특히 바람직하게는 당해 반응은 에틸 마그네슘 클로라이드 1M 또는 2M의 농도로 수행된다.

<13> 본 발명의 또다른 목적은

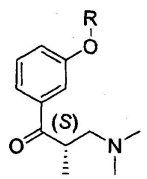
<14> (a) 화학식 I의 화합물을 그리냐르 조건하에 불활성 반응 매질 중에서 에틸 마그네슘 할라이드와 반응시키는 단계,

<15> (b) 이에 따라 수득된 화학식 II의 화합물을 임의로 산 부가염 형태의 화학식 III의 화합물로 전환시키는 단계,

<16> (c) 이에 따라 수득된 화학식 III의 화합물을 탈보호시켜 화학식 IV의 (1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀을 수득하는 단계,

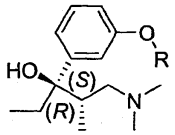
<17> (d) 임의로 이에 따라 수득된 (1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀을 산 부가염으로 전환시키는 단계를 포함하는, (1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀 또는 이의 산 부가염의 제조방법이다.

<18> 화학식 I

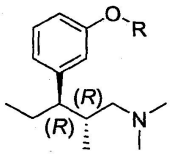


<19>

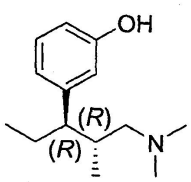
화학식 II

<20> 

화학식 III

<21> 

화학식 IV

<22> 

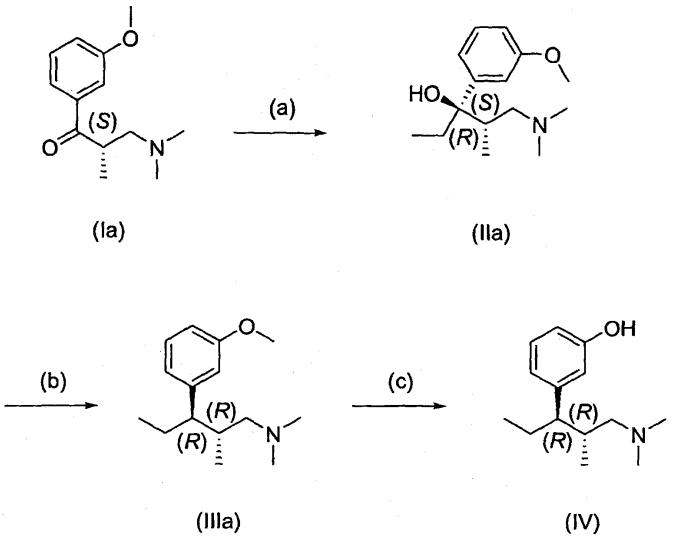
<23> 상기 화학식 I, II, III 및 IV에서,

<24> R은 $-C_{1-6}$-알킬, $-C_{3-8}$-사이클로알킬, $-C_{1-3}$-알킬렌-페닐, $-C-_{1-3}$-알킬렌-나프틸, 테트라하이드로피라닐 또는 $-C(=O)-C_{1-6}$-알킬이다.

<25> 바람직하게는 R은 화학식 I, II 및 III의 화합물에서 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 3급-부틸, n-펜틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 벤질, 펜에틸, 테트라하이드로피라닐, $-C(=O)-CH_3$, $-C(=O)-C_2H_5$, $-C(=O)-CH(CH_3)_2$ 또는 $-C(=O)-C(CH_3)_3$을 나타낸다. 특히 바람직하게는 R은 화학식 I, II 및 III의 화합물에서 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 벤질, 펜에틸, 테트라하이드로피라닐 또는 $-C(=O)-CH_3$을 나타낸다. 더욱 특히 바람직하게는 R은 화학식 I, II 및 III의 화합물에서 메틸, 벤질 또는 테트라하이드로피라닐을 나타낸다.

<26> 보다 더 특히 바람직하게는 R은 화학식 I, II 및 III의 화합물에서 메틸을 나타낸다. 따라서, (S)-3-(디메틸아미노)-1-(3-메톡시페닐)-2-메틸프로판-1-온(Ia)은 다음 순서의 단계들(반응식 1)에 의해 (1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀로 변환된다.

반응식 1



<27>

<28> R이 화학식 III에서 메틸을 나타내는 경우, 화합물(IIIa)은 바람직하게는 반응 매질 중에서, 바람직하게는 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 톨루엔, 2-메틸테트라하이드로푸란, 디옥산, 3급-부틸-메틸에테르 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 반응 매질 중에서 브롬화수소산 또는 메탄설폰산 및 메티오닌 또는 디이소부틸알루미늄 하이드라이드와 반응시켜 화학식 IV의 (1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀을 제조한다.

<29> R이 화학식 III에서 메틸을 제외한 C_{1-6}-알킬을 나타내는 경우, 화학식 III의 각각의 화합물은 바람직하게는 반응 매질 중에서, 바람직하게는 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 톨루엔, 2-메틸테트라하이드로푸란, 디옥산, 3급-부틸-메틸에테르 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 반응 매질 중에서 브롬화수소산 또는 디이소부틸알루미늄 하이드라이드와 반응시켜 화학식 IV의 (1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀을 제조한다.

<30> R이 화학식 III에서 테트라하이드로피라닐을 나타내는 경우, 화학식 III의 각각의 화합물은 바람직하게는 반응 매질 중에서, 바람직하게는 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 톨루엔, 2-메틸테트라하이드로푸란, 디옥산, 3급-부틸-메틸에테르, 물 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 반응 매질 중에서 임의로 적어도 하나의 염, 바람직하게는 염화암모늄 및 황산수소칼륨으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 염의 존재하에 적어도 하나의 무기산, 바람직하게는 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 무기산과 반응시켜 화학식 IV의 (1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸- 2-메틸-프로필)-페놀을 제조한다.

<31> R이 화학식 III에서 $-C_{3-8}$-사이클로알킬을 나타내는 경우, 화학식 III의 각각의 화합물은 바람직하게는 반응 매질 중에서, 바람직하게는 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 톨루엔, 2-메틸테트라하이드로푸란, 디옥산, 3급-부틸-메틸에테르 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 반응 매질 중에서 브롬화수소산 또는 디이소부틸알루미늄 하이드라이드와 반응시켜 화학식 IV의 (1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀을 제조한다.

