

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5901534号
(P5901534)

(45) 発行日 平成28年4月13日 (2016. 4. 13)

(24) 登録日 平成28年3月18日 (2016. 3. 18)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 213/00 (2006. 01)

C O 7 C 213/00

C O 7 C 215/54 (2006. 01)

C O 7 C 215/54

C S P

C O 7 C 233/36 (2006. 01)

C O 7 C 233/36

C O 7 C 225/08 (2006. 01)

C O 7 C 225/08

C O 7 C 245/20 (2006. 01)

C O 7 C 245/20

請求項の数 40 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-541614 (P2012-541614)
 (86) (22) 出願日 平成22年11月30日 (2010. 11. 30)
 (65) 公表番号 特表2013-512276 (P2013-512276A)
 (43) 公表日 平成25年4月11日 (2013. 4. 11)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2010/055499
 (87) 国際公開番号 W02011/067714
 (87) 国際公開日 平成23年6月9日 (2011. 6. 9)
 審査請求日 平成25年11月12日 (2013. 11. 12)
 (31) 優先権主張番号 M12009A002110
 (32) 優先日 平成21年12月1日 (2009. 12. 1)
 (33) 優先権主張国 イタリア (IT)

(73) 特許権者 511159934
 ユーティカルズ ソシエタ ペル アチオ
 ニ
 イタリア アイー 20122 ミラノ ヴ
 ィアーレ ビアンカ マリア 25
 (74) 代理人 110001243
 特許業務法人 谷・阿部特許事務所
 (72) 発明者 ジュゼッペ モッタ
 イタリア アイー 20027 レスカルデ
 ィーナ (ミラノ) ヴィア ドン エー. バ
 ルディ 55
 (72) 発明者 ドメニコ ベルガーニ
 イタリア アイー 20046 ビアッソー
 ノ (ミラノ) ヴィア エフ. ボッロミーニ
 2

最終頁に続く

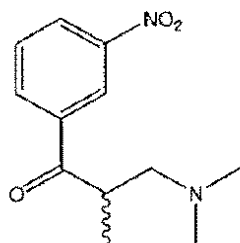
(54) 【発明の名称】 タペントドールおよびその中間体を調製するための新しい方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a) 化合物 (V)

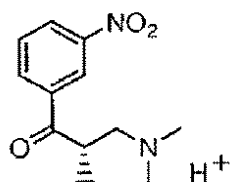
【化 1】



(V)

のラセミ混合物をキラル酸 (HX^+) と、極性溶媒中または極性溶媒の混合物中で反応させ、その後、キラル塩 (VI)

【化 2】



(VI)

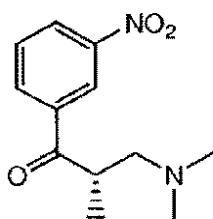
X⁻.

10

を沈殿させるステップ（ここで、式（VI）中、X⁻は、前記キラル酸（HX⁺）のアニオンである）；

b) 前記キラル塩（VI）を塩基水溶液で処理して、化合物（VII）

【化 3】



(VII)

20

を得るステップ；

c) 前記化合物（VII）を有機溶媒で抽出するステップ
を含むタペンタールを合成するための方法であって、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から選択されることを特徴とする、方法。

【請求項 2】

前記キラル酸は、(2R, 3R)-O, O'-ジベンゾイル酒石酸であることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 3】

ステップ a) で用いる前記極性溶媒は、水、脂肪族ケトン、脂肪族アルコール、またはこれらの混合物の中から選択されることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記脂肪族ケトンはアセトンであり、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、2-プロパノールであることを特徴とする請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記混合物は、メタノールおよびアセトンの混合物であることを特徴とする請求項 3 に記載の方法。

40

【請求項 6】

ステップ b) で用いる前記塩基水溶液は、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物の塩基水溶液であることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

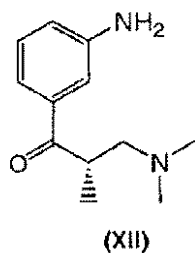
【請求項 7】

ステップ c) で用いる前記有機溶媒は、トルエン、tert-ブチルメチルエーテル、またはイソブチルケトンであることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

式（VII）の化合物のニトロ基がアミノ基に還元されて、式（XII）

【化 4】



の化合物を得る還元ステップ d) をさらに含む請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 9】

前記還元は、スズおよび塩酸を使用して実施されることを特徴とする請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記還元は、水素および触媒を使用して実施されることを特徴とする請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

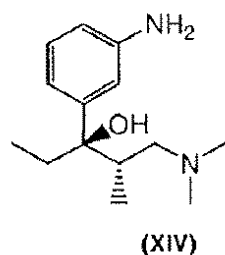
前記還元は、 -10 から 100 の温度で実施されることを特徴とする請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

式 (XII) の化合物が、有機金属試薬との反応により式 (XIV) の化合物に変換されるステップ e) をさらに含み、前記有機金属試薬は、臭化エチル、ならびに亜鉛もしくはマグネシウムから得られることを特徴とする請求項 8 に記載の方法。

20

【化 5】

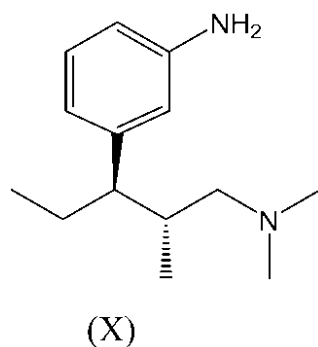


30

【請求項 13】

化合物 (XIV) のヒドロキシルが、有機酸の無水物またはハロゲン化物と反応し、水素化されて、加水分解後に式 (X)

【化 6】



40

の化合物を得るステップ f) をさらに含み、前記有機酸の前記無水物またはハロゲン化物は、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 $C_1 \sim C_4$ モノエステルの無水物またはハロゲン化物、またはギ酸の混合無水物であることを特徴とする請求項 12 に記載の方

50

法。

【請求項 1 4】

前記有機酸の前記無水物またはハロゲン化物は、トリフルオロ酢酸の無水物またはハロゲン化物であることを特徴とする請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記有機酸の前記無水物は、化合物 (XIV) に対して 1 から 5 当量のモル比で使用されることを特徴とする請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 6】

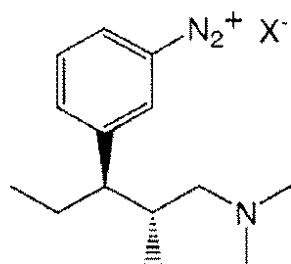
前記水素化は、活性炭担持パラジウムの存在下で実施されることを特徴とする請求項 1 3 に記載の方法。

10

【請求項 1 7】

化合物 (X) が、ジアゾ化反応に供されて式 (XI)

【化 7】



20

(XI)

[式 (XI) 中、 X^- は、鉍酸のアニオンである]

のジアゾニウム塩を得、その後、前記ジアゾニウム塩の加水分解によりタペンタドールを得るステップ g) をさらに含むことを特徴とする請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記ジアゾ化反応は、鉍酸の水溶液中で、亜硝酸ナトリウムの存在下で実施されることを特徴とする請求項 1 7 に記載の方法。

30

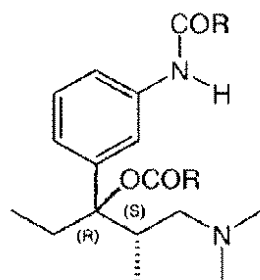
【請求項 1 9】

前記ジアゾ化反応は、 -15 から 50 の温度で実施される請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

下式

【化 8】



40

(A)

の化合物であって、式中、R は、

- 1 ~ 3 個のハロゲン原子で、またはカルボキシル基で置換されていてもよく、 $C_1 \sim C_4$ 脂肪族アルコールでエステル化されていてもよい、 $C_1 \sim C_5$ アルキル；または、
- 1 ~ 3 個のハロゲン原子、アルキルおよび / またはカルボキシル基で置換されていて

50

もよいフェニルまたはベンジル
の意味をもつ化合物。

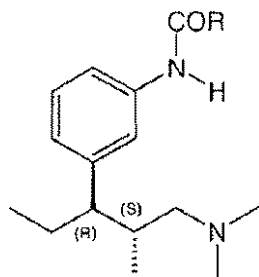
【請求項 2 1】

請求項 2 0 に記載の化合物であって、R が、 CH_3 、 CH_2Cl 、 CF_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ であることを特徴とする化合物。

【請求項 2 2】

下式

【化 9】



(B)

