

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成26年5月15日 (2014.5.15)

【公表番号】特表2013-529676(P2013-529676A)

【公表日】平成25年7月22日 (2013.7.22)

【年通号数】公開・登録公報2013-039

【出願番号】特願2013-517610(P2013-517610)

【国際特許分類】

C 0 7 C 213/02 (2006.01)

C 0 7 C 215/54 (2006.01)

C 0 7 C 217/64 (2006.01)

C 0 7 C 213/00 (2006.01)

C 0 7 C 255/16 (2006.01)

C 0 7 C 219/22 (2006.01)

C 0 7 C 217/72 (2006.01)

C 0 7 B 57/00 (2006.01)

C 0 7 C 213/06 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 C 213/02

C 0 7 C 215/54 C S P

C 0 7 C 217/64

C 0 7 C 213/00

C 0 7 C 255/16

C 0 7 C 219/22

C 0 7 C 217/72

C 0 7 B 57/00 3 6 0

C 0 7 C 213/06

【手続補正書】

【提出日】平成26年3月28日 (2014.3.28)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

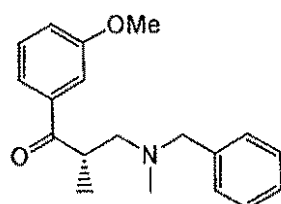
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

有機溶媒中でエチル金属ハロゲン化物によりケトン (V I I)

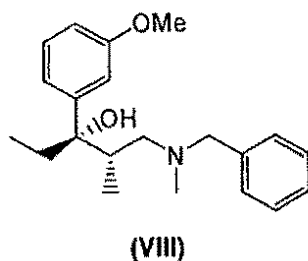
【化 1】



(VII)

をアルキル化して、化合物 (V I I I)

【化 2】



を得るステップを含むことを特徴とする、タペンタドールを合成する方法。

【請求項 2】

前記ハロゲン化物は臭化物であり、前記金属は亜鉛またはマグネシウムであり、好ましくは、前記エチル金属ハロゲン化物はエチルマグネシウムブロミドであることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記エチル金属ハロゲン化物は、化合物 (V I I I) に対して 1 当量と 5 当量との間に含まれる量で使用されることを特徴とする請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

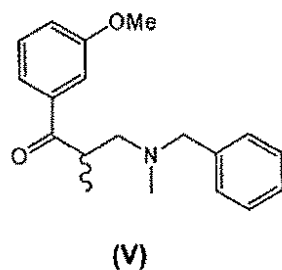
前記アルキル化は、0 と前記溶媒の沸点との間、好ましくは 10 と 30 との間に含まれる温度で行われることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

化合物 (V I I) は、ラセミ化合物 (V) の分割によって得られ、前記分割は、

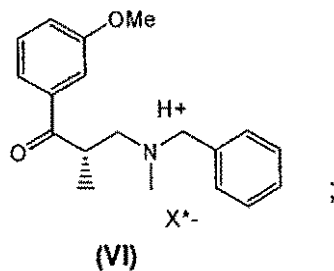
a') 極性溶媒または極性溶媒の混合物中で、ラセミ化合物 (V)

【化 3】



をキラル酸と反応させ、その後キラル塩 (V I)

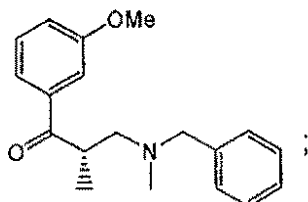
【化 4】



を沈殿させるステップと；

b') キラル塩 (V I) を塩基性水溶液で処理して化合物 (V I I)

【化 5】



(VII)

を得るステップと；

c') 化合物 (VII) を有機溶媒で抽出するステップとを含むことを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記キラル酸は、D(-) マンデル酸、D(-) 2-クロロマンデル酸、D(-) 酒石酸、(2R, 3R) - O, O' - ジベンゾイル酒石酸の中から選択され、好ましくは D(-) マンデル酸であることを特徴とする請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

ステップ a') による前記極性溶媒は、水、脂肪族ケトンおよび/または脂肪族アルコールの中から選択され、単独もしくは他の極性溶媒との混合物で使用され、前記脂肪族ケトンは、好ましくはアセトンであり、前記脂肪族アルコールは、メタノール、エタノール、1-プロパノールまたは2-プロパノール、より好ましくはメタノールおよびイソプロパノールの混合物であることを特徴とする請求項 5 に記載の方法。

