
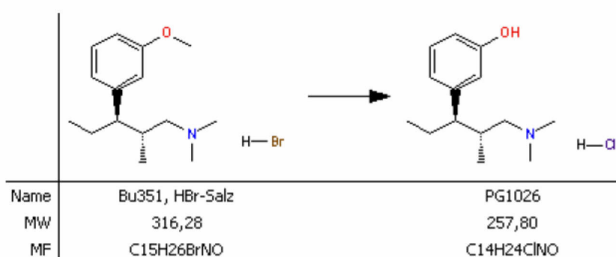


Mueller, Marita CG5503 PG1026-001 Methoxyspaltung Grünenthal GmbH GPR-TD-PD	Notebook Entry 	Project Number: AHW Notebook: Substanzbereitstellung Creation Date: 2009.12.02 Modify Date: 2009.12.09
--	--	---

- nach Patentvorschrift EP 0 693 475 B1
bzw. Reaktionsvorschrift zum GB-Bu322-1-3



Materials			Planned Amounts				Actual Amounts
			Equiv	Mass	Volume	Moles	Equiv
Class	Name	Lot Number	equiv	g	mL	mmoles	equiv
Reactants	Bu351, HBr-Salz [LR]	*	1.00	5.00	5.00	15.81	1.00
Chemicals	Bromwasserstoffsäure, 47%-ig in Wasser		n/a	150.00	100.00	871.32	n/a
	Natriumhydrogencarbonat-Lösung, gesättigt in Wasser		n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	Dichlormethan, Kannenware		n/a	132.50	100.00	1560.07	n/a
	Methylethylketon, Kannenware		n/a	14.09	17.50	195.42	n/a
	Trimethylchlorsilan		n/a	1.28	1.49	11.78	n/a
	Wasser, deion.		n/a	0.24	0.24	13.04	n/a
Products	PG1026		1.00	4.08	n/a	15.81	0.64

HIGHLY CONFIDENTIAL

GRT-NUCO

Materials		Actual Amounts			Properties		
		Mass	Volume	Moles	Strength	Density	MW
Class	Name	g	mL	mmoles	n/a	g/mL	n/a
Reactants	Bu351, HBr-Salz [LR]	5.00	5.00	15.81	3.16 M	1.00	316.28
Chemicals	Bromwasserstoffsäure, 47%-ig in Wasser	150.00	100.00	871.32	8.71 M	1.50	80.91
	Natriumhydrogencarbonat-Lösung, gesättigt in Wasser	n/a	n/a	n/a	11.90 M	1.00	84.01
	Dichlormethan, Kannenware	132.50	100.00	1560.07	15.60 M	1.32	84.93
	Methylethylketon, Kannenware	n/a	n/a	n/a	11.17 M	0.81	72.11
	Trimethylchlorsilan	n/a	n/a	n/a	7.91 M	0.86	108.64
	Wasser, deion.	n/a	n/a	n/a	55.51 M	1.00	18.02
Products	PG1026	2.60	n/a	10.09	100.00 wt/wt%	1.00	257.80

Identity	Theoretical Yield (corrected for product strength)	Actual Yield	Process Mass Intensity Rev
PG1026, C14H24ClNO, 257.80 (calculated)	1.00 equiv; 15.81 mmoles; 4.08 g (Based on Planned) 1.00 equiv; 15.81 mmoles; 4.08 g (Based on Actuals)	63.80% 0.64 equiv; 10.09 mmoles; 2.60 g (Based on Actuals)	74.37 (Based Theoretical) 110.58 (Based Actuals)

Patentvorschrift EP 0 693 475 B1:

[Image 1]

(+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol, Hydrochlorid (+21)
 4,3 g (15 mmol) (+23) aus Stufe 2 wurden mit 100 ml konzentrierter Bromwasserstoffsäure versetzt. Anschließend wurde zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde bis zur alkalischen Reaktion mit konzentrierter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Nach zweimaliger Extraktion mit je 50 ml Dichlormethan wurden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wurde Dichlormethan im Vakuum abdestilliert und der Rückstand (4 g) in 2-Butanon aufgenommen. Nach der Zugabe von Trimethylchlorsilan/Wasser kristallisierten 3,8 g (98 % der Theorie) Hydrochlorid (+21) aus.
 Schmp: 194 -196°C
 $[\alpha]_D^{RT} = +24,5^\circ$ (c = 1,10; Methanol)