の化合物であって、式中、R は、

- 1 ~ 3 個のハロゲン原子で、またはカルボキシル基で置換されていてもよく、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 脂肪族アルコールでエステル化されていてもよい、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル；または、
- 1 ~ 3 個のハロゲン原子、アルキルおよび / またはカルボキシル基で置換されていてもよいフェニルまたはベンジルの意味をもつ化合物。

【請求項 2 3】

請求項 2 2 に記載の化合物であって、R は、 CH_3 、 CH_2Cl 、 CF_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ であることを特徴とする化合物。

【請求項 2 4】

式 (VII)

【化 1 0】



(VII)

の化合物。

【請求項 2 5】

式 (XII)

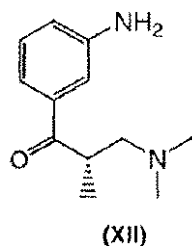
10

20

30

40

【化 1 1】



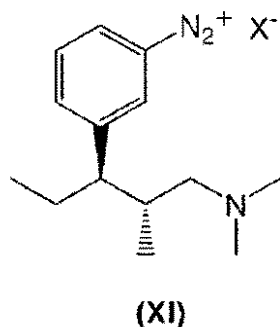
の化合物。

10

【請求項 2 6】

式 (X I)

【化 1 2】



20

[式中、 X^- は、鉍酸のアニオンである]

の化合物。

【請求項 2 7】

前記アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物は、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムであることを特徴とする請求項 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

ステップ c) で用いる前記有機溶媒は、tert-ブチルメチルエーテルであることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 2 9】

前記還元は、スズおよび塩酸を使用して、脂肪族アルコール中で実施されることを特徴とする請求項 8 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記脂肪族アルコールは、エタノールであることを特徴とする請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記還元は、水素および触媒を使用して、テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフラン、および/またはトルエン中で実施されることを特徴とする請求項 8 に記載の方法。

40

【請求項 3 2】

前記還元は、0 から 15 の温度で実施されることを特徴とする請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記ステップ e) が、10 から 30 の温度で実施されることを特徴とする請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記有機金属試薬は、化合物 (X I I) に対して 1 から 5 当量のモル比で使用されることを特徴とする請求項 1 2 または 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

50

前記水素化は、活性炭担持パラジウムの存在下で、1 から 1 0 0 バールの圧力で実施されることを特徴とする請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記水素化は、活性炭担持パラジウムの存在下で、1 から 1 0 0 バールの圧力で、0 から 1 0 0 の温度で実施されることを特徴とする請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記鉱酸は、硫酸であることを特徴とする請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 3 8】

請求項 2 0 に記載の化合物であって、R は CF_3 (化合物 (X V)) であることを特徴とする化合物。

10

【請求項 3 9】

請求項 2 2 に記載の化合物であって、R は CF_3 (化合物 (X V I)) であることを特徴とする化合物。

【請求項 4 0】

前記鉱酸が、硫酸、塩酸、リン酸、メタンスルホン酸、またはトリフルオロ酢酸であることを特徴とする、請求項 1 8 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

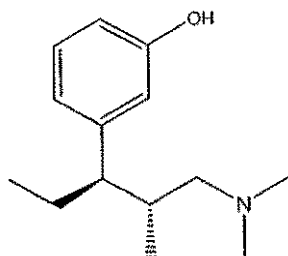
【0 0 0 1】

本発明は、下記の式 (I)

20

【0 0 0 2】

【化 1】



(I)

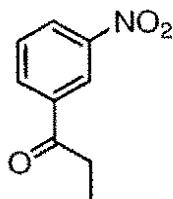
30

【0 0 0 3】

によって表される、タベンタドールという名称で知られている 3 - [(1 R , 2 R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル] フェノールを、下記の式 (I I)

【0 0 0 4】

【化 2】



(II)

40

【0 0 0 5】

で表される 1 - (3 - ニトロフェニル) プロパン - 1 - オン前駆体から開始して調製するための、新しい方法に関する。

50

【背景技術】

【0006】

タペンタドールは、軽度から重度の急性疼痛を治療するのに使用される、 μ オピオイド受容体およびノルアドレナリン再取込み阻害薬の、中枢作用鎮痛作動薬である。タペンタドールに類似した構造を有する誘導体が、文献に記載されている。

【0007】

特許文献1は、4 - アミノ - 2 - アリール - ブタン - 2 - オール化合物から第3級アルコール官能基を除去することによって、3 - アリール - ブチル - アミン化合物を良好な収率で合成するための方法に関する。

【0008】

特許文献2は、薬理学的活性を有する1 - フェニル - 3 - ジメチルアミノ - プロパン化合物の合成について記述している。

【0009】

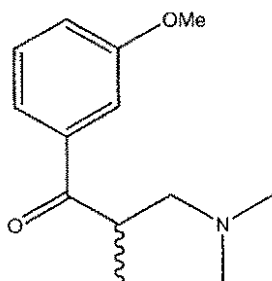
特許文献3は、マンニッヒ反応によりフェニルアルキルケトンから開始する、3 - アルキル - 3 - ベンゾイル置換) - プロピオニトリルのクラスの化合物の合成に関する。

【0010】

特許文献4は、3 - プロモアニソールから開始して、有機リチウムを介して3 - メトキシプロピオフェノンに変換される、タペンタドールの合成について示す。この中間体に対し、式(III)のラセミ中間体をもたらすマンニッヒ反応を実施する。

【0011】

【化3】



(III)

【0012】

この中間体(III)を、(2R, 3R) - O, O' - ジベンゾイル酒石キラル酸との反応を通じた鏡像異性体分離に供することにより、式(IV)の好ましい鏡像異性体を得る。

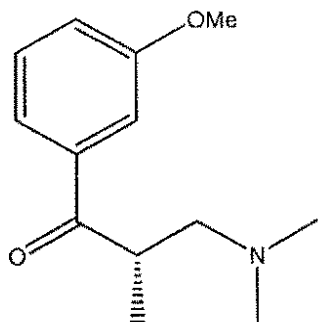
【0013】

10

20

30

【化 4】



(IV)

【 0 0 1 4 】

しかしこの分離方法は、極めて長い時間を必要とし、所望の異性体のジベンゾイル酒石塩が低収率で、即ち約 75 % で得られる点が、特に不利である。

【 0 0 1 5 】

分割された鏡像異性体 (IV) は、したがって臭化エチルマグネシウムとの反応を介してアルキル化され、最後に、この反応の生成物が水素化され、引き続き脱メチル化される。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 1 6 】

【 特許文献 1 】 米国特許第 7 4 1 7 1 7 0 号明細書

【 特許文献 2 】 E P 6 9 3 4 7 5

【 特許文献 3 】 米国特許第 3 8 8 8 9 0 1 号明細書

【 特許文献 4 】 国際公開第 2 0 0 8 / 0 1 2 0 4 7 号パンフレット

【 特許文献 5 】 米国特許第 3 , 8 2 4 , 2 7 1 号明細書

【 特許文献 6 】 国際公開第 2 0 0 8 / 0 1 2 2 8 3 A 1 号パンフレット

【 非特許文献 】

【 0 0 1 7 】

【 非特許文献 1 】 J. March, Advanced Organic Chemistry, 3ed. p.800-802

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 8 】

したがって、この化合物を高い収率かつ高い立体選択性で得ることができる、タペンタドールを生成するための方法の必要性が、依然として生じている。

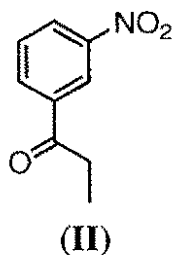
【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 9 】

本発明は、式 (II) :

【 0 0 2 0 】

【 化 5 】



(II)

【 0 0 2 1 】

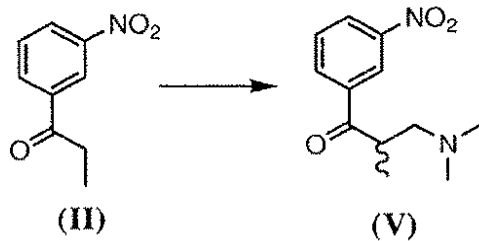
の 1 - (3 - ニトロフェニル) プロパン - 1 - オン化合物から開始する、タペンタドールの新しい合成に関する。

【 0 0 2 2 】

化合物 (I I) は、マンニッヒ反応により、立体異性体の混合物として中間体 (V)

