

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-516459  
(P2011-516459A)

(43) 公表日 平成23年5月26日(2011.5.26)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07C 227/34 (2006.01)	C07C 227/34	4C206
C07C 229/08 (2006.01)	C07C 229/08	4H006
A61K 31/197 (2006.01)	A61K 31/197	
A61P 29/00 (2006.01)	A61P 29/00	
A61P 25/04 (2006.01)	A61P 25/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-502439 (P2011-502439)	(71) 出願人	508116469 ジェネリクス・(ユーケー)・リミテッド イギリス・EN6・1AG・ハートフォー ドシャー・ポッターズ・バー・ダーケス・ レーン・アルバニー・ゲート・(番地なし )
(86) (22) 出願日	平成21年4月2日 (2009.4.2)	(74) 代理人	110001195 特許業務法人深見特許事務所
(85) 翻訳文提出日	平成22年11月29日 (2010.11.29)	(72) 発明者	ゴレ, ピナヤク インド、410208 マハラシュトラ、 ディストリクト・ライガッド、パンベル、 タロージャ、エム・アイ・ディ・シイ・イ ンダストリアル・エステート、プロット、 1、エイ/2、ミラン・インディア・プラ イベート・リミテッド
(86) 國際出願番号	PCT/GB2009/050326		
(87) 國際公開番号	W02009/122215		
(87) 國際公開日	平成21年10月8日 (2009.10.8)		
(31) 優先権主張番号	679/KOL/2008		
(32) 優先日	平成20年4月4日 (2008.4.4)		
(33) 優先権主張国	インド (IN)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】新規な方法

## (57) 【要約】

本発明は、鏡像異性的に高められた(S)-プレガバリンのような、鏡像異性的に高められた-L-アミノ酸を調製する新規な方法に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

酒石酸、カンファ-10-スルホン酸、カンファ-3-スルホン酸、3-ブロモ-カンファ-9-スルホン酸、2-ケト-グロン酸、-メトキシフェニル酢酸、2-ニトロタルトラニル酸、リンゴ酸、2-フェノキシプロピオン酸、N-アセチルロイシン、N-(  
-メチルベンジル)スクシンアミド酸、N-(  
-メチルベンジル)フタルアミド酸、キナ酸、ジ-O-イソプロピリデン-2-オキソ-L-グロン酸、2-ヒドロキシ-4-イソプロペニル-1-メチル-シクロヘキサン-1-スルホン酸、もしくはこれらの誘導体の鏡像異性体、またはマンデル酸誘導体の鏡像異性体の使用を含む、鏡像異性的に高められた-アミノ酸を調製する方法。

10

## 【請求項 2】

鏡像異性的に高められた-アミノ酸が、鏡像異性的に高められた(S)-プレガバリンである、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 3】

酒石酸またはその誘導体の鏡像異性体が、(L)-酒石酸、O,O-ジ-p-トルオイル-(L)-酒石酸またはO,O-ジベンゾイル-(L)-酒石酸である、請求項1または2に記載の方法。

## 【請求項 4】

酒石酸またはその誘導体の鏡像異性体が(L)-酒石酸である、請求項3に記載の方法。

20

## 【請求項 5】

マンデル酸誘導体の鏡像異性体が、(S)-3-クロロ-マンデル酸、または(S)-3-ブロモ-マンデル酸である、請求項1または2に記載の方法。

## 【請求項 6】

以下のステップを含む、請求項1から5のいずれか1項に記載の方法：

(a) ラセミの-アミノ酸を、酒石酸またはその誘導体の鏡像異性体で処理して、鏡像異性的に高められた-アミノ酸の塩を得るステップ；

(b) 必要に応じて鏡像異性的に高められた-アミノ酸の塩を再結晶するステップ；

(c) ステップ(a)または(b)で得られた鏡像異性的に高められた-アミノ酸の塩を、有機溶媒もしくは水またはこれらの混合物に溶解または懸濁させて、その溶液または懸濁液のpHを塩基で調整して、鏡像異性的に高められた-アミノ酸を得るステップ；および

(d) 必要に応じて鏡像異性的に高められた-アミノ酸を再結晶するステップ。

30

## 【請求項 7】

以下のステップを含む、請求項6に記載の方法：

(a) ラセミのプレガバリンを(L)-酒石酸またはその誘導体で処理して、鏡像異性的に高められた(S)-プレガバリン(L)-酒石酸塩またはその誘導体を得るステップ；

(b) 必要に応じて鏡像異性的に高められた(S)-プレガバリン(L)-酒石酸塩またはその誘導体を再結晶するステップ；

(c) ステップ(a)または(b)で得られた鏡像異性的に高められた(S)-プレガバリン(L)-酒石酸塩またはその誘導体を、有機溶媒もしくは水またはこれらの混合物に溶解または懸濁させて、その溶液または懸濁液のpHを塩基で調整して、鏡像異性的に高められた(S)-プレガバリンを得るステップ；および

(d) 必要に応じて鏡像異性的に高められた(S)-プレガバリンを再結晶するステップ。

40

## 【請求項 8】

以下のステップを含む、請求項1から5のいずれか1項に記載の方法：

(a) ラセミの-アミノ酸を酒石酸またはその誘導体の鏡像異性体で処理して、

50

- アミノ酸の塩（ここで、 - アミノ酸の塩の - アミノ酸はラセミである）を得るステップ；

(b) - アミノ酸の塩を再結晶して、鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩を得るステップ；

(c) 鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩を有機溶媒もしくは水またはこれらの混合物に溶解または懸濁させて、その溶液または懸濁液の pH を塩基で調整して、鏡像異性的に高められた - アミノ酸を得るステップ；および

(d) 必要に応じて鏡像異性的に高められた - アミノ酸を再結晶するステップ。

【請求項 9】

以下のステップを含む、請求項 8 に記載の方法：

(a) ラセミのプレガバリンを (L) - 酒石酸またはその誘導体で処理して、プレガバリン (L) - 酒石酸塩またはその誘導体（ここで、プレガバリン (L) - 酒石酸塩またはその誘導体のプレガバリンはラセミである）を得るステップ；

(b) プレガバリン (L) - 酒石酸塩またはその誘導体を再結晶して、鏡像異性的に高められた (S) - プレガバリン (L) - 酒石酸塩またはその誘導体を得るステップ；

(c) 鏡像異性的に高められた (S) - プレガバリン (L) - 酒石酸塩またはその誘導体を、有機溶媒もしくは水またはこれらの混合物に溶解または懸濁させて、その溶液または懸濁液の pH を塩基で調整して、鏡像異性的に高められた (S) - プレガバリンを得るステップ；および

(d) 必要に応じて鏡像異性的に高められた (S) - プレガバリンを再結晶するステップ。

【請求項 10】

ステップ (c) で用いられる塩基が有機および無機の塩基である、請求項 6 から 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

有機の塩基がアミンである、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

アミンが、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、N, N - デイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシリルアミン、またはこれらの混合物である、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

無機の塩基が、アンモニア、水酸化金属、炭酸金属、またはこれらの混合物である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 14】

水酸化金属が、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、もしくは水酸化リチウムであり、および / または炭酸金属が炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、もしくは炭酸カルシウムである、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

ステップ (a) が、水の存在または非存在下、有機溶媒中で行なわれる、請求項 6 から 14 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

ステップ (b) において、鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩を、水の存在または非存在下、有機溶媒から再結晶する、請求項 6 から 15 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 17】

ステップ (d) において、鏡像異性的に高められた - アミノ酸を、有機溶媒もしくは水またはこれらの混合物から再結晶する、請求項 6 から 16 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

有機溶媒がプロトン性溶媒または非プロトン性溶媒である、請求項 6 から 17 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 19】

有機溶媒が、アルコール、ケトン、エーテル、アルカン、シクロアルカン、ホルムアミド、酢酸エステル、またはハロゲン化溶媒である、請求項 6 から 18 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 20】

鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩を、アルコールと少なくとも 15 % の水とを含む溶媒混合物から結晶させることを含む、鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩を調製する方法。

## 【請求項 21】

溶媒混合物が、85 : 15 から 50 : 50 の割合のアルコール : 水を含む、請求項 20 に記載の方法。 10

## 【請求項 22】

溶媒混合物が、80 : 20 から 60 : 40 の割合のアルコール : 水を含む、請求項 21 に記載の方法。

## 【請求項 23】

アルコールが、メタノール、エタノール、n - プロパノール、i - プロパノール、n - ブタノール、i - ブタノール、t - ブタノール、2 - ペンタノール、3 - ペンタノール、4 - ペンテン - 2 - オール、1, 6 - ヘキサンジオール、1 - ヘキサノール、5 - ヘキセン - 1 - オール、グリセリン、1 - ヘプタノール、2 - ヘプタノール、1 - オクタノール、2 - オクタノール、または 3 - オクタノールである、請求項 20 から 22 のいずれか 1 項に記載の方法。 20

## 【請求項 24】

アルコールが n - ブタノールである、請求項 23 に記載の方法。

## 【請求項 25】

鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩が (S) - プレガバリンの塩である、請求項 20 から 24 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 26】

鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩が、酒石酸、カンファ - 10 - スルホン酸、カンファ - 3 - スルホン酸、3 - プロモ - カンファ - 9 - スルホン酸、2 - ケト - グロン酸、 - メトキシフェニル酢酸、2 - ニトロタルトラニル酸、リンゴ酸、2 - フェノキシプロピオン酸、N - アセチルロイシン、N - ( - メチルベンジル)スクシンアミド酸、N - ( - メチルベンジル)フタルアミド酸、キナ酸、ジ - O - イソプロピリデン - 2 - オキソ - L - グロン酸、2 - ヒドロキシ - 4 - イソプロペニル - 1 - メチル - シクロヘキサン - 1 - スルホン酸、マンデル酸、またはこれらの誘導体の塩である、請求項 20 から 25 のいずれか 1 項に記載の方法。 30

## 【請求項 27】

鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩が、(L) - 酒石酸、O, O - ジ - p - トルオイル - (L) - 酒石酸、O, O - ジンベンゾイル - (L) - 酒石酸、(S) - 3 - クロロ - マンデル酸、または (S) - 3 - プロモ - マンデル酸の塩である、請求項 26 に記載の方法。 40

## 【請求項 28】

鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩が、(L) - 酒石酸の塩である、請求項 27 に記載の方法。

## 【請求項 29】

以下のステップを含む、請求項 20 から 28 のいずれか 1 項に記載の方法：

(a) ラセミの - アミノ酸を、アルコールと少なくとも 15 % の水とを含む溶媒混合物中、酸分割剤で処理して、鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩（ここで、鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩は溶媒混合物から結晶する）を得るステップ。

## 【請求項 30】

さらに、以下のステップを含む、請求項 29 に記載の方法：

50

(b) 必要に応じて鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩を、アルコールと少なくとも 15 % の水とを含む溶媒混合物から再結晶するステップ；

(c) ステップ (a) または (b) で得られた鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩を、有機溶媒もしくは水またはこれらの混合物に溶解または懸濁させて、その溶液または懸濁液の pH を塩基で調整して、鏡像異性的に高められた - アミノ酸を得るステップ；および

(d) 必要に応じて鏡像異性的に高められた - アミノ酸を再結晶するステップ。

【請求項 3 1】

以下のステップを含む、請求項 2 9 に記載の方法：

(a) ラセミのプレガバリンを、アルコールと少なくとも 15 % の水とを含む溶媒混合物中、(L) - 酒石酸またはその誘導体で処理して、鏡像異性的に高められた (S) - プレガバリン (L) - 酒石酸塩またはその誘導体 (ここで、鏡像異性的に高められた (S) - プレガバリン (L) - 酒石酸塩またはその誘導体は溶媒混合物から結晶する) を得るステップ。

10

【請求項 3 2】

さらに、以下のステップを含む、請求項 3 1 に記載の方法：

(b) 必要に応じて鏡像異性的に高められた (S) - プレガバリン (L) - 酒石酸塩またはその誘導体を、アルコールと少なくとも 15 % の水とを含む溶媒混合物から再結晶するステップ；

20

(c) ステップ (a) または (b) で得られた鏡像異性的に高められた (S) - プレガバリン (L) - 酒石酸塩またはその誘導体を、有機溶媒もしくは水またはこれらの混合物に溶解または懸濁させて、その溶液または懸濁液の pH を塩基で調整して、鏡像異性的に高められた (S) - プレガバリンを得るステップ；および

(d) 必要に応じて鏡像異性的に高められた (S) - プレガバリンを再結晶するステップ。

20

【請求項 3 3】

以下のステップを含む、請求項 2 0 から 2 8 のいずれか 1 項に記載の方法：

(b) - アミノ酸の塩 (ここで、- アミノ酸の塩の - アミノ酸はラセミである) を、アルコールと少なくとも 15 % の水とを含む溶媒混合物から再結晶して、鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩を得るステップ。

30

【請求項 3 4】

ステップ (b) の前に、以下のステップが行なわれる、請求項 3 3 に記載の方法：

(a) ラセミの - アミノ酸を酸分割剤の鏡像異性体で処理して、- アミノ酸の塩を得るステップ。

30

【請求項 3 5】

さらに、以下のステップを含む、請求項 3 3 または 3 4 に記載の方法：

(c) 鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩を、有機溶媒もしくは水またはこれらの混合物に溶解または懸濁させて、その溶液または懸濁液の pH を塩基で調整して、鏡像異性的に高められた - アミノ酸を得るステップ；および

(d) 必要に応じて鏡像異性的に高められた - アミノ酸を再結晶するステップ。

40

【請求項 3 6】

以下のステップを含む、請求項 3 3 に記載の方法：

(b) プレガバリン (L) - 酒石酸塩またはその誘導体 (ここで、プレガバリン (L) - 酒石酸塩またはその誘導体のプレガバリンはラセミである) を、アルコールと少なくとも 15 % の水とを含む溶媒混合物から再結晶して、鏡像異性的に高められた (S) - プレガバリン (L) - 酒石酸塩またはその誘導体を得るステップ。

【請求項 3 7】

ステップ (b) の前に、以下のステップが行なわれる、請求項 3 6 に記載の方法：

(a) ラセミのプレガバリンを (L) - 酒石酸塩またはその誘導体で処理して、プレガバリン (L) - 酒石酸塩またはその誘導体を得るステップ。

50

## 【請求項 3 8】

さらに、以下のステップを含む、請求項 3 6 または 3 7 に記載の方法：

(c) 鏡像異性的に高められた (S) - プレガバリン (L) - 酒石酸塩またはその誘導体を、有機溶媒もしくは水またはこれらの混合物に溶解または懸濁させて、その溶液または懸濁液の pH を塩基で調整して、鏡像異性的に高められた (S) - プレガバリンを得るステップ；および