12. Nov. 09

* 4,3g Bu351-HCl-Salz entsprechen 5,0g Bu351-HBr-Salz

Apparatur: 250ml-Rundkolben, Magnetrührer, Ölbad, Rückflußkühler

Ausführung:

- das Ölbad auf 130°C vorheizen
- Bu351, HBr-Salz (**5 g [Limiting Reagent]**; 1.00 equiv; 15.81 mmoles; 5.00 mL; 5.00 g; [Actual]) mit Bromwasserstoffsäure, 47%-ig 871.32 mmoles; 100.00 mL; 150.00 g; [Actual]) versetzen
- unter Rühren 2 Stunden refluxieren

Aufarbeitung:

- das Ölbad entfernen und etwas abkühlen lassen
- am Rotationsverdampfer einengen
- den Rückstand in einen 500ml-Erlenmeyer umfüllen und langsam (Vorsicht: heftige Gasentwicklung) mit gesättigter Natriumhydroxid alkalisieren (pH9)
- zweimal mit insgesamt **Dichlormethan, Kannenware (100 mL; 1.56 moles; 100.00 mL; 132.50 g; [Actual])** extrahieren
- den organischen Extrakt über Natriumsulfat filtrieren, einengen und im Vakuum trocknen = **2,603g Base**

Hydrochlorid-Fällung:

- **2,603g Base** (entsprechen 11,75mmol) in 17,5ml MEK aufnehmen
- unter Rühren 0,235ml Wasser zugeben
- 1,49ml (entsprechen 11,75mmol) Trimethylchlorsilan zugeben
- 90 Minuten im Eisbad nachrühren
- vom Feststoff absaugen; diesen mit MEK nachwaschen und trockensaugen = **2,60g Hydrochlorid** (cremefarbener Feststoff)

Pulverdiffraktometrie: PG1026-001-1-1, Hydrochlorid: Polymorph B

theor. Ausbeute: 4,08g Hydrochlorid
Ausbeute: PG1026 (**2.6 g**; 0.64 equiv; 10.09 mmoles; 2.60 g; 63.80% yield; [Actual])
Aussehen: cremefarbener Feststoff
Fp: 199-201°C