【 0 0 2 3 】

【 化 6 】



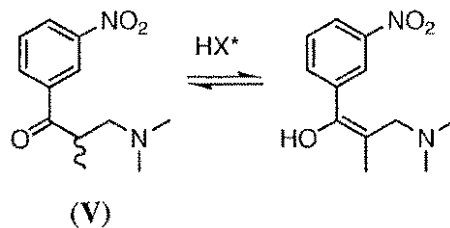
10

【 0 0 2 4 】

に変換され、この中間体は、溶液中で、スキーム 1 に示されるケト - エノール平衡により相互変換される。

【 0 0 2 5 】

【 化 7 】



20

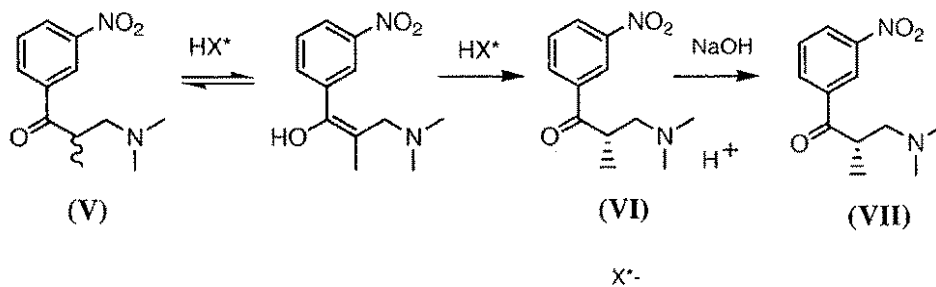
スキーム 1

【 0 0 2 6 】

驚くべきことに、化合物 (V) のラセミ混合物は、下記のスキーム 2 により、(2 R , 3 R) - O , O ' - ジベンゾイル酒石酸などのキラル酸 (H X *) を使用して、対象とする立体異性体 (V I I) に定量的変換を行うことにより分割できることがわかった。

【 0 0 2 7 】

【 化 8 】



40

スキーム 2

【 0 0 2 8 】

所望の異性体 (V I I) は、キラル酸との反応の後、沈殿した塩 (V I) の塩基処理を介して得られる。

【 0 0 2 9 】

好ましい立体異性体への変換反応は、収率および生成時間に関して当然有利には、数時

50

間以内に定量的に行われる。

【0030】

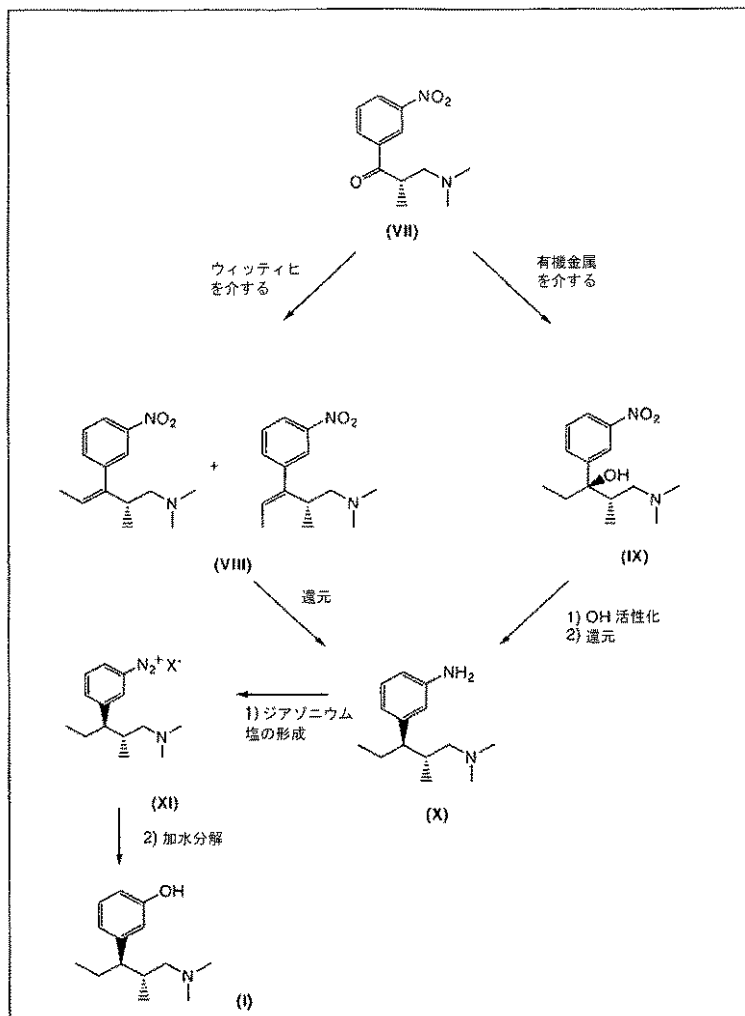
特に、本発明による方法は、特許文献4に示される値よりも著しく高い収率で、即ち約96%の収率で、中間体(VI)を得ることを可能にする。

【0031】

分割された化合物(VII)は、グリニャール試薬またはジエチル亜鉛試薬などの有機金属試薬との反応によるカルボニルアルキル化を介して、タペンタドールに変換される。さらに、ニトロ基からアミノ基への還元と、その後の、これらのヒドロキシル基への変換が、対応するジアゾニウム塩の形成およびその加水分解によって行われ、これらステップは、スキーム3または4に従って択一的に実施される。

【0032】

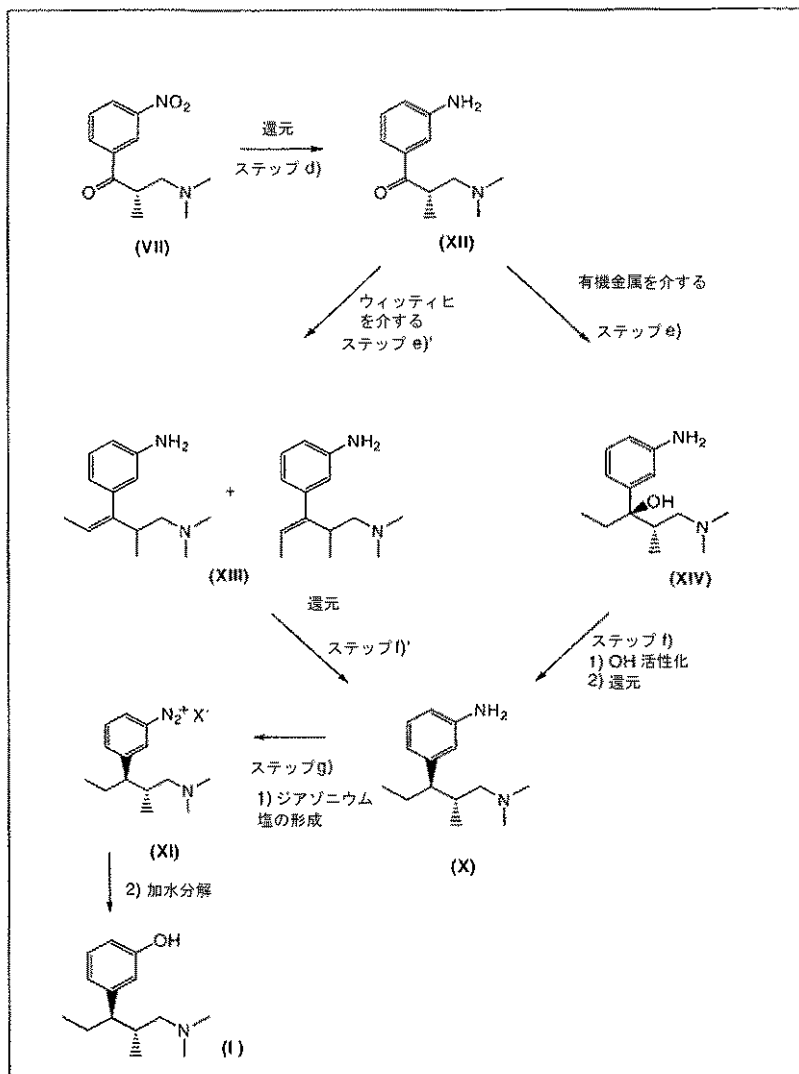
【化9】



スキーム3

【0033】

【化 1 0】



10

20

30

スキーム 4

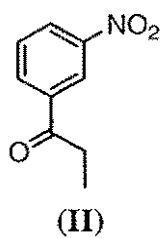
【発明を実施するための形態】

【0034】

本発明は、式 (II) の 1 - (3 - ニトロフェニル) プロパン - 1 - オン化合物から開始する、タペンタドールの新しい合成に関する。

【0035】

【化 1 1】



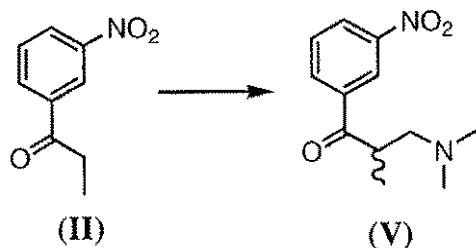
40

【0036】

化合物 (II) は、ジメチルアンモニウムと縮合して化合物 (V) を形成する。

【0037】

【化 12】



【0038】

10

マンニヒ縮合として知られるそのような反応は、適切な有機溶媒中で実施される（例えば、非特許文献1参照）。ジメチルアンモニウムイオンは、反応混合物中で事前にまたは直接調製することができる。パラホルムアルデヒドおよびジメチルアミンまたはビスジメチルアミノメタンおよび適切な酸を使用して、ジメチルアンモニウムイオンを形成することができる。脂肪族アルコール、または有機酸の無水物を、溶媒として使用することができる。有機酸の無水物を溶媒として使用する場合、反応を進行させる他の酸を添加する必要はない。反応温度は、0 から溶媒の沸騰温度の間に含めることができる。

