

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4328021号
(P4328021)

(45) 発行日 平成21年9月9日(2009.9.9)

(24) 登録日 平成21年6月19日(2009.6.19)

(51) Int. Cl.	F 1
C 0 7 C 215/78 (2006.01)	C O 7 C 215/78
A 6 1 K 31/137 (2006.01)	A 6 1 K 31/137
A 6 1 P 11/08 (2006.01)	A 6 1 P 11/08
C 0 7 C 213/02 (2006.01)	C O 7 C 213/02
C 0 7 B 61/00 (2006.01)	C O 7 B 61/00 3 0 0

請求項の数 31 (全 21 頁)

(21) 出願番号	特願2000-555854 (P2000-555854)
(86) (22) 出願日	平成11年6月22日 (1999. 6. 22)
(65) 公表番号	特表2002-518468 (P2002-518468A)
(43) 公表日	平成14年6月25日 (2002. 6. 25)
(86) 国際出願番号	PCT/US1999/014082
(87) 国際公開番号	W01999/067198
(87) 国際公開日	平成11年12月29日 (1999. 12. 29)
審査請求日	平成18年5月23日 (2006. 5. 23)
(31) 優先権主張番号	09/103, 212
(32) 優先日	平成10年6月23日 (1998. 6. 23)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	500101704 セプレイサー インコーポレイテッド SEPRACOR INC. アメリカ合衆国、01752 マサチュー セッツ、マールボロ、ロック ドライブ 111
(74) 代理人	100059306 弁理士 三宅 正夫
(72) 発明者	セナナヤケ、クリス ヒュー アメリカ合衆国、01545 マサチュー セッツ、シュリュースバリー、オールド ファーム サークル 11

審査官 前田 憲彦

最終頁に続く

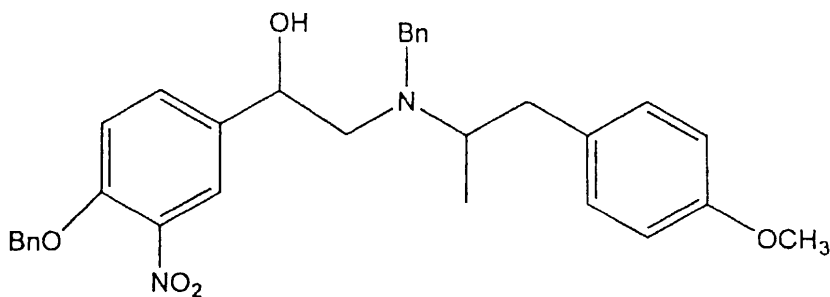
(54) 【発明の名称】 デスフォルモテロール及びその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 下式の化合物