<32> R이 $-C_{1-3}$-알킬렌-페닐 또는 $-C_{1-3}$-알킬렌-나프틸을 나타내는 경우, 화학식 III의 화합물은 반응 매질 중에서, 바람직하게는 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 톨루엔, 2-메틸테트라하이드로푸란, 디옥산, 3급-부틸-메틸에테르 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 반응 매질 중에서 또는 수소 및 적어도 하나의 촉매의 존재하에, 바람직하게는 팔라듐 또는 백금 기재의 적어도 하나의 촉매의 존재하에, 보다 바람직하게는 목탄상 팔라듐의 존재하에, 반응 매질 중에서, 바람직하게는 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 톨루엔, 2-메틸테트라하이드로푸란, 디옥산, 3급-부틸-메틸에테르 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 반응 매질 중에서 브롬화수소산 또는 디이소부틸알루미늄 하이드라이드와 반응시켜 화학식 IV의 (1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀을 제조한다.

<33> R은 화학식 III에서 $-C(=O)-C_{1-6}$-알킬을 나타내는 경우, 화학식 III의 각각의 화합물은 바람직하게는 반응 매질

중에서, 바람직하게는 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 톨루엔, 2-메틸테트라하이드로푸란, 디옥산, 3급-부틸-메틸에테르, 물 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 반응 매질 중에서 적어도 하나의 무기산, 바람직하게는 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 무기산과, 또는 적어도 하나의 무기 염기, 바람직하게는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨 및 탄산칼륨으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 무기 염기와 반응시켜 화학식 IV의 (1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀을 제조한다.

<34> 본 발명의 다른 양태에서, 본 발명의 방법의 단계 c)에 따른 탈보호를 위한 제제는 요오도트리메틸실란, 나트륨 에틸 설파이드, 요오드화리튬 및 브롬화수소산으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 바람직하게는 브롬화수소산이다.

<35> 화합물 (1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀은 산 부가염의 형태로 존재할 수 있고, 이에 따라 이러한 부가염을 형성할 수 있는 임의의 적합한 산이 사용될 수 있다.

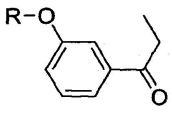
<36> 화합물 (1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀을 적합한 산과의 반응을 통해 상응하는 부가 염으로의 전환은 당업계의 숙련자들에게 잘 공지된 방식으로 성취될 수 있다. 적합한 산은 염산, 브롬화수소산, 황산, 메탄설폰산, 포름산, 아세트산, 옥살산, 석신산, 타르타르산, 만델산, 푸마르산, 락트산, 시트르산, 글루탐산 및 아스파르트산을 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는다. 바람직한 양태에서, 산 부가염은 하이드로클로라이드이다.

<37> 염 형성은 바람직하게는 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 알킬 아세테이트, 아세톤, 2-부타논 또는 이들의 임의의 혼합물을 포함하는 적합한 용매 중에서 성취될 수 있다. 또한 바람직하게는, 적합한 용매 중에서 트리메틸클로로실란과의 반응은 하이드로클로라이드 부가염의 제조를 위해 사용될 수 있다.

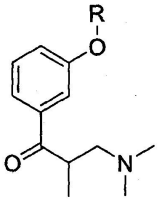
<38> 바람직하게는 화학식 I의 화합물은 (a') 화학식 V의 화합물을 만니히 조건(Mannich conditions)하에 불활성 반응 매질 중의 디메틸아민 하이드로클로라이드 및 파라포름알데히드와 반응시키고, 및

<39> (a") 이에 따라 수득된 화학식 VI의 화합물을 후속적으로 분리하여 수득될 수 있다.

화학식 V

<40> 

화학식 VI

<41> 

<42> 상기 화학식 V 및 VI에서,

<43> R은 -C-$_{1-6}$-알킬, -C_{3-8}-사이클로알킬, -C_{1-3}-알킬렌-페닐, -C_{1-3}-알킬렌-나프틸, 테트라하이드로피라닐 또는 -C(=O)-C_{1-6}-알킬이다.

<44> 바람직하게는 R은 화학식 V 또는 VI의 화합물에서 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 3급-부틸, n-펜틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 벤질, 펜에틸, 테트라하이드로피라닐, -C(=O)-CH_3, -C(=O)-C_2H_5, -C(=O)-$CH(CH_3)_2$ 또는 -C(=O)-$C(CH_3)_3$을 나타낸다. 특히 바람직하게는 R은 화학식 V 또는 VI의 화합물에서 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 벤질, 펜에틸, 테트라하이드로피라닐 또는 -C(=O)-CH_3을 나타낸다. 더욱 특히 바람직하게는 R은 화학식 V 또는 VI의 화합물에서 메틸, 벤질 또는 테트라하이드로피라닐을 나타낸다.

<45> 보다 더 특히 바람직하게는 R은 화학식 V 및 VI의 화합물에서 메틸을 나타낸다. 따라서, 1-(3-메톡시페닐)프로

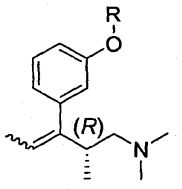
판-1-온은 만니히 조건하에 불활성 반응 매질 중의 디메틸아민 하이드로클로라이드 및 파라포름알데히드를 사용하여 3-(디메틸아미노)-1-(3-메톡시페닐)-2-메틸프로판-1-온(VIa)으로 전환된다.

<46> 바람직하게는 단계(a")에서의 분리가 L-(-)-디벤조일 타르타르산, L-(-)-디벤조일 타르타르산·H_2O 및 D-(-)-타르타르산으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 키랄산과 반응시키고, 이에 따라 수득된 염을 후속적으로 분리시키고, 유리 염기 형태의 상응하는 화학식 I의 화합물을 유리시켜 수행된다.

<47> 당해 분리는 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올 및 이들의 임의의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 알콜성 반응 매질 중에서 또는 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올 및 아세톤으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 알콜성 반응 매질의 혼합물 중에서 수행되는 것이 바람직하다.

<48> 바람직하게는 단계(b)에 따른 전환은 (b') 화학식 II의 화합물을 탈수시키고, (b") 이에 따라 수득된 화학식 VII의 화합물을 수소의 존재하에 불활성 반응 매질 중의 적합한 촉매를 사용하여 수소화시켜 수행된다.