【0039】

好ましい実施形態では、反応条件は、溶媒としての無水酢酸、および/または50から80 の間に含まれる温度を使用する。

20

【0040】

前記反応は、参照により本明細書に組み込まれる特許文献5に示されるように実施することができる。

【0041】

溶液中の、立体異性体の混合物として得られる生成物(V)は、上述のスキーム1に示されるケトン-エノール平衡により相互変換する。

【0042】

驚くべきことに、この平衡は、適切な極性溶媒によってまたは極性溶媒の混合物によって、スキーム2に既に示されたように対象とする鏡像異性体をキラル酸塩として沈殿させることにより、前記対象とする鏡像異性体の方に定量的に移動させることができることがわかった。これにより、所望の鏡像体にある混合物の定量的変換を得ることが可能になる。個別に使用される、または他の極性溶媒と混合して使用される、水、脂肪族ケトン、脂肪族アルコール、または任意の他の極性溶媒を、溶媒としてこの分離に使用してもよい。好ましいアルコールは、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノールであり、好ましいケetonはアセトンである。メタノールとアセトンとの混合物が、好ましくは使用される。(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、好ましくは(2R,3R)-O,O'-ジベンゾイル酒石酸を、キラル酸として使用することができる。次いで分割された鏡像異性体の塩を、水と適切な有機溶媒との混合物中に懸濁させる。塩基性水溶液を添加することにより、遊離塩基の形で立体異性体(VII)が塩(VI)から放出される。次いで化合物(VII)を有機溶媒から抽出し、そこから蒸発によりそれを回収することができ、一方、キラル酸の塩基との塩は水中に残り、回収することができる。塩基は、アルカリまたはアルカリ土類金属の水酸化物、好ましくは水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムの中から選択される。トルエン、tert-ブチルメチルエーテル(MTBE)、メチルイソブチルケトン(MiBK)が、有機溶媒として好ましくは使用される。

30

40

【0043】

混合物(V)から立体異性体(VII)に至る前記反応順序は、参照により本明細書に組み込まれる特許文献4に記述されているように、実施することができる。特許文献4において、前記順序は、ベンゼン環の3位にメトキシ基が存在することにより、本発明の場合とは異なっており、本発明では、ニトロ基がベンゼン環の3位に存在している。

50

【 0 0 4 4 】

したがって、本発明の目的は、式 (I) のタペンタドールを合成するための新しい方法であって、ラセミ混合物 (V) の定量的分割を行って立体異性体 (V I I) を得るステップを含み、前記分割を行うステップは、

- a) 化合物 (V) のラセミ混合物をキラル酸と、極性溶媒中または極性溶媒の混合物中で反応させ、その後、キラル塩 (V I) を沈殿させるステップ；
- 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) を得るステップ；
- c) その後、このように得られた化合物 (V I I) を有機溶媒で抽出するステップを含む方法である。

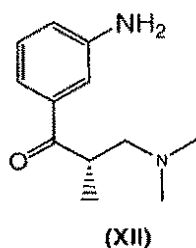
【 0 0 4 5 】

10

次いで化合物 (V I I) を、ニトロ基がアミノ基に還元されるように処理して (ステップ d) 、下式の化合物 (X I I) を得る。

【 0 0 4 6 】

【 化 1 3 】



20

【 0 0 4 7 】

この還元は、当技術分野で公知の方法を介して実施することができる。スズまたは接触水素化による還元は、これらの中でも好ましいものである。

【 0 0 4 8 】

スズによる還元は、化合物 (V I I) も溶解する適切な有機溶媒中に、スズのシェービングを懸濁することによって実施される。濃塩酸を、0 から溶媒の沸騰温度の間の温度で維持されているこの懸濁液に滴下する。反応を、水混和性溶媒中で実施した場合には、この溶媒を蒸発させ、水不混和性溶媒で置き換え、次いで下記の通り進行させる。

30

【 0 0 4 9 】

混合物の pH を、無機塩基を使用して、好ましくはアルカリまたはアルカリ土類金属の水酸化物を使用して、さらにより好ましくは水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムを使用して、7 よりも高い値にし、好ましくは 10 から 13 の間にし、水相を分離する。有機相は、そのまま次のステップで使用することができ、または濃縮して、油として水素化生成物を単離することができる。このステップに好ましい溶媒は、反応に関しては脂肪族アルコール、好ましくはエタノールであり、後処理に関しては M T B E またはトルエンである。反応温度は、35 から 50 の間が好ましい。

【 0 0 5 0 】

化合物 (X I I) を得るためにニトロ基をアミノ基に還元するための代替的方法是、接触水素化であってもよい。この場合、化合物 (V I I) は、触媒が添加される有機溶媒に溶解する。次いで混合物を、-10 から 100 の間に含まれる温度で、加圧下で水素化する。水素化が終了したら、触媒を濾過する。水素化生成物を、溶液中で使用することができ、または溶媒を蒸発させることによって単離することができる。

40

【 0 0 5 1 】

トルエン、テトラヒドロフラン (T H F) 、およびメチルテトラヒドロフラン (M e T H F) は、好ましい溶媒である。活性炭担持白金またはパラジウムが、好ましい触媒である。反応温度は 0 から 15 の間である。

【 0 0 5 2 】

化合物 (X I I) から化合物 (X) に至るその後の反応順序は、参照により本明細書に

50

組み込まれる特許文献6に記述されているように、実施することができる。特許文献6において、前記順序は、ベンゼン環の3位にメトキシ基が存在するので本発明の場合とは異なっており、本発明においては、アミノ基がベンゼン環の3位に存在している。ベンゼン環の3位にメトキシ基が存在するので、本発明で記述されている中間体AおよびBの形成ができなくなる。

【0053】

先のステップで得られた化合物(XII)は、有機金属化合物との反応により、ステップe)で化合物(XIV)に変換される。有機金属化合物は、購入することができ、または金属シェーピングをエチルハロゲン化物と適切な有機溶媒中で反応させることによってin situで調製することができる。有機金属試薬の調製に使用される、必ずしも同じでなくてもよい有機溶媒に溶解される化合物(XII)を、得られた有機金属溶液に滴下する。反応温度は、0 から溶媒の沸騰温度の間に維持される。使用される金属は、好ましくは亜鉛およびマグネシウムである。好ましいエチルハロゲン化物は臭化物であり、温度は10から30 の間に含まれる。化合物(XII)に対して1から5当量の有機金属試薬が好ましくは使用される。

10

【0054】

反応終了後、反応混合物を、酸性水溶液に注ぐことによってクエンチ処理し、そこから化合物(XIV)を有機溶媒で抽出する。硫酸水素アンモニウムが、水相を酸性化するのに好ましくは使用される。化合物(XIV)は、そのまま次のステップで使うことができ、または当技術分野で公知の方法によって、好ましくは結晶化によって、精製することができる。トルエンと脂肪族炭化水素との混合物が、生成物(XIV)の結晶化に好ましくは使用される。

20

【0055】

化合物(XIV)は、化合物(XIV)のヒドロキシルを活性化し、その後に還元および加水分解を行うステップf)によって、化合物(X)に変換される。化合物(XIV)に対して1から5当量の有機酸の無水物またはハロゲン化物を、先のステップから直接得られる、または適切な溶媒に結晶化生成物を溶解することによって得られる化合物(XIV)の溶液に添加する。有機酸の無水物またはハロゲン化物は、好ましくは、置換または非置換の脂肪族または芳香族有機酸、好ましくは1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁～C₅アルキル酸；1～3個のハロゲン原子、アルキルおよび/またはカルボキシル基で置換されていてもよい安息香酸、またはフェニル酢酸；これらのC₁～C₆ジカルボン酸およびC₁～C₄脂肪族エステルの、無水物またはハロゲン化物である。

