

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7116060号
(P7116060)

(45)発行日 令和4年8月9日(2022.8.9)

(24)登録日 令和4年8月1日(2022.8.1)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 265/36 (2006.01)

C 0 7 D 265/36

C S P

C 0 7 B 57/00 (2006.01)

C 0 7 B 57/00

3 5 0

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

C 0 7 B 61/00

3 0 0

請求項の数 15 (全39頁)

(21)出願番号 特願2019-529170(P2019-529170)

(86)(22)出願日 平成29年12月19日(2017.12.19)

(65)公表番号 特表2020-502077(P2020-502077
A)

(43)公表日 令和2年1月23日(2020.1.23)

(86)国際出願番号 PCT/EP2017/083444

(87)国際公開番号 WO2018/114887

(87)国際公開日 平成30年6月28日(2018.6.28)

審査請求日 令和2年10月16日(2020.10.16)

(31)優先権主張番号 16382628.2

(32)優先日 平成28年12月20日(2016.12.20)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(31)優先権主張番号 17382449.1

(32)優先日 平成29年7月10日(2017.7.10)

最終頁に続く

(73)特許権者 519190355

インケ、ソシエダ、アノニマ

I N K E , S . A .

スペイン国 エ - 0 8 7 5 5 パルセロナ

、カステルビスバル、カン ベレグリ、

アルジェン 1

(74)代理人 100094640

弁理士 紺野 昭男

(74)代理人 100103447

弁理士 井波 実

(74)代理人 100111730

弁理士 伊藤 武泰

(74)代理人 100180873

弁理士 田村 慶政

(72)発明者 カブデビラ ウルベネハ、エンリク

最終頁に続く

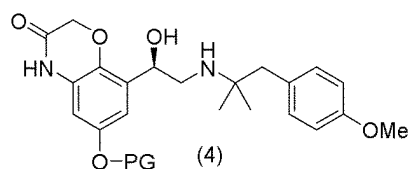
(54)【発明の名称】 R - 6 - ヒドロキシ - 8 - [1 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (4 - メトキシフェニル) - 1
, 1 - ジメチルエチルアミノエチル] - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 (4 H) -

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の式(4)のカンファースルホン酸塩(ここで、P G がベンジル基である)。

【化 1】



10

【請求項 2】

カンファースルホン酸が(R) - (-) - カンファースルホン酸である、請求項 1 に記載のカンファースルホン酸塩。

【請求項 3】

前記カンファースルホン酸が(S) - (+) - カンファースルホン酸である、請求項 1 に記載のカンファースルホン酸塩。

【請求項 4】

前記式(4)の化合物と前記カンファースルホン酸とのモル比が1 : 1である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載のカンファースルホン酸塩。

20

【請求項 5】

結晶性固体である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載のカンファースルホン酸塩。

【請求項 6】

下記特性：

- a) オンセット温度が 163 ~ 166 の吸熱ピークを示す DSC サーモグラム、および
 b) 2955、1745、1702、1617、1513、1470、1369、1329、1250、1162、1051、1038、852、746、700 cm^{-1} にバンドを示す IR スペクトル
 の少なくとも 1 つにより特徴付けられる、請求項 5 に記載のカンファースルホン酸塩の結晶性固体。

10

【請求項 7】

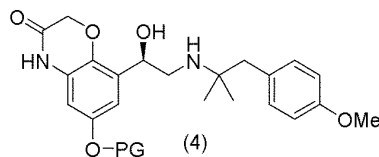
非結晶性固体である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載のカンファースルホン酸塩。

【請求項 8】

請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載のカンファースルホン酸塩を調製する方法であって、

- a) 式 (4) の化合物 (ここで、PG は、ベンジル基である) を、一種の溶媒または二種以上の溶媒の混合物の存在下で、カンファースルホン酸によって処理する工程

【化 2】



20

および

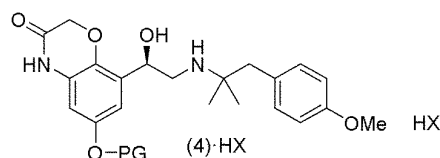
- b) 工程 a) で得られたカンファースルホン酸塩を単離する工程を含んでなる方法。

【請求項 9】

オロダテロールまたはその薬学的な塩を製造する方法であって、

- a) 請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載される化合物 (4) のカンファースルホン酸塩を用意する工程、
 b) 場合により、前記化合物 (4) のカンファースルホン酸塩を塩酸により処理して、式 (4) · HX の化合物 (ここで、HX は塩酸である) を用意する工程、

【化 3】



40

- c) 工程 a) または b) の産物から、触媒および有機溶媒の存在下で、水素化によって ベンジル基を除去し、オロダテロールまたはその薬学的な塩を用意する工程、および

- d) 場合により、工程 c) で得られたオロダテロールを、薬学的に許容される酸によって処理して、オロダテロールの薬学的に許容される塩を用意する工程を含んでなる方法。

【請求項 10】

工程 b) が実行され、さらに

- b1) 請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物 (4) のカンファースルホン酸塩

50

を、塩基および溶媒の存在下で遊離塩基に変換する工程、および

b 2) 工程 b 1) で得られた前記遊離塩基を塩酸によって処理することで、式 (4) ・ HX (ここで、HX は塩酸である) の化合物を用意する工程を含んでなる、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

工程 a) の前記カンファースルホン酸塩が (R) - (-) - カンファースルホン酸塩である、請求項 9 または 10 に記載の方法。

【請求項 12】

オロダテロールまたはその薬学的な塩が、オロダテロール塩酸塩の R - 鏡像異性体である、請求項 9 から 11 のいずれか一項に記載の方法。

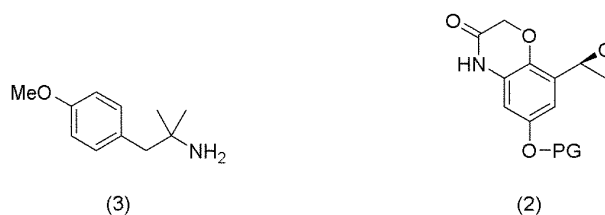
10

【請求項 13】

前記化合物 (4) のカンファースルホン酸塩が、

a) 式 (3) のアミンまたはその塩と、式 (2) のエポキシド (ここで、PG は、ベンジル基である) とを、有機溶媒の存在下で反応させて、

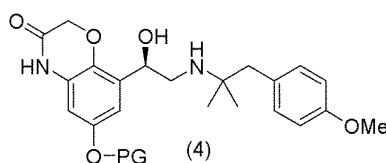
【化 4】



20

式 (4) の化合物を用意する工程、

【化 5】



30

および

b) 工程 a) で得られた式 (4) の化合物 (ここで、PG は、ベンジル基である) を、一種の溶媒または二種以上の溶媒の混合物の存在下で、カンファースルホン酸によって処理する工程

を含んでなる方法によって得られることを特徴とする、請求項 9 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 14】

オロダテロールまたはその薬剂的に許容される塩を調製するための、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載のカンファースルホン酸塩、または請求項 8 に記載の方法を通して得られるカンファースルホン酸塩の使用。

【請求項 15】

前記カンファースルホン酸塩が (R) - (-) - カンファースルホン酸塩である、請求項 14 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

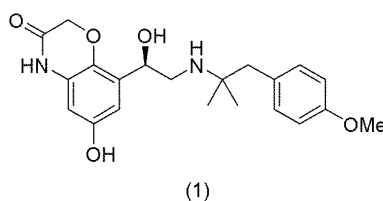
本発明は、1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミンの L - 酒石酸塩、1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミンのマレイン酸塩および/または中間体 (4) のカンファースルホン酸塩を通した、化学純度および鏡像異性体純度が高く、収率も高い、オロダテロールまたはその薬学的に許容される塩、好ましくは塩酸塩、の改良された製造法を提供する。本発明はまた、前記塩、それらの調製法、およびオロダテロールまたはその薬学的に許容される塩を製造するためのそれらの使用にも関する。

【背景技術】

【0002】

オロダテロールの R 鏡像異性体としても知られる、式 (1) の化合物 (R) - 6 - ヒドロキシ - 8 - [1 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 1 - ジメチルエチルアミノエチル] - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 3 (4 H) - オンは、長時間作用型 β_2 アドレナリン受容体作動薬 (L A B A) であり、その塩酸塩は *Striverdi* (登録商標)、*Respimat* (登録商標) の商品名で、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) に対する 1 日 1 回投与の治療薬として市販されている。

【化 1】



【0003】

国際公開第 2 0 0 4 / 0 4 5 6 1 8 A 2 号は、水素化物源の存在下におけるグリオキサール水和物の中間体と 1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミンとの反応を通した、オロダテロールのラセミ体の調製について最初に開示している。水素化の後で、オロダテロールのラセミ体が再結晶化され、キラルクロマトグラフィーによって R 鏡像異性体が分離される。目的となるオロダテロールの R 鏡像異性体の調製はキラルクロマトグラフィー法によって行われるが、この方法は一般に高価で、環境に悪影響を与えたり、時間を要したりするため、産業上の利用には適していない。加えて、1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミンの中間体の調製および純度については開示されていない。

【0004】

国際公開第 2 0 0 5 / 1 1 1 0 0 5 A 1 号は、スキーム 1 に示すように、式 (1) ・ H C 1 の化合物、オロダテロール塩酸塩の R 鏡像異性体の調製について開示している。基本的には、(R) - 6 - ベンジルオキシ - 8 - オキシラニル - 4 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 3 - オン (2) と 1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミンとを、イソプロパノール中で、135 °C におけるマイクロ波照射下で反応させて重要中間体 (4) を生成させ、これをカラムクロマトグラフィーによって精製した後、さらに再結晶化させる。水素化の後、塩酸とさらに反応させて、オロダテロール塩酸塩の R 鏡像異性体を得る。重要中間体 (4) の収率はわずか 6.3 % であり、純度については開示されていない。この方法にはさまざまな弱点が暗示されている。産業上の利用のための実行が容易でないのは、マイクロ波照射技術のみではなく、クロマトグラフィー法による重要中間体 (4) の精製にも当てはまる。さらに、1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミンの調製および純度については開示されていない。