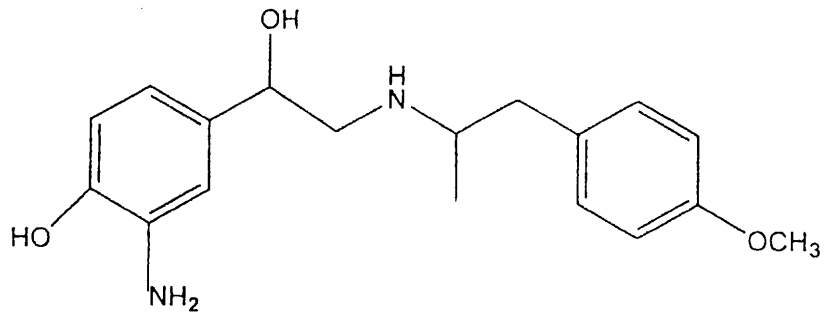
【化 1】



を用意し、

(b) この化合物を還元する
という逐次行程を包含する、下式の化合物

【化 2】



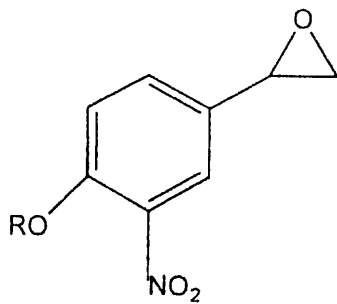
10

の製造方法。

【請求項 2】

下式の化合物

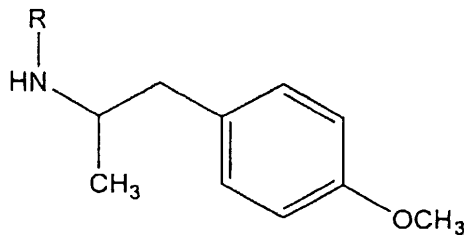
【化 3】



20

と下式の化合物

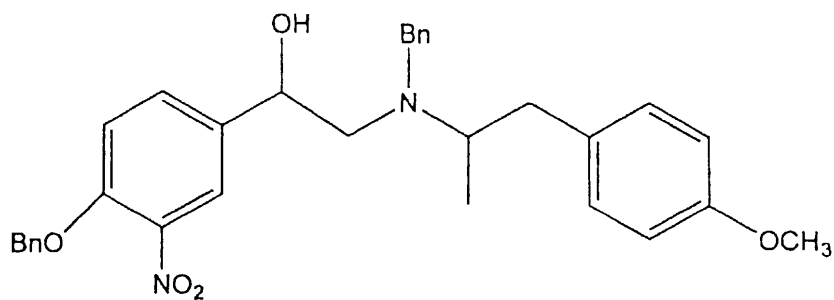
【化 4】



30

(ここに、Rはベンジル基あるいは置換ベンジル基である)とを反応させることによって
下式の化合物

【化 1】



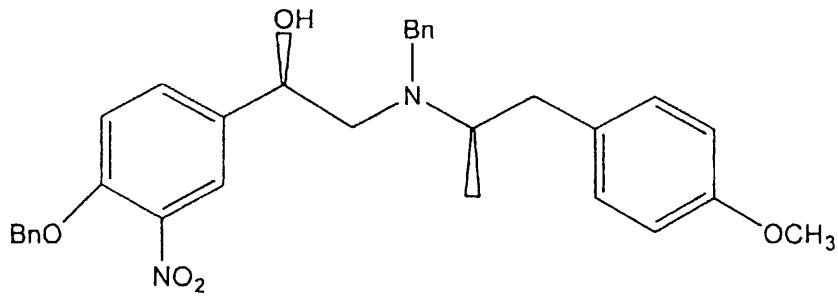
40

を製造する請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

50

(a) 下式の化合物
【化5】

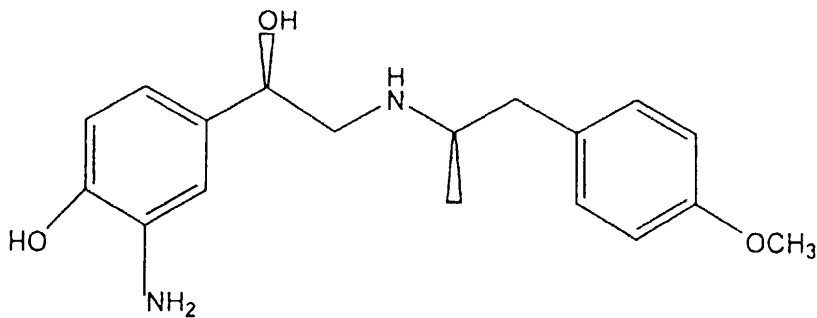


10

を用意し、

(b) この化合物を酸の存在下に還元するという逐次行程を包含する下式の化合物

【化6】



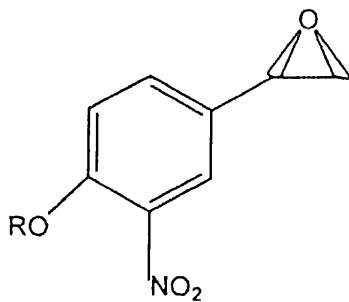
20

の塩の製造方法。

【請求項4】

下式の化合物

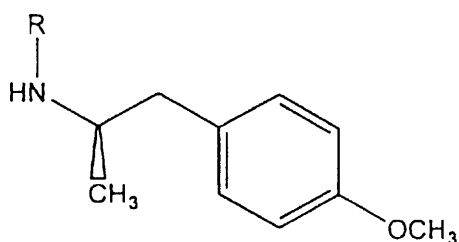
【化7】



30

と下式の化合物

【化8】



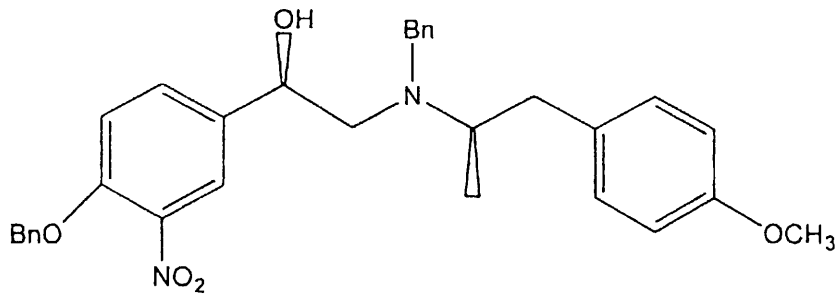
40

(ここに、Rはベンジル基あるいは置換ベンジル基である)とを反応させることによって

50

下式の化合物

【化 5】



10

を製造する請求項 3 記載の方法。

【請求項 5】

貴金属触媒の存在下に水素源を用いて還元行程を実施する請求項 1 又は 3 記載の方法。

【請求項 6】

貴金属触媒がパラジウムである請求項 5 記載の方法。

【請求項 7】

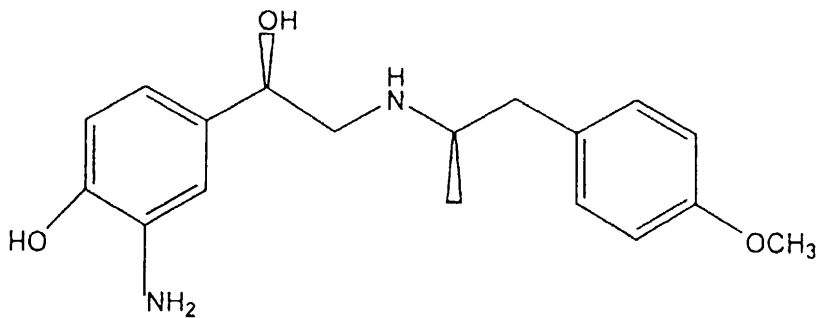
塩が酒石酸塩であり、貴金属触媒及び酒石酸の存在下に水素源を用いて還元行程を実施する請求項 3 記載の方法。

20

【請求項 8】

前記の下式の化合物

【化 6】



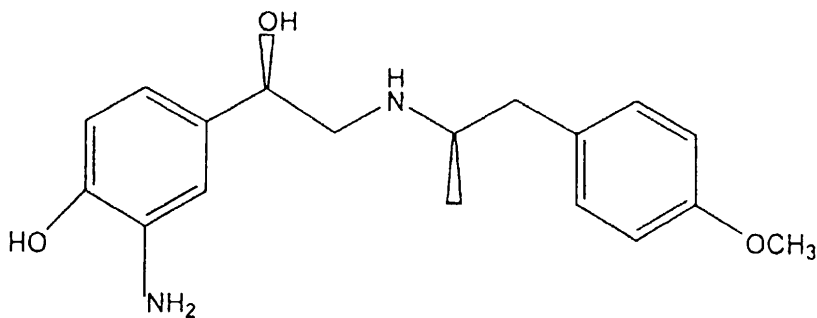
30

が R, R 配置のものである請求項 3 記載の方法。

【請求項 9】

前記の下式の化合物

【化 6】



40

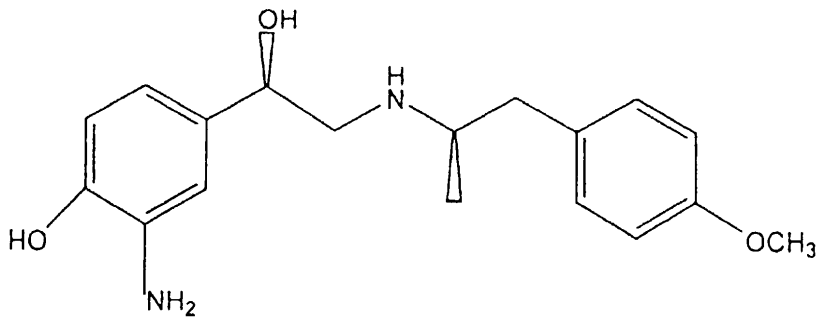
が S, S 配置のものである請求項 3 記載の方法。

【請求項 10】

前記の下式の化合物

50

【化6】



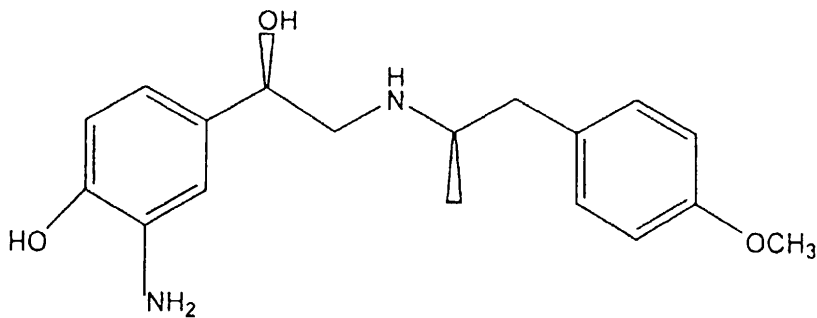
10

が R, S 配置のものである請求項3記載の方法。

【請求項11】

前記の下式の化合物

【化6】



20

が S, R 配置のものである請求項3記載の方法。

【請求項12】

デスフォルモテロールあるいはその医薬的に容認し得る塩を気管支拡張誘発あるいは気管支狭窄予防の調剤に使用すること。

【請求項13】

経口、皮下注射、静脈注入、吸入又は経皮による請求項12記載の使用。

30

【請求項14】

経口による請求項13記載の使用。

【請求項15】

吸入による請求項13記載の使用。

【請求項16】

吸入による使用量が1日当たり約1 µg ないし約100 µg である請求項15記載の使用。

【請求項17】

デスフォルモテロールがラセミ体デスフォルモテロールである請求項12記載の使用。

【請求項18】

デスフォルモテロールが R, R-デスフォルモテロールである請求項12記載の使用。

40

【請求項19】

デスフォルモテロールが R, S-デスフォルモテロールである請求項12記載の使用。

【請求項20】

医薬的に容認し得る担体と、デスフォルモテロールあるいはその医薬的に適切な塩とを包含する医薬品組成物。

【請求項21】

ラセミ体デスフォルモテロールあるいはその医薬的に適切な塩と、医薬的に容認し得る担体とを包含する請求項20記載の医薬品組成物。

【請求項22】

50

(R,R)-デスフォルモテロールあるいはその医薬的に適切な塩と、医薬的に容認し得る担体とを包含する請求項20記載の医薬品組成物。

【請求項23】

医薬的に容認し得る担体が推進剤を包含するエアゾル製剤形態である請求項20記載の医薬品組成物。

【請求項24】

経口投与用の請求項20記載の医薬品組成物。

【請求項25】

シロップ剤形態の請求項24記載の医薬品組成物。

【請求項26】

錠剤又はカプセル剤形態の請求項24記載の医薬品組成物。

【請求項27】

徐放性形態の請求項26記載の医薬品組成物。

【請求項28】

R,R-デスフォルモテロールあるいはその医薬的に容認し得る塩。

【請求項29】

S,S-デスフォルモテロールあるいはその医薬的に容認し得る塩。

【請求項30】

R,S-デスフォルモテロールあるいはその医薬的に容認し得る塩。

【請求項31】

S,R-デスフォルモテロールあるいはその医薬的に容認し得る塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の技術分野