(d) 必要に応じて鏡像異性的に高められた (S) - プレガバリンを再結晶するステップ。

## 【請求項 3 9】

酸分割剤が、酒石酸、カンファ - 10 - スルホン酸、カンファ - 3 - スルホン酸、3 - プロモ - カンファ - 9 - スルホン酸、2 - ケト - グロン酸、- メトキシフェニル酢酸、2 - ニトロタルトラニル酸、リンゴ酸、2 - フェノキシプロピオン酸、N - アセチルロイシン、N - (- メチルベンジル)スクシンアミド酸、N - (- メチルベンジル)フタルアミド酸、キナ酸、ジ - O - イソプロピリデン - 2 - オキソ - L - グロン酸、2 - ヒドロキシ - 4 - イソプロペニル - 1 - メチル - シクロヘキサン - 1 - スルホン酸、マンデル酸、またはその誘導体である、請求項 2 9、3 0 または 3 4 に記載の方法。

10

## 【請求項 4 0】

酸分割剤が、(L) - 酒石酸、O, O - ジ - p - トルオイル - (L) - 酒石酸、O, O - ジンベンゾイル - (L) - 酒石酸、(S) - 3 - クロロ - マンデル酸または (S) - 3 - プロモ - マンデル酸である、請求項 3 9 に記載の方法。

20

## 【請求項 4 1】

酸分割剤が (L) - 酒石酸である、請求項 4 0 に記載の方法。

## 【請求項 4 2】

ステップ (c) で用いられる塩基が、有機および無機の塩基である、請求項 3 0、3 2、3 5 または 3 8 に記載の方法。

## 【請求項 4 3】

有機の塩基がアミンである、請求項 4 2 に記載の方法。

## 【請求項 4 4】

アミンが、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシリアミン、またはこれらの混合物である、請求項 4 3 に記載の方法。

30

## 【請求項 4 5】

無機の塩基が、アンモニア、水酸化金属、炭酸金属、またはこれらの混合物である、請求項 4 2 に記載の方法。

## 【請求項 4 6】

水酸化金属が、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、もしくは水酸化リチウムであり、および / または炭酸金属が、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、もしくは炭酸カルシウムである、請求項 4 5 に記載の方法。

40

## 【請求項 4 7】

ステップ (d) において、鏡像異性的に高められた - アミノ酸を、有機溶媒もしくは水またはこれらの混合物から再結晶する、請求項 3 0, 3 2, 3 5 または 3 8 に記載の方法

## 【請求項 4 8】

ステップ (c) または (d) で用いられる有機溶媒が、プロトン性溶媒または非プロトン性溶媒である、請求項 3 0, 3 2, 3 5, 3 8 または 4 7 に記載の方法。

## 【請求項 4 9】

ステップ (c) または (d) で用いられる有機溶媒が、アルコール、ケトン、エーテル、アルカン、シクロアルカン、ホルムアミド、酢酸エステル、またはハロゲン化溶媒である、請求項 3 0, 3 2, 3 5, 3 8 または 4 7 に記載の方法。

## 【請求項 5 0】

50

以下のステップを含む、鏡像異性的に高められた - アミノ酸を調製する方法：

(c) 鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩を、有機溶媒もしくは水またはこれらの混合物に溶解または懸濁させて、その溶液または懸濁液の pH を塩基で調整して、鏡像異性的に高められた - アミノ酸を得るステップ。

【請求項 5 1】

鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩が (S) - プレガバリンの塩であり、鏡像異性的に高められた - アミノ酸が (S) - プレガバリンである、請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 5 2】

鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩が、酒石酸、カンファ - 10 - スルホン酸、カンファ - 3 - スルホン酸、3 - プロモ - カンファ - 9 - スルホン酸、2 - ケト - グロン酸、 - メトキシフェニル酢酸、2 - ニトロタルトラニル酸、リンゴ酸、2 - フェノキシプロピオン酸、N - アセチルロイシン、N - ( - メチルベンジル)スクシンアミド酸、N - ( - メチルベンジル)フタルアミド酸、キナ酸、ジ - O - イソプロピリデン - 2 - オキソ - L - グロン酸、2 - ヒドロキシ - 4 - イソプロペニル - 1 - メチル - シクロヘキサン - 1 - スルホン酸、マンデル酸、またはその誘導体の塩である、請求項 5 0 または 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 3】

鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩が、(L) - 酒石酸、O, O - ジ - p - トルオイル - (L) - 酒石酸、O, O - ジンベンゾイル - (L) - 酒石酸、(S) - 3 - クロロ - マンデル酸、または (S) - 3 - プロモ - マンデル酸の塩である、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 4】

鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩が、(L) - 酒石酸の塩である、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 5】

ステップ (c) の前に、以下のステップが行なわれる、請求項 5 0 から 5 4 のいずれか 1 項に記載の方法：

(a) ラセミの - アミノ酸を酸分割剤の鏡像異性体で処理して、鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩を得るステップ；および

(b) 必要に応じて鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩を再結晶するステップ。

【請求項 5 6】

ステップ (c) の前に、以下のステップが行なわれる、請求項 5 0 から 5 4 のいずれか 1 項に記載の方法：

(a) ラセミの - アミノ酸を酸分割剤の鏡像異性体で処理して、 - アミノ酸の塩 (ここで、 - アミノ酸の塩の - アミノ酸はラセミである) を得るステップ；および

(b) - アミノ酸の塩を再結晶して、鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩を得るステップ。

【請求項 5 7】

酸分割剤が、酒石酸、カンファ - 10 - スルホン酸、カンファ - 3 - スルホン酸、3 - プロモ - カンファ - 9 - スルホン酸、2 - ケト - グロン酸、 - メトキシフェニル酢酸、2 - ニトロタルトラニル酸、リンゴ酸、2 - フェノキシプロピオン酸、N - アセチルロイシン、N - ( - メチルベンジル)スクシンアミド酸、N - ( - メチルベンジル)フタルアミド酸、キナ酸、ジ - O - イソプロピリデン - 2 - オキソ - L - グロン酸、2 - ヒドロキシ - 4 - イソプロペニル - 1 - メチル - シクロヘキサン - 1 - スルホン酸、マンデル酸、またはこれらの誘導体である、請求項 5 5 または 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 8】

酸分割剤が、(L) - 酒石酸、O, O - ジ - p - トルオイル - (L) - 酒石酸、O, O - ジンベンゾイル - (L) - 酒石酸、(S) - 3 - クロロ - マンデル酸、または (S

10

20

30

40

50

) - 3 - プロモ - マンデル酸である、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 5 9】

酸分割剤が、( L ) - 酒石酸である、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 0】

以下のステップをさらに含む、請求項 5 0 から 5 9 のいずれか 1 項に記載の方法：

( d ) 鏡像異性的に高められた - アミノ酸を再結晶するステップ。

【請求項 6 1】

以下のステップを含む、請求項 5 0 から 6 0 のいずれか 1 項に記載の方法：

( c ) 鏡像異性的に高められた ( S ) - プレガバリン ( L ) - 酒石酸塩またはその誘導体を、有機溶媒もしくは水またはこれらの混合物に溶解または懸濁させて、その溶液または懸濁液の pH を塩基で調整して、鏡像異性的に高められた ( S ) - プレガバリンを得るステップ。

10

【請求項 6 2】

ステップ ( c ) の前に、以下のステップが行なわれる、請求項 6 1 に記載の方法：

( a ) ラセミのプレガバリンを ( L ) - 酒石酸またはその誘導体で処理して、鏡像異性的に高められた ( S ) - プレガバリン ( L ) - 酒石酸塩またはその誘導体を得るステップ；および

( b ) 必要に応じて鏡像異性的に高められた ( S ) - プレガバリン ( L ) - 酒石酸塩またはその誘導体を再結晶するステップ。

20

【請求項 6 3】

ステップ ( c ) の前に、以下のステップが行なわれる、請求項 6 1 に記載の方法：

( a ) ラセミのプレガバリンを ( L ) - 酒石酸またはその誘導体で処理して、プレガバリン ( L ) - 酒石酸塩またはその誘導体（ここで、プレガバリン ( L ) - 酒石酸塩またはその誘導体のプレガバリンはラセミである）を得るステップ；および

( b ) プレガバリン ( L ) - 酒石酸塩またはその誘導体を再結晶して、鏡像異性的に高められた ( S ) - プレガバリン ( L ) - 酒石酸塩またはその誘導体を得るステップ。

【請求項 6 4】

以下のステップをさらに含む、請求項 6 1 から 6 3 のいずれか 1 項に記載の方法：

( d ) 鏡像異性的に高められた ( S ) - プレガバリンを再結晶するステップ。

30

【請求項 6 5】

ステップ ( c ) で用いられる塩基が有機および無機の塩基である、請求項 5 0 から 6 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 6】

有機の塩基がアミンである、請求項 6 5 に記載の方法。

【請求項 6 7】

アミンが、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、N, N - ディイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルアミン、またはこれらの混合物である、請求項 6 6 に記載の方法。

【請求項 6 8】

無機の塩基が、アンモニア、水酸化金属、炭酸金属、またはこれらの混合物である、請求項 6 5 に記載の方法。

40

【請求項 6 9】

水酸化金属が、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、もしくは水酸化リチウムであり、および / または炭酸金属が、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、もしくは炭酸カルシウムである、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 0】

ステップ ( a ) が、水の存在または非存在下、有機溶媒中で行なわれる、請求項 5 5, 5 6, 6 2、または 6 3 に記載の方法。

【請求項 7 1】

ステップ ( b ) において、鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩を、水の存在また

50

は非存在下、有機溶媒から再結晶する、請求項 5 5 , 5 6 , 6 2 、または 6 3 に記載の方法。

【請求項 7 2】

ステップ (d) において、鏡像異性的に高められた - アミノ酸を、有機溶媒もしくは水またはこれらの混合物から再結晶する、請求項 6 0 または 6 4 に記載の方法。

【請求項 7 3】

有機溶媒がプロトン性溶媒または非プロトン性溶媒である、請求項 5 0 から 7 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 4】

有機溶媒が、アルコール、ケトン、エーテル、アルカン、シクロアルカン、ホルムアミド、酢酸エステル、またはハロゲン化溶媒である、請求項 5 0 から 7 3 のいずれか 1 項に記載の方法。 10

【請求項 7 5】

鏡像異性的に高められた - アミノ酸が工業規模で調製される、前掲の請求項のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 6】

反応温度が反応を通して 8 0 未満である、前掲の請求項のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 7】

合計反応時間が 3 0 時間未満である、前掲の請求項のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 8】

鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩が、8 0 % 以上のモル収率で得られる、前掲の請求項のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 9】

得られた鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩が、9 5 % 以上 (キラル H P L C により測定) の鏡像異性純度を有する、前掲の請求項のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 0】

得られた鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩が、9 5 % 以上 (H P L C により測定) の化学純度を有する、前掲の請求項のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 1】

鏡像異性的に高められた - アミノ酸が、8 0 % 以上のモル収率で得られる、前掲の請求項のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 2】

得られた鏡像異性的に高められた - アミノ酸が、9 9 % 以上 (キラル H P L C により測定) の鏡像異性純度を有する、前掲の請求項のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 3】

得られた鏡像異性的に高められた - アミノ酸が、9 9 % 以上 (H P L C により測定) の化学純度を有する、前掲の請求項のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 4】

前掲の請求項のいずれか 1 項に記載の方法によって得られた、鏡像異性的に高められた - アミノ酸。 40

【請求項 8 5】

9 9 % 、またはそれ以上 (キラル H P L C により測定) の鏡像異性純度を有する、 - - - アミノ酸。

【請求項 8 6】

9 9 % 、またはそれ以上 (H P L C により測定) の化学純度を有する、 - - - アミノ酸。

【請求項 8 7】

9 5 % 、またはそれ以上 (キラル H P L C により測定) の鏡像異性純度を有する、 - - - アミノ酸の塩。

【請求項 8 8】

10

20

30

40

50

95%、またはそれ以上(HPLCにより測定)の化学純度を有する、-アミノ酸の塩。

【請求項 8 9】

請求項 8 4 から 8 6 のいずれか 1 項に記載の -アミノ酸、または請求項 8 7 もしくは 8 8 に記載の -アミノ酸の塩を含有する、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、鏡像異性的に高められた (S) - プレガバリンのような、鏡像異性的に高められた -アミノ酸を調製する新規な方法に関する。

10

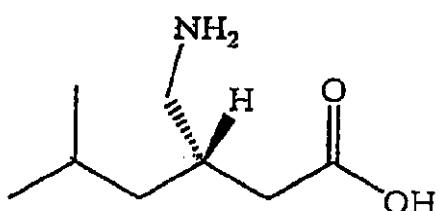
【背景技術】

【0 0 0 2】

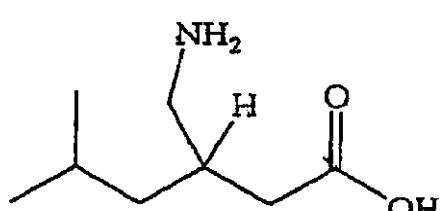
(S) - プレガバリン (1) のように、多くの -アミノ酸は、抗痙攣剤として有用である。

【0 0 0 3】

【化 1】



(S)-プレガバリン(1)



ラセミのプレガバリン(2)

20

【0 0 0 4】

(S) - プレガバリン (1) は、内因性の抑制性神経伝達物質である -アミノ酪酸 (GABA) に関連し、これは脳のニューロンの活性の調整にかかわる。 (S) - プレガバリン (1) は抗痙攣活動を示し、また、さまざまな疾患のうち、痛み、精神運動刺激薬に伴われる生理学的疾患、炎症、胃腸障害、アルコール中毒、不眠症、線維筋肉症、ならびに躁状態および双極性障害を含むさまざまな精神障害の治療にも有用であると考えられている。