화학식 VII

<49> 

<50> 상기 화학식 VII에서,

<51> R은 $-C_{1-6}$-알킬, $-C_{3-8}$-사이클로알킬, $-C_{1-3}$-알킬렌-페닐, $-C_{1-3}$-알킬렌-나프틸, 테트라하이드로피라닐 또는 $-C(=O)-C_{1-6}$-알킬이다.

<52> 바람직하게는 R은 화학식 II의 화합물에서 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 3급-부틸, n-펜틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 벤질, 펜에틸, 테트라하이드로피라닐, $-C(=O)-CH_3$, $-C(=O)-C_2H_5$, $-C(=O)-CH(CH_3)_2$ 또는 $-C(=O)-C(CH_3)_3$을 나타낸다. 특히 바람직하게는 R은 화학식 II의 화합물에서 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 벤질, 펜에틸, 테트라하이드로피라닐 또는 $-C(=O)-CH_3$을 나타낸다.

<53> 더욱 특히 바람직하게는 R은 화학식 II의 화합물에서 메틸, 벤질 또는 테트라하이드로피라닐을 나타낸다.

<54> 보다 더 특히 바람직하게는 R은 화학식 II의 화합물에서 메틸을 나타낸다. 따라서, (2S,3R)-1-(디메틸아미노)-3-(3-메톡시페닐)-2-메틸펜탄-3-올은 탈수(단계(b')) 및 후속적 수소화(단계(b"))에 의해 (2R,3R)-3-(3-메톡시페닐)-N,N,2-트리메틸펜탄-1-아민으로 전환된다.

<55> 바람직하게는 단계(b")에서 수소화는 탈수 단계(b') 후 수소의 존재하에 균질한 촉매 반응을 통해 수행된다. 당해 수소는 이것의 적어도 일부가 액체 상태로 용해되는 것이 가능하더라도 바람직하게는 기체 형태이다.

<56> 바람직하게는 본 발명에 따른 단계(b")에서 수소화를 위해 사용된 균질한 촉매는 디포스핀 리간드과, 로듐, 이리듐 또는 루테늄의 전이 금속 착물, 특히 바람직하게는 로듐 또는 이리듐의 전이 금속 착물, 더욱 특히 로듐의 전이 금속 착물이다.

<57> 바람직하게는 사용될 수 있는 디포스핀 리간드는 예를 들면, 다음 참고 문헌[참조: a) H. Brunner, W. Zettlmeier, Handbook of Enantioselective Catalysis, VCH Weinheim, 1993, vol. 2; b) R. Noyori et al. in Catalytic Asymmetric Synthesis Second Edition(I. Ojima, Ed.), Wiley-VCH, Weinheim, 2000; c) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto(Eds.), Comprehensive Asymmetric Catalysis Vol I-III, Springer Berlin, 1999, 당해 문헌은 참조로서 인용됨]에 공지되어 있다.

<58> 특히 바람직하게는 당해 촉매는 로듐 (-)-DIPAMP [(R,R)-(-)-1,2-비스[(2-메톡시페닐)(페닐)포스피노]에탄], 로듐 (+)-DIPAMP [(S,S)-(+)-1,2-비스[(2-메톡시페닐)(페닐)포스피노]에탄], 로듐 R-Solphos [R-(+)-N,N'-디메틸-7,7'-비스(디페닐포스피노)-3,3',4,4'-테트라하이드로-8,8'-비-2H-1,4-벤족사진] 및 로듐 S-Solphos [S-(-)-N,N'-디메틸-7,7'-비스(디페닐포스피노)-3,3',4,4'-테트라하이드로-8,8'-비-2H-1,4-벤족사진]으로 이루어진 그

룹으로부터 선택된다. 예를 들면, 압력, 온도 또는 반응 시간과 같이 단계(b")에서 균질한 수소화를 위한 반응 파라메터는 광범위한 범위에 걸쳐 변화할 수 있다.

<59> 바람직하게는, 단계(b")에서 균질한 수소화 동안 온도는 각각의 경우에 0 내지 250℃, 특히 바람직하게는 10 내지 40℃, 매우 특히 바람직하게는 15 내지 25℃일 수 있다.

<60> 단계(b")에서 균질한 수소화는 바람직하게는 감압에서, 정상압에서 또는 승압에서, 바람직하게는 0.01 내지 300bar의 범위에서 수행될 수 있다. 3 내지 20bar, 특히 8 내지 12bar 범위의 압력하에 반응을 수행하는 것이 특히 바람직하다.

<61> 반응 시간은 예를 들면, 온도, 압력, 반응되는 화합물의 특성 또는 촉매의 특성과 같은 다양한 파라메터에 의존하여 변화할 수 있으며, 예비 시험을 사용하여 당업계의 숙련자들에 의해 해당 공정에 대해 결정될 수 있다.

<62> 탈수 단계(b')는 바람직하게는 산-촉매 반응된다. 바람직하게는 당해 산은 포름산, 염산, 아세트산, 황산, 브롬화수소산, 메탄설폰산 또는 이들의 임의의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 산이 고 농도로 사용되는 경우가 바람직하다. 특히 바람직하게는 염산의 농도는 > 20중량%, 바람직하게는 > 30중량%, 특히 바람직하게는 > 35중량%이다. 대안적으로, 당해 산은 또한 기체 형태로 사용될 수 있다.

<63> 본 발명에 따른 단계(b')에 사용된 화학식 II 및 VII의 화합물은 바람직하게는 액체 상이고, 이 때문에 바람직하게는 특정 반응 조건하에서 액체인 반응 매질과 혼합되거나 또는 이에 용해된다.

<64> 적합한 반응 매질의 예는 물, 아세트산, 포름산, 톨루엔, 염산, 황산, 브롬화수소산, 메탄설폰산 또는 이들의 임의의 혼합물이다. 물론, 본 발명에 따른 방법에 상기 액체 중의 2개 이상을 포함하는 혼합물 또는 다상(multiphase) 시스템을 사용할 수도 있다. 용매로서 초임계 CO_2 중의 반응도 가능하다.

<65> 예를 들면, 압력, 온도 또는 반응 시간과 같이 탈수 단계(b')를 위한 반응 파라메터는 광범위한 범위에 걸쳐 변화할 수 있다.