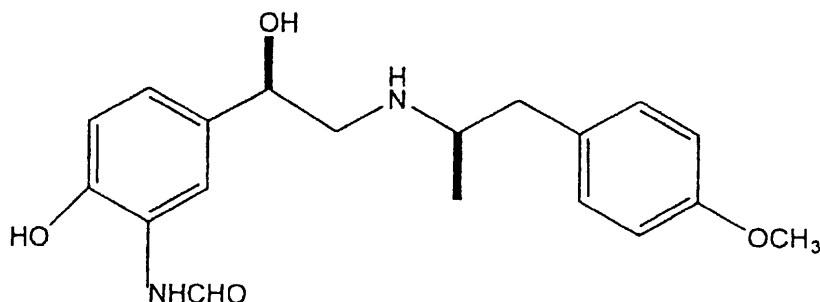
本発明は、3-アミノ-4-ヒドロキシ-[[2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]メチル]ベンゼンメタノール、その医薬品組成物、ならびに肺疾患の治療及び予防におけるその使用に関するものである。さらに本発明は、3-アミノ-4-ヒドロキシ-[[2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]メチル]ベンゼンメタノールの光学的に純粋な異性体、ならびにそれらの製造方法に関するものである。

【0002】

発明の背景

フォルモテロール、すなわち(+/-)N-[2-ヒドロキシ-5-[1-ヒドロキシ-2[[1-(p-メトキシフェニル)-2-プロピル]アミノ]エチル]フェニル]フォルムアミドは、吸入した場合、持続性の気管支拡張効果を有する薬効性の高い、 β_2 -選択性アドレナリン受容体作動薬(β_2 -selective adrenoceptor agonist)である。フォルモテロールの構造式を以下に示す。

【化9】



【0003】

フォルモテロールは分子内に二つのキラル中心を有し、そのそれぞれが、二つの可能な配

10

20

30

40

50





置で存在し得る。これによって (R,R)、(S,S)、(R,S) 及び (S,R) の四つの組み合わせが生じる。(R,R) と (S,S) は互いに鏡像関係にあり、従って鏡像異性体であり、(R,S) 及び (S,R) も同様に鏡像異性体の対である。しかし、(R,R) と (S,S) の鏡像は (R,S) と (S,R) に重ね合わせることはできず、これらはジアステレオマーである。フォルモテロールは、(R,R) と (S,S) が 1 : 1 の比のラセミ体混合物としてのみ市場で入手可能であり、一般名フォルモテロールはこの鏡像異性体混合物をいう。

【0004】

本明細書で用いるラセミ体の、アンビスケアリミック (ambiscalemic) 及びスケアリミック (scalemic) な、あるいは鏡像異性体的に純粋な化合物の図式表示は、Maehr の *J. Chem. Ed.* 62, 114-120 (1985) から取っている。すなわち、実線及び破線の楔型はキラル要素の絶対配置を意味するべく用いられ；波型線は、それが示す結合が生じ得る立体化学的意味の否定を示し；太い実線及び破線は、そこに示されている相対的配置を示すが、ラセミ体的性格を意味する幾何学的描写であり；白抜き楔型及び点線或は破線は不定の絶対配置の鏡像異性体的に純粋な化合物を意味する。従って、前記のフォルモテロールの化学式は、市販物質のラセミ体的性格を反映しており、以下の構造式の中で、白抜き楔型を有するものは、対をなす純粋の鏡像異性体の両者を包括することを意図しており、実線の楔型を有するものは、そこに示されている絶対的立体化学を有する単一の純粋な鏡像異性体を包括することを意図している。

【0005】

Maehrによるキラル炭素への結合の表示

記号	立体化学的意味
	光学的に純粋 — 配置は不定
	ラセミ体 — しかし、相対的配置を示す
	キラル — 絶対配置
	立体化学を示さない

【0006】

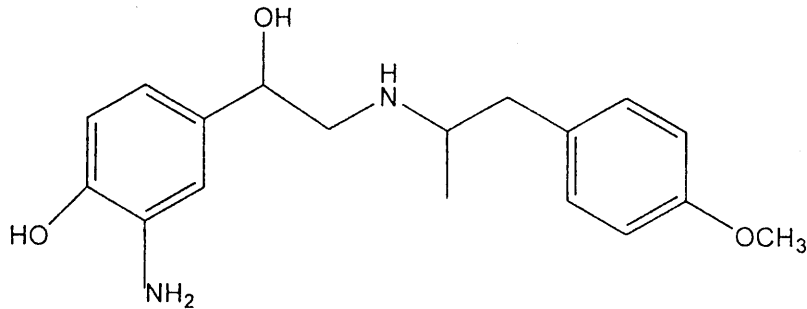
フォルモテロールの四つの立体異性体の合成は文献に報じられている。一つの方法では、光学的に純粋な酒石酸を用いるラセミ体フォルモテロールの立体選択的再結晶によって (R,R) - 及び (S,S) - 異性体が単離された。(Murase et al, *Chem. Pharm. Bull.* 26, 1123-1129 (1978)) 別の方法では、ラセミ体 4 - ベンジルオキシ - 3 - ニトロステレン・オキサイドを光学的純粋 (R,R) - 又は (S,S) - N - (1 - フェニルエチル) - N - (1 - (p - メトキシフェニル) - 2 - プロピル) アミンと結合させて、フォルモテロール前駆体のジアステレオマー混合物を得て、次にこれをセミプレパラティブ HPLC (semipreparative HPLC) によって分離し、純粋なフォルモテロール異性体に変換した (Trofast et al, *Chirality* 3, 443-450 (1991))。いずれの方法も非常に低い収率 (< 2%) 及び長い合成操作を余儀なくされる。

【0007】

フォルモテロールの合成における望ましからぬ副生成物として、3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - - [[[2 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ] メチル]

ベンゼンメタノール (Chem. Abst. Reg. No. 150513-24-9) が開示されている (スペイン特許 ES 2031407 号)。その化学構造式を以下に示す。

【化 2】



10

その意図的な合成も、その薬理もこれまで報じられていない。

【0008】

発明の要旨

3-アミノ-4-ヒドロキシ- - [[[2 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ] メチル] ベンゼンメタノール (I) もまた高度に選択的な α_2 -アドレナリン作用受容体作動薬 (α_2 -adrenergic receptor agonist) であることが今や発見された。本発明方法はこの化合物の実用的な、有効な製造方法を提供し、また、高い光学純度を有するその四つの立体異性体の全ての合成法を提供する。

20

【0009】

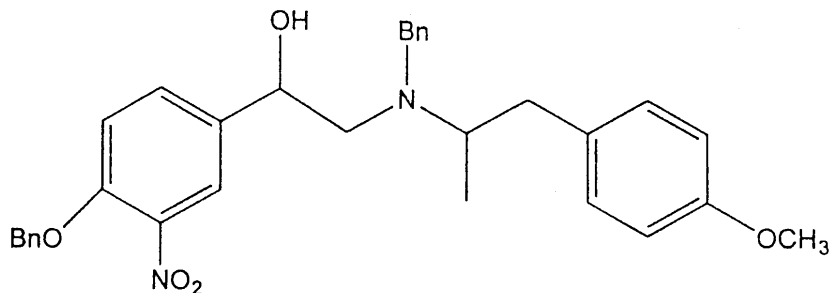
本発明の化合物、方法ならびに組成物は、3-アミノ-4-ヒドロキシ- - [[[2 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ] メチル] ベンゼンメタノール及びその立体異性体に関するものである。簡便法として、以下、3-アミノ-4-ヒドロキシ- - [[[2 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ] メチル] ベンゼンメタノールを「デスフォルモテロール」と呼ぶことにする。本明細書を通じて、この言葉に別段の修飾のない限り、「デスフォルモテロール」は、R,R-異性体、S,S-異性体、R,S-異性体、S,R-異性体、あるいはこれらの立体異性体の任意の混合物を指す。「ラセミ体デスフォルモテロール」なる言葉は、二つのあり得るラセミ体を含む。すなわち、一つはR,R-及びS,S-異性体の混合物、もう一つはR,S-及びS,R-異性体の混合物である。