30

【0 0 0 5】

ラセミの -アミノ酸への合成経路についてはさまざまな文献記事や特許出願が開示されており、たとえばWO 2000/039074; WO 2004/031124; US 2005/0043565およびSynthesis, 1989年, 953-955頁などがある。キラルの出発物質、キラルの補助基、キラルの試薬もしくはキラルの触媒を使用する、または酵素触媒反応もしくはラセミの反応中間体の分割にかかわる、鏡像異性的に高められた -アミノ酸の不斉合成のための方法もさまざまな文献記事や特許出願に報告されており、たとえばWO 93/23383; WO 2001/055090; WO 2005/087370; WO 2005/100580; WO 2006/110783; WO 2006/121557; WO 2006/122255; WO 2006/122258; WO 2007/035789; WO 2007/035890; WO 2007/139933; WO 2007/143152; US 5,616,793; US 2004/0186177; US 2005/0222464; US 2005/0283023; RU 2146246; Bioorganic & Medical Chemistry Letters, 1994年, 第4巻, 第6号, 823-826頁; Bioorganic & Medical Chemistry Letters, 1997年, 第7巻, 第19号, 2481-2484頁; J. Med. Chem., 1998年, 第41巻, 1838-1845頁; Tetrahedron Asymmetry, 2007年, 第18巻, 1481-1485頁; Tetrahedron Letters, 2007年, 第48巻, 4305-4308頁; Tetrahedron, 2007年, 第63巻, 5820-5831頁; Syn. Lett. 2006年, 第10巻, 1589-1591頁; Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, 2006年, 第41巻, 75-80頁; Organic Process Research & Development, 1997年, 第1巻, 26-38頁; Journal of American Chemical Society, 2003年, 第125巻、10219-10227頁; Journal of American Chemical Society, 2004年, 第126巻, 9920-9921頁; J

40

50

ournal of American Chemical Society, 2007年, 第129巻, 9216-9221頁; Journal of Organic Chemistry, 2003年, 第68巻, 5731-5734頁; Journal of Organic Chemistry, 2007年, 第72巻, 7390-7393頁; および Drugs of the Future, 1999年, 第24巻, 第8号, 862-870頁を挙げることができる。鏡像異性的に高められた - アミノ酸を得るためのラセミの - アミノ酸の分割はまれにしか提唱されていない。

#### 【0006】

US5,637,767には、ラセミのプレガバリン(2)の合成、およびラセミのプレガバリン(2)を分割して(S)-プレガバリン(1)を得たことが開示されている。US5,637,767に報告されている分割方法は、スキーム1に要約されている。この方法は、50~65

で3v/v%の水/イソプロパノール中、1.5当量の(S)-マンデル酸を使用することを含む。種晶を加え、反応混合物を20~25で少なくとも12時間冷却することにより、(S)-プレガバリン(S)-マンデル酸塩(3)を単離した。第1回目の分割ステップ後、単離された(S)-プレガバリン(S)-マンデル酸塩(3)は、キラルHPLCにより約92.5%の(S)-異性体を含有することがわかった。したがって、鏡像異性的により純度の高い(S)-プレガバリン(S)-マンデル酸塩(3)を得るために、さらに60~70で3v/v%の水/イソプロパノール中、(S)-マンデル酸(0.2当量)を用いて、0~5で少なくとも12時間冷却することで、(S)-プレガバリン(S)-マンデル酸塩(3)を精製した。第2回目の分割/結晶化ステップ後、単離された(S)-プレガバリン(S)-マンデル酸塩(3)は、キラルHPLCで約98.6%の(S)-異性体を含有することがわかった。(S)-プレガバリン(1)を得るために、(S)-プレガバリン(S)-マンデル酸塩(3)を50~55で5v/v%の水/テトラヒドロフラン中、温めて、少なくとも12時間、0~5で冷却することで、(S)-プレガバリン(1)を単離した。さらに精製するために、75~80で加熱することにより25v/v%の水/イソプロパノール中、(S)-プレガバリン(1)を溶解し、種晶を加えて、0から-5で冷却して再結晶した。(S)-マンデル酸を用いてラセミのプレガバリン(2)を分割する同様の方法が、たとえばUS 2006/0270871およびOrganic Process Research & Development, 1997年, 第1巻, 26~38頁にも開示され、さらに、たとえば Drugs of the Future, 1999年, 第24巻, 第8号, 862-870頁; Journal of Organic Chemistry, 2003年, 第68巻, 5731-5734頁; および Tetrahedron Asymmetry, 2007年, 第18巻, 1481-1485頁でも言及されている。

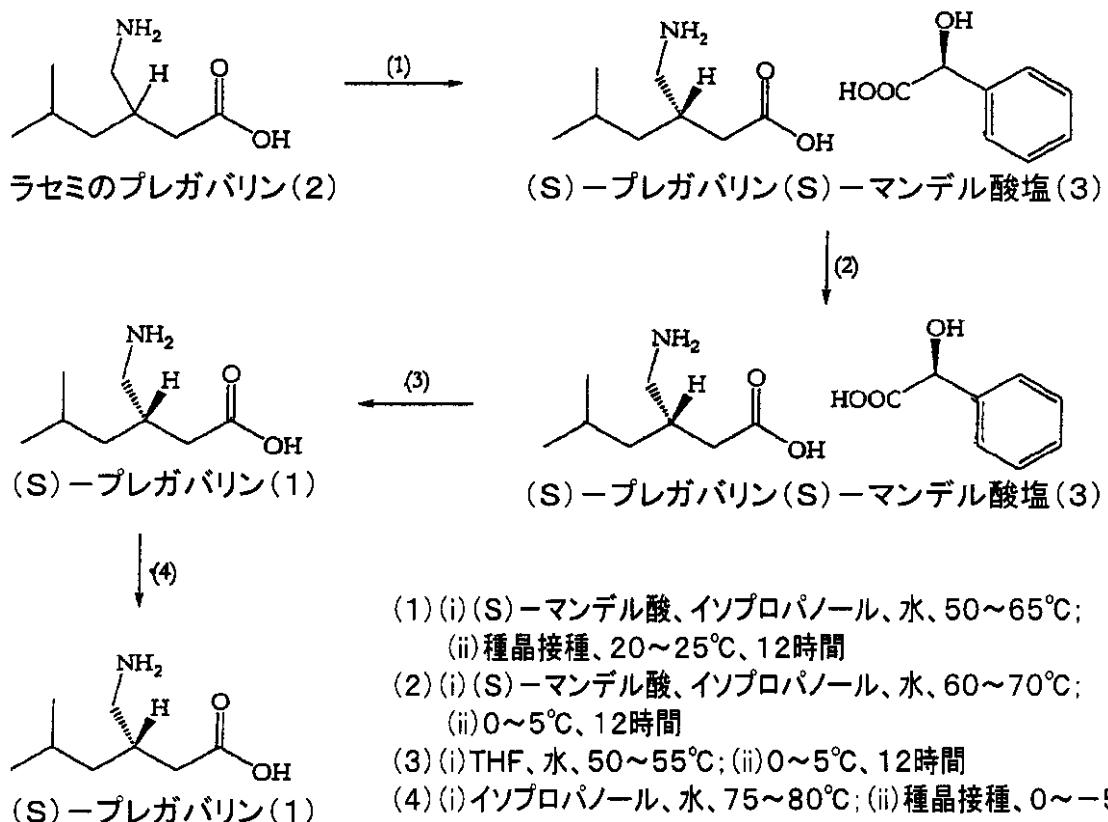
#### 【0007】

10

20

30

## 【化2】



スキーム1

## 【0008】

このように、先行技術は鏡像異性的に高められた  $\alpha$ -アミノ酸を調製するために多くの種類の不斉合成を教示している。鏡像異性的に高められた  $\alpha$ -アミノ酸を得るためにラセミの  $\alpha$ -アミノ酸を分割することはほとんど提案されていない。しかし、それでも技能のある者がラセミの  $\alpha$ -アミノ酸を分割することにより鏡像異性的に高められた  $\alpha$ -アミノ酸を作りたいのであれば、先行技術は技能のある者に相対的に高い温度で 3 v/v % の水 / イソプロパノール中、(S)-マンデル酸を分割剤として用いることを教示している。

## 【0009】

しかし、(S)-マンデル酸を用いるUS5,637,767に開示されている方法はさまざま不利点があり、それによりこの方法で得られた (S)-プレガバリン (1) は ICH ガイドラインを満たすには鏡像異性的にかつ化学的に純度が低すぎる。最も重大なことは、この方法は相対的に高い温度 (80まで) を用いる必要があるので、分解およびラクタムの形成をもたらし、この方法の収率を下げ、得られた (S)-プレガバリンの純度を低下させる。このUS5,637,767に開示されている方法にはさまざまな不利点があり、この方法が商業的製造には向かないものにもなる。上記のように、この方法は比較的高い温度を用いることにより分解やラクタム形成をもたらし、収率が低いものとなる。さらに、この方法は時間がかかり、第1の分割ステップ、第2の分割 / 結晶化ステップ、および (S)-プレガバリン (1) を単離するステップは、それぞれ少なくとも 12 時間必要である。さらに、大量 (1.7 当量) に用いられる (S)-マンデル酸は高価な分割剤である。

## 【0010】

痙攣の治療のための、(S)-プレガバリン (1) のような  $\alpha$ -アミノ酸の重要性に鑑みると、商業的に許容される収率および十分に高い純度の  $\alpha$ -アミノ酸を合成するための簡単、便利で安価かつ商業的に実行可能な方法の需要が大きい。驚くべきことに、本発明者達は (S)-マンデル酸以外の光学的に純粋な酸の鏡像異性体が、鏡像異性的に高められた (S)-プレガバリン (1) のような、鏡像異性的に高められた  $\alpha$ -アミノ酸を調製

10

20

30

40

50

するのに適することを見出した。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

発明の目的

本発明の目的は、簡単、便利で、大規模実施可能および商業的に許容される方法によって、(S)-プレガバリン(1)のような鏡像異性的に高められた - アミノ酸を調製することである。

【0012】

本発明の別の目的は、簡単な分割技術を用いることにより、(S)-プレガバリン(1)のような鏡像異性的に高められた - アミノ酸を調製する方法を提供することである。

【0013】

本発明の別の目的は、安価で入手容易な分割剤を用いることにより、(S)-プレガバリン(1)のような鏡像異性的に高められた - アミノ酸を調製する方法を提供することである。

【0014】

本発明の別の目的は、ジアステレオマー塩の有効な分別結晶を用いることにより、(S)-プレガバリン(1)のような鏡像異性的に高められた - アミノ酸を調製する方法を提供することである。

【0015】

本発明の別の目的は、簡単、便利かつ大規模実施可能な技術を用いて鏡像異性的に高められた - アミノ酸をそのジアステレオマー塩から単離することにより、(S)-プレガバリン(1)のような鏡像異性的に高められた - アミノ酸を調製する方法を提供することである。

【0016】

本発明の別の目的は、I C Hガイドラインの要件を満たす、(S)-プレガバリン(1)のような鏡像異性的に高められた - アミノ酸を調製する方法を提供することである。

【0017】

本発明のさらに別の目的は、本発明の新規な方法によって得られた、(S)-プレガバリン(1)のような鏡像異性的に高められた - アミノ酸を含有する医薬組成物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0018】

定義

本発明の目的のため、1つ以上のキラル中心を有する化合物において、一つの立体異性体が75%よりも多く、好ましくは80%よりも多く、好ましくは85%よりも多く、好ましくは90%よりも多く、好ましくは95%よりも多く含まれていれば、その化合物は「鏡像異性的に高められて」いるという。したがって、用語「鏡像異性的に高められた - アミノ酸」は、たとえば75%より多くの(S)-立体異性体と25%未満の(R)-立体異性体を含む「鏡像異性的に高められた(S)-プレガバリン」を包含する。同様に、用語「鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩」は、たとえば75%より多くの(S)-(L)-立体異性体と25%未満の(S)-(D)-、(R)-(L)-、および(R)-(D)-立体異性体とを含有する「鏡像異性的に高められた(S)-プレガバリン(L)-酒石酸塩」を包含する。

【0019】

本発明の目的のため、1つ以上のキラル中心を有する化合物は、鏡像異性的に高められていないのであれば、「ラセミ」である。好ましくは1つ以上のキラル中心を有する「ラセミ」の化合物は、各立体異性体の他の各立体異性体に対する割合が1:1.5から1.5:1である。つまり、1つのキラル中心を有する化合物は、2つの立体異性体の各々を40から60%含むのであれば、「ラセミ」である。2つのキラル中心を有する化合物は

10

20

30

40

50

、4つの立体異性体の各々を20から30%含むのであれば、「ラセミ」である。したがって、用語「ラセミの-アミノ酸」は、たとえば(S)-プレガバリンおよび(R)-プレガバリンを60:40から40:60の割合で含む「ラセミのプレガバリン」を包含する。

【0020】

本発明の目的のため、酒石酸、カンファ-10-スルホン酸、カンファ-3-スルホン酸、3-ブロモ-カンファ-9-スルホン酸、2-ケト-グロン酸、-メトキシフェニル酢酸、2-ニトロタルトラニル酸、リンゴ酸、2-フェノキシプロピオン酸、N-アセチルロイシン、N-(--メチルベンジル)スクシンアミド酸、N-(--メチルベンジル)フタルアミド酸、キナ酸、ジ-O-イソプロピリデン-2-オキソ-L-グロン酸、2-ヒドロキシ-4-イソプロペニル-1-メチル-シクロヘキサン-1-スルホン酸、マンデル酸、もしくはこれらの誘導体などの光学活性な酸の「鏡像異性体」の用語、またはマンデル酸誘導体の「鏡像異性体」の用語は、酸またはその誘導体に一つの立体異性体が95%よりも多く、好ましくは98%よりも多く、好ましくは99%よりも多く、好ましくは99.9%よりも多く含まれていることを意味する。同様に、用語「(L)-酒石酸」は、酒石酸に(L)-立体異性体が95%よりも多く、好ましくは98%よりも多く、好ましくは99%よりも多く、好ましくは99.9%よりも多く含まれていることを意味する。同様に、用語「O,O-ジ-p-トルオイル-(D)-酒石酸」は、O,O-ジ-p-トルオイル-酒石酸に(D)-立体異性体が95%よりも多く、好ましくは98%よりも多く、好ましくは99%よりも多く、好ましくは、99.9%よりも多く含まれていることを意味する。

10

20

20

【0021】

したがって、用語「プレガバリン(L)-酒石酸塩またはその誘導体の中のプレガバリンがラセミであるプレガバリン(L)-酒石酸塩またはその誘導体」は、ラセミのプレガバリンの(L)-酒石酸またはその誘導体との塩を表わす。ここで、「ラセミ」および「(L)-酒石酸」の用語は上記に定めているとおりである。