30

【0056】

好ましくは、有機酸の前記無水物またはハロゲン化物は、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C₁～C₄脂肪族モノエステルの無水物またはハロゲン化物、またはギ酸の混合無水物、さらにより好ましくはトリフルオロ酢酸の無水物またはハロゲン化物である。

【0057】

スキーム5に示されるように、ベンジルヒドロキシルのエステル化およびアニリンからアミドへの変換が終了するまで反応が行われる(化合物(XV)、R = CF₃の場合)。

40

【0058】

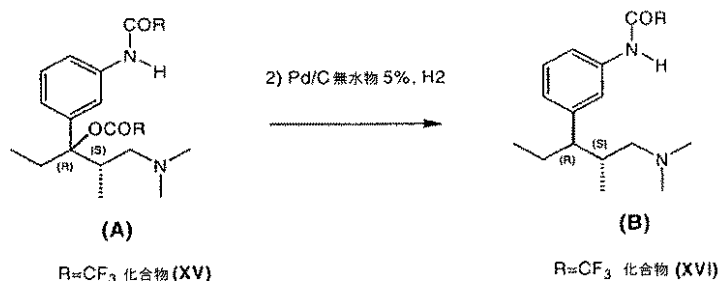
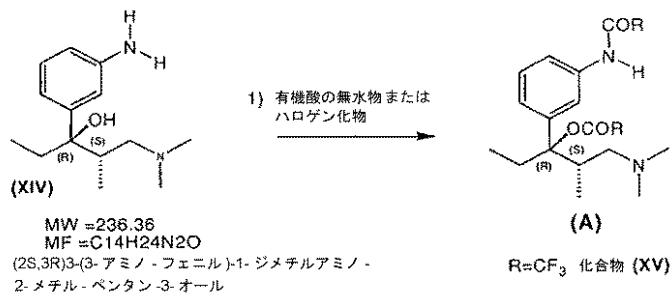
あるいは、この変換は、適切な有機酸および脱水剤を添加することによって実施することができる。

【0059】

次いでスキーム5に示されるように、触媒、好ましくは活性炭担持パラジウムを反応混合物に添加し、水素化を、1から100バールの間に含まれる圧力および/または0から100 の間に含まれる温度で実施する(化合物(XVI)、R = CF₃の場合)。

【0060】

【化 1 4】



スキーム 5

【 0 0 6 1】

スキーム 5 において、R は：

- 1 ~ 3 個のハロゲン原子で、またはカルボキシル基で置換されていてもよく、場合によって C₁ ~ C₄ 脂肪族アルコールでエステル化されている、C₁ ~ C₅ アルキル、または、
- 1 ~ 3 個のハロゲン原子で、アルキルおよび / またはカルボキシル基で置換されていてもよいフェニルまたはベンジルを意味する。

【 0 0 6 2】

好ましくは、R は：H、CH₃、CH₂Cl、CF₃、CH₂CH₂COOH、COOR¹ であり、ここで R₁ は、H または C₁ ~ C₄ アルキル、フェニル、クロロフェニル、o-カルボキシフェニル基である。

【 0 0 6 3】

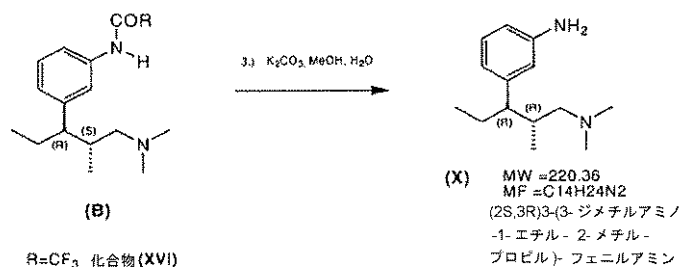
水素化が終了したら、触媒を濾過によって除去し、溶液を濃縮し、アニリドを加水分解するための塩基性水溶液を添加する。

【 0 0 6 4】

加水分解が終了したら、スキーム 6 に示されるように、生成物を、水に対して不混和性の溶媒で抽出し、濃縮することによって、油が得られる。

【 0 0 6 5】

【化 1 5】



スキーム 6

【 0 0 6 6】

使用されることが好ましい酸の無水物またはハロゲン化物は、置換または非置換の脂肪

族または芳香族有機酸である。有機化学で一般に使用される全ての縮合剤を、縮合剤として使用することができる。任意の無機塩基を、アミドの加水分解用の塩基として使用することができる。

【0067】

あるいは、化合物(XII)は、上述の化合物(XII)に対するウィッティヒ反応を介して得られる異性体化合物(XIII)の混合物(ステップe')を介することにより、化合物(X)に変換することができる。この手順によれば、式(XII)のケトン化合物を式(XIII)のオレフィン系異性体化合物に変換するのに、リンイリドが使用される。次いで化合物(X)を、還元によって異性体(XIII)の混合物から得る(ステップf')。

10

【0068】

化合物(X)を、対応するジアゾニウム塩(XI)の加水分解を介してタペントールに変換する(ステップg)。生成物(X)を、鉍酸の水溶液に溶解して、このステップを実施する。反応に好ましい鉍酸は、硫酸、塩酸、リン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、特に硫酸である。

【0069】

飽和亜硝酸ナトリウム溶液を、-15から50の間の温度に維持されたこの溶液に添加する。反応が終了したら、得られたジアゾニウム塩溶液を、50から酸の沸騰温度の間の温度に維持された鉍酸溶液に滴下する。反応が終了したら、混合物を冷却し、無機塩基でpH10~11にする。タペントールを、適切な有機溶媒を使用して抽出し、気体の塩酸を添加することによりクロロハイドレートとして沈殿させる。

20

【0070】

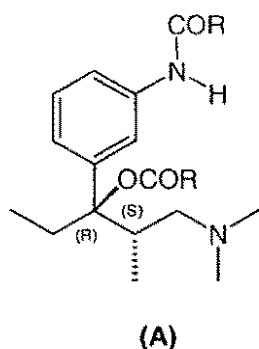
タペントールを反応混合物から抽出するのに好ましい有機溶媒は、脂肪族または芳香族であり、特に酢酸エチル、トルエン、MiBK、MTBE、および3-ペンタノンが好ましい。

【0071】

本発明の他の態様は、式(A)：

【0072】

【化16】



30

【0073】

の化合物によって表され、式中、Rは、1~3個のハロゲン原子またはカルボキシル基で置換されていてもよく、場合によってC₁~C₄脂肪族アルコールでエステル化されている、C₁~C₅アルキル；または、1~3個のハロゲン原子で、アルキルおよび/またはカルボキシル基で置換されていてもよいフェニルもしくはベンジルを意味する。

40

【0074】

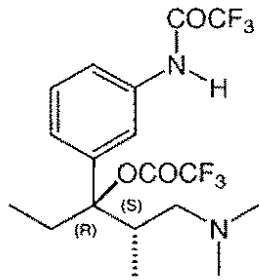
Rは、好ましくは、H、CH₃、CH₂Cl、CF₃、CH₂CH₂COOH、COOR¹であり、ここでR₁は、H、またはC₁~C₄アルキル、フェニル、クロロフェニル、o-カルボキシフェニル基であり、さらにより好ましくは、RはCF₃である(化合物(XV))、即ち、(2S, 3R)-1-(ジメチルアミノ)-2-メチル-3-(3-(2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド)-フェニル)ペンタン-3-イル2, 2, 2-トリフル

50

オロアセテート)。

【 0 0 7 5 】

【 化 1 7 】



(XV)

10

【 0 0 7 6 】

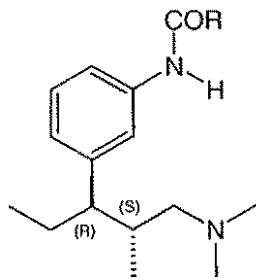
これらの化合物は、本発明の目的であるタペンタールの合成方法において、中間体として得られる。

【 0 0 7 7 】

本発明の他の態様は、式 (B) :

【 0 0 7 8 】

【 化 1 8 】



(B)

20

30

【 0 0 7 9 】

の化合物によって表され、式中、Rは、1～3個のハロゲン原子またはカルボキシル基で置換されていてもよく、場合によって $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 脂肪族アルコールでエステル化されている、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル；または、1～3個のハロゲン原子で、アルキルおよび/またはカルボキシル基で置換されていてもよいフェニルもしくはベンジルを意味する。