30

【0010】

本発明の1つの態様は、下式の化合物

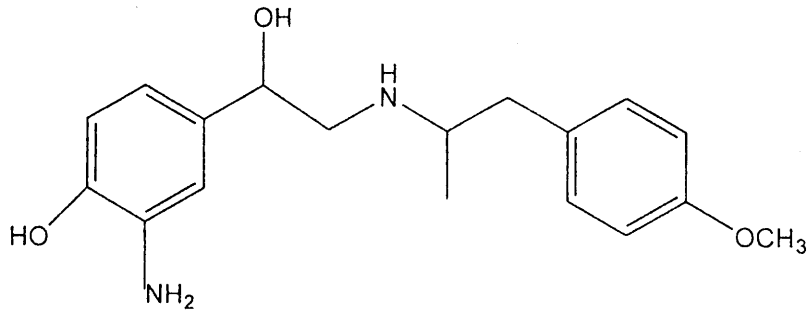
【化 1】



40

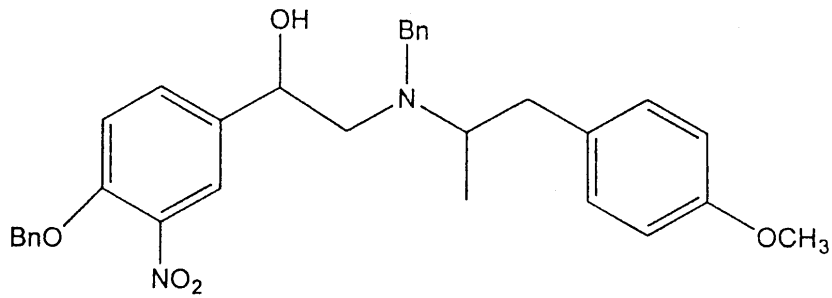
を用意し、この化合物を還元することを包含する、下式の化合物

【化 2】



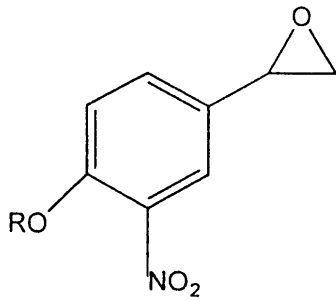
10

の製造方法に関するものである。下式の化合物
【化1】



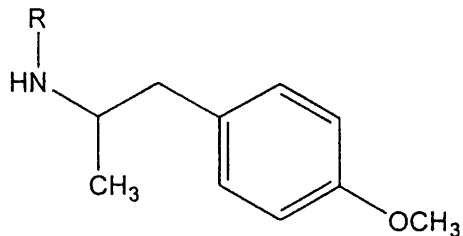
20

は、下式の化合物
【化3】



30

を下式の化合物
【化4】



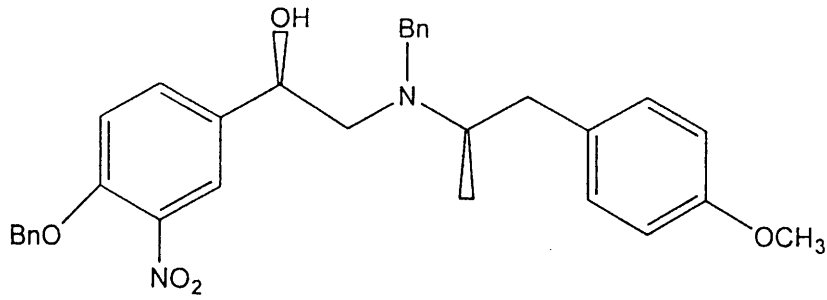
40

(ここにRはベンジル基あるいは置換ベンジル基である)と反応させることによって製造される。

【0011】

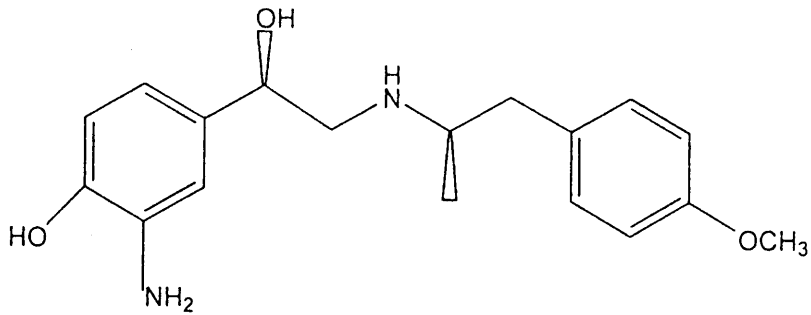
同様に、本発明は、下式の化合物

【化5】



を用意し、酸の存在下にこの化合物を還元することによって、光学的に純粋な下式の化合物 10

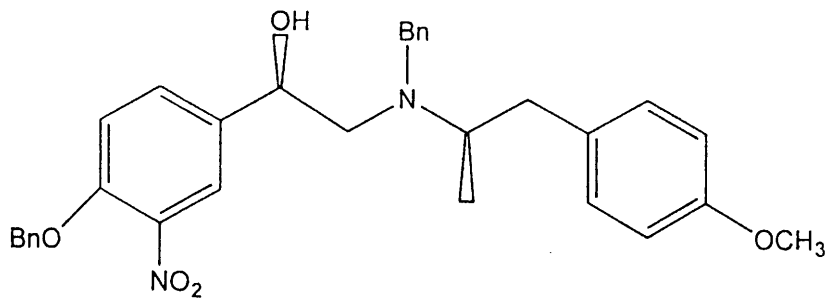
【化 6】



20

の塩を製造する方法に関するものである。この下式の化合物

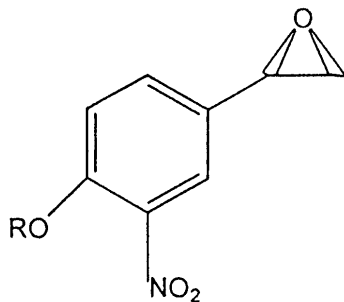
【化 5】



30

は、下式の化合物

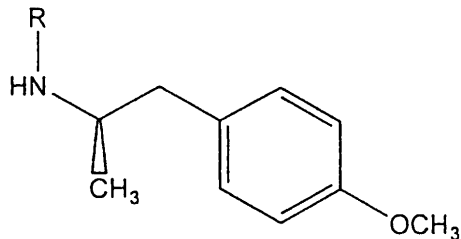
【化 7】



40

を下式の化合物

【化 8】



(ここにRはベンジル基あるいは置換ベンジル基である)と反応させることによって製造される。

10

【0012】

「置換ベンジル基」なる言葉は、保護基としての機能に干渉しない一つ又はそれ以上の置換基で置換されているベンジル(又はフェニルメチル)核を含んだ、フェノールの任意の保護基をいう。適切な置換基には、 C_1 ないし C_6 -アルキル、 C_1 ないし C_6 -アルコキシ、ハロゲン、ならびにそれらの組み合わせが含まれる。特定の態様としては、Rはベンジル基であり、ここではBnとして表されている。

【0013】

前記の方法において、還元行程は、貴金属触媒の存在下に水素源を用いて実施される。好ましい貴金属触媒はパラジウムである。この還元行程は、この触媒に加えて、酒石酸の存在下に実施することがさらに好ましい。この水素源は、水素ガス、あるいは、蟻酸アンモニウムのような水素付与化合物であればよい。

20

【0014】

本発明化合物のための適切な酸付加塩類には、例えば、酢酸、ベンゼンスルホン酸(ベンレート)、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩化水素酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモイン酸、パントテン酸、リン酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸、及びそれらの類似物が含まれる。ベンジルアミン化合物に対しては特にマンデル酸塩が好ましく、デスフォルモテロール立体異性体に対しては酒石酸塩が好ましい。

【0015】

本発明はまた、喘息、気管支炎、気腫などの閉塞性気道障害を伴う患者における可逆性気管支痙攣を軽減するための気管支拡張剤として有用な、デスフォルモテロールを含む新規な組成物をも含む。