10

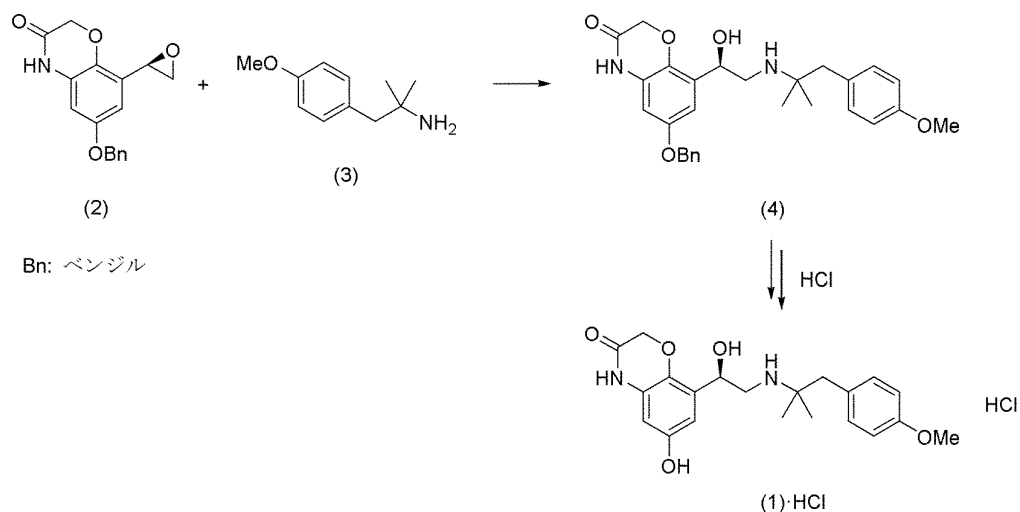
20

30

40

50

【化 2】

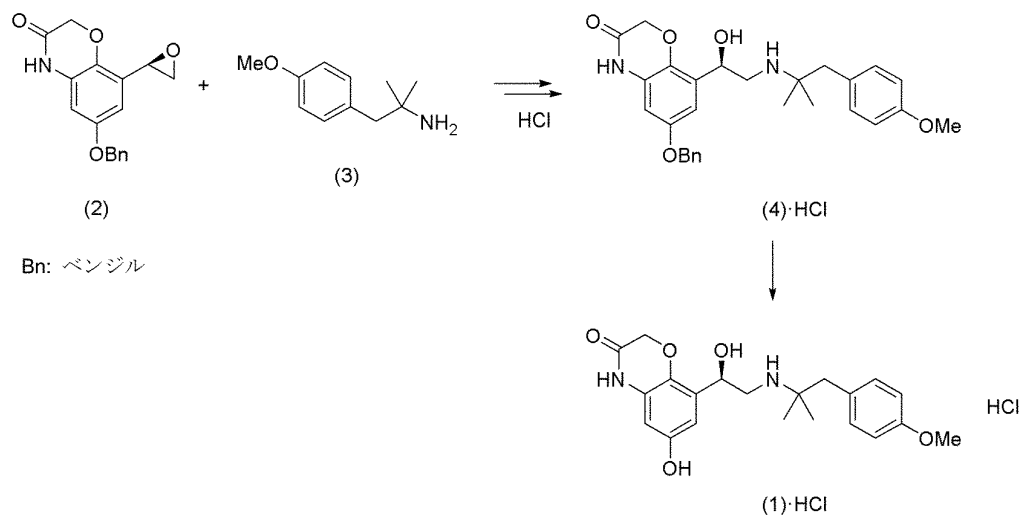


スキーム 1

【 0 0 0 5】

国際公開第 2 0 0 7 / 0 2 0 2 2 7 A 1 号は、スキーム 2 に示すように、オロダテロール塩酸塩の R 鏡像異性体の調製について開示している。特に、(R) - 6 - ベンジルオキシ - 8 - オキシラニル - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン (2) と 1 , 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミン (3) とを 1 , 4 - ジオキサン中で 9 7 にて反応させた後、塩酸により処理して重要中間体 (4) の塩酸塩を生成させ、これをさらに水素化する。中間体 (4) ・ H C l が、8 9 . 5 ~ 9 9 . 5 % の純度にて得られる。

【化 3】

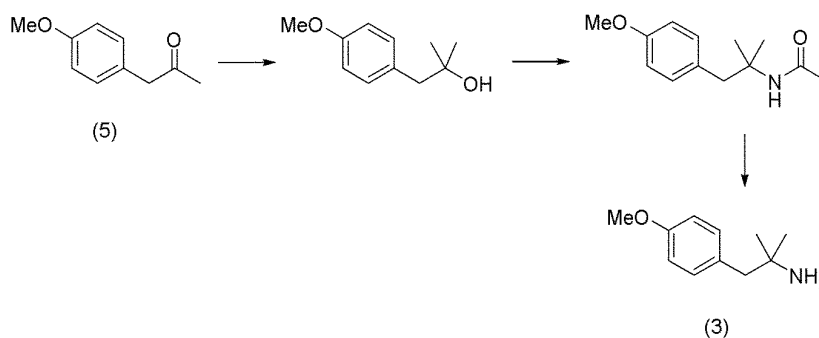


スキーム 2

【 0 0 0 6】

国際公開第 2 0 0 7 / 0 2 0 2 2 7 A 1 号はまた、4 - メトキシフェニルアセトン (5) からの 1 , 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミン (3) の調製についても開示している。これはスキーム 3 に示すような 3 つの反応工程によるもので、純度は 9 4 ~ 9 6 % (H P L C 法) で、全体的な収率は 3 4 ~ 4 3 % (国際公開第 2 0 0 7 / 0 2 0 2 2 7 A 1 号に記載される例示データから算出) である。

【化 4】

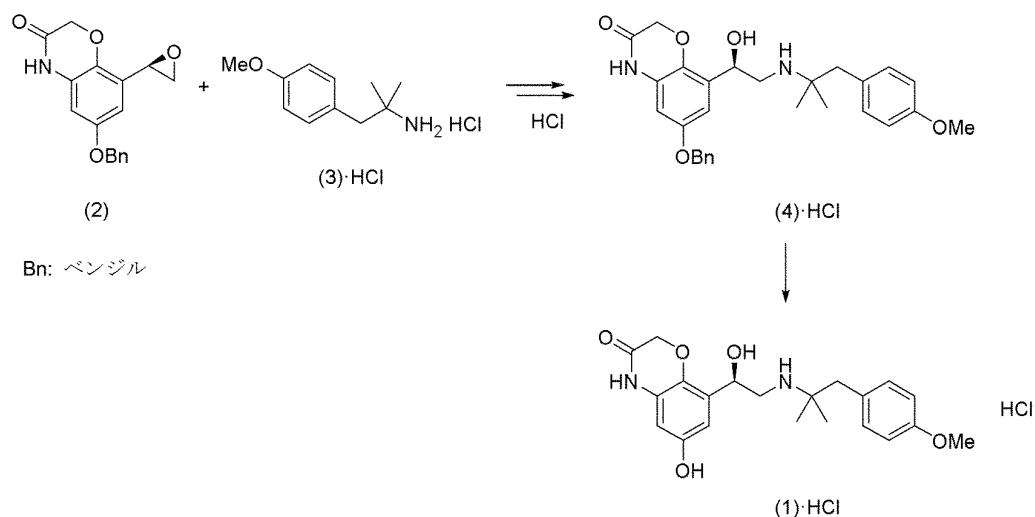


スキーム 3

【0007】

国際公開第2008/090193 A2号は、スキーム4に示すように、オロダテロール塩酸塩のR鏡像異性体の調製について開示している。(R)-6-ベンジルオキシ-8-オキシラニル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン(2)と1,1-ジメチル-2-(4-メトキシフェニル)エチルアミン(3)とを、トルエン中で還流下で反応させる。次に塩酸による処理を行って中間体(4)・HClを95～99.5%の純度で生成させた後、水素化工程を行ってオロダテロール塩酸塩のR鏡像異性体を生成させる。加えて、国際公開第2008/090193 A2号は、上記スキーム3に示すように、4-メトキシフェニルアセトンからの、1,1-ジメチル-2-(4-メトキシフェニル)エチルアミンの塩酸塩の調製についても開示しており、この場合の純度は>99.5%(HPLC法)で、全体的な収率は41～54%(国際公開第2008/090193 A2号に記載される例示データから算出)である。

【化 5】



スキーム 4

【0008】

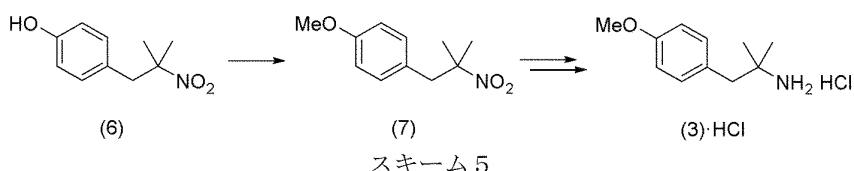
上記の先行技術文書である国際公開第2007/020227 A1号および国際公開第2008/090193 A2号は、1,1-ジメチル-2-(4-メトキシフェニル)エチルアミン中間体の、塩基またはその塩酸塩としての調製について開示しているが、収率は低い。このことは、最終的なオロダテロールの方法とそれを含む医薬組成物の価格上昇を暗示しており、薬剤は既に高価である。