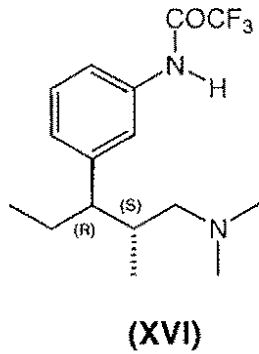
【 0 0 8 0 】

Rは、好ましくは、H、 CH_3 、 CH_2Cl 、 CF_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 COOR^1 であり、ここで R^1 は、H、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、フェニル、クロロフェニル、o-カルボキシフェニル基であり、さらにより好ましくは、Rは CF_3 である(化合物(XVI)、即ち、N-(3-((2R, 3S)-1-(ジメチルアミノ)-2-メチルペンタン-3-イル)フェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド)。

【 0 0 8 1 】

40

【化 19】



10

【0082】

これらの化合物は、本発明の目的であるタペンタドールの合成方法において、中間体として得られる。

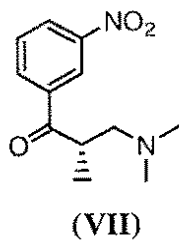
【0083】

本発明の他の態様は、本発明によるタペンタドールの合成方法における中間体としての、式(VII)の化合物、即ち(S)-3-(ジメチルアミノ)-2-メチル-1-(3-ニトロフェニル)-プロパン-1-オンによって表される。

【0084】

20

【化 20】



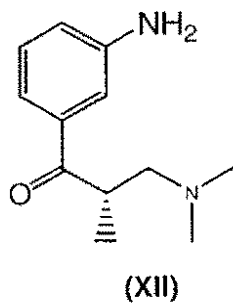
【0085】

本発明の他の態様は、本発明によるタペンタドールの合成方法における中間体としての、式(XII)の化合物、即ち(S)-1-(3-アミノフェニル)-3-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロパン-1-オンによって表される。

30

【0086】

【化 21】



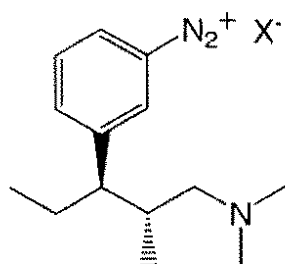
40

【0087】

本発明の他の態様は、本発明によるタペンタドールの合成方法における中間体としての、式(XI)の化合物、即ち3-((2R)-1-(ジメチルアミノ)-2-メチルペンタン-3-イル)ベンゼンジアゾニウムによって表される。

【0088】

【化 2 2】



(XI)

10

【0089】

R が上記にて定義された通りである一般式 (A) または (B) の化合物の、特に式 (XV)、(XVI)、(VII)、(XII)、および (XI) の化合物の中間体としての使用も、本発明の目的である。

【0090】

以下の実施例は、単に本発明の非限定的な実施例としてみなされるものとする。

実験部分

【実施例 1】

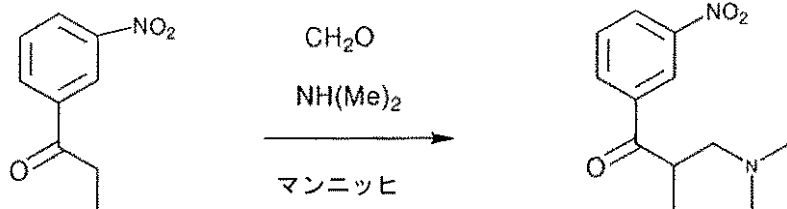
【0091】

3-(ジメチルアミノ)-2-メチル-1-(3-ニトロ-フェニル)-プロパン-1-オン (V) の調製

20

【0092】

【化 2 3】



MW=179.16

1-(3-ニトロフェニル)プロパン-1-オン

(III)

MW=236.27
MF=C12H16N2O3

3-ジメチルアミノ-2-メチル-1-(3-ニトロ-フェニル)プロパン-1-オン

(V)

30

【0093】

N,N-ジメチルアミン HCl (80.0 g、0.982 mol)、パラホルムアルデヒド (45 g、1.499 mol)、水 (30 g、1.667 mol)、および無水酢酸 (30 ml / 32.4 g、0.32 mol) を、機械式攪拌子、温度計、および滴下漏斗を備えた 1 リットルの 4 つ口フラスコに添加する。懸濁液をゆっくりと 50 まで加熱し、30 分間攪拌する。次いで無水酢酸 (200 ml / 216 g、2.12 mol) を、その中にゆっくりと少量ずつ滴下する。反応混合物を 50 ~ 70 で少なくとも 1 時間攪拌し、次いで 1-(3-ニトロフェニル)プロパン-1-オン (150 g、0.837 mol) および無水酢酸 (200 ml / 216 g、2.12 mol) 懸濁液を添加する。反応混合物を、約 70 で 16 時間攪拌し、次いで HPLC を使用して変換率をモニタする。変換率が 90 % より高い場合、溶媒約 200 ml を真空蒸留し、エタノール 600 ml を添加する。得られた懸濁液を 20 ~ 25 に冷却し、3 時間攪拌させる。次いでこの液を濾過し、アセトン 300 ml で洗浄する。HPLC 純度 99 % 以上の、ほぼ無色の固体約 210 g が得られる。湿潤生成物を、水 (600 ml)、t-ブチル-メチルエーテル (

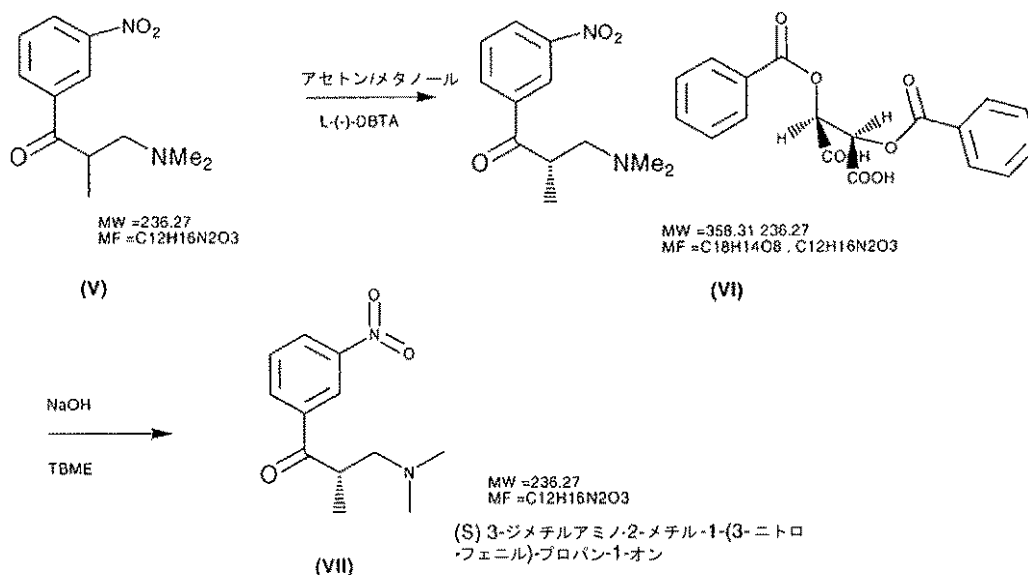
40

50

600 ml) に懸濁し、pH を、28% 水酸化ナトリウムで 10 ~ 12 に調節する。2 相を約 30 分間攪拌し、次いでこれらを分離する。有機相を濃縮して油状残渣にする。HPLC 純度 99% 以上の、微かに黄色がかった油約 182 g (収率約 92%) が得られる。
(S)-3-(ジメチルアミノ)-2-メチル-1-(3-ニトロフェニル)-プロパン-1-オン (VII) の調製