30

【0016】

本発明の1つの態様は、気管支拡張を誘発するか、あるいは気管支狭窄を予防するに十分な量のデスフォルモテロールを個体に投与することを包含する、デスフォルモテロールを用いて気管支拡張を誘発するか、あるいは気管支狭窄を予防する方法に関するものである。このデスフォルモテロールは、経口的に、あるいは、皮下注射、静脈注入、吸入、又は経皮的送達によって投与することができる。吸入が好ましい。吸入による投与量は、一回服用又は分割服用で一日当たり約1 μg ないし約100 μg である。

40

【0017】

本発明の他の態様は、シロップ剤、及び錠剤やカプセル剤などの単位投薬量形態を含む経口的投与のための組成物、あるいは、例えば、計量服用量吸入器(metered-dose inhaler)に用いるための、適切な推進剤中の溶液又は懸濁液、あるいは噴霧用の滅菌水溶液など、吸入による投与に適した製剤に関するものである。本組成物は、医薬的に容認し得る推進剤(エアゾル用)あるいは担体(吸入溶液、シロップ剤、錠剤及びカプセル剤用)と、デスフォルモテロールあるいはその医薬的に容認し得る塩とを包含する。好ましい気管支拡張剤組成物は、エアゾル製剤形態のものである。

【0018】

詳細な説明

50

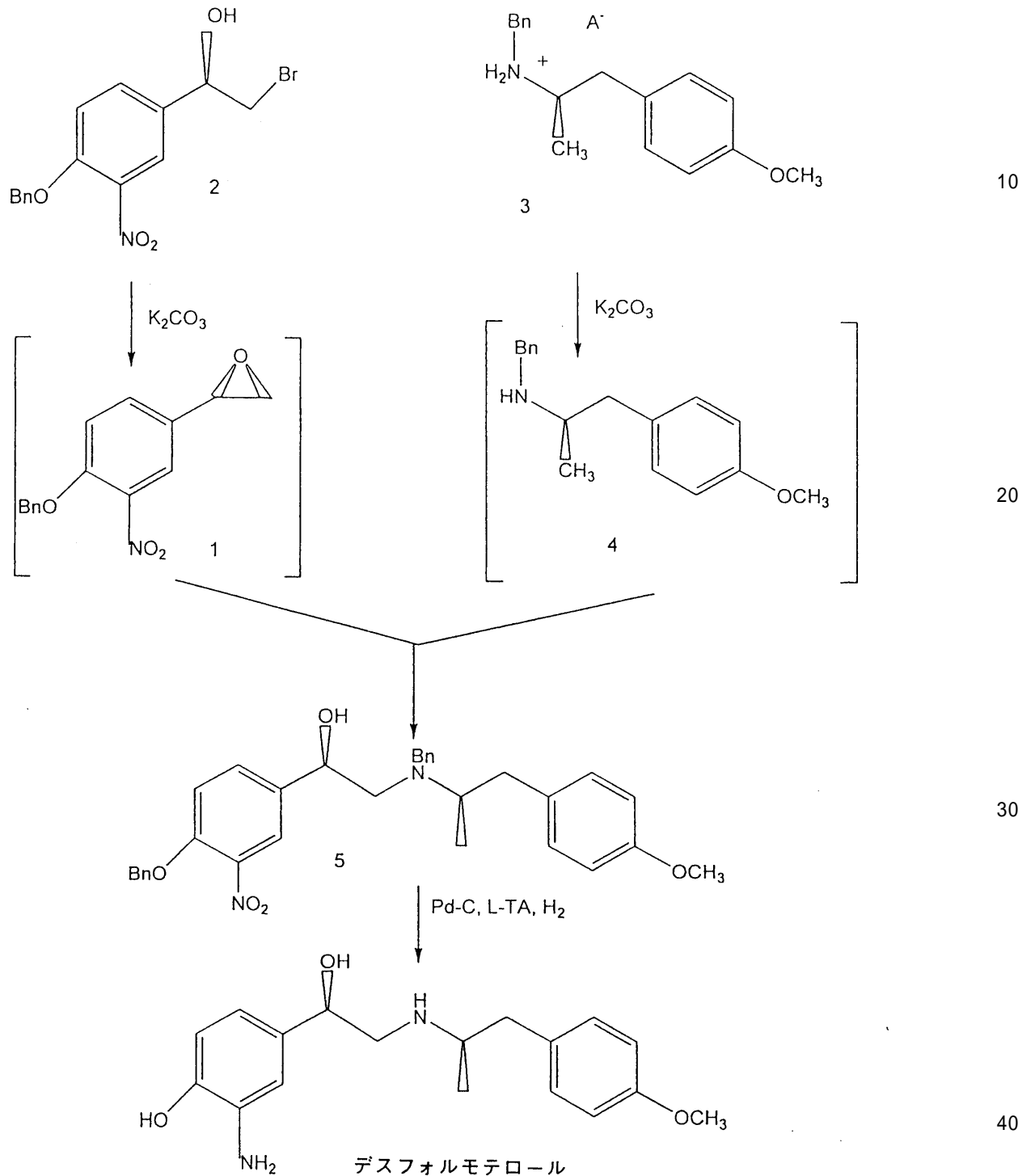
本発明のもう1つの態様は、デスフォルモテロール及び光学的に純粋な異性体を製造する実用的な、効率的な方法に関するものである。この方法は、簡単な分割及び不斉還元によって容易に得られる光学的に純粋な前駆体を活用していることから、特に有利である。デスフォルモテロールの鏡像異性体混合物は、光学的に純粋でない原料を用いて出発することによって製造するのが好都合である。

【0019】

全体の順序を図表1に示す。ここに、Rはベンジル基として例示され、B_nで表されている。この図式は、光学的に純粋な生成物を合成するための操作を例示しているが、同じ操作が異性体の混合物を製造するためにも有用である。この順序はまた、式2に類似する適当な出発原料を用いて開始して、Rが置換ベンジル基である別の中間体を造るためにも用い得るだろう。括弧は、単離することができるだろうが、全体の方法行程の中では単離しなくともよいような中間体を示す。

【図表1】

図表 1



【 0 0 2 0 】

前述の方法において、Kraft, et al. [Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 85, 607 (1966)] の操作方法の変法を用いて、L - 又は (D) - マンデル酸によるラセミ体化合物の分割によって、光学的に純粋な 4 - メトキシ - 2 - メチル - N - (フェニルメチル) ベンゼン・エタナミン〔また 2 - N - ベンジルアミノ - 1 - (p - メトキシフェニル) プロパンとも呼ばれている〕式 4 が得られる。接触水素化条件における N - ベンジルアミンを用いる p - メトキシフェニルアセトンの還元的アミノ化によって、ラセミ体 N - ベンジルアミン化合

物が製造されているが、本分野で知られている方法を用いる別の還元条件を採用することもできよう。(Houben-Weyl's Methoden der Org. Chem. Band IV/1c, p427を参照。)

【0021】

本発明は、光学的に純粋なスチレン・オキサイド類の製造方法と組み合わせた前述のカプリング及び水素化を包含する、光学的に純粋な4-ベンジルオキシ-3-ニトロスチレン・オキサイド式1から光学的に純粋なデスフォルモテロールを造る方法を包括する。この態様では、(a)キラル性オキサザボロリジン触媒の存在下に2'-プロモ-4-ベンジルオキシ-3-ニトロアセトフェノンを用いて立体選択的に還元して、対応する光学的に活性なプロモヒドリン体となし〔Hong, et al., Tetrahedron Lett. 35, 6631(1994)及び合衆国特許第5,495,821号を参照。これらの記述を引用して本明細書の一部となす〕；及び、(b)塩基を用いてこの3-ニトロプロモヒドリン体を対応する4-ベンジルオキシ-3-ニトロスチレン・オキサイド式1に変換する、ことによって光学的に純粋なスチレン・オキサイド体が得られる。