【0022】

本発明の目的のため、「酸分割剤」は、-アミノ酸のアミノ基と塩を形成することができるすべての酸である。本発明の好ましい酸分割剤は、酒石酸、カンファ-10-スルホン酸、カンファ-3-スルホン酸、3-ブロモ-カンファ-9-スルホン酸、2-ケト-グロン酸、-メトキシフェニル酢酸、2-ニトロタルトラニル酸、リンゴ酸、2-フェノキシプロピオン酸、N-アセチルロイシン、N-(--メチルベンジル)スクシンアミド酸、N-(--メチルベンジル)フタルアミド酸、キナ酸、ジ-O-イソプロピリデン-2-オキソ-L-グロン酸、2-ヒドロキシ-4-イソプロペニル-1-メチル-シクロヘキサン-1-スルホン酸、マンデル酸、およびこれらの誘導体であり、好ましくは(L)-酒石酸、O,O-ジ-p-トルオイル-(L)-酒石酸、O,O-ジベンゾイル-(L)-酒石酸、(S)-3-クロロ-マンデル酸、および(S)-3-ブロモ-マンデル酸であり、好ましくは(L)-酒石酸である。

30

【0023】

本発明の目的のため、「対応するラクタム」または「ラクタム不純物」は、-アミノ酸の-アミノ基とカルボキシル基との分子内縮合反応によって得られるラクタムである。

40

【0024】

発明の概要

本発明の第1の局面は、鏡像異性的に高められた-アミノ酸を調製する方法を提供する。これは、酒石酸、カンファ-10-スルホン酸、カンファ-3-スルホン酸、3-ブロモ-カンファ-9-スルホン酸、2-ケト-グロン酸、-メトキシフェニル酢酸、2-ニトロタルトラニル酸、リンゴ酸、2-フェノキシプロピオン酸、N-アセチルロイシン、N-(--メチルベンジル)スクシンアミド酸、N-(--メチルベンジル)フタルアミド酸、キナ酸、ジ-O-イソプロピリデン-2-オキソ-L-グロン酸、2-ヒドロ

50

キシ - 4 - イソプロペニル - 1 - メチル - シクロヘキサン - 1 - スルホン酸、もしくはこれらの誘導体の鏡像異性体、またはマンデル酸誘導体の鏡像異性体の使用を含む。

【0025】

好ましくは、得られる鏡像異性的に高められた - アミノ酸は、鏡像異性的に高められた (S) - プレガバリンである。

【0026】

酒石酸またはその誘導体の鏡像異性体は、好ましくは (L) - 酒石酸、O, O - ジ - p - トルオイル - (L) - 酒石酸 (O, O - ジ - p - トルオイル - (L) - 酒石酸 - 水和物を含む) または O, O - ジンベンゾイル - (L) - 酒石酸、好ましくは (L) - 酒石酸である。好ましくはマンデル酸誘導体の鏡像異性体は、(S) - 3 - クロロ - マンデル酸または (S) - 3 - ブロモ - マンデル酸である。

10

【0027】

本発明の第1の局面の好ましい実施形態において、本方法は以下のステップを含む：

(a) ラセミの - アミノ酸を酒石酸またはその誘導体の鏡像異性体で処理して、鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩を得るステップ；

(b) 必要に応じて鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩を、再結晶するステップ；

(c) ステップ (a) または (b) で得られた鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩を、有機溶媒もしくは水またはこれらの混合物に溶解または懸濁させて、その溶液または懸濁液の pH を塩基で調整して鏡像異性的に高められた - アミノ酸を得るステップ；および

(d) 必要に応じて鏡像異性的に高められた - アミノ酸を再結晶するステップ。

20

【0028】

本発明の第1の局面の別の好ましい実施形態において、本方法は以下のステップを含む：

(a) ラセミのプレガバリンを (L) - 酒石酸またはその誘導体で処理して、鏡像異性的に高められた (S) - プレガバリン (L) - 酒石酸塩またはその誘導体を得るステップ；

(b) 必要に応じて鏡像異性的に高められた (S) - プレガバリン (L) - 酒石酸塩またはその誘導体を再結晶するステップ；

30

(c) ステップ (a) または (b) で得られた鏡像異性的に高められた (S) - プレガバリン (L) - 酒石酸塩またはその誘導体を、有機溶媒もしくは水またはこれらの混合物に溶解または懸濁させて、その溶液または懸濁液の pH を塩基で調整して鏡像異性的に高められた (S) - プレガバリンを得るステップ；および

(d) 必要に応じて鏡像異性的に高められた (S) - プレガバリンを再結晶するステップ。

【0029】

本発明の第1の局面の別の好ましい実施形態において、本方法は以下のステップを含む：

(a) ラセミの - アミノ酸を酒石酸またはその誘導体の鏡像異性体で処理して、 - アミノ酸の塩 (ここで、 - アミノ酸の塩の - アミノ酸がラセミである) を得るステップ；

(b) - アミノ酸の塩を再結晶し、鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩を得るステップ；

(c) 鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩を、有機溶媒もしくは水またはこれらの混合物に溶解または懸濁させて、その溶液または懸濁液の pH を塩基で調整して鏡像異性的に高められた - アミノ酸を得るステップ；および

40

(d) 必要に応じて鏡像異性的に高められた - アミノ酸を再結晶するステップ。

【0030】

本発明の第1の局面の別の好ましい実施形態において、本方法は以下のステップを含む

50

:

(a) ラセミのプレガバリンを (L) - 酒石酸またはその誘導体で処理して、プレガバリン (L) - 酒石酸塩またはその誘導体 (ここで、プレガバリン (L) - 酒石酸塩またはその誘導体のプレガバリンがラセミである) を得るステップ；

(b) プレガバリン (L) - 酒石酸塩またはその誘導体を再結晶し、鏡像異性的に高められた (S) - プレガバリン (L) - 酒石酸塩またはその誘導体を得るステップ；

(c) 鏡像異性的に高められた (S) - プレガバリン (L) - 酒石酸塩またはその誘導体を、有機溶媒もしくは水またはこれらの混合物に溶解または懸濁させて、その溶液または懸濁液の pH を塩基で調整して鏡像異性的に高められた (S) - プレガバリンを得るステップ；および

(d) 必要に応じて鏡像異性的に高められた (S) - プレガバリンを再結晶するステップ。

#### 【0031】

好ましくは、これら好ましい実施形態のステップ (a) で用いられた酒石酸またはその誘導体の鏡像異性体は、用いられるラセミの - アミノ酸に対して 0.4 から 1.0 当量、好ましくは 1 から 1.05 当量が用いられる。

#### 【0032】

好ましくは、これら好ましい実施形態のステップ (c) で用いられた塩基は、有機および無機の塩基、好ましくは有機塩基である。好ましくは有機塩基は、アミン、好ましくはメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、N, N - デイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシリルアミン、またはこれらの混合物、好ましくは N, N - デイソプロピルエチルアミンである。好ましくは、無機塩基はアンモニア、水酸化金属 (たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、または水酸化リチウム)、炭酸金属 (たとえば炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、または炭酸カルシウム)、またはこれらの混合物である。好ましくは溶液または懸濁液の pH を、4 から 8、好ましくは 6.5 から 7.5 に調整する。好ましくは、ステップ (c) は 0 ~ 30 、好ましくは 20 ~ 30 の温度で行なう。

#### 【0033】

好ましくは、これら好ましい実施形態のステップ (a) は、水の存在または非存在下、有機溶媒中で行なう。好ましくは、これら好ましい実施形態のステップ (b) において、鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩を、水の存在または非存在下で、有機溶媒から再結晶する。これら好ましい実施形態のステップ (c) は、有機溶媒もしくは水、またはこれらの混合物中で行なう。好ましくは、これら好ましい実施形態のステップ (d) において、鏡像異性的に高められた - アミノ酸を、有機溶媒もしくは水、またはこれらの混合物から再結晶する。有機溶媒は、プロトン性溶媒または非プロトン性溶媒であってよい。好ましくは、有機溶媒はアルコール、ケトン、エーテル、アルカン、シクロアルカン、ホルムアミド、酢酸エステル、またはハロゲン化溶媒である。

#### 【0034】

本発明の第 2 の局面は、鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩を調製する方法を提供する。この方法は、アルコールと少なくとも 15 % の水とを含む溶媒混合物から鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩を結晶化させることを含む。

#### 【0035】

好ましくは、溶媒混合物はアルコール：水の割合が 85 : 15 から 50 : 50 、好ましくは 80 : 20 から 60 : 40 であるものを含む。好ましくは、アルコールはメタノール、エタノール、n - プロパノール、i - プロパノール、n - ブタノール、i - ブタノール、t - ブタノール、2 - ペンタノール、3 - ペンタノール、4 - ペンテン - 2 - オール、1, 6 - ヘキサンジオール、1 - ヘキサノール、5 - ヘキセン - 1 - オール、グリセリン、1 - ヘプタノール、2 - ヘプタノール、1 - オクタノール、2 - オクタノール、または 3 - オクタノール、好ましくは n - ブタノールである。好ましい溶媒混合物は、n - ブタノール：水の割合は 85 : 15 から 80 : 20 であるものである。

10

20

30

40

50

## 【0036】

好ましくは、得られる鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩は (S) - プレガバリンの塩である。

## 【0037】

好ましくは、鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩は、酒石酸、カンファ - 10 - スルホン酸、カンファ - 3 - スルホン酸、3 - プロモ - カンファ - 9 - スルホン酸、2 - ケト - グロン酸、 - メトキシフェニル酢酸、2 - ニトロタルトラニル酸、リンゴ酸、2 - フェノキシプロピオン酸、N - アセチルロイシン、N - ( - メチルベンジル)スクシンアミド酸、N - ( - メチルベンジル)フタルアミド酸、キナ酸、ジ - O - イソプロピリデン - 2 - オキソ - L - グロン酸、2 - ヒドロキシ - 4 - イソプロペニル - 1 - メチル - シクロヘキサン - 1 - スルホン酸、マンデル酸、またはこれらの誘導体の塩である。より好ましくは、鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩は、(L) - 酒石酸、O, O - ジ - p - トルオイル - (L) - 酒石酸 (O, O - ジ - p - トルオイル - (L) - 酒石酸一水和物を含む)、O, O - ジンベンゾイル - (L) - 酒石酸、(S) - 3 - クロロ - マンデル酸または (S) - 3 - プロモ - マンデル酸、好ましくは (L) - 酒石酸の塩である。

10

## 【0038】

本発明の第2の局面の好ましい実施形態において、本方法は以下のステップを含む：

(a) ラセミの - アミノ酸を、アルコールと少なくとも 15 % の水とを含む溶媒混合物中、酸分割剤の鏡像異性体で処理して、鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩を得るステップ (ここで、鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩は溶媒混合物から結晶する)。

20

## 【0039】

好ましくは、本方法はさらに以下のステップを含む：

(b) 必要に応じて鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩を、アルコールと少なくとも 15 % の水とを含む溶媒混合物から再結晶するステップ；

(c) ステップ (a) または (b) で得られた鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩を、有機溶媒もしくは水またはこれらの混合物に溶解または懸濁させて、その溶液または懸濁液の pH を塩基で調整して、鏡像異性的に高められた - アミノ酸を得るステップ；および

30

(d) 必要に応じて鏡像異性的に高められた - アミノ酸を再結晶するステップ。

## 【0040】

本発明の第2の局面の別の好ましい実施形態において、本方法は以下のステップを含む：

(a) ラセミのプレガバリンを、アルコールと少なくとも 15 % の水とを含む溶媒混合物中、(L) - 酒石酸またはその誘導体で処理して、鏡像異性的に高められた (S) - プレガバリン (L) - 酒石酸塩またはその誘導体を得るステップ (ここで、鏡像異性的に高められた (S) - プレガバリン (L) - 酒石酸塩またはその誘導体は、溶媒混合物から結晶する)。

## 【0041】

好ましくは、本方法はさらに以下のステップを含む：

(b) 必要に応じて鏡像異性的に高められた (S) - プレガバリン (L) - 酒石酸塩またはその誘導体を、アルコールと少なくとも 15 % の水とを含む溶媒混合物から再結晶するステップ；

40

(c) ステップ (a) または (b) で得られた鏡像異性的に高められた (S) - プレガバリン (L) - 酒石酸塩またはその誘導体を、有機溶媒もしくは水、またはこれらの混合物に溶解または懸濁させて、その溶液または懸濁液の pH を塩基で調整して、鏡像異性的に高められた (S) - プレガバリンを得るステップ；および

(d) 必要に応じて鏡像異性的に高められた (S) - プレガバリンを再結晶するステップ。

50

## 【0042】

本発明の第2の局面の別の好ましい実施形態において、本方法は以下のステップを含む：

(b) - アミノ酸の塩（ここで、この - アミノ酸の塩の - アミノ酸がラセミである）を、アルコールと少なくとも15%の水とを含む溶媒混合物から再結晶して、鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩を得るステップ。

## 【0043】

好ましくは、ステップ(b)の前に以下のステップが行なわれる：

(a) ラセミの - アミノ酸を酸分割剤の鏡像異性体で処理して、 - アミノ酸の塩を得るステップ。

10

## 【0044】

好ましくは、本方法はさらに以下のステップを含む：

(c) 鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩を、有機溶媒もしくは水、またはこれらの混合物に溶解または懸濁させて、その溶液または懸濁液のpHを塩基で調整して、鏡像異性的に高められた - アミノ酸を得るステップ；および

(d) 必要に応じて鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩を結晶化させるステップ。

20

## 【0045】

本発明の第2の局面の別の好ましい実施形態において、本方法は以下のステップを含む：

(b) プレガバリン(L) - 酒石酸塩またはその誘導体（ここで、プレガバリン(L) - 酒石酸塩またはその誘導体のプレガバリンがラセミである）を、アルコールと少なくとも15%の水とを含む溶媒混合物から再結晶して、鏡像異性的に高められた(S) - プレガバリン(L) - 酒石酸塩またはその誘導体を得るステップ。

## 【0046】

好ましくは、ステップ(b)の前に以下のステップが行なわれる：

(a) ラセミのプレガバリンを(L) - 酒石酸またはその誘導体で処理して、プレガバリン(L) - 酒石酸塩またはその誘導体を得るステップ。

30

## 【0047】

好ましくは、本方法はさらに以下のステップを含む：

(c) 鏡像異性的に高められた(S) - プレガバリン(L) - 酒石酸塩またはその誘導体を、有機溶媒もしくは水、またはこれらの混合物に溶解または懸濁させて、その溶液または懸濁液のpHを塩基で調整して、鏡像異性的に高められた(S) - プレガバリンを得るステップ；および