【 0 0 0 9 】

新規の 交感神経作動性化合物（オロダテロールは開示されていない）の合成における重要中間体としてのアミンを調製する既知の方法が、Archiv der Pharmazie（ヴァインハイム、ドイツ）、1983、316（3）、193～2011ページの論文に記載されている。特に、スキーム5に示すように、3つの合成工程において4-（2-メチル-2-ニトロプロピル）フェノールから1,1-ジメチル-2-（4-メトキシフェニル）エチルアミン塩酸塩が調製され、全体的な収率は66%である。式（6）の化合物である4-（2-メチル-2-ニトロプロピル）フェノールがメチル化されて生成したニトロ中間体（7）が、さらに再結晶化される。次に、水素化によってニトロ基が還元され、得られたアミンを塩酸によって処理することで1,1-ジメチル-2-（4-メトキシフェニル）エチルアミン塩酸塩が得られる。純度は開示されていない。

10

【化6】



20

【 0 0 1 0 】

このように、オロダテロールまたはその薬学的に許容される塩、好ましくはオロダテロール塩酸塩のR鏡像異性体を、高純度および高収率で製造できる方法の開発が必要とされている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 1 】

本発明者らは、オロダテロールの調製方法で用いる、カンファースルホン酸塩、特に（R）-（-）-カンファースルホン酸塩の形成による中間体（4）の精製が、最終的なオロダテロールまたはその塩、好ましくはオロダテロール塩酸塩のR鏡像異性体の化学純度および鏡像異性体純度を高めることを偶然に発見した。

30

【 0 0 1 2 】

本発明者らはまた、驚くべきことに、1,1-ジメチル-2-（4-メトキシフェニル）エチルアミンL-酒石酸塩が、オロダテロールまたはその薬学的に許容される塩、好ましくはオロダテロール塩酸塩のR鏡像異性体の、化学純度および鏡像異性体純度が高く、収率も高い調製に有用であることも見出した。特に、1,1-ジメチル-2-（4-メトキシフェニル）エチルアミンL-酒石酸塩は、高純度および高収率で、安定に、かつ再現性をもって調製される。加えて、1,1-ジメチル-2-（4-メトキシフェニル）エチルアミンL-酒石酸塩は、先行技術の塩酸塩に比べると吸湿性ではない。

【 0 0 1 3 】

40

加えて本発明者らは、驚くべきことに、1,1-ジメチル-2-（4-メトキシフェニル）エチルアミンマレイン酸塩が、オロダテロールまたはその薬学的に許容される塩、好ましくはオロダテロール塩酸塩のR鏡像異性体を調製する方法における不純物の減少または除去に有用であることも見出した。

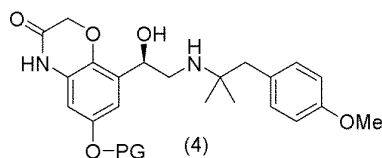
【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 4 】

したがって、本発明の第1の態様は、PGがヒドロキシル保護基である、中間体（4）のカンファースルホン酸塩、およびその固体を提供する。

50

【化 7】



【 0 0 1 5 】

本発明の第 2 の態様は、第 1 の態様で定義される中間体 (4) のカンファースルホン酸塩を調製する方法を提供する。

10

【 0 0 1 6 】

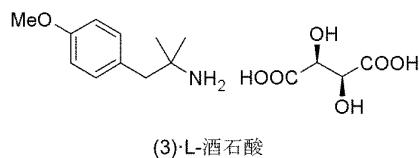
本発明の第 3 の態様は、オロダテロール、好ましくはオロダテロール塩酸塩の R 鏡像異性体を製造する方法に関し、ここでは第 1 の態様で定義される中間体 (4) のカンファースルホン酸塩が使用される。

【 0 0 1 7 】

本発明の第 4 の態様は、1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミンと L - 酒石酸とのモル比が 1 : 1 である 1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミン L - 酒石酸塩、およびその固体を提供する。

【化 8】

20



【 0 0 1 8 】

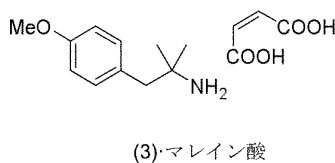
本発明の第 5 の態様は、第 4 の態様で定義される 1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミン L - 酒石酸塩を調製する方法を提供する。

30

【 0 0 1 9 】

本発明の第 6 の態様は、1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミンマレイン酸塩およびその固体を提供する。

【化 9】



40

【 0 0 2 0 】

本発明の第 7 の態様は、第 6 の態様で定義される 1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミンマレイン酸塩を調製する方法を提供する。

【 0 0 2 1 】

本発明のさらなる態様は、第 1 および第 2 の態様で定義される中間体 (4) のカンファースルホン酸塩の使用、第 4 および第 5 の態様に従った 1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミン L - 酒石酸塩の使用、および第 6 の態様で定義される 1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミンマレイン酸塩の使用、およびオロダテロールまたはその薬学的に許容される塩、好ましくはオロダテロール塩酸塩の R

50

鏡像異性体を調製する第 7 の態様に関する。

【図面の簡単な説明】

【0022】

本発明の実施例は、以下の図面によって説明される。

【図 1】実施例 2 に記載するように調製した 1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミン L - 酒石酸塩の D S C 分析を示した図である。

【図 2】実施例 2 に記載するように調製した 1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミン L - 酒石酸塩の T G 分析を示した図である。

【図 3】実施例 2 に記載するように調製した 1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミン L - 酒石酸塩の I R 分析を示した図である。

10

【図 4】実施例 6 に記載するように調製した、P G がベンジルである、中間体 (4) の (R) - (-) - カンファースルホン酸塩の I R 分析を示した図である。

【0023】

定義

本発明の化合物および方法について記載する際は、他に指示のない限り、以下の用語は以下の意味を有する。

【0024】

用語「オロダテロール」は、6 - ヒドロキシ - 8 - [1 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 1 - ジメチルエチルアミノエチル] - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 3 (4 H) - オンを指す。

20

【0025】

本明細書で用いられる有機溶媒との用語は、別の物質（すなわち溶質）を溶解できる有機分子を指す。有機溶媒は、室温では液体であってよい。本発明で用いられ得る有機溶媒の例としては、芳香族炭化水素溶媒（例えばベンゼン、トルエン、o - キシレン、m - キシレン、および p - キシレン）、ハロゲン化炭化水素溶媒（例えば四塩化炭素、1, 2 - ジクロロエタン、ジクロロメタン、クロロホルムなど）も含まれる、炭化水素溶媒（例えば n - ペンタン、n - ヘキサン、n - ヘプタン、n - オクタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、デカヒドロナフタレンなど）、エステル溶媒（例えばギ酸エチル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、酢酸イソブチル、マロン酸エチルなど）、ケトン溶媒（例えばアセトン、メチルエチルケトンまたは 2 - ブタノン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサノン、シクロペンタノン、3 - ペンタノンなど）、エーテル溶媒（例えばジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、イソプロピルエーテル、tert - ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、2 - メチルテトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、メチルフェニルエーテルまたはアニソールなど）、アミン溶媒（例えばプロピルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、アニリン、ピリジン）、アルコール溶媒（例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、1 - プロパノール、2 - メチル - 1 - プロパノール、1 - ブタノール、2 - ブタノール、1 - ペンタノール、3 - メチル - 1 - ブタノール、tert - ブタノール、1 - オクタノール、ベンジルアルコール、フェノール、トリフルオロエタノール、グリセロール、エチレングリコール、プロピレングリコール、m - クレゾールなど）、酸溶媒（例えば酢酸、ヘキサン酸など）、ニトロベンゼン、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、N - メチル - 2 - ピロリドン、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、シリコーン溶媒（例えばシリコーン油、ポリシロキサン、シクロシリコーン）が挙げられるが、これらに限定されない。幾つかの実施形態において、有機溶媒は、2 つ以上の有機溶媒を組み合わせ形成されてもよい。

30

40

【0026】

本明細書で用いられる極性溶媒との用語は、少なくとも 3 の誘電率を有する溶媒を意味し、前記誘電率とは、20 ~ 25 における、溶媒で満たされたコンデンサの静電容量の、空のコンデンサの静電容量に対する比である。溶媒の誘電率の値については V o g e l , s T e x t b o o k o f P r a c t i c a l O r g a n i c C h e m i s t r y

50

5th Edition, Appendix 5に開示されている。極性溶媒の例としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、エステル溶媒（例えばギ酸エチル、酢酸メチル、酢酸エチル、マロン酸エチルなど）、ケトン溶媒（例えばアセトン、メチルエチルケトンまたは2-ブタノン、シクロヘキサノン、シクロペンタノン、3-ペンタノンなど）、アミン溶媒（例えばプロピルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、アニリン、ピリジン）、アルコール溶媒（例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、1-プロパノール、1-ブタノール、1-オクタノール、ベンジルアルコール、フェノール、トリフルオロエタノール、グリセロール、エチレングリコール、プロピレングリコール、m-クレゾールなど）、酸溶媒（例えば酢酸、ヘキサノ酸など）、ニトロベンゼン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、およびシリコン溶媒（例えばシリコン油、ポリシロキサン、シクロシリコン）が挙げられる。

10

【0027】

アルコールとの用語は、1つ以上の水素原子が、水酸基として知られる-OH基によって置換された炭化水素誘導体を指す。本発明に適したアルコールには、直鎖、環状または分岐のC₁~C₆アルキルアルコールおよびそれらのいずれかの混合物が含まれる。また、市販のアルコールも含まれる。アルコールの例としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、1-プロパノール、1-ブタノール、1-ペンタノール、3-メチル-1-ブタノール、tert-ブタノール、1-オクタノール、ベンジルアルコールおよびフェノールが挙げられる。