Characterization of Dichlormethan, Kannenware

Material Data


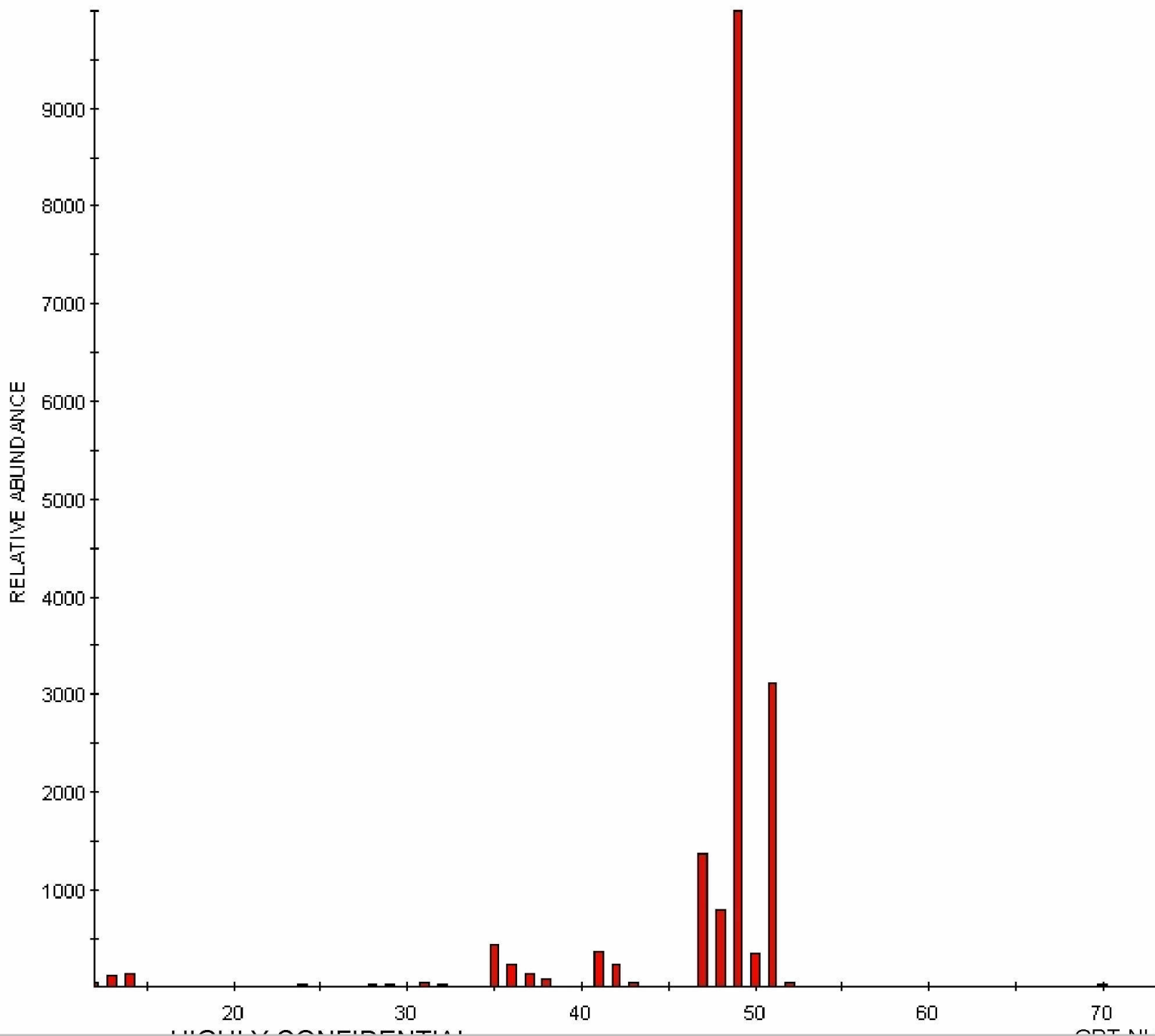
	CAS	75-09-2
	Role	Solvent
	Synonym	Methylenchloride [1 more entry]
	Phase	Liquid (Molecular; Observed)
	Strength	100 wt/wt% (estimated) in none
	Density	1.325 g/mL
	MF	CH ₂ Cl ₂
	MW	84.93 (calculated)
	MP	-95 °C
	BP	40 °C
Solubility	50.67 g/100-mL	

Chart Data

Method	Mass Spectrum
Source	IntelliChem ChemSeek
Format	JDX
Location	ChemSeek4

Title	Methylene Chloride
Number of Points	32
Observed Frequency	0
Origin	NIST Standard Reference Data



Explore Litigation Insights

Docket Alarm provides insights to develop a more informed litigation strategy and the peace of mind of knowing you're on top of things.

Real-Time Litigation Alerts



Keep your litigation team up-to-date with **real-time alerts** and advanced team management tools built for the enterprise, all while greatly reducing PACER spend.

Our comprehensive service means we can handle Federal, State, and Administrative courts across the country.

Advanced Docket Research



With over 230 million records, Docket Alarm's cloud-native docket research platform finds what other services can't. Coverage includes Federal, State, plus PTAB, TTAB, ITC and NLRB decisions, all in one place.

Identify arguments that have been successful in the past with full text, pinpoint searching. Link to case law cited within any court document via Fastcase.

Analytics At Your Fingertips



Learn what happened the last time a particular judge, opposing counsel or company faced cases similar to yours.

Advanced out-of-the-box PTAB and TTAB analytics are always at your fingertips.

API

Docket Alarm offers a powerful API (application programming interface) to developers that want to integrate case filings into their apps.

LAW FIRMS

Build custom dashboards for your attorneys and clients with live data direct from the court.

Automate many repetitive legal tasks like conflict checks, document management, and marketing.

FINANCIAL INSTITUTIONS

Litigation and bankruptcy checks for companies and debtors.

E-DISCOVERY AND LEGAL VENDORS

Sync your system to PACER to automate legal marketing.