(d) 必要に応じて鏡像異性的に高められた(S) - プレガバリンを再結晶するステップ。

40

## 【0048】

好ましくは、酸分割剤は、酒石酸、カンファ - 10 - スルホン酸、カンファ - 3 - スルホン酸、3 - プロモ - カンファ - 9 - スルホン酸、2 - ケト - グロン酸、 - メトキシフェニル酢酸、2 - ニトロタルトラニル酸、リンゴ酸、2 - フェノキシプロピオン酸、N - アセチルロイシン、N - (- メチルベンジル)スクシンアミド酸、N - (- メチルベンジル)フタルアミド酸、キナ酸、ジ - O - イソプロピリデン - 2 - オキソ - L - グロン酸、2 - ヒドロキシ - 4 - イソプロペニル - 1 - メチル - シクロヘキサン - 1 - スルホン酸、マンデル酸、またはその誘導体である。より好ましくは、酸分割剤は、(L) - 酒石酸、O, O - ジ - p - トルオイル - (L) - 酒石酸(O, O - ジ - p - トルオイル - (L) - 酒石酸 - 水和物を含む)、O, O - ジンベンゾイル - (L) - 酒石酸、(S) - 3 - クロロ - マンデル酸または(S) - 3 - プロモ - マンデル酸、好ましくは(L) - 酒石酸である。好ましくは、これら好ましい実施形態のステップ(a)で用いられる酸分割剤は、用いられるラセミの - アミノ酸に対して0.4から1.0当量、好ましくは1から1.05当量、用いられる。

50

## 【0049】

好ましくは、これら好ましい実施形態のステップ(c)で用いられた塩基は、有機および無機の塩基、好ましくは有機塩基である。好ましくは有機塩基は、アミン、好ましくはメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシリルアミン、またはこれらの混合物、好ましくはN,N-ジイソプロピルエチルアミンである。好ましくは、無機塩基は、アンモニア、水酸化金属(たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム)、炭酸金属(たとえば炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、または炭酸カルシウム)、またはこれらの混合物である。好ましくは溶液または懸濁液のpHを、4から8、好ましくは6.5から7.5に調整する。好ましくは、ステップ(c)は0~30、好ましくは20~30の温度で行なう。10

## 【0050】

これら好ましい実施形態のステップ(c)は、有機溶媒もしくは水、またはこれらの混合物中で行なう。好ましくは、これら好ましい実施形態のステップ(d)において、鏡像異性的に高められた-L-アミノ酸を、有機溶媒もしくは水、またはこれらの混合物から再結晶する。有機溶媒は、プロトン性溶媒または非プロトン性溶媒であってもよい。好ましくは、有機溶媒は、アルコール、ケトン、エーテル、アルカン、シクロアルカン、ホルムアミド、酢酸エステル、またはハロゲン化溶媒である。

## 【0051】

本発明の第3の局面は、鏡像異性的に高められた-L-アミノ酸を調製する方法を提供する。この方法は、以下のステップを含む：20

(c) 鏡像異性的に高められた-L-アミノ酸の塩を有機溶媒もしくは水、またはこれらの混合物に溶解または懸濁させて、その溶液または懸濁液のpHを塩基で調整して、鏡像異性的に高められた-L-アミノ酸を得るステップ。

## 【0052】

好ましくは、鏡像異性的に高められた-L-アミノ酸の塩は(S)-プレガバリンの塩であり、鏡像異性的に高められた-L-アミノ酸は(S)-プレガバリンである。

## 【0053】

好ましくは、鏡像異性的に高められた-L-アミノ酸の塩は、酒石酸、カンファ-10-スルホン酸、カンファ-3-スルホン酸、3-ブロモ-カンファ-9-スルホン酸、2-ケト-グロン酸、-メトキシフェニル酢酸、2-ニトロタルトラニル酸、リンゴ酸、2-フェノキシプロピオン酸、N-アセチルロイシン、N-(L-メチルベンジル)スクシニアミド酸、N-(L-メチルベンジル)フタルアミド酸、キナ酸、ジ-O-イソプロピリデン-2-オキソ-L-グロン酸、2-ヒドロキシ-4-イソプロペニル-1-メチル-シクロヘキサン-1-スルホン酸、マンデル酸、またはこれらの誘導体の塩である。より好ましくは、鏡像異性的に高められた-L-アミノ酸の塩は、(L)-酒石酸、O,O-D-ジ-p-トルオイル-(L)-酒石酸(O,O-D-ジ-p-トルオイル-(L)-酒石酸-水和物を含む)、O,O-D-ジンベンゾイル-(L)-酒石酸、(S)-3-クロロ-L-マンデル酸または(S)-3-ブロモ-L-マンデル酸、好ましくは(L)-酒石酸の塩である。30

## 【0054】

本発明の第3の局面の好ましい実施形態において、ステップ(c)の前に以下のステップが行なわれる：

(a) ラセミの-L-アミノ酸を酸分割剤の鏡像異性体で処理して、鏡像異性的に高められた-L-アミノ酸の塩を得るステップ；および

(b) 必要に応じて鏡像異性的に高められた-L-アミノ酸の塩を再結晶するステップ。40

## 【0055】

本発明の第3の局面の別の好ましい実施形態において、ステップ(c)の前に以下のステップが行なわれる：

(a) ラセミの - アミノ酸を酸分割剤の鏡像異性体で処理して、 - アミノ酸の塩（ここで、 - アミノ酸の塩の - アミノ酸がラセミである）を得るステップ；および  
(b) - アミノ酸の塩を再結晶して、鏡像異性的に高められた - アミノ酸の塩を得るステップ。

## 【0056】

好ましくは、酸分割剤は、酒石酸、カンファ - 10 - スルホン酸、カンファ - 3 - スルホン酸、3 - ブロモ - カンファ - 9 - スルホン酸、2 - ケト - グロン酸、 - メトキシフェニル酢酸、2 - ニトロタルトラニル酸、リンゴ酸、2 - フェノキシプロピオン酸、N - アセチルロイシン、N - (- メチルベンジル)スクシンアミド酸、N - (- メチルベンジル)フタルアミド酸、キナ酸、ジ - O - イソプロピリデン - 2 - オキソ - L - グロン酸、2 - ヒドロキシ - 4 - イソプロペニル - 1 - メチル - シクロヘキサン - 1 - スルホン酸、マンデル酸、またはこれらの誘導体である。より好ましくは、酸分割剤は、(L) - 酒石酸、O, O - ジ - p - トルオイル - (L) - 酒石酸(O, O - ジ - p - トルオイル - (L) - 酒石酸 - 水和物を含む)、O, O - ジンベンゾイル - (L) - 酒石酸、(S) - 3 - クロロ - マンデル酸または(S) - 3 - ブロモ - マンデル酸、好ましくは(L) - 酒石酸である。好ましくは、これら好ましい実施形態のステップ(a)で用いられる酸分割剤を、用いられるラセミの - アミノ酸に対して0.4から1.0当量、好ましくは1から1.05当量、用いる。

## 【0057】

好ましくは、本方法はさらに以下のステップを含む：

(d) 鏡像異性的に高められた - アミノ酸を再結晶するステップ。

## 【0058】

本発明の第3の局面の別の好ましい実施形態において、本方法は以下のステップを含む：

(c) 鏡像異性的に高められた(S) - プレガバリン(L) - 酒石酸塩またはその誘導体を、有機溶媒もしくは水、またはこれらの混合物に溶解または懸濁させて、その溶液または懸濁液のpHを塩基で調整して、鏡像異性的に高められた(S) - プレガバリンまたはその誘導体を得るステップ。

## 【0059】

好ましくはこのステップ(c)の前に以下のステップが行なわれる：

(a) ラセミのプレガバリンを(L) - 酒石酸またはその誘導体で処理して、鏡像異性的に高められた(S) - プレガバリン(L) - 酒石酸塩またはその誘導体を得るステップ；および

(b) 必要に応じて鏡像異性的に高められた(S) - プレガバリン(L) - 酒石酸塩またはその誘導体を再結晶するステップ。

## 【0060】

代替的に、このステップ(c)の前に好ましくは以下のステップが行なわれる：

(a) ラセミのプレガバリンを(L) - 酒石酸またはその誘導体で処理して、プレガバリン(L) - 酒石酸塩またはその誘導体（ここで、プレガバリン(L) - 酒石酸塩またはその誘導体のプレガバリンがラセミである）を得るステップ；および

(b) プレガバリン(L) - 酒石酸塩またはその誘導体を再結晶して、鏡像異性的に高められた(S) - プレガバリン(L) - 酒石酸塩またはその誘導体を得るステップ。

## 【0061】

好ましくは、本方法はさらに以下のステップを含む：

(d) 鏡像異性的に高められた(S) - プレガバリンを再結晶するステップ。

## 【0062】

好ましくは、ステップ(c)で用いられる塩基は、有機および無機の塩基、好ましくは有機塩基である。好ましくは有機塩基は、アミン、好ましくはメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、N, N - ディイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルアミン、またはこれらの混合物、好ましく

10

20

30

40

50

はN,N-ジイソプロピルエチルアミンである。好ましくは、無機塩基は、アンモニア、水酸化金属（たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、または水酸化リチウム）、炭酸金属（たとえば炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、または炭酸カルシウム）、またはこれらの混合物である。好ましくは溶液または懸濁液のpHを、4から8、好ましくは6.5から7.5に調整する。好ましくは、ステップ(c)は0~30、好ましくは20~30の温度で行なう。

【0063】

好ましくは、これら好ましい実施形態のステップ(a)は、水の存在または非存在下、有機溶媒中で行なう。好ましくは、これら好ましい実施形態のステップ(b)において、鏡像異性的に高められた-D-アミノ酸の塩を、水の存在または非存在下で、有機溶媒から再結晶する。これら好ましい実施形態のステップ(c)は、有機溶媒もしくは水、またはこれらの混合物中で行なう。好ましくは、これら好ましい実施形態のステップ(d)において、鏡像異性的に高められた-D-アミノ酸を、有機溶媒もしくは水、またはこれらの混合物から再結晶する。有機溶媒は、プロトン溶媒または非プロトン溶媒であってもよい。好ましくは、有機溶媒は、アルコール、ケトン、エーテル、アルカン、シクロアルカン、ホルムアミド、酢酸エステル、またはハロゲン化溶媒である。

10

【0064】

本発明の方法のすべての実施形態において、好ましくは反応ステップのいずれも種晶の接種を含まない。

20

【0065】

本発明の方法のすべての実施形態において、好ましくは、鏡像異性的に高められた-D-アミノ酸は、工業規模で、好ましくは0.5kg、1kg、10kg、50kg、100kg、500kgまたはそれ以上の単位で調製される。

【0066】

本発明の方法のすべての実施形態において、好ましくは反応温度は、その反応を通して80未満、好ましくは70未満、好ましくは60未満、好ましくは50未満である。

30

【0067】

本発明の方法のすべての実施形態において、好ましくは、合計反応時間は30時間未満、好ましくは25時間未満、好ましくは20時間未満、好ましくは15時間未満である。

30

【0068】

本発明の方法のすべての実施形態において、好ましくは、鏡像異性的に高められた-D-アミノ酸の塩は、80%、85%、90%、95%、またはそれ以上のモル収率で得られる。好ましくは、得られた鏡像異性的に高められた-D-アミノ酸の塩は、95%、98%、99%、99.5%、99.9%、またはそれ以上（キラルHPLCにより測定）の鏡像異性純度を有する。好ましくは、得られた鏡像異性的に高められた-D-アミノ酸の塩は、95%、98%、99%、99.5%、99.9%、またはそれ以上（HPLCにより測定）の化学純度を有する。好ましくは、得られた鏡像異性的に高められた-D-アミノ酸の塩は、3%、2%、1%、0.5%、0.1%またはそれ以下（HPLCにより測定）の対応するラクタムを含む。

40

【0069】

本発明方法のすべての実施形態において、好ましくは、鏡像異性的に高められた-D-アミノ酸は、80%、85%、90%、95%、またはそれ以上のモル収率で得られる。好ましくは、得られた鏡像異性的に高められた-D-アミノ酸は、99%、99.5%、99.9%、99.99%、またはそれ以上（キラルHPLCにより測定）の鏡像異性純度を有する。好ましくは、得られた鏡像異性的に高められた-D-アミノ酸は、99%、99.5%、99.9%、99.99%またはそれ以上（HPLCにより測定）の化学純度を有する。好ましくは、得られた鏡像異性的に高められた-D-アミノ酸は、1%、0.5%、0.1%、0.01%、またはそれ以下（HPLCにより測定）の対応するラクタムを含む。

50

## 【0070】

本発明の第4の局面は、本発明の第1の、第2の、および第3の局面の方法によって得られる鏡像異性的に高められた - アミノ酸を提供する。本発明の第4の局面は、99%、99.5%、99.9%、99.99%、またはそれ以上(キラルHPLCにより測定)の鏡像異性純度を有する - アミノ酸をも提供する。本発明の第4の局面は、99%、99.5%、99.9%、99.99%、またはそれ以上(HPLCにより測定)の化学純度を有する - アミノ酸をも提供する。本発明の第4の局面は、95%、98%、99%、99.5%、99.9%、またはそれ以上(キラルHPLCにより測定)の鏡像異性純度を有する - アミノ酸の塩をも提供する。本発明の第4の局面は、95%、98%、99%、99.5%、99.9%、またはそれ以上(HPLCにより測定)の化学純度を有する - アミノ酸の塩をも提供する。

## 【0071】

本発明の第5の局面は、本発明の第4の局面の - アミノ酸または - アミノ酸の塩を含有する医薬組成物を提供する。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0072】

## 発明の詳細な説明

本発明の方法は以下の利点を有する：

- ・用いられる分割剤、好ましくは酒石酸またはその誘導体の鏡像異性体は、安価であり、容易に入手可能である。

## 【0073】

- ・本方法はおだやかな反応条件下で行なうことができる。
- ・いずれの方法のステップも約4時間以上かかるないので、方法は全体として速い。

## 【0074】

- ・高い分割収率が達成される(先行技術の分割の27w/w%と比較して32w/w%)。

## 【0075】

- ・分割ステップにおいて優れた鏡像異性純度(98~99%)が得られる。
- ・本方法は好適でありかつ容易に実施できる。

## 【0076】

- ・鏡像異性的に高められた - アミノ酸の単離は好適である。
- ・得られた鏡像異性的に高められた - アミノ酸は、ICHガイドラインの要件を満たす十分に高い品質である。