20

【0028】

本発明と関連した室温との用語は、10 °C ないし 40 °C、好ましくは 15 °C ないし 30 °C、さらに好ましくは 20 °C ないし 25 °C の温度を意味する。

【0029】

本明細書で用いられる従来の精製技術との用語は、高純度の産物が得られる工業規模で実施可能な方法を指し、例えば溶媒抽出、濾過、蒸留、スラリー化、洗浄、相分離、蒸発、遠心分離、分離または結晶化が挙げられる。

【0030】

本明細書で用いられる溶媒抽出との用語は、溶媒を用いて混合物の成分を単離する方法を指す。この溶媒は1つの成分に対してより高い親和性を有するため、前記溶媒による混和性が前記1つの成分よりも低い少なくとも第2の成分から、前記1つの成分を分離できる可能性がある。

30

【0031】

濾過との用語は、予め決定された粒径よりも大きな固体粒子を、固体粒子と液体の混合物を含む供給物から除去する働きを指す。濾液との表現は、濾過プロセスによって除去された固体粒子を含まない混合物を指す。この混合物は、予め決定された粒径よりも小さな固体粒子を含み得ることが理解されるであろう。「濾過ケーキ」との表現は、濾過要素の供給側にとどまる残余の固形物質を指す。

【0032】

本明細書で用いられるスラリー化との用語は、未精製産物を洗浄または分散するために溶媒を用いるいずれかの方法を指す。

40

【0033】

本明細書で用いられる洗浄との用語は、可溶性物質を除去するために、液体を固体の塊（例えば結晶）の外側および/または内部に通すことによって、固体の塊を浄化する方法を指す。この方法は、蒸留水などの溶媒を、濾過、デカント、またはそれらを組み合わせて得た沈殿物の外側および/または内部に通すことを含む。例えば本発明の一実施形態において、洗浄は、固体を溶媒または溶媒混合物と接触させること、勢いよく攪拌すること（例えば2時間）、および濾過することを含む。溶媒は水であってよく、水性溶媒系であってもよく、または有機溶媒系であってもよい。さらに、洗浄は適切ないずれかの温度の

50

溶媒によって実行されてよい。例えば洗浄は、約 0 ないし約 100 の温度の溶媒によって実行されてよい。

【0034】

相分離との用語は、少なくとも2つの物理的に異なった領域を有する溶液または混合物を指す。

【0035】

結晶化との用語は、当業者に公知のいずれかの方法、例えば化合物を場合により昇温した温度にて溶解させること、および溶液を冷却するかもしくは溶液から溶媒を除去することまたはその両方によってその化合物を沈殿させることによる、単一の溶媒または溶媒の組み合わせからの結晶化を指す。この用語はさらに、溶媒/抗溶媒または沈殿のような方法も含む。

10

【0036】

多形体または多形との用語は、分子が異なった配列を有する、および/または分子が異なった構造である、同一の純粋な化合物の結晶形を指す。結果として、多形性の固体は異なった単位胞を有することから、それらのパッキングを含む異なった物理的特性、および様々な熱力学的、分光学的、界面、および機械的特性を示す。

【0037】

溶媒和物との用語は、その格子内に溶媒分子を取り込んで結晶化させた固体分子化合物を指す。溶媒和物内に取り込まれた溶媒が水である場合、その溶媒和物は水和物と称される。すべての溶媒和物は、化合物と溶媒とが化学量論的または非化学量論的な比率で結晶化して形成される。溶媒和物は多形性を示してよい。すなわち溶媒和物は1つ以上の多形として存在し得る。

20

【0038】

固体との用語は、すべての固体物質、多形、溶媒和物（水和物を含む）、非晶質固体、塩および共結晶を含む。

【0039】

本明細書で用いられる精製および/または精製するとの用語は、HPLCを用いた測定によって、好ましくは80%よりも高い、さらに好ましくは85%よりも高い、さらに好ましくは90%よりも高い、さらに好ましくは95%よりも高い、さらに好ましくは99%よりも高い、さらに好ましくは99.5%よりも高い、さらに一層好ましくは99.9%よりも高い純度を有する、精製された原薬が得られる方法を指す。「工業用精製」との用語は、溶媒抽出、濾過、スラリー化、洗浄、相分離、蒸発、遠心分離または結晶化のような、工業規模で実施できる精製を指す。

30

【0040】

化学純度の高い、オロダテロールまたはその薬学的に許容される塩、好ましくはオロダテロール塩酸塩との用語は、HPLCによって得られた、少なくとも99%、好ましくは少なくとも99.5%、最も好ましくは少なくとも99.9%、さらに一層好ましくは少なくとも99.95%、なお最も好ましくは100%の純度を指す。

【0041】

鏡像異性体純度の高い、オロダテロールまたはその薬学的に許容される塩、好ましくはオロダテロール塩酸塩との用語は、キラルHPLCによって測定された、少なくとも99.85%、さらに好ましくは少なくとも99.90%、さらに一層好ましくは少なくとも99.95%、さらになお好ましくは100.00%の、R鏡像異性体の鏡像異性体純度を指す。

40

【0042】

オロダテロール塩を特徴付ける際の、薬学的に許容される塩との用語は、塩基またはそれぞれの塩基の共役酸から調製され、哺乳類のような患者への投与が許容される塩を指す。このような塩は、薬学的に許容される無機または有機酸、例えば限定はされないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、1,5-ナフタレンジス

50

ルホン酸、ギ酸、酢酸、安息香酸、マロン酸、リンゴ酸、クエン酸、フマル酸、グルコン酸、グリコール酸、グルタミン酸、乳酸、マレイン酸、L-酒石酸、シュウ酸、マンデル酸、ムチン酸、パントテン酸、コハク酸、キシナホ酸（1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸）および桂皮酸に由来し得る。好ましくは、薬学的に許容される酸は塩酸である。

【0043】

（R）-カンファースルホン酸との用語は、（R）-（-）-カンファースルホン酸または（1R）-（-）-10-カンファースルホン酸のいずれかを指す。（S）-カンファースルホン酸との用語は、（S）-（+）-カンファースルホン酸または（1S）-（+）-10-カンファースルホン酸のいずれかを指す。

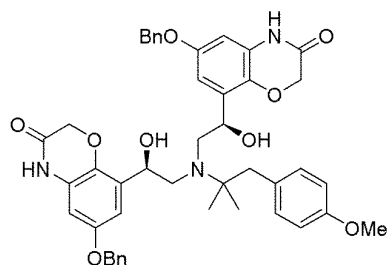
【発明を実施するための形態】

【0044】

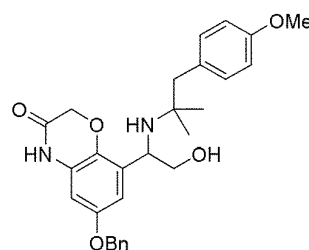
中間体（4）のカンファースルホン酸塩

本発明者らは、先行技術文書である国際公開第2005/111005 A1号、国際公開第2007/020227 A1号および国際公開第2008/090193 A2号に開示される、アミン（3）による式（2）の化合物のエポキシド開環反応は、所望の重要中間体（4）を遊離塩基または塩酸塩の形でもたすが（予めスキーム1、2および4に示す）、常に大量の不純物が存在しており、これらを最終的なオロダテロールから除去するのは困難であることを認識した。これらの不純物は、以下に示す式IMP-1、IMP-2、IMP-3およびIMP-4の化合物である。

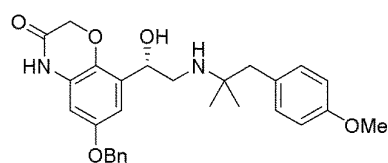
【化10】



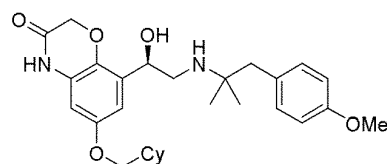
(IMP-1)



(IMP-2)



(IMP-3)



(IMP-4)

Cy: シクロヘキシル

【0045】

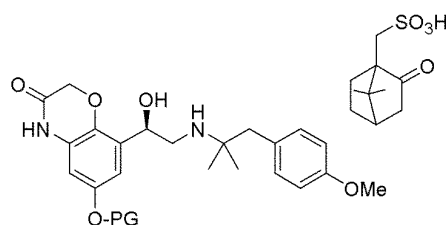
最も重要なものは、別のエポキシド（2）によって最初に得られた産物の第2付加の結果である、二量体の不純物（IMP-1）、および、エポキシド（2）の第2炭素へのアミン（3）の付加の結果である、別の異性体（IMP-2）の形成である。本発明者らは、エポキシド開環反応から得られた中間体（4）をカンファースルホン酸塩の形成によって精製することで、これらの不純物の含有量を再現性よく有意に減少することができ、それによって、化学純度および鏡像異性体純度が高く、収率も高い、最終的なオロダテロールまたはその塩、好ましくはオロダテロール塩酸塩のR鏡像異性体を得られることを、偶然に発見した。

【 0 0 4 6 】

したがって本発明の第 1 の態様は、中間体 (4) のカンファースルホン酸塩である、式 (4) ・カンファースルホン酸の化合物、およびその固体を提供し、ここで P G は予め定義されたヒドロキシル保護基、好ましくはアラルキル基、より好ましくは C₆ ~ C₁₀ アリール基によって置換された C₁ ~ C₁₀ アルキル、さらにより好ましくはベンジルまたは p - メトキシベンジル、さらになお好ましくはベンジルである。得られる中間体 (4) のカンファースルホン酸塩は、化学純度および鏡像異性体純度が高く、収率も高く、安定性も良い。