10

【0022】

光学的に純粋な2-N-ベンジルアミノ-1-(p-メトキシフェニル)プロパン式4は、そのラセミ体化合物のL-又はD-マンデル酸による分割によって得られる。ラセミ体N-ベンジルアミン化合物の分割は、メタノール(MeOH)などのアルコール溶媒中で1当量のL-又はD-マンデル酸を用いて行なわれる。光学的に純粋なベンジルアミンのマンデル酸塩式3は、4回ないし5回の結晶化によって得られる。次いで、t-ブチル・メチル・エーテル(MTBE)あるいは酢酸エチル(EtOAc)のような不活性有機溶媒の存在下に、NaOH水溶液、Na₂CO₃水溶液、又はNH₃水溶液などの塩基でこのマンデル酸塩を処理し、次いでこの溶媒を蒸発させることによって、遊離N-ベンジルアミン化合物が得られる。(R)-2-N-ベンジルアミノ-1-(p-メトキシフェニル)プロパンはL-(+)-マンデル酸塩から得られ、その(S)-鏡像異性体はD-(-)-マンデル酸から得られる。適切なマンデル酸を用いることによって、ラセミ体N-ベンジルアミン化合物の同一ロットから(R)-及び(S)-鏡像異性体の両者を得ることができる。

20

【0023】

光学的に純粋なエポキシサイド体式1は、市場で入手し得る4-ベンジルオキシ-3-ニトロアセトフェノンから製造される。すなわち、このアセトフェノンを、CH₃CN、MeOH、あるいはクロロホルムのような不活性有機溶媒中で臭素で臭素化して、そのプロモアセトフェノン体とすることができる。次いでこのプロモアセトフェノン体を、キラル性オキサザボロリジン触媒の存在下に、BH₃THF又はBH₃Me₂Sのようなボラン系還元剤で還元して、酸水溶液からの抽出によって光学活性プロモヒドリン体を、優れた収率(>98%)で、優れた鏡像異性体過剰状態(ee=95%)で得る。このような触媒の実例は、シス-(1R,2S)-アミノイндаノール-B-MeあるいはAlBMeである。このものは、合衆国特許第5,495,821号に記載の操作による、シス-(1R,2S)-アミノイндаノールとトリメチルボロキシンの反応生成物である。このプロモヒドリン体は再結晶によってさらに>99.8% eeに富化させることができる。このプロモヒドリン体の絶対配置は、オキサザボロリジン触媒のキラリティーによって決まる。こうして得られる化合物は、アルコール溶媒又はMeOH/THFのような混合溶媒の中で、NaOH水溶液又はK₂CO₃水溶液のような塩基を用いて光学的に純粋な4-ベンジルオキシ-3-ニトロスチレン・オキサイドに変換する。このエポキシサイド体は、反応混合物を酢酸エチル/水で抽出し、有機相を乾燥させ、溶媒を蒸発させることによって単離することができる。

30

40

【0024】

プロモヒドリン体式2からのエポキシサイド体の形成と、ベンジルアミン式3からの遊離塩基の解放とは、個別の行程で行なってもよく、あるいは単一行程で行なってもよい。光学的に純粋な2-N-ベンジルアミノ-1-(p-メトキシフェニル)プロパン式4を光学的に純粋な4-ベンジルオキシ-1-ニトロスチレン・オキサイド式1と反応させて、ラ

50

セミ化を起こすことなく、光学的に純粋な N, O - ジ - ベンジルデスフォルモテロール中間体式 5 を得る。水素化触媒の存在下に水素によってこのジベンジル - デスフォルモテロールの N, O - ジベンジル基を除去して、光学的に純粋なデスフォルモテロールを得る。しかし、両反応は塩基を必要とするものであるから、両行程を組み合わせて一容器操作にすることが可能であり、方法行程は単純化される。この図表の場合では、塩基の存在下に光学的に純粋な 2 - N - ベンジルアミノ - 1 - (p - メトキシフェニル) プロパン式 3 を光学的に純粋な 1 - (4 ' - ベンジルオキシ - 3 ' - ニトロフェニル) - 2 - プロモエタノール式 2 と反応させ、エポキサイド体式 1 をその場で形成させることによって、ジベンジル - デスフォルモテロールが直接的に得られる。

【 0 0 2 5 】

この N - ベンジルアミン側鎖とエポキサイド体との縮合は、100-140 の範囲内の温度で無溶媒で実施するか、あるいは高沸点不活性溶媒中で還流させながら実施することができる。適切な溶媒には、トルエン、t - ブタノール、t - アミルアルコール及びメチル・イソブチル・ケトン (M I B K) が含まれる。得られたジベンジルデスフォルモテロール式 5 はカラム・クロマトグラフィーによって精製することができる。また、このものは、脱ベンジル化反応のために精製することなく直接的に使用してデスフォルモテロールを形成させることもできる。

【 0 0 2 6 】

ジベンジルデスフォルモテロール生成物は、Pd / C のような Pd 触媒の存在下に接触的に水素化することによって直接的にデスフォルモテロールに変換される。この水素化分解は、適切な有機酸から形成される塩として、メタノール、エタノール又は 2 - プロパノールのようなアルコール溶媒中で、40-60 p s i の水素圧力で、15-30 の温度で、2-15 時間かけて実施することが好ましい。

【 0 0 2 7 】

次いで、得られたデスフォルモテロールの酸塩は、濾過によって触媒を除去した後に、溶媒を除去することによって単離される。この酸は任意の比率で存在させ得るが、非揮発性の酸を用いて、1 当量であることが最適である。それは、この塩が反応から直接的に単離されるからである。1 より大きい比を用いることは一般に不必要であり、1 より少ない比では、水素化分解が緩慢であり、遊離塩基又は純粋な塩のいずれかを得るためには生成物をさらに処理する必要がある。

【 0 0 2 8 】

デスフォルモテロールの安定性は条件に応じて異なることが観察された。この化合物は、p H 2 に保たれた環境のもとで最大の安定性を発揮する。

【 0 0 2 9 】

デスフォルモテロール及び個別のジアステレオマーの結合試験によって、そのラセミ体及び R, R 立体異性体が高度に選択的な β - アドレナリン作用受容体作動薬であることが示された。デスフォルモテロールの四つの異性体、すなわち、(R, R) -、(S, S) -、(R, S) - 及び (S, R) - 体、ならびに (R, R) - 及び (S, S) - 鏡像異性体の 1 : 1 混合物を、ヒトの β_1 -及び β_2 -アドレナリン作用受容体と結合させるために三つの濃度段階 (10^{-9} 、 10^{-7} 、 10^{-5} M) で二度繰り返して、スクリーニングを行なった。次いで、完全競合曲線 (full competition curve) を得るために、この化合物を、二度繰り返して 10 濃度段階で試験した。対照化合物も同時に 8 濃度段階で試験した。次いで非線形回帰分析 (non linear regression analysis) によって $I C_{50}$ 値 (特定結合の 50% を阻止するのに必要な濃度) を測定した。結果を以下の表に示す。

【 表 1 】

10

20

30

40

表 1

化合物	IC ₅₀ (nM)		
	β ₁	β ₂	β ₁ /β ₂ 選択性
(R,R)-デスフォルモテロール	3,180	35.6	89
アテノロール	1,200	---	---
ICI 118551	---	2.5	---

10

【 0 0 3 0 】

(R , R) - デスフォルモテロールは主として β₂-部位における顕著な結合を示し、その β₂-受容体のための選択性 (β₁ / β₂) は約89倍であった。

【表 2】

表 2

化合物	IC ₅₀ (nM)		
	β ₁	β ₂	β ₁ /β ₂ 選択性
(R,S)-デスフォルモテロール	1,790	3,140	< 1
(S,R)-デスフォルモテロール	---	1,890	---
アテノロール	1,430	---	---
ICI 118551	---	2.4	---

20

【 0 0 3 1 】

(R , S) - デスフォルモテロールと (S , R) - デスフォルモテロールのいずれも、β₁ 受容体に高い親和性を示さなかった。β₁-部位における (R , S) - デスフォルモテロールの結合は、アテノロールのそれと同程度であった。(S , R) - デスフォルモテロールについては、10⁻⁵ M で 22% 阻止が達成されたに過ぎないことから、IC₅₀ を測定しなかった。