【請求項 8】

ステップ b') による前記塩基性水溶液は、水酸化アンモニウム、アルカリ金属水酸化物またはアルカリ土類金属水酸化物、好ましくは水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムの水溶液であることを特徴とする請求項 5 に記載の方法。

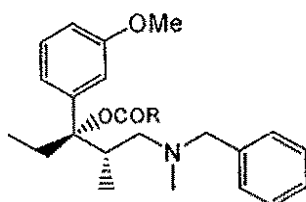
【請求項 9】

ステップ c') による前記有機溶媒は、トルエン、メチル tert-ブチルエーテル、メチルイソブチルケトンおよび2-メチルテトラヒドロフランの中から選択されることを特徴とする請求項 5 に記載の方法。

【請求項 10】

化合物 (VIII) を有機酸ハロゲン化物または有機酸無水物と反応させて、化合物 (IX)

【化 6】



(IX)

(式中、R は、

- 任意選択により、1～3個のハロゲン原子で置換された、もしくは任意選択により C₁～C₄脂肪族アルコールでエステル化されたカルボキシル基で置換された、C₁～C₅アルキル、または
- 任意選択により、1～3個のハロゲン原子、アルキルおよび/もしくはカルボキシル基で置換された、フェニルもしくはベンジル

であり；好ましくは、Rは、H、 CH_3 、 CH_2Cl 、 CF_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 COR^1 （式中、 R^1 は、Hまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、フェニル基、クロロフェニル基、*o*-カルボキシフェニル基である）である）

を得るステップ、

または化合物（V I I I）に有機酸および脱水剤、好ましくはDCC（ジシクロヘキシルカルボジイミド）、HOBt（ヒドロキシベンゾトリアゾール）、EDC（1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド）またはT3P（2-プロパンホスホン酸）を添加するステップをさらに含むことを特徴とする請求項1に記載の方法。

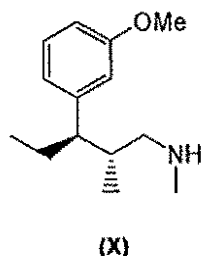
【請求項11】

前記有機酸ハロゲン化物または有機酸無水物は、置換もしくは非置換の芳香族もしくは脂肪族有機酸のハロゲン化物または無水物、好ましくは任意選択により1～3個のハロゲン原子で置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル酸；任意選択により1から3個のハロゲン原子、アルキル基および/もしくはカルボキシル基で置換された安息香酸またはフェニル酢酸； $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ジカルボン酸およびその $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 脂肪酸エステルの中から選択され、好ましくは、前記有機酸の前記ハロゲン化物または無水物は、酢酸、フェニル酢酸、クロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸、クロロ安息香酸、フタル酸、コハク酸、シュウ酸もしくはシュウ酸の $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 脂肪族モノエステルのハロゲン化物または無水物、または混合ギ酸無水物、なおさらに好ましくはトリフルオロ酢酸であることを特徴とする請求項10に記載の方法。

【請求項12】

化合物（IX）を水素化し、その後水溶液で加水分解する反応により、化合物（X）

【化7】



を得るステップをさらに含むことを特徴とする請求項9に記載の方法。

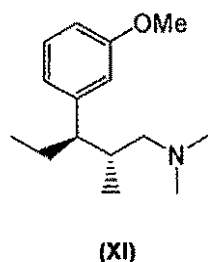
【請求項13】

前記水素化は、触媒、好ましくは、パラジウム炭素の存在下および/または1パールと100パールとの間の圧力および/または0と100との間の温度で行われることを特徴とする請求項12に記載の方法。

【請求項14】

メチル化剤の使用、好ましくは塩基の存在下で、により、または還元的メチル化、好ましくは、ホルムアルデヒド、もしくはその前駆体、および適当な還元剤の使用による、によって、化合物（X）をメチル化する反応により、化合物（XI）