【0094】

【化24】



10

20

【0095】

(2R, 3R)-O'-O'-ジベンゾイル酒石酸、H₂O (159 g、0.423 mol) を、アセトン (500 ml) に加えたものを、機械式攪拌子、温度計、および滴下漏斗を備えた 1 リットルの 4 つ口フラスコに添加する。懸濁液を 35 ~ 40 °C で、完全に溶解するまで攪拌し、次いで 3-(ジメチルアミノ)-2-メチル-1-(3-ニトロフェニル)-プロパン-1-オン (100 g、0.423 mol) の溶液をメタノール (83 ml) に滴下する。懸濁液を、35 ~ 40 °C で 1 ~ 4 時間、20 ~ 25 °C で 24 時間攪拌し、次いで濾過を実施し、固体をアセトンで洗浄する。固体をアセトン 500 ml 中に懸濁し、50 °C で 2 時間加熱し、次いでさらに 2 時間、25 °C で攪拌する。次いで懸濁液を濾過し、アセトンで洗浄する。湿潤状態にある (S)-3-(ジメチルアミノ)-2-メチル-1-(3-ニトロフェニル)-プロパン-1-オン (2R, 3R)-O'-O'-ジベンゾイルタルトレート約 320 g が、98.5% 以上の e.e. の無色固体として得られ、これは乾燥状態の場合、242 g をもたらすものであり、初期の油に関して計算すると収率 96.2% に相当する。生成物を、水 (900 ml) および t-ブチル-メチルエーテル (900 ml) 中に懸濁し、pH を、28% の水酸化ナトリウムで 10 ~ 12 に調節する。2 相を分離し、有機相を油状の残渣に濃縮する。HPLC 純度が 99% 以上および e.e. が 98.5% 以上である微かに黄色がかった油 (S)-3-(ジメチルアミノ)-2-メチル-1-(3-ニトロフェニル)-プロパン-1-オン (収率約 95%) 約 95 g が得られる。

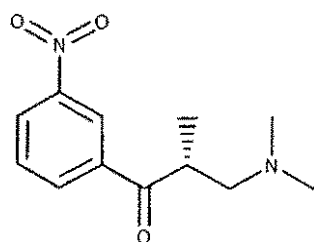
30

40

(S)-3-(ジメチルアミノ)-2-メチル-1-(3-アミノフェニル)-プロパン-1-オン (XII) の調製

【0096】

【化 2 5】

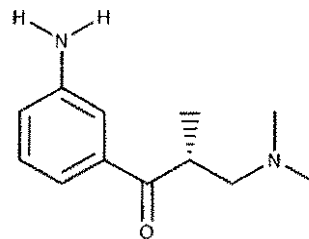


MW = 236.27
MF = C₁₂H₁₆N₂O₃

(S) 3-ジメチルアミノ-2-メチル-1-(3-ニトロ
-フェニル)-プロパン-1-オン

(VII)

Sn, HCl conc



MW = 206.29
MF = C₁₂H₁₈N₂O

(S) 1-(3-アミノ-フェニル)-3-
ジメチルアミノ-
2-メチル-プロパン-1-オン

(XII)

10

【0097】

顆粒状のスズ (84.4 g、0.711 mol)、エタノール (210 ml)、(S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチル - 1 - (3 - ニトロ - フェニル) - プロパン - 1 - オン (105 g、0.444 mol) を、機械式攪拌子、温度計、および滴下漏斗を備えた 1 リットルの 4 つ口フラスコに添加する。懸濁液を 35 に加熱し、36% 塩酸 (210 ml) を少量ずつ添加し、温度を 35 ~ 50 の間に維持する。反応物を 35 で 3 時間攪拌し、次いで HPLC でモニタする。700 ml のエタノール 700 ml を、反応の終了時に添加する。混合物を、0 ~ 4 で 16 ~ 24 時間冷却する。次いでこれを濾過し、アセトンで洗浄する。HPLC 純度 99% 以上の黄色がかった固体約 150 g が得られる。湿潤生成物を、水 (200 ml)、t - ブチル - メチルエーテル (300 ml) に懸濁し、pH を、28% 水酸化ナトリウムで 13.0 に調節する。2 相を約 30 分間攪拌し、次いでそれらを分離する。有機相を、油状残渣に濃縮する。HPLC 純度 99% 以上の赤味がかった油約 62 g (収率約 69%) が得られる。

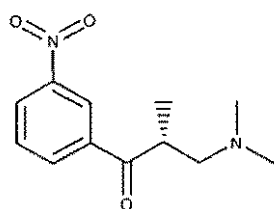
20

代替的方法：

【0098】

30

【化 2 6】



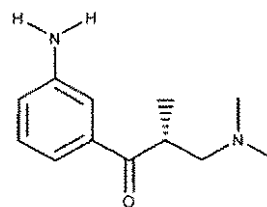
MW = 236.27
MF = C₁₂H₁₆N₂O₃

(S) 3-ジメチルアミノ-2-メチル-1-
(3-ニトロ-フェニル)-プロパン-1-オン

(VII)

Pd/C

MeTHF



MW = 206.29
MF = C₁₂H₁₈N₂O

(S) 1-(3-アミノ-フェニル)-3-
ジメチルアミノ-
2-メチル-プロパン-1-オン

(XII)

40

【0099】

(S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチル - 1 - (3 - ニトロ - フェニル) - プロパン - 1 - オン (100 g、0.423 mol)、メチル - テトラヒドロフラン (400 ml)、および Pd/C 5%、無水物 (4.0 g) を、1 リットルのオートクレープに室温で添加する。懸濁液を 0 ~ 4 に冷却し、次いで 8 を超えることなく 2 バールの水素ガスで水素化する。変換率を、HPLC を使用してモニタし、初期生成物および反応中間体の HPLC 面積 % が 0.3 未満である場合に終了したと見なす。次いで触媒を濾過し

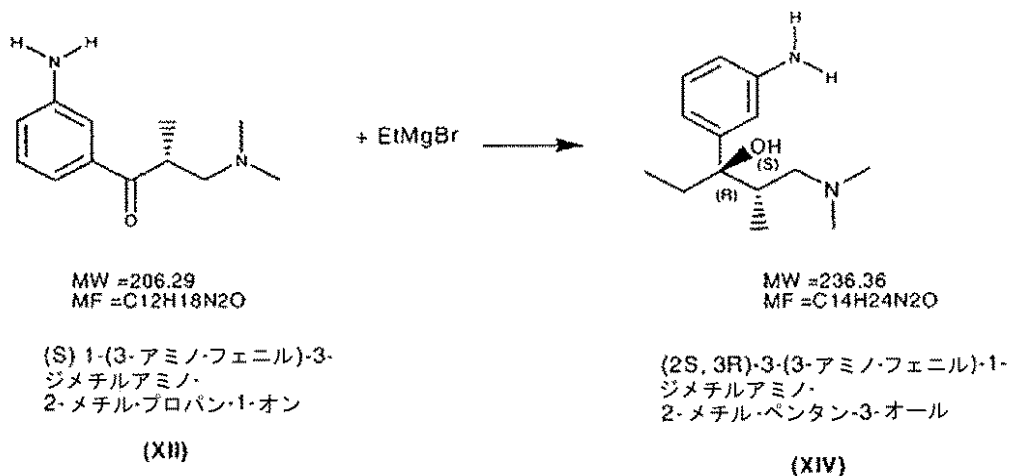
50

、溶液は、そのまま次のステップで使用することができ、または45～50℃で真空濃縮して油状の残渣にすることができる。黄色から暗赤色の油約86gが得られる（収率約98%、*ee* 97%、純度 92%）。

(2*S*, 3*R*)-3-(3-アミノ-フェニル)-1-(ジメチルアミノ)-2-メチル-ペンタン-3-オール(XIV)の調製。

【0100】

【化27】



10

20

【0101】

臭化エチルマグネシウム (THF中1M; 0.726mol) 726mlを、窒素流中で、機械式攪拌子、温度計、および滴下漏斗を備えた2リットルの4つ口フラスコに添加する。(S)-3-(ジメチルアミノ)-2-メチル-1-(3-ニトロ-フェニル)-プロパン-1-オン(50g、0.242mol)のTHF 50ml溶液を、15～30

の間に温度を維持しながら滴下する。反応物を室温で3時間攪拌する。これを約10に冷却し、トルエン(200ml)、およびゆっくりと20%硫酸水素アンモニウム溶液(200ml)を添加する。混合物を30分間攪拌し、相を、約15分間静置した後に分離する。有機相を、ほぼ真空濃縮して油状の残渣にする。次いでトルエン(200ml)、30%メタ重亜硫酸ナトリウム溶液(300ml)を添加する。混合物を30分間攪拌し、約15分間静置した後にこれらの相を分離する。水相を、トルエン200mlで2回洗浄する。有機相を除去し、それと共にtert-ブチルメチルエーテル(200ml)を水相に添加する。混合物のpHを、28%水酸化ナトリウムで11～12にする。混合物を30分間攪拌し、約15分間静置した後に相を分離する。水相を除去し、それと共に有機相を真空濃縮して油状の残渣にし、これを冷却することにより凝固する。HPLC純度95%の黄色がかった固体35gが得られる。