【 化 1 1 】

10



(4)・カンファースルホン酸

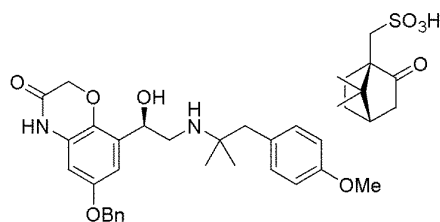
【 0 0 4 7 】

20

本発明の塩を形成するカンファースルホン酸は、(R) - カンファースルホン酸、(S) - カンファースルホン酸またはそれらの混合物であってよい。好ましい実施形態において、塩は中間体 (4) の (R) - カンファースルホン酸塩である。別の実施形態において、塩は中間体 (4) の (S) - カンファースルホン酸塩である。さらに好ましい実施形態において、塩は中間体 (4) の (R) - カンファースルホン酸塩であり、ここで P G はベンジルであり、以下にその構造を示す。

【 化 1 2 】

30



(4)-(R)-カンファースルホン酸

【 0 0 4 8 】

一実施形態において、中間体 (4) とカンファースルホン酸とのモル比は 1 : 1 である。

【 0 0 4 9 】

40

特定の実施形態において、中間体 (4) のカンファースルホン酸塩は固体である。好ましくは、中間体 (4) のカンファースルホン酸塩は結晶性固体である。別の実施形態において、中間体 (4) のカンファースルホン酸塩は非結晶性 (すなわち非晶質) 固体である。さらに好ましくは、中間体 (4) のカンファースルホン酸塩は、P G がベンジルである (R) - カンファースルホン酸塩であり、結晶性固体である。さらに好ましくは、P G がベンジルである、中間体 (4) の (R) - カンファースルホン酸塩は、無水固体である。さらに別の実施形態において、P G がベンジルである、中間体 (4) の (R) - カンファースルホン酸塩は、溶媒和物 (水和物を含む) を包含する。

【 0 0 5 0 】

一実施形態において、P G がベンジルである、中間体 (4) のカンファースルホン酸塩

50

の結晶性固体は、下記特性：

- a) オンセット温度が 163 ~ 166 の吸熱ピークを示す DSC サーモグラム、および
b) 以下の 2955、1745、1702、1617、1513、1470、1369、1329、1250、1162、1051、1038、852、746、700 cm^{-1} にバンドを示す IR スペクトル

の少なくとも 1 つにより特徴付けられる。

【0051】

さらなる実施形態において、PG がベンジルである、中間体 (4) の (R) - カンファースルホン酸塩は、オンセット温度が 163 ~ 166 の吸熱ピークを示す DSC サーモグラムによって特徴付けられる。

10

【0052】

別の実施形態において、PG がベンジルである、中間体 (4) の (R) - カンファースルホン酸塩は、以下の 2955、1745、1702、1617、1513、1470、1369、1329、1250、1162、1051、1038、852、746、700 cm^{-1} にバンドを示す IR スペクトルによって特徴付けられる。

【0053】

さらなる実施形態において、PG がベンジルである、中間体 (4) の (R) - カンファースルホン酸塩は、実質的に図 4 に従った IR スペクトルによって特徴付けられる。

【0054】

別の実施形態において、塩は、PG がベンジルである、中間体 (4) の (S) - カンファースルホン酸塩である。

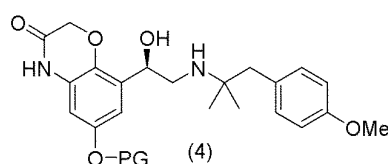
20

【0055】

本発明の第 2 の態様は、第 1 の態様で定義された中間体 (4) のカンファースルホン酸塩を調製する方法を提供し、該方法は、

- a) 予め定義されたように PG がヒドロキシル保護基である式 (4) の中間体を、一種の溶媒または二種以上の溶媒の混合物の存在下でカンファースルホン酸によって処理する工程であって、

【化 13】



30

好ましくは PG はアラルキル基、より好ましくは C₆ ~ C₁₀ アリール基によって置換された C₁ ~ C₁₀ アルキル、さらにより好ましくはベンジルまたは p - メトキシベンジルである工程、

および

- b) 工程 a) で得られたカンファースルホン酸塩を単離する工程、を含んでなる。

40

【0056】

上記方法の工程 a) で用いられるカンファースルホン酸と中間体 (4) とのモル比は、好ましくは少なくとも 1 : 1、好ましくは 1 : 1 ないし 2 : 1、さらになお好ましくは 1 : 1 ないし 1 : 1 : 1 である。

【0057】

工程 a) に適した溶媒は、予め定義された有機溶媒である。好ましくは、溶媒は、有機溶媒、水またはそれらの混合物を含んでなる。適切な有機溶媒は極性溶媒である。好ましくは、溶媒は、2 つの極性溶媒の混合物を含んでなる。適切な極性溶媒はエーテルおよびエステル溶媒である。適切なエーテルは、ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、イソプロピルエーテル、tert - ブチルメチルエーテル、テトラヒド

50

ロフランおよび 1, 4 - ジオキサンならびにそれらの混合物である。適切なエステルは、ギ酸エチル、酢酸メチル、酢酸エチル、マロン酸エチルおよびそれらの混合物である。さらに好ましくは、極性溶媒はエーテルおよびエステルの混合物を含んでなる。さらに好ましくは、有機溶媒は、エステル（特に酢酸エチル）とテトラヒドロフランの、好ましくは 15 : 1 ないし 1 : 15 (v/v) の比率での混合物である。さらに好ましくは、溶媒は、エステル（特に酢酸エチル）とテトラヒドロフランの、好ましくは 15 : 1 ないし 1 : 1 (v/v) の比率での混合物を含んでなる。また、収率が高くなることから、エステル（特に酢酸エチル）とテトラヒドロフランの比率は 15 : 1 ないし 10 : 1 (v/v) の比率がさらに好ましい。

【0058】

工程 a) で得られた塩を単離する工程 b) は、従来の手段によって、例えば濾過と、場合によりそれに続く洗浄によって実行されてよい。好ましくは、洗浄は、エステル（特に酢酸エチル）とテトラヒドロフランの、好ましくは 6 : 1 ないし 4 : 1 (v/v) の比率での混合物を用いて実行されてよい。

【0059】

特定の実施形態において、カンファースルホン酸塩は、従来の精製技術によって精製されてよい。好ましい実施形態において、カンファースルホン酸塩は結晶化によって精製されてよい。さらになお好ましい実施形態において、好ましくは PG がベンジルである、中間体 (4) の (R) - カンファースルホン酸塩は、結晶化によって精製される。別の好ましい実施形態において、好ましくは PG がベンジルである、中間体 (4) の (S) - カンファースルホン酸塩は、結晶化によって精製される。

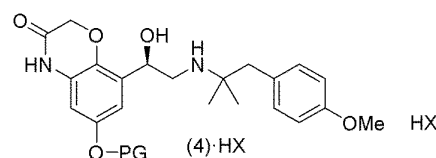
【0060】

本発明の第 3 の態様は、オロダテロールまたはその薬学的な塩、好ましくはオロダテロール塩酸塩の R 鏡像異性体を製造する方法を提供し、該方法は、

a) 本発明の態様に従った化合物 (4) のカンファースルホン酸塩を用意する工程、

b) 場合により化合物 (4) のカンファースルホン酸塩を塩酸により処理して、式 (4) · HX の化合物（ここで、HX は塩酸である）を用意する工程、

【化 14】



c) 工程 a) または b) の産物から、触媒および有機溶媒の存在下で、水素化によってヒドロキシル保護基 PG を除去し、オロダテロールまたはその薬学的な塩、好ましくはオロダテロール塩酸塩の R 鏡像異性体を用意する工程、および場合により、工程 d) で得られたオロダテロールを、薬学的に許容される酸によって処理して、オロダテロールの薬学的に許容される塩、好ましくはオロダテロール塩酸塩の R 鏡像異性体を用意する工程、を含んでなる。

【0061】

本発明はまた、オロダテロールまたはその塩、好ましくはオロダテロール塩酸塩の R 鏡像異性体の精製方法も包含し、前記方法は、本発明の第 1 の態様に従った中間体 (4) のカンファースルホン酸塩、好ましくは (R) - カンファースルホン酸塩を第 2 の態様の方法に従って調製し、それをオロダテロールまたはその塩、好ましくはオロダテロール塩酸塩の R 鏡像異性体に変換する工程を含んでなる。