【表 3】

表 3

化合物	IC ₅₀ (nM)		
	β ₁	β ₂	β ₁ /β ₂ 選択性
デスフォルモテロールの (R,R)-(S,S)-ラセミ体	5,142	81.3	63
(S,S)-デスフォルモテロール	64,710	> 10,000	< 6
アテノロール	1,300	---	---
ICI 118551	---	1.9	---

40

【 0 0 3 2 】

意外なことではないが、デスフォルモテロールの (R , R) / (S , S) ラセミ体は β₂-部

50

位においてのみ顕著な結合を示した。それは、このものが (R , R) -及び (S , S) -鏡像異性体の等しい部数の混合物であるからであり、(S , S) -デスフォルモテロールは両 - アドレナリン作用部位に親和性を持たなかったからである。

【 0 0 3 3 】

本発明はまた、気管支拡張の必要のあるヒトに対して、気管支痙攣を軽減するに十分な量のデスフォルモテロール、あるいはその医薬的に容認し得る塩を投与することを包含する、気管支拡張効果を誘発する、あるいは気管支狭窄を予防する方法を包含する。気管支拡張の誘発及び気管支狭窄の予防は、例えば、呼吸困難、喘鳴音、咳、息切れ、胸部締め付け又は圧迫感、及びそれらに類似のものを含む(ただし、これらに限定されない)、喘息や慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) などの閉塞性気道疾患に関連した症状の軽減を招く。

10

【 0 0 3 4 】

本発明はさらに、デスフォルモテロール、あるいはその医薬的に容認し得る塩を包含する、気管支拡張治療の必要のある患者の処置に用いる医薬品組成物を包含する。このデスフォルモテロールは、単一の光学的に純粋な立体異性体或はその混合物でもよい。本明細書で用いる「光学的に純粋な立体異性体」なる言葉は、組成物が、少なくとも約90重量%のデスフォルモテロールの特定立体異性体、すなわち、(R , R)、(S , S)、(R , S)、又は(S , R) 体の一つと、10重量%又はそれ未満のデスフォルモテロールのその他の立体異性体の任意の組み合わせとを含んでいることを意味する。さらに好ましい態様では、この組成物は、少なくとも99重量%のデスフォルモテロールの単一立体異性体と、1重量%又はそれ未満のその他の立体異性体とを含む。最も好ましい態様では、この組成物は、99重量%より多くのデスフォルモテロールの単一立体異性体と、1重量%未満の他の立体異性体とを含む。

20

【 0 0 3 5 】

急性及び慢性の疾患治療におけるデスフォルモテロールの予防的、又は治療的服用量は、治療すべき症状の厳しさと投与経路によって異なる。服用量及び恐らく服用頻度もまた、個々の患者の年令、体重、及び反応によって異なる。一般的に、1日当たりの全服用量は、吸入による投与の場合、前述の病状に対して、一回服用又は分割服用で約 1 μ g ないし約 100 μ g の範囲内である。好ましくは、1日当たりの服用量の範囲は、1回服用又は、2回ないし4回の分割服用で、約 6 μ g ないし約 25 μ g とすべきであろう。患者の処置に当たっては、治療は、比較的低い服用量、恐らく約 3 μ g ないし約 12 μ g で開始し、患者の全身反応に応じて約 2 \times 12 μ g 又はそれ以上まで増加するべきであろう。経口的に、好ましくは錠剤として投与する場合、好ましい服用量の範囲は1日当たり 0.1ないし 1.0 mg である。小児、65歳以上の患者、ならびに、腎機能や肝機能に障害を有する者は、最初に低い服用量を受けること、また、彼らについて個別の反応や血液レベルに応じて力価の測定を行なうことをさらにおすすめる。本分野の熟練者に明らかなように、場合によってはこのような範囲からはずれた投薬量を採用する必要があることもある。さらには、臨床医や治療医師は、個別の患者の反応に関連して、どのように、いつ、治療を中断し、調節し、あるいは終了させるかを承知しているだろうことに留意されたい。「気管支痙攣を軽減させるに十分な量」、「気管支狭窄を予防するに十分な量」及び「薬効量」などの言葉は、前述のような投薬量や服用頻度計画によって包括される。

30

40

【 0 0 3 6 】

本発明の医薬品組成物は、その活性成分としてデスフォルモテロール、あるいはその医薬的に容認し得る塩を包含するが、また、医薬的に容認し得る担体、ならびに、場合に応じてその他の治療用成分をも含むことができる。「医薬的に容認し得る塩類」又は「その医薬的に容認し得る塩」なる言葉は、無機酸類及び有機酸類を含めて、医薬的に容認し得る非毒性の酸類から調製される塩類をいう。本発明の化合物にとって適切な、医薬的に容認し得る酸付加塩類には、酢酸、ベンゼンスルホン酸 (ベシレート)、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩化水素酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンズルホン酸、粘液酸、硝酸、パモイン酸、パントテン酸、リン酸、琥珀酸、硫酸、酒

50

石酸、p - トルエンスルホン酸、及びこれらの類似物が含まれる。酒石酸塩が特に好ましい。

【0037】

好ましい単位投薬量製剤は、先に具体的に述べた有効成分の先に述べた有効服用量、あるいは適当なその区分を含むものである。本発明の製剤は、当該製剤のタイプに関連して本分野で良く用いられている他の剤を含んでもよい。例えば、経口投与用の製剤は、澱粉、糖類、微結晶性セルロース、希釈剤、微粒化剤、芳香剤、及びそれらの類似物などの担体を含んでもよい。この組成物は、経口投与、直腸投与、非経口投与（皮下、経皮、筋肉内、静脈を含む）、及び吸入に適した製剤を含んでいる。

【0038】

デスフォルモテロールの有効投薬量を患者に提供するには適切な投与経路を用いることができる。例えば、経口、直腸、非経口（皮下、筋肉内、静脈）、経皮、及びこれらに類似の投与形態を採用することができる。投薬形態には、錠剤、トローチ剤、分散液、懸濁液、溶液、カプセル剤、貼剤、シロップ剤、及びこれらに類似のものが含まれる。経口及び非経口の徐放性投薬形態を使用することもできる。

【0039】

経口シロップ剤及びその他の経口液状製剤は本技術分野の熟練者によく知られており、それらを調製する一般的な方法は、任意の標準的薬学教科書、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy に見られる。Remington 書の第19版の第86章では、「溶液、乳化液、懸濁液及びエキス剤」と題して、シロップ剤（1503-1505頁）及びその他の経口用液剤の調製法がきわめて詳細に記載されている。同様に、徐放性製剤も本技術分野でよく知られており、同文献の第94章には、「徐放性薬剤送達系」と題して、さらに一般的な種類の経口及び非経口の徐放性投薬形態が記載されている（1660-1675頁）。この第84章及び第96章の関連記載を引用して本明細書の一部とする。

【0040】

本発明の最も好ましい投与経路は吸入である。吸入に適した製剤には、薬効量のデスフォルモテロールあるいはその医薬的に容認し得る塩を食塩水溶液中に溶解し、場合によってベンザルコニウム・クロライド又はクロロブタノールのような保存剤を含ませたものを包含する、噴霧用の滅菌溶液、ならびに、薬効量のデスフォルモテロールあるいはその医薬的に容認し得る塩を適切な推進剤（例えば、HFA - 134a、HFA - 227、又はそれらの混合物、あるいはプロペラント11、12及び/又は114の混合物などのクロロフルオロカーボン系推進剤）中に溶解又は懸濁させ、場合により界面活性剤を含ませたものを包含するエアゾル製剤が含まれる。エアゾル剤は、単位投薬量形態で提供されることが好都合であり、薬学分野で良く知られた任意の方法で調製される。特に望ましいエアゾル製剤の調製が、欧州特許第556239号に記載されており、その記載をここに引用して本明細書の一部となす。また、薬効量のデスフォルモテロールあるいはその医薬的に容認し得る塩を適切な担体と配合し、乾燥粉末吸入器に関連した使用に適応させたものを包含する乾燥粉末状製剤も適当である。