<66> 단계(b')에서 반응 온도가 35 내지 100℃, 특히 바람직하게는 45 내지 80℃, 더욱 특히 바람직하게는 50 내지 60℃인 것이 바람직하다.

<67> 탈수 단계(b')는 바람직하게는 감압에서, 정상압에서 또는 승압에서, 바람직하게는 0.01 내지 300bar의 범위에서 수행될 수 있다. 0.5 내지 5bar, 특히 0.5 내지 1.5bar 범위의 압력에서 반응을 수행하는 것이 특히 바람직하다.

<68> 반응 시간은 예를 들면, 온도, 압력, 반응되는 화합물의 특성 또는 촉매의 특성과 같은 다양한 파라메터에 의존하여 변화할 수 있으며, 예비 시험을 사용하여 당업계의 숙련자들에 의해 해당 공정에 대해 결정될 수 있다. 단계(b')의 반응 시간은 2 내지 10시간, 특히 바람직하게는 3 내지 8시간, 더욱 특히 바람직하게는 4 내지 6시간인 것이 바람직하다.

<69> 예를 들면, 기체 크로마토그래피법에 의해 반응을 모니터링하기 위한 시료의 연속적인 제거는 임의로 상응하는 공정 파라메터의 조절을 조합하여 가능할 수도 있다.

<70> 반응 매질 중의 산의 농도는 바람직하게는 포름산의 경우 20 내지 26M, 아세트산의 경우 5 내지 18M, 염산 8 내지 14M 및 황산의 경우 4 내지 36M, 보다 바람직하게는 4 내지 18M인 것이 바람직하다.

<71> 수득된 화학식 VII의 특정 화합물은 당업계의 숙련자들에게 공지된 통상의 방법에 의해 분리 및/또는 정제될 수 있다.

<72> 대안적으로, 탈수 단계(b')는 바람직하게는 이온-교환 수지, 제올라이트, 헤테로폴리산, 인산염, 황산염 및 임의로 혼합된 금속 산화물로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있는 적어도 하나의 산성 촉매의 존재하에 수행될 수도 있다.

<73> 본 발명의 맥락에서 용어 촉매는 촉매적으로 활성 물질 자체 및 촉매적으로 활성 물질을 구비한 불활성 물질 모두를 포함한다. 따라서, 당해 촉매적으로 활성 물질은 예를 들면, 불활성 담체에 적용될 수 있거나, 불활성 물질과의 혼합물 중에 존재할 수 있다. 불활성 담체 또는 불활성 물질로서, 예를 들면, 당업계의 숙련자들에게 공지된 탄소 및 기타 물질이 고려된다.

<74> 적합한 촉매 및 이들의 제법은 예를 들면, 문헌[참조: Venuto, P.B., Microporous Mater., 1994, 2, 297; Holderich, W.F., van Bekkum, H., Stud. Surf. Sci. Catal., 1991, 58, 631, Holderich, W.F., Proceedings

of the 10th International Congress on Catalysis, 1992, Budapest, Guczi, L. et al.(editors), "New Frontiers in Catalysis", 1993, Elsevier Science Publishers, Kozhenikov, I.V., Catal. Rev. Sci. Eng., 1995, 37, 311, Song, X., Sayari, A., Catal. Rev. Sci. Eng., 1996, 38, 329]으로부터 당업계의 숙련자들에게 자체 공지되어 있다. 상응하는 문헌 설명은 참고 문헌으로 본원에 인용되고, 개시 내용의 일부를 형성한다.

<75> 이들은 탈수를 위해 적합하고, 특히 설폰산 그룹을 갖는 이온-교환 수지가 사용된다.

<76> 예를 들면, 문헌[참조: Olah et al. Synthesis, 1996, 513-531 and Harmer et al. Green Chemistry, 2000, 7-14]에 기재된 바와 같이, 임의로 이들의 실리카 나노복합체 형태의 테트라플루오로에틸렌/퍼플루오로비닐 에테르 공중합체를 기재로 하는 이온-교환 수지가 선호되고, 이의 상응하는 설명은 참조로서 본원에 인용되고, 개시 내용의 일부를 형성한다. 상응하는 생성물은 시판품으로, 예를 들면, 상표명 Nafion®으로 입수할 수 있고, 본 발명에 따른 방법에서 이러한 형태로 사용될 수도 있다.

<77> 당업계의 숙련자들에게 공지된 통상의 공정에 의해 제조될 수 있는, 스티렌/디비닐벤젠 공중합체를 기재로 하는 이온-교환 수지가 더 선호된다.

<78> 예를 들면, Rohm & Haas에 의해 상표명 Amberlyst®로 시판되는 스티렌/디비닐벤젠 공중합체를 기재로 하는 설폰산-그룹-함유 이온-교환 수지가 고려되고, 이는 본 발명에 따른 방법에 그대로 사용될 수 있다. 당해 이온-교환 수지는 특히 이들의 물 및 알콜에 대한 안정성에 의해 심지어 승온, 예를 들면, 130 내지 160℃에서의 안정성에 의해 구별된다.

<79> 당해 이온-교환 수지의 가교 정도 및 구조는 변화할 수 있다. 예를 들면, 불균질한 공극 직경 분포를 갖는 거대한 다공성 이온-교환 수지, 실질적으로 균일한 공극 직경을 갖는 이소포러스(isoporous) 이온-교환 수지, 또는 어떠한 공극도 갖지 않거나 또는 실질적으로 어떠한 공극도 갖지 않는 겔형 이온-교환 수지에 대해 언급될 수 있다. 당해 거대한 다공성 수지는 특히 액체상 중의 불균질 촉매 반응에 대해 특히 유리하게 사용될 수 있다.

<80> 20 내지 30nm의 평균 공극 직경 및 수지 1kg당 4.70 내지 5.45당량의 활성 그룹의 최소 농도를 갖는 특히 적합한 거대한 다공성 수지가 상표명 Amberlyst® 15, Amberlyst® 35 및 Amberlyst® 36으로 시판품으로 입수될 수 있으며, 이에 따라 본 발명에 따른 방법에 사용될 수도 있다.