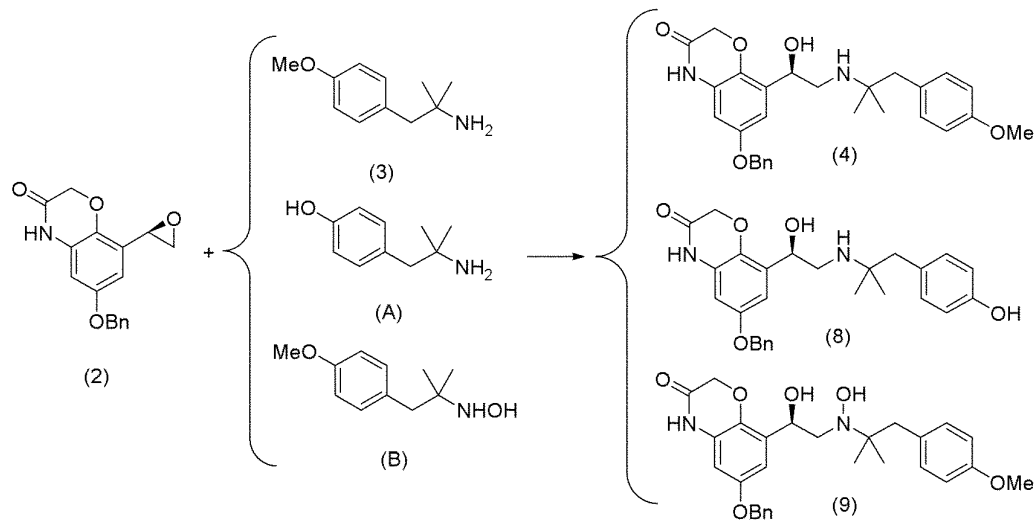
【0062】

1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミン L - 酒石酸塩

本発明者らは、先行技術の 1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルア

ミン塩酸塩が、周囲条件下に置いた後で重量の４％まで迅速に水を吸収し、迅速に半水和物に変換されることに気が付いた。この挙動は、取り扱い上の問題だけではなく、吸収された水がアミン中間体と反応してさらなる不純物を生成することも暗示する。加えて、先行技術の再現によって提供される１，１－ジメチル－２－（４－メトキシフェニル）エチルアミン塩酸塩は、式Ａおよび式Ｂの化合物である、少なくとも２つの主要な不純物を含有する。スキーム６を参照されたい。これらの不純物は、１，１－ジメチル－２－（４－メトキシフェニル）エチルアミン（３）と（Ｒ）－６－ベンジルオキシ－８－オキシラニル－４Ｈ－ベンゾ〔１，４〕オキサジン－３－オン（２）とのエポキシド開環反応の場合と同じように、求核試薬として反応して、不純な化合物である（８）および（９）を生成するが、これらをオロダテロール中間体（４）およびオロダテロール最終産物から単離することは困難なため、オロダテロールの収率は著しく低下する。

【化１５】



スキーム 6

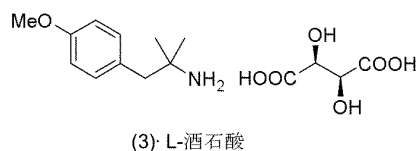
【００６３】

従来の精製技術による、様々な溶媒中での１，１－ジメチル－２－（４－メトキシフェニル）エチルアミン塩酸塩、化合物（３）・ＨＣｌの精製は成功しなかった。実施例部分の試験実施例１を参照されたい。一方で本発明者らは、驚くべきことに、１，１－ジメチル－２－（４－メトキシフェニル）エチルアミンＬ－酒石酸塩が、不純物ＡおよびＢの含有量が少ない高純度、かつ高収率で、再現性よく調製されることを見出した。加えて、１，１－ジメチル－２－（４－メトキシフェニル）エチルアミンＬ－酒石酸塩は吸湿性ではなく、長時間安定であることから、この中間体の工業規模での生産における取り扱いが容易になる。

【００６４】

したがって本発明の第４の態様は、１，１－ジメチル－２－（４－メトキシフェニル）エチルアミンＬ－酒石酸塩、式（３）・Ｌ－酒石酸の化合物を提供し、ここで１，１－ジメチル－２－（４－メトキシフェニル）エチルアミンとＬ－酒石酸とのモル比は１：１である。あるいは、１，１－ジメチル－２－（４－メトキシフェニル）エチルアミンとＬ－酒石酸とのモル比は２：１である。

【化 16】



【0065】

第4の態様に従った1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミン L - 酒石酸塩は、化学純度および収率が高く、良好な安定性と共に得られる。有利には、本発明の1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミン L - 酒石酸塩は、オロダテロールまたはその薬学的に許容される塩、好ましくはオロダテロール塩酸塩を、高純度および高収率で再現性よく、式(8)および(9)の望ましくない不純物の濃度が低くなるように調製するために有用である。

10

【0066】

第4の態様の実施形態において、本発明は、前記第4の態様に定義される1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミン L - 酒石酸塩の固体に関する。

【0067】

第4の態様のさらに好ましい実施形態において、1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミン L - 酒石酸塩は結晶性固体である。さらに好ましい実施形態において、L - 酒石酸塩の結晶性固体は無水形である。

20

【0068】

第4の態様のさらなる実施形態において、1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミン L - 酒石酸塩は非結晶性(非晶質)固体である。

【0069】

さらなる実施形態において、1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミン L - 酒石酸塩は溶媒和物(水和物を含む)の形である。

【0070】

さらなる実施形態において、1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミン L - 酒石酸塩は、オンセット温度が209 ~ 211 の吸熱ピークを示すDSCサーモグラムによって特徴付けられる。

30

【0071】

さらなる実施形態において、1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミン L - 酒石酸塩は、実質的に図1に従ったDSCサーモグラムが得られることによって特徴付けられる。

【0072】

さらなる実施形態において、1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミン L - 酒石酸塩は、実質的に図2に従ったTGサーモグラムが得られることによって特徴付けられる。

40

【0073】

別の実施形態において、第4の態様の1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミン L - 酒石酸塩は、以下の3386、3283、3207、2995、2956、2908、1648、1507、1252、1121および823 cm⁻¹にバンドを示すIRスペクトルによって特徴付けられる。

【0074】

さらなる実施形態において、1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミン L - 酒石酸塩は、実質的に図3に従ったIRスペクトルが得られることによって特徴付けられる。

【0075】

50

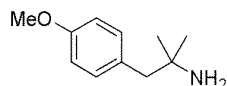
さらなる実施形態において、本発明は、純粋な 1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミン L - 酒石酸塩、またはその他の物質、例えばその他の多形、溶媒和物または反応溶媒の残りまたは副生物または副生成物との混合物を包含する。

【 0 0 7 6 】

本発明の第 5 の態様は、第 4 の態様で定義される 1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミン L - 酒石酸塩を調製する方法を提供し、該方法は、

a) 1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミン、式 (3) の化合物を、溶媒の存在下、好ましくは有機溶媒と水との混合物の存在下で、L - 酒石酸によって処理する工程

【 化 1 7 】



(3)

10

および

b) 工程 a) で得られた L - 酒石酸塩を単離する工程、を含んでなる。

【 0 0 7 7 】

上記の方法で用いる 1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミンと L - 酒石酸とのモル比は、少なくとも 1 : 1 である。あるいは、上記の方法で用いる 1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミンと L - 酒石酸とのモル比は 2 : 1 である。

20

【 0 0 7 8 】

工程 a) に適した溶媒は、上で定義された有機溶媒である。好ましくは、溶媒は、有機溶媒、水またはそれらの混合物を含んでなる。適切な有機溶媒は極性溶媒である。好ましくは、溶媒は、極性溶媒と水との混合物を含んでなる。適切な極性溶媒は、アルコール、エステル、およびケトン溶媒である。さらに好ましくは、溶媒は、アルコールと水との混合物を含んでなる。適切なアルコールは、直鎖または分岐の C₁ ~ C₆ アルコール、例えばメタノール、エタノール、1 - プロパノール、イソプロパノール、またはそれらの混合物である。好ましくは、溶媒は、アルコールと水の 10 : 1 ないし 1 : 10 (v / v) の比率での混合物を含んでなる。さらに好ましくは、溶媒は、アルコールと水の 10 : 1 ないし 1 : 1 (v / v) の比率での混合物を含んでなる。また収率が高くなることから、さらに好ましくは、溶媒は、アルコールと水の 7 : 1 ないし 3 : 1 (v / v) の比率での混合物を含んでなる。

30

【 0 0 7 9 】

工程 a) で得られた塩を単離する工程 b) は、従来の手段によって、例えば濾過と、場合によりそれに続く洗浄によって実行されてよい。

【 0 0 8 0 】

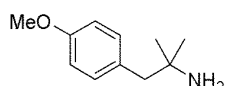
別の実施形態において、L - 酒石酸塩は従来の精製技術によって精製されてよい。好ましい実施形態において、L - 酒石酸塩は結晶化によって精製されてよい。

40

【 0 0 8 1 】

第 5 の態様に従った方法の実施形態において、式 (3) の 1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミンが調製され、該方法は

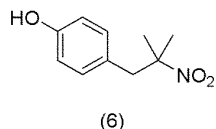
【 化 1 8 】



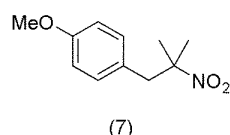
(3)

50

a) 式(6)の化合物を、塩基および有機溶媒の存在下でメチル化剤によって処理して、
【化19】



式(7)の化合物を用意する工程
【化20】



および

b) 工程a)で得られた式(7)の化合物を、触媒および有機溶媒の存在下で、水素化によって式(3)のアミンに変換する工程、を含んでなる。

【0082】

有利には、第5の態様に従った方法を通して得られる、本発明の第4の態様に従った1, 1-ジメチル-2-(4-メトキシフェニル)エチルアミンL-酒石酸塩は、HPLCによって測定した1, 1-ジメチル-2-(4-メトキシフェニル)エチルアミンL-酒石酸塩の量に比較して、0.1%(w/w)未満の式(A)の不純物および/または0.1%(w/w)未満の式(B)の不純物を含む。好ましくは、本発明の1, 1-ジメチル-2-(4-メトキシフェニル)エチルアミンL-酒石酸塩は、HPLCによって測定した1, 1-ジメチル-2-(4-メトキシフェニル)エチルアミンL-酒石酸塩の量に比較して、0.05%(w/w)未満の式(A)の不純物および/または0.05%(w/w)未満の式(B)の不純物を含む。