【0041】

本発明による、化合物の製造、その薬理的特性、及び組成物の製造を詳細に述べた以下の実施例によって、本発明をさらに説明する。本発明から逸脱することなく、原料についても、また手法についても、多くの改変を実行し得ることは、当業者に明かであろう。

【0042】

実施例1：2 - ブロモ - 4 ' - ベンジルオキシ - 3 ' - ニトロアセトフェノン

5リットル容のフラスコに、300 g (1.1 mol) の4 - ベンジルオキシ - 3 - ニトロアセトフェノン及び3リットルのアセトニトリルを仕込んだ。この混合物を50 に加熱して澄明な溶液を形成させ、180 g の臭素(1.6 mol)を一挙に加えた。反応物を50°で15-25分間攪拌した。この間に、濃赤色は淡いオレンジ色に変わった。TLC(酢酸エチル/ヘキサン3:7)は、出発原料物質が残っていないことを示した。加熱することなく、減圧によって200ないし300 mLのアセトニトリルを、副生臭化水素とともに、反応物から蒸

10

20

30

40

50

留させた。この蒸留の間に、温度は約15°に低下し、生成物が黄色の固体として沈降した。この反応物を 0-5°で2時間攪拌し、生成物を濾別し、アセトニトリルで洗浄した。得られた 2 - プロモ - 4' - ベンジルオキシ - 3' - ニトロアセトフェノンを減圧下に乾燥させて、融点 136 のオフホワイトの固体、242 g (63%) を得た。

【0043】

実施例 2 : R - 2 - プロモ - 1 - ((4 - ベンジルオキシ) - 3 - ニトロフェニル) エタノール (式 2)

シス - (1 R , 2 S) - アミノインダノール (0.2 eq.) をトルエン中でトリメチルボロキシ (0.07 eq.) と反応させてオキサザポロリジンを得た。メタンボロン酸を共沸除去させた後、THF及びボラン (0.2 eq.) を加え、次いでさらなるボラン (0.7 eq.) 及びプロモケトン体、2 - プロモ - 4' - ベンジルオキシ - 3' - ニトロアセトフェノン (1 eq.) のテトラヒドロフラン中の溶液を -15 で同時に添加した。生成物、(R) - プロモヒドリン体を酸水溶液から抽出して単離した。収量は > 98% (e e = 95%) 。

【0044】

実施例 3 : 4 - ベンジルオキシ - 3 - ニトロスチレン・オキサイド (式 1)

もしこのエポキサイド体を、生成させてそのまま次の行程に進むのではなく、単離させたいと望むのであれば、次のような操作を用いることができる。式 2 の R - 鏡像異性体 (16.0 g, 45 mmol, e e = 99.9%) を THF (100 mL) 及びメタノール (100 mL) に溶かした溶液を炭酸カリウム (8.3 g) の存在下に2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、次いで酢酸エチル (200 mL) 及び水 (100 mL) で抽出した。この有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、12.0 g (97%) の式 1 がオレンジ色の固体として残った。

【0045】

実施例 4 : (R , R) - 2 - ベンジルオキシ - 5 - [1 - ヒドロキシ - 2 - [[2 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ] エチル] - 1 - ニトロベンゼン (式 5)

エポキサイド体式 1 (10.6 g, 39 mmol) をアルゴン気流中で90 で15時間、ベンジルアミン体の R - 鏡像異性体式 4 (10.0 g, 30 mmol) と反応させた。反応混合物を、EtOAc / ヘキサン (1 : 2) を用いるカラム・クロマトグラフィーによって精製して、15 g の式 5 をオレンジ色の油状物として、73% 収率で得た。

【0046】

実施例 5 : (R , R) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - [[[2 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ] メチル] ベンゼンメタノール・(R , R) - デスフォルモテロール

ジベンジルデスフォルモテロールの R , R - 鏡像異性体式 5 (6.9 g, 13 mmol) を、MeOH (5 mL) 中で L - 酒石酸 (2.0 g, 13 mmol) と反応させた。この混合物を60 に加熱して、澄明な溶液を得た。この溶液を濃縮して乾燥させると、式 5 の R , R - 鏡像異性体の酒石酸塩、9.0 g が黄色粉末として残った。この物質 (2.2 g) を、Pd - C (Degussa タイプの NE / W, 10% Pd, 0.4 g) の存在下に、30 mL の MeOH 中で 50 psi で水素化を行なった。この反応混合物を、セライト (Celite) を通して濾過し、60 mL の CH₃CN で洗浄し、濃縮して乾燥させて、1.0 g (75%) の (R , R) - デスフォルモテロール - L - 酒石酸塩がオフホワイトの粉末として残った。

【0047】

実施例 6 : 4 - メトキシ - メチル - N - (フェニルメチル) ベンゼンエタナミン - L - マンデル酸塩 (式 3)

800 mL のメタノールに 328 g の 4 - メトキシフェニルアセトン (2 モル) 及び 214 g の N - プチルアミン (2 モル) を添加した。このイミン形成反応は発熱的で、溶液は45 に温まった。反応完了後、この溶液を、炭素上に 5% の白金を有する触媒 3.3 g の存在下に、50 psi で 6-8 時間水素化を行なった。水素の吸収が止まった時点で、反応物を珪藻土で濾過し、濾別ケーキを 200 mL のメタノールで洗浄した。濾液全体を 6 リットル容のフラスコに入れ、4.2 リットルのメタノールで希釈した。(S) - L - マンデル酸 (304 g,

10

20

30

40

50

2 mol) を加え、混合物を攪拌下に加熱して還流させて、澄明な溶液を得た。この溶液を室温に冷却し、室温で2時間攪拌して、マンデル酸塩を濾取した。再結晶を3回繰り返して、60-70 g のベンジルアミン体のマンデル酸塩を得た。異性体純度は99.8%を越え、融点は164であった。

【0048】

実施例7：経口吸入用フォーミュラ

フォーミュラ

各計量服用量ディスペンサー

中に含まれる量

(R, R) - デスフォルモテロール酒石酸塩	1.8 mg
トリクロロモノフルオロメタン	5.16 g
ジクロロジフルオロメタン	5.16 g
ソルピタン・トリオレエート	0.105 g

10

この計量服用量ディスペンサーは微粒化(R, R) - デスフォルモテロール酒石酸塩の懸濁液を含んでいる。各一回の作動でマウスピースから6 μ の(R, R) - デスフォルモテロール酒石酸塩が送達される。一缶で約300回の吸入ができる。

【0049】

実施例8：経口用錠剤

フォーミュラ

錠剤当たりの量

(mg)

	A	B
(R, R) - デスフォルモテロール酒石酸塩	0.12	0.25
ラクトース	41.38	41.25
コーンスターチ	3.0	3.0
水 (1,000 錠当たり) *	30.0 ml	30.0 ml
コーンスターチ	5.00	5.00
ステアリン酸マグネシウム	0.50	0.50
	50.00	50.00

20

*この水は製造中に蒸発する。

このデスフォルモテロールをラクトースと混合して均質な配合物を形成させる。少ない方の量のコーンスターチを水と配合してコーンスターチのペーストを形成させる。次いでこのペーストをラクトース配合物と混合して均質な湿潤体を形成させる。得られた湿潤体に残りのコーンスターチを添加して混合し、均質な粒状体を得る。次いでこの粒状体を適切なミル機で、1/4 インチのステンレス鋼スクリーンを用いて篩別する。次いでこの粉末化粒状物を適当な乾燥オープン中で乾燥させて、所望の水分含有量となす。次いでこの乾燥粒状物を、適切なミル機で、1/4 メッシュのステンレス鋼スクリーンを用いて粉末化する。次いでステアリン酸マグネシウムを配合し、得られた混合物を圧縮して所望の形状、厚さ、硬度及び崩壊度の錠剤とする。

30

フロントページの続き

(56)参考文献 オーストリア国特許発明第02031407(AT, B)

国際公開第98/021175(WO, A1)

特表平09-502736(JP, A)

特表平06-501262(JP, A)

特開平02-286650(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 215/00

A61K 31/00

C07C 213/00

C07B 61/00

CA/REGISTRY(STN)