<81> 마찬가지로 예를 들면, SiO_2, Al_2O_3, TiO_2, Nb_2O_5, B_2O_3와 같은 금속 산화물을 기재로 하는 산성 촉매 또는 예를 들면, Al_2O_3/SiO_2 또는 Al_2O_3/B_2O_3와 같은 혼합된 금속 산화물을 기재로 하는 산성 촉매의 존재하에 탈수를 수행하는 것이 바람직하다.

<82> 바람직하게는, 상기한 바와 같이 산성 촉매를 사용하는 경우 탈수(b')를 위한 온도는 각각의 경우 20 내지 250℃, 특히 바람직하게는 50 내지 180℃, 매우 특히 바람직하게는 100 내지 160℃이다.

<83> 산성 촉매 및 화학식 II의 화합물의 비는 바람직하게는 1:200 내지 1:1, 특히 1:4 내지 1:2 범위이다.

<84> 탈수 후, 당해 촉매는 반응 혼합물로부터 간단한 방식으로, 바람직하게는 여과에 의해 분리될 수 있다. 입수된 화학식 VII의 특정 화합물은 당업계의 숙련자들에게 공지된 통상의 방법에 의해 분리 및/또는 정제될 수 있다.

<85> 대안적으로, 탈수 단계(b')는 임의로 반응 매질 중에서, 바람직하게는 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 톨루엔, 2-메틸테트라하이드로푸란, 디옥산, 3급-부틸-메틸에테르 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 반응 매질 중에서 과량의 티오닐 클로라이드에 화학식 II의 화합물을 적용시키고, 이에 따라 수득된 반응 혼합물을 40℃ 내지 120℃, 바람직하게는 80℃ 내지 120℃까지 후속적으로 가열하여 수행될 수도 있다.

<86> 단계(b")에서 수소화는 수소에 의한 불균질 촉매 반응을 통해 수행될 수도 있다. 당해 수소는 이의 적어도 일부가 액체 상으로 용해되는 것이 가능할 수도 있지만, 바람직하게는 기체 형태이다.

<87> 본 발명의 맥락에서 불균질 촉매 반응은 단계(b")에서 사용된 촉매가 각각의 경우 응집된 고체 상태로 존재함을 의미한다.

<88> 바람직하게는 본 발명에 따른 단계(b")에서 수소화를 위해 사용된 불균질 촉매는 1개 이상의 전이 금속을 함유하고, 이들 금속은 바람직하게는 Cu, Ag, Au, Zn, Cd, Hg, V, Nb, Ta, Cr, Mo, W, Fe, Ru, Os, Co, Rh, Ir, Ni, Pd, Pt로 이루어진 그룹으로부터, 특히 바람직하게는 Ru, Rh, Pd, Pt 및 Ni로 이루어진 그룹으로부터 선택

될 수 있다.

<89> 상응하는 촉매는 바람직하게는 동일하거나 또는 상이한 산화 상태에서 1개 이상의 상기 전이 금속을 함유할 수 있다. 또한 상응하는 촉매가 2개 이상의 상이한 산화 상태의 1개 이상의 상기 전이 금속을 함유하는 것이 바람직할 수도 있다.

<90> 전이 금속으로 도핑된 촉매의 제법은 당업계의 숙련자들에게 공지된 통상의 공정에 의해 수행될 수 있다.

<91> 바람직하게는 단계(b")에서 수소화를 위해 사용된 촉매는 라네이 니켈(Raney nickel), 팔라듐, 탄소상 팔라듐(1 - 10중량%, 바람직하게는 5중량%), 백금, 탄소상 백금(1 - 10중량%, 바람직하게는 5중량%), 탄소상 루테늄(1 - 10중량%, 바람직하게는 5중량%) 및 탄소상 로듐(1 - 10중량%, 바람직하게는 5중량%)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 탄소상 팔라듐(1 - 10중량%, 바람직하게는 5중량%)이 단계(b")에서 수소화를 위한 촉매로서 사용된다.

<92> 본 발명에 따른 단계(b")에 사용된 화학식 VII 또는 III의 화합물은 바람직하게는 액체 상이고, 이 때문에 바람직하게는 특정 반응 조건하에서 액체인 반응 매질과 혼합되거나 또는 이에 용해된다.

<93> 적합한 반응 매질의 예는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-부탄올, n-프로판올, 톨루엔, 헵탄, 헥산, 펜탄, 아세트산, 에틸 아세테이트, 포름산, 염산, 브롬화수소산, 황산 및 이들의 혼합물이다. 보다 바람직하게는 에탄올이 단계(b")에서 반응 매질로서 사용된다. 물론, 본 발명에 따른 방법에 상기 액체 중의 2개 이상을 포함하는 혼합물 또는 다상 시스템을 사용할 수도 있다. 용매로서 초임계 CO_2 중의 반응도 가능하다.

<94> 예를 들면, 압력, 온도 또는 반응 시간과 같은 단계(b")에서 불균질한 수소화를 위한 반응 파라메터가 광범위한 범위에 걸쳐 변화할 수 있다.

<95> 바람직하게는, 단계(b")에서 불균질한 수소화 동안 온도는 각각의 경우 0 내지 250℃, 특히 바람직하게는 15 내지 180℃, 매우 특히 바람직하게는 15 내지 30℃이다.

<96> 단계(b")에서 불균질한 수소화는 바람직하게는 감압에서, 정상압에서 또는 승압에서, 바람직하게는 1 내지 300bar 범위에서 수행될 수 있다. 2 내지 10bar, 특히 4 내지 10bar 범위의 압력하에 반응을 수행하는 것이 특히 바람직하다.

<97> 반응 시간은 예를 들면, 온도, 압력, 반응되는 화합물의 특성 또는 촉매의 특성과 같은 다양한 파라메터에 의존하여 변화할 수 있으며, 예비 시험을 사용하여 당업계의 숙련자들에 의해 해당 공정에 대해 결정될 수 있다.

<98> 예를 들면, 기체 크로마토그래피법에 의해 반응을 모니터링하기 위한 시료의 연속적인 제거는 임의로 상응하는 공정 파라메터의 조절을 조합하여 가능할 수도 있다.

<99> 사용된 촉매(들)의 총량은 예를 들면, 존재하는 임의의 불활성 물질에 대한 촉매적 활성 성분의 비, 또는 당해 촉매(들)의 표면의 특성과 같은 여러 인자에 의존한다. 특정 반응을 위한 촉매(들)의 최적량은 예비 시험을 사용하여 당업계의 숙련자들에 의해 결정될 수 있다.