【0083】

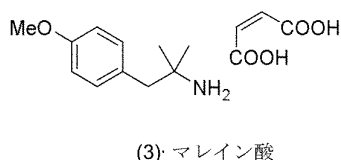
1, 1-ジメチル-2-(4-メトキシフェニル)エチルアミンマレイン酸塩

1, 1-ジメチル-2-(4-メトキシフェニル)エチルアミンL-酒石酸塩に関して説明したように、オロダテロールの合成に塩酸塩を用いることで、スキーム6に示した式(A)および(B)の化合物、および化学的性質が確立されていない不純物(C)のような不純物による精製の不十分な効果を含む、吸湿性が原因となる幾つかの問題がもたらされる。本発明者らは、驚くべきことに、1, 1-ジメチル-2-(4-メトキシフェニル)エチルアミンマレイン酸塩の使用によって、上記の不純物を減少させるか、または除去さえも可能であることを見出した。したがってこの塩の使用は、不純物の含有量が非常に少ない、オロダテロールまたはその薬学的に許容される塩の産生に有利である。

【0084】

したがって本発明の第6の態様は、1, 1-ジメチル-2-(4-メトキシフェニル)エチルアミンマレイン酸塩、式(3)・マレイン酸の化合物およびその固体を提供する。

【化21】



10

20

30

40

50

【 0 0 8 5 】

第 6 の態様に従った 1 , 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミンマレイン酸塩は、化学純度および収率が高く、良好な安定性と共に得られる。

【 0 0 8 6 】

一実施形態において、1 , 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミンとマレイン酸とのモル比は 2 : 1 である。あるいは、1 , 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミンとマレイン酸とのモル比は 1 : 1 である。

【 0 0 8 7 】

特定の実施形態において、1 , 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミンマレイン酸塩は固体である。好ましくは、1 , 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミンマレイン酸塩は結晶性固体である。別の実施形態において 1 , 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミンマレイン酸塩は非結晶性 (すなわち非晶質) 固体である。

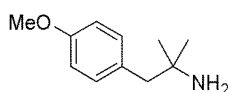
10

【 0 0 8 8 】

本発明の第 7 の態様は、第 6 の態様で定義されたマレイン酸塩を調製する方法に関し、該方法は、

a) 下記式 (3) のアミンを、溶媒の存在下で、マレイン酸によって処理する工程

【 化 2 2 】



(3)

20

および

b) 工程 a) で得られたマレイン酸塩を単離する工程、を含んでなる。

【 0 0 8 9 】

上記方法の工程 a) で用いられる 1 , 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミンとマレイン酸とのモル比は、好ましくは少なくとも 1 : 1、さらに好ましくは 1 : 1 ないし 2 : 1、さらになお好ましくは 1 : 1 ないし 1 . 5 : 1、さらに一層好ましくは 1 : 1 ないし 1 . 1 : 1 である。

30

【 0 0 9 0 】

工程 a) に適した溶媒は、予め定義された有機溶媒である。好ましくは、溶媒は、有機溶媒、水またはそれらの混合物を含んでなる。適切な有機溶媒は極性溶媒である。好ましくは、溶媒は、有機溶媒、水またはそれらの混合物を含んでなる。適切な極性溶媒は、アルコール、エステル、エーテルおよび溶媒である。好ましくは、極性溶媒はエステルおよびエーテルである。適切なエステルは、ギ酸エチル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、酢酸イソブチルおよびマロン酸エチル、ならびにそれらの混合物であってよい。適切なエーテルは、ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、イソプロピルエーテル、tert - ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフランおよび 1 , 4 - ジオキサン、ならびにそれらの混合物であってよい。さらに好ましくは、工程 a) で用いられる溶媒は、収率が高くなることから、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピルおよびそれらの混合物のようなエステル溶媒である。

40

【 0 0 9 1 】

工程 a) で得られた塩を単離する工程 b) は、従来手段によって、例えば濾過と、場合によりそれに続く洗浄によって実行されてよい。

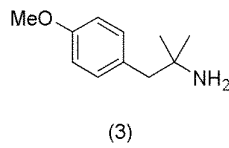
【 0 0 9 2 】

特定の実施形態において、マレイン酸塩は従来の精製技術によって精製されてよい。好ましい実施形態において、マレイン酸塩は結晶化によって精製されてよい。

【 0 0 9 3 】

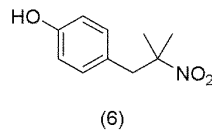
50

第 5 の態様に従った方法の実施形態において、式 (3) の 1 , 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミンが調製され、該方法は
【化 2 3 】



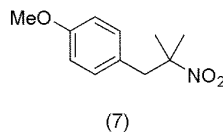
10

a) 式 (6) の化合物を、塩基および有機溶媒の存在下でメチル化剤によって処理して、
【化 2 4 】



式 (7) の化合物を用意する工程
【化 2 5 】

20



および

b) 工程 a) で得られた式 (7) の化合物を、触媒および有機溶媒の存在下で、水素化によって式 (3) のアミンに変換する工程、を含んでなる。

30

【 0 0 9 4 】

中間体 (4) の 1 , 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミン L - 酒石酸塩、1 , 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミンマレイン酸塩および / またはカンファースルホン酸塩を含んでなるオロダテロールの薬学的に許容される塩を製造する方法。

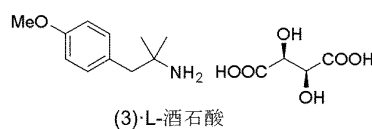
【 0 0 9 5 】

本発明の第 3 の態様のさらなる実施形態は、オロダテロールまたはその薬学的に許容される塩、好ましくはオロダテロール塩酸塩の R 鏡像異性体を調製する方法を提供し、該方法は少なくとも、

a 1) 第 5 の態様に従った方法を通して取得され得る、第 4 の態様に定義される L - 酒石酸塩、式 (3) ・ L - 酒石酸の化合物を、

40

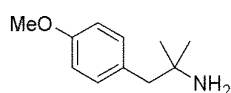
【化 2 6 】



有機溶媒と水との混合物の存在下で塩基によって処理することで、式 (3) のアミンを用意する工程

50

【化 2 7】



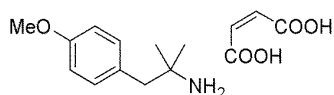
(3)

または

a 2) 第 7 の態様に従った方法を通して取得され得る、第 6 の態様に定義されるマレイン酸塩、式 (3) ・ マレイン酸の化合物を、

10

【化 2 8】

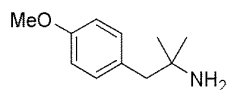


(3)・マレイン酸

有機溶媒と水との混合物の存在下で塩基によって処理することで、式 (3) のアミンを用意する工程、

20

【化 2 9】

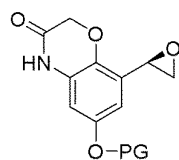


(3)

b) 工程 a 1) または a 2) で得られた式 (3) のアミンと、式 (2) のエポキシド (ここで、P G はヒドロキシル保護基である) とを、有機溶媒の存在下で反応させて、

30

【化 3 0】

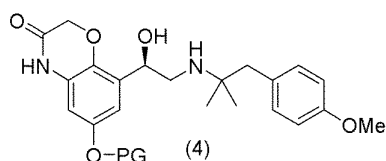


(2)

式 (4) の化合物を用意する工程、

40

【化 3 1】



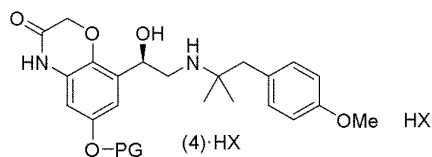
(4)

c) 場合により、工程 b) で得られた式 (4) の化合物を、薬学的に許容される酸 H X (酸 H X は、好ましくはカンファースルホン酸または塩酸、最も好ましくはカンファー

50

スルホン酸)によって処理することで、上で定義される、PGがヒドロキシル保護基である式(4)・HXの化合物を用意する工程、

【化32】



10

d) ヒドロキシル保護基PGが存在する場合には、工程b)またはc)で得られた産物から、触媒および有機溶媒の存在下での水素化によってこれを除去して、オロダテロールまたはその薬学的な塩、好ましくはオロダテロール塩酸塩を用意する工程、および

e) 場合により、工程d)で得られたオロダテロールを薬学的に許容される酸によって処理して、その薬学的に許容される塩を用意する工程、を含んでなる。

【0096】

一実施形態において、該方法は工程a1)を通して進行し、好ましくは工程a1)を通して、かつ工程c)でのHXは塩酸である。別の実施形態において、該方法は工程a2)を通して進行し、好ましくは工程a2)を通し、かつ工程c)でのHXは塩酸である。

【0097】

20

工程a1)および工程a2)に適した塩基は、カルシウム、ナトリウム、マグネシウム、カリウム、リチウムおよびセシウムの、水酸化物、炭酸塩および炭酸水素塩、ならびにそれらの混合物から選択される無機塩基であってよい。使用される塩基の量は、塩基とL-酒石酸塩とのモル比が少なくとも1:1、好ましくはモル比が1:1ないし10:1、さらに好ましくは1:1ないし5:1、さらになお好ましくは1:1ないし2.5:1であってよい。使用される塩基の量は、塩基とマレイン酸塩とのモル比が少なくとも1:1、特にモル比が少なくとも2:1、好ましくはモル比が1:1ないし10:1、さらに好ましくは1:1ないし5:1、さらになお好ましくは1:1ないし2.5:1であってよい。

【0098】

30

PGはヒドロキシル保護基であり、フェノール基を保護することが当該技術分野において公知である。例として、その導入と除去については、T. W. Greene and G. M. Wuts, *Protecting groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New York, 1999、において考察されている。適切なヒドロキシル保護基は、アルカリ条件下で安定なものである。さらに好ましくは、ヒドロキシル保護基は水素化によって脱保護が可能であり、例えばアラルキル基およびヘテロアラルキル基である。