【化8】



を得るステップをさらに含むことを特徴とする請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記メチル化剤は、置換もしくは非置換のいずれかの、ヨウ化メチル、臭化メチル、塩化メチル、硫酸ジメチル、スルホン酸メチルエステルもしくはベンゼンスルホン酸メチルエステルの中から選択され、および / または前記塩基は、有機塩基、好ましくは、トリエチルアミンもしくはジイソプロピルアミン、もしくは無機塩基、好ましくはアルカリ土類金属もしくはアルカリ金属の重炭酸塩、炭酸塩もしくは水酸化物の中から選択される、であり、および / または前記還元剤は、好ましくは触媒の存在下で、水素化物、水素もしくは水素供与体の中から選択されることを特徴とする請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記還元的メチル化反応は、ホルムアルデヒドおよびギ酸を使用することにより行われることを特徴とする請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 7】

化合物 (X I) の O - 脱メチル化反応によりタペントール遊離塩基を得るステップをさらに含むことを特徴とする請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 8】

タペントール遊離塩基を結晶化するステップをさらに含むことを特徴とする請求項 1 7 に記載の方法。

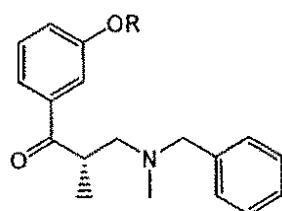
【請求項 1 9】

請求項 1 から 1 8 のいずれか一項に記載の方法によって得ることができることを特徴とする固体型のタペントール遊離塩基。

【請求項 2 0】

タペントール合成方法の中間体としての、式 (V I I ') :

【化 9】



(VII')

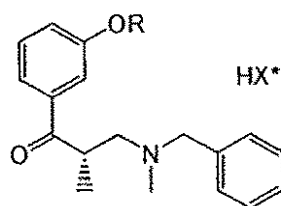
(式中、R は、任意選択により、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された、もしくは任意選択により $C_1 \sim C_4$ 脂肪族アルコールでエステル化されたカルボキシル基で置換された、 $C_1 \sim C_5$ アルキル ; または任意選択により、1 ~ 3 個のハロゲン原子、アルキルおよび / もしくはカルボキシル基で置換された、フェニルもしくはベンジルである)

の化合物。

【請求項 2 1】

タペントール合成方法の中間体としての、式 (V I ') :

【化 1 0】



(VI')

(式中、 HX^* は、任意で活性の酸であり、R は、任意選択により、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された、もしくは任意選択により $C_1 \sim C_4$ 脂肪族アルコールでエステル化され

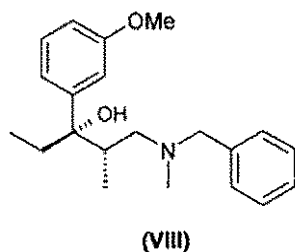
たカルボキシル基で置換された、 $C_1 \sim C_5$ アルキル；または任意選択により、1～3個のハロゲン原子、アルキルおよび／もしくはカルボキシル基で置換された、フェニルもしくはベンジルである）

の化合物。

【請求項 2 2】

タペントール合成方法の中間体としての、式 (VIII)：

【化 1 1】

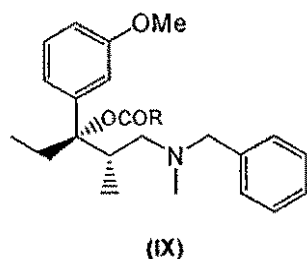


の化合物。

【請求項 2 3】

タペントール合成方法の中間体としての、式 (IX)：

【化 1 2】



(式中、R は、

- 任意選択により、1～3個のハロゲン原子で置換された、もしくは任意選択により $C_1 \sim C_4$ 脂肪族アルコールでエステル化されたカルボキシル基で置換された、 $C_1 \sim C_5$ アルキル；または

- 任意選択により、1～3個のハロゲン原子、アルキルおよび／もしくはカルボキシル基で置換された、フェニルもしくはベンジル

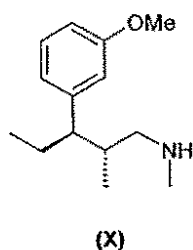
であり；好ましくは、R は、H、CH₃、CH₂Cl、CF₃、CH₂CH₂COOH、COOR¹ (式中、R¹ は、H または $C_1 \sim C_4$ アルキル、フェニル基、クロロフェニル基、o-カルボキシフェニル基である) である)

の化合物。

【請求項 2 4】

タペントール合成方法の中間体としての、式 (X)：

【化 1 3】



の化合物。

【請求項 2 5】

タペンタドール合成方法の中間体としての、請求項 20 から 24 のいずれか一項に記載の化合物の使用。