## 【0077】

- ・酸または熱によって触媒されるラクタム形成は最小限にされる。
- ・本方法は工業規模の製造に適している。

## 【0078】

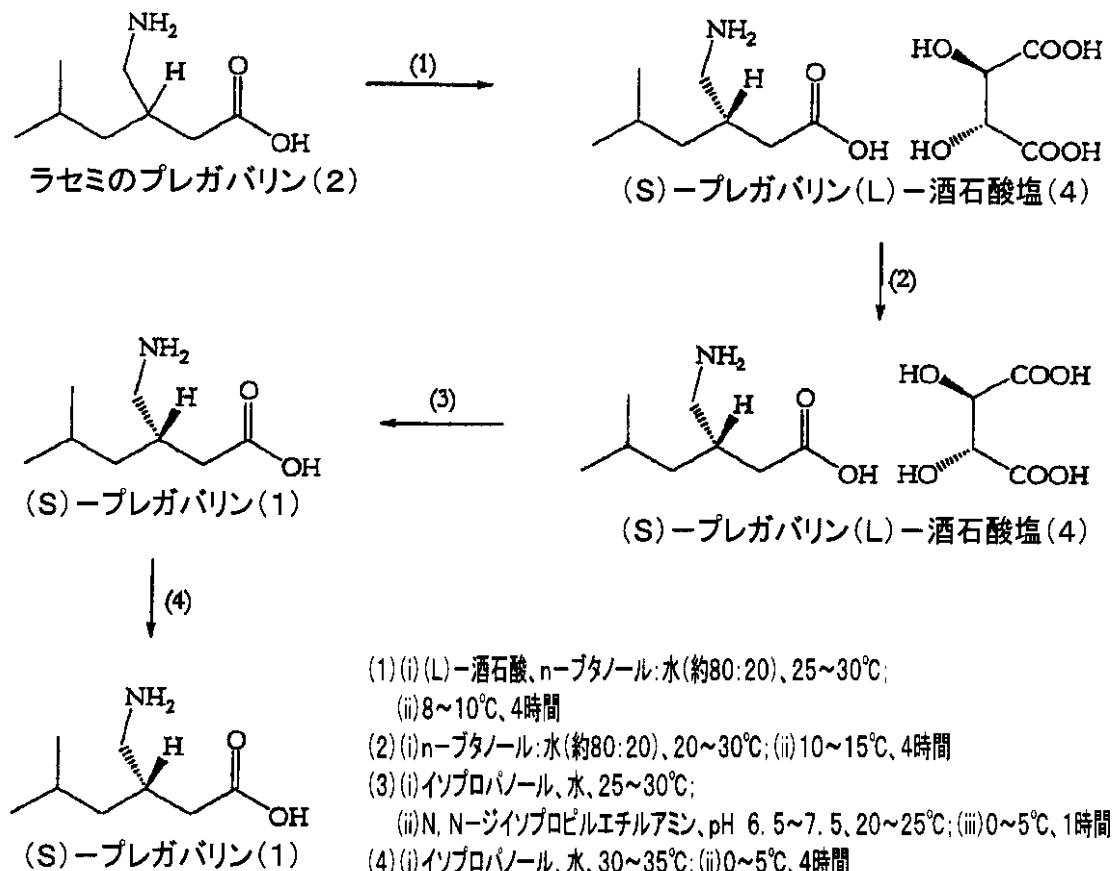
本発明は、抗痙攣剤として広く用いられる、鏡像異性的に高められた(S) - プレガバリン(1)を調製する簡単、好適、および安価な方法を提供する。本発明の好ましい実施形態は、(L) - 酒石酸またはその誘導体を用いてラセミのプレガバリン(2)を分割して、鏡像異性的に高められた(S) - プレガバリン(1)を得る方法である。

## 【0079】

本発明の方法の第1の好ましい実施形態は、スキーム2で要約されている。

## 【0080】

## 【化3】



## スキーム2

## 【0081】

30

この好ましい実施形態は3つまたは4つのステップ：(1)分割ステップ、(2)分別結晶ステップ、(3)単離ステップ、および必要に応じて(4)精製ステップを含む。分割ステップにおいて、ラセミのプレガバリン(2)を(L)-酒石酸で処理して、鏡像異性的に高められた(S)-プレガバリン(L)-酒石酸塩(4)(98~99%S-異性体と、キラルHPLCにより測定)を得る。分別結晶ステップにおいて、(S)-プレガバリン(L)-酒石酸塩(4)の分別結晶によって、その鏡像異性純度が99.75~100%S-異性体(キラルHPLCにより測定)に増加する。単離ステップにおいて、(S)-プレガバリン(1)を鏡像異性的に高められた(S)-プレガバリン(L)-酒石酸塩(4)から単離する。必要に応じて行なわれる精製ステップにおいて、(S)-プレガバリン(1)を再結晶により精製する。

40

## 【0082】

ステップ(1)において、ラセミのプレガバリン(2)を、好ましくは有機プロトン性溶媒もしくは有機非プロトン性溶媒、有機プロトン性溶媒もしくは有機非プロトン性溶媒の混合物、水、または1つ以上の有機プロトン性溶媒もしくは有機非プロトン性溶媒と水との混合物に、溶解または懸濁させる。好ましくは、有機プロトン性溶媒または有機非プロトン性溶媒は、アルコール、ケトン、エーテル、アルカン、シクロアルカン、ホルムアミド、酢酸エステル、またはハロゲン化溶媒である。好ましい溶媒は、アルコール(好ましくはn-ブタノール)と水との混合物でありこの混合物は好ましくは0.5%から50%の水、好ましくは15%から25%の水を含む。ラセミのプレガバリン(2)は好ましくは5~30、好ましくは20~25の温度で溶解または懸濁される。

50

## 【0083】

(L) - 酒石酸を、好ましくはラセミのプレガバリン(2)に対して0.4当量から10当量、好ましくは1から1.05当量、用いる。(L) - 酒石酸は、固体または溶液として、ラセミのプレガバリン(2)の溶液または懸濁液に加えてもよい。好ましい溶液は、有機プロトン性溶媒もしくは有機非プロトン性溶媒、有機プロトン性溶媒もしくは有機非プロトン性溶媒の混合物、水、または1つ以上の有機プロトン性溶媒もしくは有機非プロトン性溶媒と水との混合物中の(L) - 酒石酸の溶液である。好ましくは、有機プロトン性溶媒または有機非プロトン性溶媒は、アルコール、ケトン、エーテル、アルカン、シクロアルカン、ホルムアミド、酢酸エステル、またはハロゲン化溶媒である。好ましくは、(L) - 酒石酸を、固体として、ラセミのプレガバリン(2)の溶液または懸濁液に加える。(L) - 酒石酸添加における好ましい温度は、5~30、好ましくは20~25である。

## 【0084】

(L) - 酒石酸の添加後、反応混合物を好ましくは0~70、好ましくは10~30、好ましくは25~30の温度で攪拌して、透明な溶液を得る。透明な溶液を好ましくは5分~10時間、好ましくは約1時間攪拌する。次に、透明な溶液を好ましくはセライト(登録商標)のベッドでろ過する。得られたろ液を、好ましくは5分から10時間の間、-10~30の温度で、好ましくは約4時間、8~15で攪拌して、鏡像異性的に高められた(S) - プレガバリン(L) - 酒石酸塩(4)を析出させる。

## 【0085】

好ましくは(S) - プレガバリン(L) - 酒石酸塩(4)をろ過により単離して、好ましくは40~60、好ましくは40~45の温度で乾燥させる。得られた(S) - プレガバリン(L) - 酒石酸塩(4)の鏡像異性純度は、好ましくは95%、98%、98.5%、99%、またはそれ以上(キラルHPLCにより測定)である。得られた(S) - プレガバリン(L) - 酒石酸塩(4)のモル収率は、好ましくは80%、90%、95%、またはそれ以上である。

## 【0086】

ステップ(2)において、(S) - プレガバリン(L) - 酒石酸塩(4)をその鏡像異性純度を向上させるために分別結晶に付す。(S) - プレガバリン(L) - 酒石酸塩(4)を、好ましくは有機プロトン性溶媒もしくは有機非プロトン性溶媒、有機プロトン性溶媒もしくは有機非プロトン性溶媒の混合物、水、または1つ以上の有機プロトン性溶媒もしくは有機非プロトン性溶媒と水との混合物に溶解または懸濁させる。好ましくは、有機プロトン性溶媒または有機非プロトン性溶媒は、アルコール、ケトン、エーテル、アルカン、シクロアルカン、ホルムアミド、酢酸エステル、またはハロゲン化溶媒である。好ましい溶媒は、アルコール(好ましくはn-ブタノール)と水との混合物であり、この混合物は、好ましくは0.5%から50%の水、好ましくは15%から25%の水を含む。(S) - プレガバリン(L) - 酒石酸塩(4)を好ましくは5~30、好ましくは20~25の温度で溶解または懸濁させる。

## 【0087】

(S) - プレガバリン(L) - 酒石酸(4)の溶液または懸濁液を、好ましくは0~30、好ましくは20~30の温度で攪拌して、透明な溶液を得る。透明な溶液を、好ましくは5分~10時間、好ましくは約1時間攪拌する。次に、透明な溶液を、好ましくはセライト(登録商標)のベッドでろ過する。得られたろ液を、好ましくは5分から10時間、-10~30の温度で、好ましくは約4時間、10~15で攪拌して、より高い鏡像異性純度の(S) - プレガバリン(L) - 酒石酸塩(4)を析出させる。

## 【0088】

(S) - プレガバリン(L) - 酒石酸塩(4)を、好ましくはろ過により単離して、好ましくは40~60、好ましくは40~45の温度で乾燥する。(S) - プレガバリン(L) - 酒石酸塩(4)の鏡像異性純度は、好ましくは99%、99.5%、99.8%、99.9%、99.99%またはそれ以上(キラルHPLCにより測定)である。得

10

20

30

40

50

られた( S ) - プレガバリン( L ) - 酒石酸塩( 4 )のモル収率は、好ましくは 90 %、95 %、またはそれ以上である。

【 0089 】

ステップ( 3 )において、( S ) - プレガバリン( 1 )を( S ) - プレガバリン( L ) - 酒石酸塩( 4 )から単離する。( S ) - プレガバリン( L ) - 酒石酸塩( 4 )を、好ましくは有機プロトン性溶媒もしくは有機非プロトン性溶媒、有機プロトン性溶媒もしくは非プロトン性溶媒の混合物、水、または 1 つ以上の有機プロトン性溶媒もしくは有機非プロトン性溶媒と水との混合物に溶解または懸濁させる。好ましくは、有機プロトン性溶媒または有機非プロトン性溶媒は、アルコール、ケトン、エーテル、アルカン、シクロアルカン、ホルムアミド、酢酸エステル、またはハロゲン化溶媒である。好ましい溶媒は、アルコール( 好ましくは n - ブタノール )と水との混合物であり、この混合物は、好ましくは 0.5 % から 50 % の水、好ましくは 10 % から 25 % の水を含む。別の好ましい溶媒は、ケトンと水との混合物であり、この混合物は、好ましくは 0.5 % から 50 % の水、好ましくは 10 % から 25 % の水を含む。ほかの好ましい溶媒は、ほかの溶媒を含まない単一の有機プロトン性溶媒もしくは有機非プロトン性溶媒である。別の好ましい溶媒は、ほかの溶媒を含まない水である。( S ) - プレガバリン( L ) - 酒石酸塩( 4 )を好ましくは 5 ~ 30 、好ましくは 20 ~ 25 の温度で溶解または懸濁させる。

10

【 0090 】

( S ) - プレガバリン( 1 )を( S ) - プレガバリン( L ) - 酒石酸塩( 4 )から単離するために、好ましくは溶液または懸濁液の pH を、4 ~ 8 、好ましくは 6.5 ~ 7.5 に調整する。pH は、有機または無機の塩基、好ましくは有機塩基を用いることによって調整される。好ましい有機塩基は、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、N, N - デイソプロピルエチルアミン、またはシクロヘキシルアミン、好ましくは N, N - デイソプロピルエチルアミンである。好ましい無機塩基は、アンモニア；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどの水酸化金属；炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カルシウムなどの炭酸金属；およびこれらの混合物である。pH は好ましくは、- 10 から 30 、好ましくは 20 ~ 25 の温度で調整される。反応混合物を 5 分から 6 時間、好ましくは - 10 から 30 の温度で、好ましくは 1 ~ 2 時間、好ましくは 0 ~ 5 の温度で攪拌する。

20

【 0091 】

( S ) - プレガバリン( 1 )を好ましくはろ過によって単離して、好ましくは 35 ~ 60 、好ましくは 40 ~ 45 の温度で乾燥する。得られた( S ) - プレガバリン( 1 )の鏡像異性純度は、好ましくは 99.8 %、99.9 %、99.99 %、またはそれ以上( キラル HPLC により測定 )である。得られた( S ) - プレガバリン( 1 )の化学純度は、好ましくは 98.5 %、99 %、99.5 %、またはそれ以上( HPLC により測定 )である。得られた( S ) - プレガバリン( 1 )のモル収率は、好ましくは 85 %、90 %、またはそれ以上である。

30

【 0092 】

必要に応じて行なわれるステップ( 4 )において、( S ) - プレガバリン( 1 )を有機プロトン性溶媒もしくは有機非プロトン性溶媒、有機プロトン性溶媒もしくは有機非プロトン性溶媒の混合物、水、または 1 つ以上の有機プロトン性溶媒もしくは有機非プロトン性溶媒と水との混合物から、必要に応じてさらに精製する。好ましくは、有機プロトン性溶媒または有機非プロトン性溶媒は、アルコール、ケトン、エーテル、アルカン、シクロアルカン、ホルムアミド、酢酸エステル、またはハロゲン化溶媒である。好ましい溶媒は、アルコール( 好ましくはイソプロパノール )と水との混合物であり、この混合物は、好ましくは 0.5 % から 50 % の水、好ましくは 10 % から 25 % の水を含む。

40

【 0093 】

好ましくは( S ) - プレガバリン( 1 )を溶解または懸濁して、その溶液または懸濁液を 30 ~ 35 の温度で、好ましくは 0.5 から 3 時間攪拌して透明な溶液を得る。好ましくは反応混合物を 2 ~ 4 時間、0 ~ 5 で冷却して、( S ) - プレガバリン( 1 )を析

50

出させる。

【0094】

(S)-プレガバリン(1)を好ましくはろ過によって単離して、好ましくは35~60、好ましくは40~45の温度で乾燥させる。得られた(S)-プレガバリン(1)の鏡像異性純度は、好ましくは99.9%、99.99%、またはそれ以上(キラルHPLCにより測定)である。得られた(S)-プレガバリン(1)の化学純度は、好ましくは99%、99.5%、またはそれ以上(HPLCにより測定)である。得られた(S)-プレガバリン(1)のモル収率は、好ましくは85%、90%、またはそれ以上である。