<100> 수득된 화학식 III의 특정 화합물은 당업계의 숙련자들에게 공지된 통상의 방법에 의해 분리 및/또는 정제될 수 있다.

<101> 본 발명의 또다른 양태에서, 단계 b)(반응식 1)는 OH 그룹을 H로 직접 치환하는 반응으로, 이는 바람직하게는 원-포트(one-pot) 반응으로 수행된다. 보다 바람직하게는 OH^-가 H^-로 대체된다.

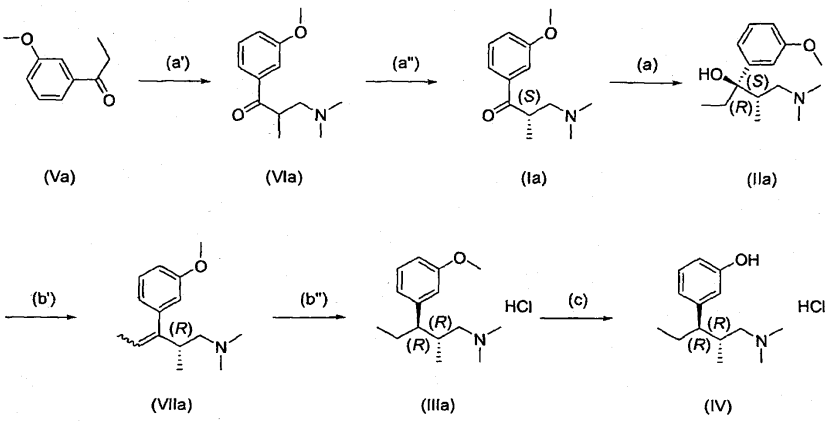
<102> 본 발명에 따른 단계들은 각각 불연속적으로(배치식으로) 또는 연속적으로 수행될 수 있고, 불연속 공정이 선호되고 있다.

<103> 불연속 절차를 위한 반응기로서, 예를 들면, 슬러리 반응기, 및 연속 절차를 위한 고정층 반응기 또는 루프 반응기가 고려된다.

<104> 다음에 (1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀 하이드로클로라이드의 제조방법이 기재된다.

실 시 예

<105> (1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀 하이드로클로라이드의 제조



<106>

<107> 단계(a'): 3-(디메틸아미노)-1-(3-메톡시페닐)-2-메틸프로판-1-온(VIa)의 제조

<108> 1-(3-메톡시페닐)프로판-1-온(16.42kg, 100mol), 디메틸아민 하이드로클로라이드(8.97kg, 110mol), 파라포름알데히드(3.30kg, 110mol) 및 수성 염산(32중량%, 1.14kg)을 전기 임펠러(impeller) 교반기, 가스 트랜지션 라인(gas transition line), Pt100 온도 측정 장비 및 오일 기재 냉각/가열 시스템이 장착된 100 L(L = 리터) 들이 이중 재킷 용기에서 질소 분위기하에 에탄올 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 16시간 동안 환류시키고, 3.5 시간 내에 25℃로 냉각시키고, 당해 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 현탁액을 원심 분리를 통해 분리하고, 아세톤 7L로 각각 3회 세척하였다. 3-(디메틸아미노)-1-(3-메톡시페닐)-2-메틸프로판-1-온 하이드로클로라이드를 물(12.5L) 및 3급-부틸-메틸-에테르(8.5L) 중에 용해시키고, 실온에서 교반하였다.

<109> 10.0 내지 10.5의 pH 값에 도달할 때까지 수성 수산화나트륨 용액(32중량%)을 첨가하고, 상들이 분리되게 허용하였다. 유기 상을 40℃의 온도에서 5mbar의 압력에 도달할 때까지 감압하에 증류하였다. 3-(디메틸아미노)-1-(3-메톡시페닐)-2-메틸프로판-1-온을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용되는 담황색 오일로서 수득하였다(20.75kg, 94%).

<110> 단계(a"): (S)-3-(디메틸아미노)-1-(3-메톡시페닐)-2-메틸프로판-1-온(Ia)의 제조

<111> 1. a. 아세톤 중에서 (S)-3-(디메틸아미노)-1-(3-메톡시페닐)-2-메틸프로판-1-온 (2R,3R)-0,0'-디벤조일타르트레이트의 제조

<112> (2R,3R)-0,0'-디벤조일 타르타르산 일수화물(189.1g, 0.5mol)을 기계적 교반기, 온도 측정 장비 및 오일 욕이 장착된 2L들이 반응 설비 내에서 아세톤 550mL) 중에 용해시키고, 3-(디메틸아미노)-1-(3-메톡시페닐)-2-메틸프로판-1-온 (110.6g, 0.5mol)을 첨가하였다. 당해 반응 혼합물을 35℃ 내지 40℃로 27시간 동안 가열하고, 25℃로 냉각되게 허용하였다. 현탁액을 사이펀으로 흡수시키고, (S)-3-(디메틸아미노)-1-(3-메톡시페닐)-2-메틸프로판-1-온 (2R,3R)-0,0'-디벤조일타르트레이트를 무색 고체로서 수득하였다(233.2g, 80.5%, ee 96.9%, ee = 거울상 이성체 과량).

<113> 1. b. 아세톤/메탄올 중에서 (S)-3-(디메틸아미노)-1-(3-메톡시페닐)-2-메틸프로판-1-온 (2R,3R)-0,0'-디벤조일타르트레이트의 제조

<114> (2R,3R)-0,0'-디벤조일 타르타르산 일수화물(2.1kg, 5.5mol)을 전기 임펠러 교반기, 가스 트랜지션 라인, Pt100 온도 측정 장비 및 오일 기재 냉각/가열 시스템이 장착된 10L들이 이중 재킷 용기에서 메탄올(555mL) 및 아세톤(3340mL)의 혼합물 중에 용해시키고, 3-(디메틸아미노)-1-(3-메톡시페닐)-2-메틸프로판-1-온(1.23kg, 5.56mol)을 첨가하였다. 당해 반응 혼합물을 35℃ 내지 40℃로 24시간 동안 가열하고, 25℃로 냉각되도록 허용하였다. 현탁액을 사이펀으로 흡수시키고, (S)-3-(디메틸아미노)-1-(3-메톡시페닐)-2-메틸프로판-1-온 (2R,3R)-0,0'-디벤조일타르트레이트를 무색 고체로서 수득하였다(2.38kg, 74%, ee 98.4%).