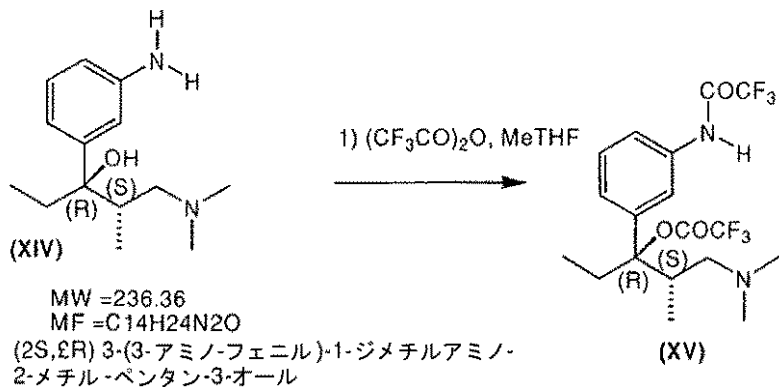
30

(2*R*, 3*R*)-ジメチル-[2-メチル-3-(3-ニトロ-フェニル)-ペンチル]-アミン(X)の調製。

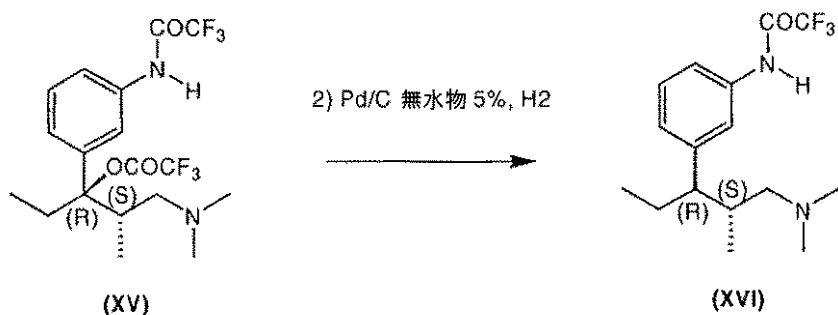
【0102】

40

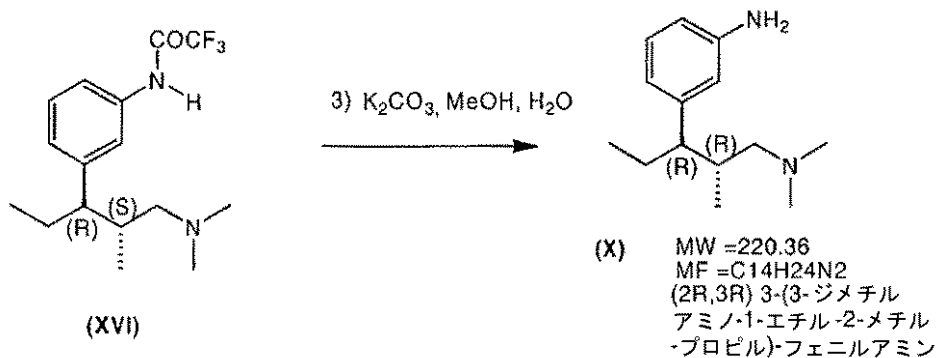
【化 28】



10



20



30

【0103】

(2S,3R)-1-(ジメチルアミノ)-3-(3-アミノ-フェニル)-2-メチル-3-ペンタノール (15 g、0.0635 mol)、Me-THF (60 ml) を、機械式攪拌子、温度計、および滴下漏斗を備えた 250 ml の 4 口フラスコに添加し、トリフルオロ酢酸無水物 (30.7 g、0.146 mol) を、温度 40 未満に維持しながら滴下する。混合物を、40 で 2 ~ 3 時間攪拌し、次いで変換率を、HPLC を使用してモニタする。エステル化が終了したら、反応混合物をオートクレーブに移し、無水 Pd/C (0.75 g) を導入する。水素化は、35 ~ 40 の温度で 16 ~ 24 時間、6 バールで実施する。反応が終了したら、触媒を濾過し、溶液を真空濃縮する。10% 炭酸カリウム水/メタノール (1:1、v/v) (200 ml) を、残渣に添加する。混合物を、35 で 12 ~ 24 時間攪拌し、次いで変換率を、HPLC を使用してモニタする。混合物を、40 で真空濃縮して、ほぼ半分の体積にする。次いでトルエンまたは TBM (100 ml) を添加する。混合物を 30 分間攪拌し、相を、約 15 分間静置した後に分離する。有機相を真空濃縮することにより、HPLC 純度が 98% の油状の残渣 12.6 g が得られる。

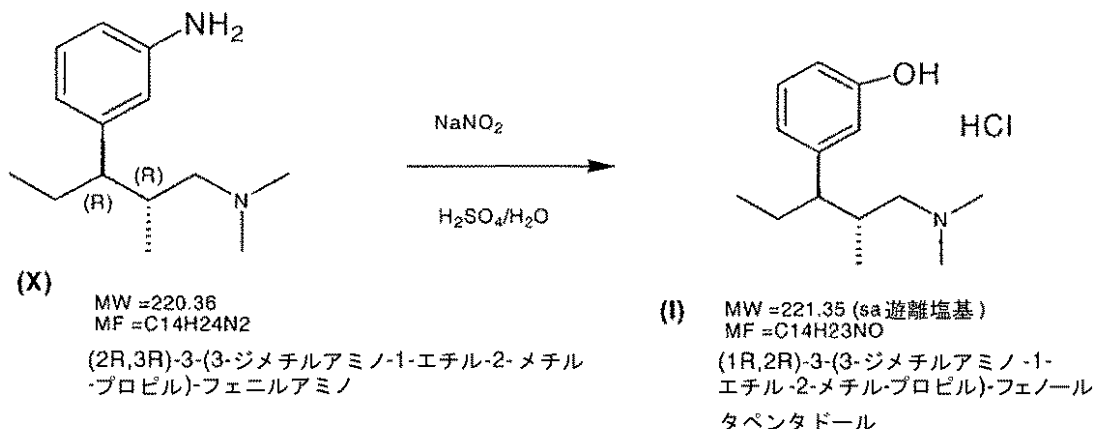
40

(1R,2R)-3-(3-ジメチルアミノ-1-エチル-2-メチルプロピル)-フェニール塩酸塩 (I) の調製。

50

【 0 1 0 4 】

【 化 2 9 】



10

【 0 1 0 5 】

30 ~ 35 % 硫酸 50 mL を、機械式攪拌子、温度計、および滴下漏斗を備えた 250 mL の 4 つ口フラスコに添加し、4 まで冷却する。(2R, 3R) - ジメチルアミノ - 1 - エチル - 2 - メチル - プロピル) - フェニルアミン (10 g、0.045 mol) を、冷却した溶液に添加する。水 10 mL に溶解した NaNO₂ (3.4 g、0.05 mol) の溶液を、冷却した混合物に滴下する。反応物を、4 で 1 時間攪拌する。次いで変換率を、HPLC を使用してモニタする。10 ~ 15 % p / p 硫酸 50 mL を、機械式攪拌子、温度計、滴下漏斗、および冷却器を備えた別の 250 mL の 4 つ口フラスコに添加し、約 110 にする。ジアゾニウム塩の冷溶液を、泡の形成が制御されるように希硫酸溶液にゆっくりと添加する。注ぎ終えた後に、溶液を 90 ~ 100 で約 15 分間維持し、次いで 10 ~ 15 まで冷却し、pH を、28 % 水酸化ナトリウムで 10 ~ 11 にする。生成物を酢酸エチルで抽出する (100 mL)。有機相を、40 ~ 50 で真空濃縮することにより、油状残渣が得られる。油を 3 - ペンタノン (100 mL) に溶解し、塩酸ガス (2.0 g、0.05 mol) を 20 ~ 25 で攪拌しながら吸収する。室温で 24 時間攪拌して懸濁液が得られる。次いで固体を濾過し、アセトンで洗浄し、その後イソプロパノールから再結晶する。HPLC 純度が 99 % より高い白色固体 10 g が得られる。

20

30

 フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 B 57/00	(2006.01)	C 0 7 B 57/00	3 6 0
C 0 7 B 53/00	(2006.01)	C 0 7 B 53/00	G
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0

(72)発明者 ジョルジオ ベルトリーニ
 イタリア アイ - 2 0 0 9 9 セスト サン ジョヴァンニ(ミラノ)ヴィア エー・ヴィラ 1

審査官 村守 宏文

(56)参考文献 米国特許第03824271(US, A)
 特表2009-544637(JP, A)
 特表2009-544658(JP, A)
 特表2010-508240(JP, A)
 特表2006-527178(JP, A)
 特開平08-099939(JP, A)
 米国特許出願公開第2008/0269524(US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C 0 7 C
 C 0 7 B
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)