【0095】

好ましくは、上記の4つのステップのいずれも種晶の接種を含まない。

上記と同様の反応条件に従い、(S)-プレガバリン(1)を得るためのラセミのプレガバリン(2)の分割が、以下を使用することによっても達成できる：酒石酸誘導体(たとえばO,O-ジ-p-トルオイル-(L)-酒石酸(O,O-ジ-p-トルオイル-(L)-酒石酸一水和物を含む)またはO,O-ジベンゾイル-(L)-酒石酸)の鏡像異性体；またはマンデル酸もしくはその誘導体(たとえば(S)-3-クロロ-マンデル酸または(S)-3-ブロモ-マンデル酸)の鏡像異性体；またはカンファ-10-スルホン酸、カンファ-3-スルホン酸、3-ブロモ-カンファ-9-スルホン酸、2-ケト-グロン酸、-メトキシフェニル酢酸、2-ニトロタルトラニル酸、リンゴ酸、2-フェノキシプロピオン酸、N-アセチルロイシン、N-(--メチルベンジル)スクシンアミド酸、N-(--メチルベンジル)フタルアミド酸、キナ酸、ジ-O-イソプロピリデン-2-オキソ-L-グロン酸、2-ヒドロキシ-4-イソプロペニル-1-メチル-シクロヘキサン-1-スルホン酸、もしくはこれらの誘導体の鏡像異性体。

【0096】

上記と同様の反応条件に従い、ラセミのプレガバリン(2)以外のラセミの-アミノ酸の分割も達成できる。

【0097】

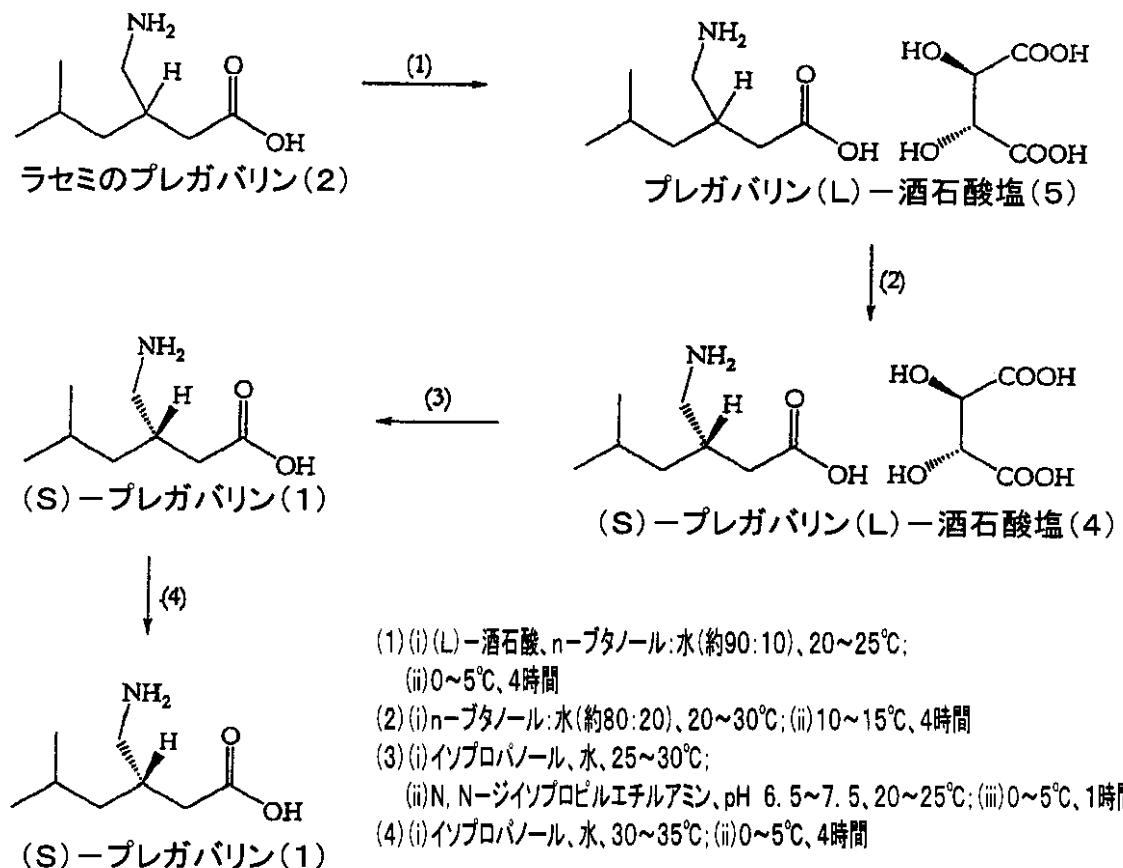
本発明の方法の第2の好ましい実施形態は、スキーマ3に要約されている。

【0098】

10

20

## 【化4】



## スキーム3

## 【0099】

この好ましい実施形態は3つまたは4つのステップ：(1) 塩調製ステップ、(2) 分別結晶ステップ、(3) 単離ステップ、および必要に応じて(4) 精製ステップを含む。塩調製ステップにおいて、ラセミのプレガバリン(2)を(L)-酒石酸で処理して、プレガバリン(L)-酒石酸塩(5)（ここで、プレガバリン(L)-酒石酸塩(5)のプレガバリンはラセミである）を得る。分別結晶ステップにおいて、プレガバリン(L)-酒石酸塩(5)を分別結晶して、鏡像異性純度が99.75~99.95%S-異性体（キラルHPLCにより測定）である鏡像異性的に高められた(S)-プレガバリン(L)-酒石酸塩(4)を得る。単離ステップにおいて、(S)-プレガバリン(1)を鏡像異性的に高められた(S)-プレガバリン(L)-酒石酸塩(4)から単離する。必要に応じて行なわれる精製ステップにおいて、(S)-プレガバリン(1)を再結晶によって精製する。

## 【0100】

ステップ(1)において、プレガバリン(L)-酒石酸塩(5)を(L)-酒石酸を使用して調製する。ラセミのプレガバリン(2)を、好ましくは有機プロトン性溶媒もしくは有機非プロトン性溶媒、有機プロトン性溶媒もしくは有機非プロトン性溶媒の混合物、水、または1つ以上の有機プロトン性溶媒もしくは有機非プロトン性溶媒と水との混合物に、溶解または懸濁させる。好ましくは、有機プロトン性溶媒または有機非プロトン性溶媒は、アルコール、ケトン、エーテル、アルカン、シクロアルカン、ホルムアミド、酢酸エステル、またはハロゲン化溶媒である。好ましい溶媒は、アルコール（好ましくはn-ブタノール）と水との混合物であり、この混合物は好ましくは0.5%から50%の水、好ましくは5%から12%の水を含む。ラセミのプレガバリン(2)を好ましくは5~3

10

20

30

40

50

0 、好ましくは 20 ~ 25 の温度で溶解または懸濁させる。

【0101】

(L) - 酒石酸を好ましくはラセミのプレガバリン(2)に対して0.4当量から10当量、好ましくは1から1.05当量で用いる。(L) - 酒石酸を、固体または溶液として、ラセミのプレガバリン(2)の溶液または懸濁液に加えてもよい。好ましい溶液は、有機プロトン性溶媒もしくは有機非プロトン性溶媒、有機プロトン性溶媒もしくは有機非プロトン性溶媒の混合物、水、または1つ以上の有機プロトン性溶媒もしくは有機非プロトン性溶媒と水との混合物中の(L) - 酒石酸の溶液である。好ましくは、有機プロトン性溶媒または有機非プロトン性溶媒は、アルコール、ケトン、エーテル、アルカン、シクロアルカン、ホルムアミド、酢酸エステル、またはハロゲン化溶媒である。好ましくは、(L) - 酒石酸を、固体として、ラセミのプレガバリン(2)の溶液または懸濁液に加える。(L) - 酒石酸添加における好ましい温度は、5 ~ 30 、好ましくは20 ~ 25 である。

【0102】

(L) - 酒石酸の添加後、反応混合物を好ましくは0 ~ 70 、好ましくは10 ~ 30 、好ましくは25 ~ 30 の温度で攪拌して、透明な溶液を得る。透明な溶液を好ましくは5分 ~ 10時間、好ましくは約1時間、20 ~ 25 の温度で攪拌する。透明な溶液を好ましくはさらに5分から10時間の間、-10 ~ 10 の温度で、好ましくは約4時間、0 ~ 5 で攪拌して、プレガバリン(L) - 酒石酸塩(5)(ここで、プレガバリン(L) - 酒石酸塩(5)のプレガバリンはラセミである)を析出させる。

【0103】

プレガバリン(L) - 酒石酸塩(5)を好ましくはろ過により単離して、好ましくは40 ~ 60 、好ましくは40 ~ 45 の温度で乾燥させる。得られたプレガバリン(L) - 酒石酸塩(5)のモル収率は、好ましくは80%、90%、95%、98%またはそれ以上である。

【0104】

ステップ(2)において、プレガバリン(L) - 酒石酸塩(5)を分別結晶して鏡像異性的に高められた(S) - プレガバリン(L) - 酒石酸塩(4)を得る。プレガバリン(L) - 酒石酸塩(5)を、好ましくは有機プロトン性溶媒もしくは有機非プロトン性溶媒、有機プロトン性溶媒もしくは有機非プロトン溶媒の混合物、水、または1つ以上の有機プロトン性溶媒もしくは有機非プロトン性溶媒と水との混合物に、溶解または懸濁させる。好ましくは、有機プロトン性溶媒または有機非プロトン性溶媒は、アルコール、ケトン、エーテル、アルカン、シクロアルカン、ホルムアミド、酢酸エステル、またはハロゲン化溶媒である。好ましい溶媒は、アルコール(好ましくはn - ブタノール)と水との混合物であり、この混合物は、好ましくは0.5%から50%の水、好ましくは15%から25%の水を含む。プレガバリン(L) - 酒石酸塩(5)を好ましくは5 ~ 30 、好ましくは20 ~ 25 の温度で溶解または懸濁させる。

【0105】

プレガバリン(L) - 酒石酸塩(5)の溶液または懸濁液を、0 ~ 30 、好ましくは20 ~ 30 の温度で攪拌して、透明な溶液を得る。透明な溶液を好ましくは5分 ~ 10時間、好ましくは約1時間攪拌する。次に、透明な溶液を好ましくはセライト(登録商標)のベッドによってろ過する。得られたろ液を、好ましくは5分から10時間、-10から30 の温度で、好ましくは約4時間、10 ~ 15 で攪拌して、鏡像異性的に高められた(S) - プレガバリン(L) - 酒石酸塩(4)を析出させる。

【0106】

鏡像異性的に高められた(S) - プレガバリン(L) - 酒石酸塩(4)を好ましくはろ過により単離して、好ましくは40 ~ 60 、好ましくは40 ~ 45 の温度で乾燥させる。鏡像異性的に高められた(S) - プレガバリン(L) - 酒石酸塩(4)の鏡像異性純度は、好ましくは99%、99.5%、99.8%、99.9%、99.99%またはそれ以上(キラルHPLCにより測定)である。得られた鏡像異性的に高められた(S) -

プレガバリン ( L ) - 酒石酸塩 ( 4 ) のモル収率は、好ましくは 80%、85%、90%、95%、またはそれ以上である。

【 0107 】

ステップ ( 3 ) および ( 4 ) は、スキーム 2 で記載したように行なわれる。

好ましくは、上記の 4 つのステップのいずれも種晶の接種を含まない。

【 0108 】

上記と同様の反応条件に従い、( S ) - プレガバリン ( 1 ) を得るためのラセミのプレガバリン ( 2 ) の分割は、以下を使用することによっても達成できる：酒石酸誘導体（たとえば O , O - ジ - p - トルオイル - ( L ) - 酒石酸 ( O , O - ジ - p - トルオイル - ( L ) - 酒石酸一水和物を含む) または O , O - ジベンゾイル - ( L ) - 酒石酸 ) の鏡像異性体；またはマンデル酸もしくはその誘導体（たとえば ( S ) - 3 - クロロ - マンデル酸または ( S ) - 3 - ブロモ - マンデル酸）の鏡像異性体；またはカンファ - 10 - スルホン酸、カンファ - 3 - スルホン酸、3 - ブロモ - カンファ - 9 - スルホン酸、2 - ケト - グロン酸、- メトキシフェニル酢酸、2 - ニトロタルトラニル酸、リンゴ酸、2 - フェノキシプロピオン酸、N - アセチルロイシン、N - ( - メチルベンジル ) スクシンアミド酸、N - ( - メチルベンジル ) フタルアミド酸、キナ酸、ジ - O - イソプロピリデン - 2 - オキソ - L - グロン酸、2 - ヒドロキシ - 4 - イソプロペニル - 1 - メチル - シクロヘキサン - 1 - スルホン酸、もしくはこれらの誘導体の鏡像異性体。

10

【 0109 】

上記と同様の反応条件に従い、ラセミのプレガバリン ( 2 ) 以外のラセミの - アミノ酸の分割も達成できる。

20

【 実施例 】

【 0110 】

実施例 1 : L - 酒石酸を使用した、スキーム 2 で示される方法によるラセミのプレガバリン ( 2 ) の分割

( S ) - プレガバリン ( L ) - 酒石酸塩 ( 4 ) の調製 :

ラセミの 3 - アミノエチル - 5 - メチルヘキサン酸 ( 2 ) ( 100 g )、L - 酒石酸 ( 94.3 g )、n - ブタノール ( 1.0 L ) および水 ( 200 ml ) の混合物を、25 ~ 30 で攪拌して、透明な溶液を得た。次に、その透明な溶液をろ過し、8 ~ 10 に冷却して、4 時間、8 ~ 10 で攪拌した。得られた固体をろ過して、40 ~ 45 で真空下、乾燥した。収量：90 g ( 93 モル%、46 w / w % )。鏡像異性純度：99.0% S - 異性体（キラル HPLC により測定）。化学純度：99.64% ( HPLC により測定 )。ラクタム不純物は HPLC では観測されなかった。

30

【 0111 】

( S ) - プレガバリン ( L ) - 酒石酸塩 ( 4 ) の再結晶 :

( S ) - プレガバリン ( L ) - 酒石酸塩 ( 4 ) ( 90 g ) を、n - ブタノール ( 450 ml ) および水 ( 90 ml ) に加え、20 ~ 30 で攪拌して、透明な溶液を得た。その透明な溶液をろ過し、10 ~ 15 に冷却して、4 時間攪拌した。得られた固体をろ過し、40 ~ 45 で真空下、乾燥した。収量：81 g ( 90 モルおよび w / w % )。鏡像異性純度：100% S - 異性体（キラル HPLC により測定）。化学純度：99.84% ( HPLC により測定 )。ラクタム不純物は HPLC では観測されなかった。