<115> 2. (S)-3-(디메틸아미노)-1-(3-메톡시페닐)-2-메틸프로판-1-온(Ia)의 제조

<116> (S)-3-(디메틸아미노)-1-(3-메톡시페닐)-2-메틸프로판-1-온 (2R,3R)-0,0'-디벤조일타르트레이트(968g, 1.67mmol, ee 98%)을 전기 임펠러 교반기, 가스 트랜지션 라인, Pt100 온도 측정 장비 및 오일 기재 냉각/가열 시스템이 장착된 10L들이 이중 재킷 용기에서 3급-부틸메틸 에테르(6L)에 현탁시키고, 디에틸아민(384g,

5.25mol)을 첨가하였다. 당해 반응 혼합물을 20℃ 내지 25℃에서 90분 동안 교반하고, 고체를 사이펀으로 흡수시켰다. 4mbar의 압력에 도달할 때까지 여액을 40℃의 온도에서 진공 농축시켰다. (S)-3-(디메틸아미노)-1-(3-메톡시페닐)-2-메틸프로판-1-온을 무색 오일로서 수득하였다(356.7g, 96.5%, ee 98%).

<117> 단계(a): (2S,3R)-1-(디메틸아미노)-3-(3-메톡시페닐)-2-메틸펜탄-3-올(IIa)의 제조

<118> 1. 마그네슘 부스러기(turnings)(93.57g, 3.85mol)를 전기 임펠러 교반기, 가스 트랜지션 라인, Pt100 온도 측정 장비 및 오일 기재 냉각/가열 시스템이 장착된 10L들이 이중 재킷 용기에서 무수 에틸 에테르(2L)에 현탁시키고, 에틸 브로마이드(25g, 0.23mol)를 첨가하였다. 반응이 시작된 후, 추가의 에틸 브로마이드(438.6g, 4.02mol)를 35℃ 미만의 온도에서 90분 내에 첨가하고, 반응 혼합물을 한시간 더 교반하였다. 당해 반응 혼합물을 10℃ 내지 15℃로 냉각시키고, 디에틸 에테르(0.8L)에 용해된 (S)-3-(디메틸아미노)-1-(3-메톡시페닐)-2-메틸프로판-1-온 (774.6g, 3.5mol, ee 98%)을 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 더 교반하였다. 당해 반응 혼합물을 5℃로 냉각시키고, 수성 황산수소암모늄 용액(10중량%, 2L)을 첨가하였다. 당해 상들을 분리하고, 5mbar의 압력에 도달할 때까지 유기 상을 40℃에서 진공 농축시켰다. (2S,3R)-1-(디메틸아미노)-3-(3-메톡시페닐)-2-메틸펜탄-3-올(862.3g, 98%)을 무색 오일로서 수득하였다(ee 98%).

<119> 2. (S)-3-(디메틸아미노)-1-(3-메톡시페닐)-2-메틸프로판-1-온(774.6g, 3.5mol, ee 95%)을 전기 임펠러 교반기, 가스 트랜지션 라인, Pt100 온도 측정 장비 및 오일 기재 냉각/가열 시스템이 장착된 10L들이 이중 재킷 용기에서 무수 테트라하이드로푸란(800mL)에 용해시키고, 에틸 마그네슘 브로마이드(2L, THF중 2M)를 15℃의 온도에서 2시간 내에 첨가하였다. 당해 반응 혼합물을 당해 온도에서 2시간 동안 교반하고, 5℃로 냉각시키고, 수성 황산수소암모늄 용액(10중량%, 2L)을 첨가하였다. 당해 상들을 분리하고, 5mbar의 압력에 도달할 때까지 유기 상을 40℃에서 진공 농축시켰다. (2S,3R)-1-(디메틸아미노)-3-(3-메톡시페닐)-2-메틸펜탄-3-올(871.1g, 99%)을 무색 오일로서 수득하였다(ee 95%).

<120> 단계(b'): (R)-3-(3-메톡시페닐)-N,N,2-트리메틸펜트-3-엔-1-아민(VIIa)의 제조

<121> 1. (2S,3R)-1-(디메틸아미노)-3-(3-메톡시페닐)-2-메틸펜탄-3-올(754.1g, 3mol, ee 95%)을 전기 임펠러 교반기, 가스 트랜지션 라인, Pt100 온도 측정 장비 및 오일 기재 냉각/가열 시스템이 장착된 10L들이 이중 재킷 용기에서 아세톤(5L)에 용해시켰다. 염화수소(110g, 3.0mol)를 반응 혼합물을 통해 15℃의 온도에서 15분 내에 전이시켰다(transfer). 당해 반응 혼합물을 0℃ 내지 5℃로 냉각시키고, 24시간 후 당해 온도에서 사이펀으로 흡수시켰다. 생성물을 건조 오븐 내에서 40℃ 및 10mbar에서 14시간 동안 저장하였다. (2S,3R)-1-(디메틸아미노)-3-(3-메톡시페닐)-2-메틸펜탄-3-올 하이드로클로라이드를 무색 고체로서 수득하였다(722.3g, 83.7%, ee 100%).

<122> 2. 상기한 바와 같이 수득된 (2S,3R)-1-(디메틸아미노)-3-(3-메톡시페닐)-2-메틸펜탄-3-올 하이드로클로라이드를 온도계, 기계적 압축 공기 교반기, 환류 응축기 및 오일 욕이 장착된 250mL들이 삼구 플라스크 내로 넣고, 수성 염화수소 용액(150mL, 36중량%)을 첨가하였다. 당해 반응 혼합물을 55℃까지 5시간 동안 가열하고, 20℃까지 냉각되도록 허용하였다. 11의 pH 값에 도달할 때까지 냉각시키면서 수성 수산화나트륨 용액(33중량%)을 첨가하였다. 에틸 아세테이트(150mL)를 첨가하고, 당해 반응 혼합물을 10분 동안 교반시키고, 당해 상들을 분리하고, 10mbar의 압력에 도달할 때까지 에틸 아세테이트를 60℃에서 진공 제거하였다. (R)-3-(3-메톡시페닐)-N,N,2-트리메틸펜트-3-엔-1-아민(21g, 90%)을 유성 상 잔류물로서 수득하였다(Z/E 비 4.5:1).

<123> 단계(b"): (2R,3R)-3-(3-메톡시페닐)-N,N,2-트리메틸펜탄-1-아민 하이드로클로라이드(IIIa)의 제조

<124> 1. (R)-3-(3-메톡시페닐)-N,N,2-트리메틸펜트-3-엔-1-아민(5kg, 21.43mmol)을 수소 및 질소 공급부를 갖는 고정형 설치 뚜껑(stationary mounted lid), 전기 가스화 교반기, Pt100 온도 측정 장비, 감시 유리창 및 가스 조절기 "Buchi bpc"가 장착된 이중 재킷 수소화 장치에서 1분당 850 ± 150의 회전 교반 횟수로 25℃의 온도에서 무수 에탄올(13L)에 용해시켰다. 당해 수소화 장치를 질소로 가득 채웠다. 목탄상 팔라듐(375g, 5중량%)을 수성 염화수소(675g, 32중량%)에 현탁시키고, 반응 혼합물에 첨가하였다. 당해 수소화 장치를 질소로 다시 가득 채우고, 당해 반응은 5bar의 초기 수소 압력에서, 및 반응이 완료될 때까지 1bar의 내부 수소 압력에서 수행되었다. 당해 수소화 장치를 질소로 가득 채웠고, 당해 촉매를 여과토를 갖는 1층 필터 상에서 완전히 여과시켰다. 여액을 진공 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 흡수시키고, 수성 수산화나트륨(10중량%, 3.7L)을 10 내지 12의 pH 값에 도달할 때까지 20℃에서 첨가하였다. 5mbar의 압력에 도달할 때까지 유기 상을 45℃ 내지 50℃에서 진공 농축시켰다. 당해 유성 상 잔류물은 (2R,3R)-3-(3-메톡시페닐)-N,N,2-트리메틸펜탄-1-아민 및 (2R,3S)-3-(3-메톡시페닐)-N,N,2-트리메틸펜탄-1-아민의 혼합물이었다(4.5kg, 95%, 비 5.5(R,R):1 (R,S)).

<125> 2. (2R,3R)-3-(3-메톡시페닐)-N,N,2-트리메틸펜탄-1-아민 및 (2R,3S)-3-(3-메톡시페닐)-N,N,2-트리메틸펜탄-1-아민의 혼합물(10kg, 42.56mol, 비 5.5:1)을 전기 임펠러 교반기, 가스 트랜지션 라인, Pt100 온도 측정 장비 및 오일 기재 냉각/가열 시스템이 장착된 100L들이 이중 재킷 용기에서 아세톤(50L)에 용해시켰다. 염화수소(1.55kg, 42.51mol)를 반응 혼합물을 통해 5℃ 내지 25℃의 온도에서 15분 내에 전이시켰다. 당해 반응 혼합물을 0℃ 내지 5℃로 냉각시키고, 2시간 교반한 후 원심분리하였다. 당해 습윤 고체를 교반 용기에 넣고, 아세톤(30L)을 첨가하고, 당해 반응 혼합물을 15분 동안 환류를 위해 가열하였다. 15℃ 내지 20℃로 냉각시킨 후, 생성물을 원심분리하고, 건조 오븐 내에서 40℃ 내지 50℃ 및 150mbar에서 14시간 동안 저장하였다. (2R,3R)-3-(3-메톡시페닐)-N,N,2-트리메틸펜탄-1-아민 하이드로클로라이드(7.17kg, 63%)를 100%의 부분입체이성질체 과량을 갖는 무색 고체로서 수득하였다.

<126> 단계(c): (1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀 하이드로클로라이드(IV)의 제조

<127> 1. (2R,3R)-3-(3-메톡시페닐)-N,N,2-트리메틸펜탄-1-아민 하이드로클로라이드(5kg, 18.4mol)를 전기 임펠러 교반기, 가스 트랜지션 라인, Pt100 온도 측정 장비 및 오일 기재 냉각/가열 시스템이 장착된 100L들이 이중 재킷 용기에서 메탄 설폰산(19.5L)에 용해시키고, 메티오닌(3.35kg, 22.5mol)을 첨가하였다. 당해 반응 혼합물을 75℃ 내지 80℃의 온도에서 16시간 동안 교반하고, 15℃ 내지 25℃로 냉각시키고, 물(12.5L)을 당해 온도에서 서서히 첨가하였다. 수성 수산화나트륨 용액(약 28L, 32중량%)을 10 내지 12의 pH 값에 도달할 때까지 온도를 50℃ 미만으로 유지하면서 첨가하였다. 에틸 아세테이트(15L)를 첨가하고, 반응 혼합물을 1분당 150의 회전 교반 횟수로 15분 동안 교반하였다. 상들을 분리하고, 유기 상을 물(15L)로 세척하였다. 활성화된 목탄(0.05kg)을 유기 상에 첨가하고, 30분 교반 후 완전히 여과시켰다. 50mbar의 압력에 도달할 때까지 용매를 40℃ 내지 50℃의 온도에서 진공에서 제거하였다. 당해 잔류물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

<128> 2. 상기한 바와 같이 수득된 잔류물을 교반시키면서 아세톤(25L)에 용해시키고, 염화수소(0.78kg, 21.4mol)를 반응 혼합물을 통해 20℃ 내지 25℃의 온도에서 전이시켰다. 당해 현탁액을 3시간 동안 0℃ 내지 5℃의 온도에서 교반시키고, 원심분리하였다. 이소프로판올(35L)을 반응 용기 내의 습윤 고체에 첨가하고, 당해 반응 혼합물을 15분 동안 환류를 위해 가열하였다. 당해 반응 혼합물을 0℃ 내지 5℃로 냉각시키고, 3시간 동안 당해 온도에서 교반하였다. 원심 분리 후 당해 생성물을 건조 오븐 중에서 30℃ 내지 40℃, 150mbar에서 16시간 동안 저장하였다. (1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀 하이드로클로라이드(4.18kg, 88%)를 100% 순도를 갖는 무색 고체로서 수득하였다.