40

【 0112 】

( S ) - プレガバリン ( 1 ) の調製 :

再結晶した ( S ) - プレガバリン ( L ) - 酒石酸塩 ( 4 ) ( 81 g ) を、イソプロパノール ( 324 ml ) および水 ( 81 ml ) に加え、25 ~ 30 で攪拌して、透明な溶液を得た。その溶液を 20 ~ 25 に冷却し、pH を N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 89.1 ml ) を使用して 7.0 から 7.5 に調整した。固体が析出した。反応混合物を 0 ~ 5 に冷却し、1 時間攪拌した。次に、得られた固体をろ過し、40 ~ 45 で真空下、乾燥した。収量：36.5 g ( 88 モルおよび w / w % )。鏡像異性純度：100% S - 異性体（キラル HPLC により測定）。化学純度：99.96% ( HPLC により

50

測定)。ラクタム不純物はHPLCでは観測されなかった。

【0113】

(S) - プレガバリン(1)の再結晶:

(S) - プレガバリン(1) (36.5 g) をイソプロパノール (694 ml) および水 (219 ml) に加えて、30 ~ 35 に温めて、透明な溶液を得た。その透明な溶液をろ過し、0 ~ 5 に冷却して、4時間、0 ~ 5 で搅拌した。得られた固体をろ過し、40 ~ 45 で真空下、乾燥した。収量: 32.8 g (90モルおよびw/w%)。鏡像異性純度: 100% S - 異性体 (キラルHPLCにより測定)。化学純度: 99.99% (HPLCにより測定)。ラクタム不純物はHPLCでは観測されなかった。

【0114】

実施例2: L - 酒石酸を使用した、スキーム3で示される方法によるラセミのプレガバリン(2)の分割

10

プレガバリン(L) - 酒石酸塩(5)の調製:

ラセミの3 - アミノエチル - 5 - メチルヘキサン酸(2) (100 g)、L - 酒石酸 (94.3 g)、n - ブタノール (1.0 L) および水 (100 ml) の混合物を、25 ~ 25 で搅拌して、透明な溶液を得た。次に、その透明な溶液をろ過し、0 ~ 5 に冷却して、4時間、0 ~ 5 で搅拌した。得られた固体をろ過して、40 ~ 45 で真空下、乾燥した。収量: 184.5 g (95モルおよびw/w%)。鏡像異性純度: 48% (S) - プレガバリン(L) - 酒石酸塩(4) および 52% (R) - プレガバリン(L) - 酒石酸塩 (キラルHPLCにより測定)。化学純度: 99.91% (HPLCにより測定)。ラクタム不純物はHPLCでは観測されなかった。

20

【0115】

分別結晶による(S) - プレガバリン(L) - 酒石酸塩(4)の調製:

プレガバリン(L) - 酒石酸塩(5) (184.5 g) を、n - ブタノール (1845 ml) および水 (369 ml) に加え、20 ~ 30 で搅拌して、透明な溶液を得た。その透明な溶液をろ過し、10 ~ 15 に冷却して、4時間搅拌した。得られた固体をろ過し、40 ~ 45 で真空下、乾燥した。収量: 81 g (88モル%、44w/w%)。鏡像異性純度: 99.5% S - 異性体 (キラルHPLCにより測定)。化学純度: 99.97% (HPLCにより測定)。ラクタム不純物はHPLCでは観測されなかった。

30

【0116】

(S) - プレガバリン(1)の調製:

(S) - プレガバリン(L) - 酒石酸塩(4) (81 g) を、イソプロパノール (324 ml) および水 (81 ml) に加え、25 ~ 30 で搅拌して、透明な溶液を得た。その溶液を 20 ~ 25 に冷却して、pHをN,N - デイソプロピルエチルアミン (89.1 ml) を使用して 7.0 から 7.5 に調整した。固体が析出した。反応混合物を 0 ~ 5 に冷却し、1時間搅拌した。次に、得られた固体をろ過し、40 ~ 45 で真空下、乾燥した。収量: 36.5 g (88モルおよびw/w%)。鏡像異性純度: 100% S - 異性体 (キラルHPLCにより測定)。化学純度: 99.92% (HPLCにより測定)。ラクタム不純物はHPLCでは観測されなかった。

40

【0117】

(S) - プレガバリン(1)の再結晶:

(S) - プレガバリン(1) (36.5 g) をイソプロパノール (694 ml) および水 (219 ml) に加え、30 ~ 35 に温めて、透明な溶液を得た。その透明な溶液をろ過し、0 ~ 5 に冷却して、4時間、0 ~ 5 で搅拌した。得られた固体をろ過し、40 ~ 45 で真空下、乾燥した。収量: 32.8 g (90モルおよびw/w%)。鏡像異性純度: 100% S - 異性体 (キラルHPLCにより測定)。化学純度: 99.98% (HPLCにより測定)。ラクタム不純物はHPLCでは観測されなかった。

【0118】

実施例3: O,O - ジ - p - トルオイル - (D) - 酒石酸を用いた、スキーム2で示される方法と類似の方法によるラセミのプレガバリン(2)の分割

50

(S) - プレガバリンO, O - ジ - p - トルオイル - (D) - 酒石酸塩 (6) の調製

ラセミの3-アミノエチル-5-メチルヘキサン酸(2)(100g)、O,O-ジ-p-トルオイル-(D)-酒石酸(126g)、t-ブタノール(1.0L)および水(200ml)の混合物を、20~25で搅拌して、透明な溶液を得た。次に、その透明な溶液をろ過し、0~5に冷却して、4時間、0~5で搅拌した。得られた固体をろ過して、40~45で真空下、乾燥した。収量：168g(98モル%、49w/w%)。鏡像異性純度：96.0%S-異性体(キラルHPLCにより測定)。化学純度：99.50%(HPLCにより測定)。ラクタム不純物はHPLCでは観測されなかった。

10

## 【0119】

(S) - プレガバリンO, O - ジ - p - トルオイル - (D) - 酒石酸塩 (6) の再結晶：

(S) - プレガバリンO, O - ジ - p - トルオイル - (D) - 酒石酸塩(6)(168g)を、t-ブタノール(1680ml)および水(336ml)に加え、20~30で搅拌して、透明な溶液を得た。その透明な溶液をろ過し、10~15に冷却して、4時間搅拌した。得られた固体をろ過して、40~45で真空下、乾燥した。収量：148g(88モルおよびw/w%)。鏡像異性純度：99.8%S-異性体(キラルHPLCにより測定)。化学純度：99.50%(HPLCにより測定)。ラクタム不純物はHPLCでは観測されなかった。

20

## 【0120】

(S) - プレガバリン(1)の調製：

再結晶した(S) - プレガバリンO, O - ジ - p - トルオイル - (D) - 酒石酸塩(6)(148g)を、イソプロパノール(740ml)および水(196ml)に加え、25~30で搅拌して、透明な溶液を得た。その溶液を20~25に冷却して、pHをN,N-ジイソプロピルエチルアミン(70.0ml)を使用して7.0から7.5に調整した。固体が析出した。反応混合物を0~5に冷却して、1時間搅拌した。次に、得られた固体をろ過して、40~45で真空下、乾燥した。収量：37.5g(87モルおよびw/w%)。鏡像異性純度：100%S-異性体(キラルHPLCにより測定)。化学純度：99.96%(HPLCにより測定)。ラクタム不純物はHPLCでは観測されなかった。

30

## 【0121】

(S) - プレガバリン(1)の再結晶：

(S) - プレガバリン(1)(37.5g)をイソプロパノール(694ml)および水(219ml)に加え、30~35に温めて、透明な溶液を得た。その透明な溶液をろ過し、0~5に冷却して、4時間、0~5で搅拌した。得られた固体をろ過し、40~45で真空下、乾燥した。収量：32.8g(87.5モルおよびw/w%)。鏡像異性純度：100%S-異性体(キラルHPLCにより測定)。化学純度：99.98%(HPLCにより測定)。ラクタム不純物はHPLCでは観測されなかった。

40

## 【0122】

実施例3のステップ1および2はn-ブタノールを用いても行なわれ、同様の結果が得られた。

## 【0123】

実施例4：L-酒石酸を用いた、スキーム2で示される方法と類似の方法によるラセミのプレガバリン(2)の分割

分割ステップ(1)および分別結晶ステップ(2)において、表1に示される溶媒を用いて実施例1を繰り返した。これらの溶媒を用いて得られた(S) - プレガバリン(1)の鏡像異性純度および化学純度も表1に示す。

## 【0124】

【表1】

溶媒	鏡像異性純度 (キラルHPLCにより測定)	化学純度 (HPLCにより測定)
エタノール	>99.5%	>99.90%
イソプロパノール	>99.5%	>99.90%
t-ブタノール:エタノール(3:1)	>99.8%	>99.95%

表1

10

【0125】

本発明についての上述の記載は、例示のためのみであることが、理解されるであろう。実施例は発明の範囲を限定するものではない。さまざまな修正および実施形態は、本発明の範囲および精神から逸脱することなく行なうことができ、その本発明の範囲と精神は添付の特許請求の範囲によってのみ規定される。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/GB2009/050326
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07C227/34 C07C229/08		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96/40617 A (WARNER LAMBERT CO [US]) 19 December 1996 (1996-12-19) cited in the application page 22 – page 26 -----	1,2,75, 76,79, 82-89
X	HOEKSTRA, M. S. ET AL: ORGANIC PROCESS RESEARCH & DEVELOPMENT, vol. 1, 1997, pages 26-38, XP000092263 cited in the application page 38 -----	1,2, 84-89
X	US 2006/270871 A1 (KHANDURI CHANDRA H [IN]) ET AL) 30 November 2006 (2006-11-30) cited in the application examples 2,3 -----	1,2, 84-89
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
9 June 2009	18/06/2009	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5016 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Tabanella, Stefania	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/GB2009/050326

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2009/001372 A (SATYANARAYANA REDDY MANNE [IN]; THIRUMALAI RAJAN SRINIVASAN [IN]; ESWA) 31 December 2008 (2008-12-31) examples 5-14	1-4, 75, 76, 84
X,P	WO 2008/117305 A (GLENMARK PHARMACEUTICALS LTD [IN]; BOBBA VENKATA SIVA KUMAR [IN]; SANI) 2 October 2008 (2008-10-02) example 5	1, 2, 76, 77, 82, 84, 85, 87, 89
P,X	WO 2008/138874 A (CHEMO IBERICA S A [ES]; TUFARO ROBERTO [IT]; MARRAS GIOVANNI [IT]) 20 November 2008 (2008-11-20) examples 1-6	1-4, 6-11, 13, 15-20, 23-28, 33-43, 45, 47-66, 68, 70-76, 79, 81, 82, 84, 85, 87
E	WO 2009/044409 A (NATCO PHARMA LTD [IN]; KONAKANCHI DURGA PRASAD [IN]; PILLI RAMAKRISHNA) 9 April 2009 (2009-04-09) examples 1,2	1-4, 20-23, 25-29, 33, 34, 36, 37, 39-41, 76, 77, 79, 82, 84, 85, 87, 89

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/GB2009/050326

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 9640617	A	19-12-1996		AT 210628 T AU 700091 B2 AU 5792196 A CA 2219150 A1 CZ 9703846 A3 CZ 296895 B6 DE 69617948 D1 DE 69617948 T2 DK 830338 T3 EE 9700320 A EP 0830338 A1 ES 2170231 T3 HU 9802504 A2 JP 11506726 T JP 3874306 B2 NZ 308319 A PL 323795 A1 PL 185557 B1 PL 185560 B1 PT 830338 E SK 164597 A3 SK 283507 B6 US 5637767 A		15-12-2001 24-12-1998 30-12-1996 19-12-1996 18-03-1998 12-07-2006 24-01-2002 13-06-2002 02-04-2002 15-06-1998 25-03-1998 01-08-2002 01-02-1999 15-06-1999 31-01-2007 28-02-2000 27-04-1998 30-06-2003 30-06-2003 29-04-2002 06-05-1998 05-08-2003 10-06-1997
US 2006270871	A1	30-11-2006		NONE		
WO 2009001372	A	31-12-2008		NONE		
WO 2008117305	A	02-10-2008		NONE		
WO 2008138874	A	20-11-2008		NONE		
WO 2009044409	A	09-04-2009		NONE		

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 P 1/00</b> (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
<b>A 6 1 P 39/02</b> (2006.01)	A 6 1 P 39/02	
<b>A 6 1 P 25/20</b> (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
<b>A 6 1 P 21/00</b> (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
<b>A 6 1 P 25/24</b> (2006.01)	A 6 1 P 25/24	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, K, E, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ダッタ, デバシシュ

インド、410208 マハラシュトラ、ディストリクト・ライガッド、パンベル、タロージャ、エム・アイ・ディ・シイ・インダストリアル・エステート、プロット、1、エイ/2、ミラン・インディア・プライベート・リミテッド

(72)発明者 ガダカル, マヘシュクマール

インド、410208 マハラシュトラ、ディストリクト・ライガッド、パンベル、タロージャ、エム・アイ・ディ・シイ・インダストリアル・エステート、プロット、1、エイ/2、ミラン・インディア・プライベート・リミテッド

(72)発明者 ポカールカル, キラン

インド、410208 マハラシュトラ、ディストリクト・ライガッド、パンベル、タロージャ、エム・アイ・ディ・シイ・インダストリアル・エステート、プロット、1、エイ/2、ミラン・インディア・プライベート・リミテッド

(72)発明者 マンカル, ピラージ

インド、410208 マハラシュトラ、ディストリクト・ライガッド、パンベル、タロージャ、エム・アイ・ディ・シイ・インダストリアル・エステート、プロット、1、エイ/2、ミラン・インディア・プライベート・リミテッド

(72)発明者 ワブハル, スネハ

インド、410208 マハラシュトラ、ディストリクト・ライガッド、パンベル、タロージャ、エム・アイ・ディ・シイ・インダストリアル・エステート、プロット、1、エイ/2、ミラン・インディア・プライベート・リミテッド

F ターム(参考) 4C206 AA01 AA03 AA04 FA45 KA15 KA17 MA01 MA04 NA14 ZA02  
ZA05 ZA08 ZA12 ZA66 ZA94 ZB11 ZC37  
4H006 AA02 AC83 AD15 AD30 AD33 BB11 BB14 BB15 BB16 BB17  
BB20 BB31 BC50 BC51 BE10 BE13 BE14