【0099】

アルキルは、不飽和結合をもたない直鎖または分岐の炭化水素ラジカルを意味し、1ないし10個の炭素原子を有するものは、C₁~C₁₀アルキルとして表される。このようなアルキル基は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、直鎖もしくは分岐のペンチル、直鎖もしくは分岐のヘキシル、直鎖もしくは分岐のヘプチル、直鎖もしくは分岐のノニル、または直鎖もしくは分岐のデシルから選択されてよい。好ましくは、アルキル基はC₁~C₄アルキルである。

40

【0100】

アリールは、6ないし10個の炭素原子を有する芳香族炭化水素ラジカルを意味し、例えばフェニルまたはナフチルである。本明細書に定義されるように、アリールラジカルは、OH、SH、ハロ、アルキル、フェニル、アルコキシ、ハロアルキル、ニトロ、シアノ、アシルのような置換基の1つ以上によって場合により置換されていてもよい。

50

【 0 1 0 1 】

アラルキルは、上で定義された C₆ ~ C₁₀ アリールによって置換された、上で定義された C₁ ~ C₁₀ アルキルを意味する。好ましくは、アラルキル基は、フェニル、トリル、キシリルおよびナフチルのような C₆ ~ C₁₀ アリール基によって置換された C₁ ~ C₄ アルキル基である。C₆ ~ C₁₀ アリール基の環は、1つ以上の置換基によって置換されていてもよい。適切な置換基は、本明細書に定義されるアルキル、アルコキシ、ハロゲン、およびニトロから選択される。好ましい置換基はアルキルおよびアルコキシ基である。好ましいアラルキル基は、4 - メチルベンジル、2 - メチルベンジル、4 - メトキシベンジルまたは p - メトキシベンジル、2 - メトキシベンジル、2, 4 - ジメトキシベンジル、3, 4 - ジメトキシベンジル、2, 6 - ジメトキシベンジル、4 - ニトロベンジル、2 - ニトロベンジルまたは o - ニトロベンジル、2, 4 - ジニトロベンジル、4 - クロロベンジルおよび 2 - クロロベンジルである。さらに好ましくは、アラルキルはベンジルまたは p - メトキシベンジルである。さらになお好ましくは、アラルキルはベンジルである。

10

【 0 1 0 2 】

ヘテロアラルキルは、上で定義された直鎖または分岐のアラルキルを意味し、これには1つ以上の複素環基によって置換された、本明細書で既に述べられた C₆ ~ C₁₀ アリール - C₁ ~ C₁₀ アルキル基の1つが含まれてもよい。好ましくは、アラルキル基は、1つ以上の複素環基によって置換された C₆ ~ C₁₀ アリール - C₁ ~ C₄ アルキルである。

【 0 1 0 3 】

一実施形態において、ヒドロキシル保護基 P G は水素化による脱保護が可能なもので、例えば 4 - メチルベンジル、2 - メチルベンジル、4 - メトキシベンジル、2 - メトキシベンジル、2, 4 - ジメトキシベンジル、3, 4 - ジメトキシベンジル、2, 6 - ジメトキシベンジル、4 - ニトロベンジル、2 - ニトロベンジル、2, 4 - ジニトロベンジル、4 - クロロベンジルおよび 2 - クロロベンジルである。好ましくは、ヒドロキシル保護基 P G はベンジルおよび 4 - メトキシベンジルである。さらに好ましくは、ヒドロキシル保護基 P G はベンジルである。

20

【 0 1 0 4 】

式 (2) の中間体化合物は当該技術分野において公知である。好ましくは、ヒドロキシル保護基がベンジルである式 (2) の化合物、(R) - 6 - ベンジルオキシ - 8 - オキシラニル - 4 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 3 - オンは、先行技術文書である国際公開第 2 0 0 8 / 0 9 0 1 9 3 A 2 号に従って調製される。

30

【 0 1 0 5 】

工程 b) の有機溶媒は上に定義される。好ましくは、有機溶媒は、エーテル溶媒 (例えばジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、イソプロピルエーテル、tert - ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、2 - メチルテトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、メチルフェニルエーテルまたはアニソール)、芳香族炭化水素溶媒 (例えばベンゼン、トルエン、o - キシレン、m - キシレン、および p - キシレン)、アルコール溶媒 (例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、1 - プロパノール、2 - メチル - 1 - プロパノール、1 - ブタノール、2 - ブタノール、1 - ペンタノール、3 - メチル - 1 - ブタノール、tert - ブタノール、1 - オクタノール、ベンジルアルコール、フェノール、トリフルオロエタノール、グリセロール、エチレングリコール、プロピレングリコール、m - クレゾール)、ケトン溶媒 (例えばアセトン、メチルエチルケトンまたは 2 - ブタノン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサノン、シクロペンタノン、3 - ペンタノン)、エステル溶媒 (例えばギ酸エチル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、酢酸イソブチル、マロン酸エチル) および N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドおよびアセトニトリル、プロピオニトリルおよびブチロニトリルからなる群から選択される。さらに好ましくは、工程 b) の有機溶媒は、2 - メチルテトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、アニソール、トルエン、エチレングリコールおよびアセトニトリルから選択される。

40

【 0 1 0 6 】

50

別の実施形態において、工程 b) は有機溶媒の非存在下で実行されてよい。

【 0 1 0 7 】

工程 c) に適した薬学的に許容される酸 H X は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、ギ酸、酢酸、リンゴ酸、コハク酸、フマル酸、グリコール酸、クエン酸、フマル酸、安息香酸、マロン酸、マレイン酸、L - 酒石酸、D - 酒石酸、ジトリル - L - 酒石酸、ジトリル - D - 酒石酸、ジベンゾイル - L - 酒石酸、ジベンゾイル - D - 酒石酸、シュウ酸、マンデル酸、1 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸から選択される。好ましくは、工程 c) の薬学的に許容される酸は、塩酸、カンファースルホン酸、フマル酸、安息香酸、マレイン酸、L - 酒石酸、D - 酒石酸、ジトリル - L - 酒石酸およびジトリル - D - 酒石酸、シュウ酸およびマンデル酸である。さらに好ましくは、工程 c) の薬学的に許容される酸 H X は、塩酸またはカンファースルホン酸であり、さらになお好ましくは塩酸、さらに一層好ましくはカンファースルホン酸である。

10

【 0 1 0 8 】

好ましい実施形態において、オロダテロールの薬学的に許容される塩は塩酸塩であり、これは本発明の方法によって調製された後、さらに精製されてもよい。さらに好ましくは、オロダテロールの薬学的に許容される塩、好ましくはオロダテロール塩酸塩は、再結晶化によってさらに精製されてもよい。

【 0 1 0 9 】

別の好ましい実施形態において、工程 c) が実行され、H X 酸はカンファースルホン酸であり、第 1 の態様に定義される中間体 (4) のカンファースルホン酸塩が提供される。好ましくは、工程 c) は、中間体 (4) のカンファースルホン酸塩 (すなわち H X はカンファースルホン酸) を、中間体 (4) の塩酸塩 (すなわち H X は塩酸) に変換することを含んでなる。これには、P G が上で定義されたヒドロキシル保護基である化合物 (4) のカンファースルホン酸塩を、適切な一種の有機溶媒または二種以上の溶媒の混合物の存在下で、塩酸 (気体もしくは水溶液として存在してよい) か、または、例えばプロトン性溶媒 (例えばアルコール、すなわちメタノール、エタノール、イソプロパノール、1 - プロパノールおよび 1 - ブタノール) の存在下でアルキルシリルハロゲン化物からその場で生成される) によって処理することが含まれる。適切な有機溶媒は、アルコール、エーテル、エステル、塩素化炭化水素またはそれらの混合物もしくはそれらの水性混合物から選択されてよい。好ましくは、有機溶媒は、アルコール、エーテルおよびエステルからなる群から選択される。さらに好ましい実施形態において、中間体 (4) のカンファースルホン酸塩は、好ましくは予め定義された適切な有機溶媒、好ましくはエステル、およびエーテルまたはそれらの混合物のような極性溶媒の存在下で、例えば適切な塩基 (カルシウム、ナトリウム、マグネシウム、カリウム、リチウムおよびセシウムの、水酸化物、炭酸塩および炭酸水素塩、ならびにそれらの混合物から選択される無機塩基であってよい) を用いた処理によって遊離塩基 (すなわち式 (4) の化合物) に変換される。次に式 (4) の化合物、遊離塩基を、予め定義された有機溶媒の存在下で塩酸 (気体もしくは水溶液として存在してよい) か、または、例えばプロトン性溶媒 (例えばアルコール、すなわちメタノール、エタノール、イソプロパノール、1 - プロパノールおよび 1 - ブタノール) の存在下でアルキルシリルハロゲン化物からその場で生成される) によって処理することで、中間体 (4) の対応する塩が提供される。さらに好ましくは、中間体 (4) の塩は、例えば濾過によって分離され、その後場合により洗浄 (例えばエステル、好ましくは酢酸エチルを用いた洗浄) される。

20

30

40

【 0 1 1 0 】

水素化工程 d) は、触媒および有機溶媒の存在下で行われる。適切な触媒は P d、P t、R h、R u、N i、F e、Z n および I r 触媒から選択される。好ましくは、適切な触媒は、パラジウム (0) (P d (0))、水酸化パラジウム (P d (O H) ₂)、活性炭担持パラジウム (P d / C)、アルミナ担持パラジウム、炭素粉末担持パラジウム、白金、活性炭担持白金および R a n e y (商標) ニッケルから選択される。触媒は組み合わせ

50

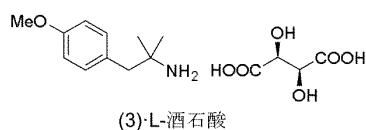
て用いてもよい。最も好ましくは、触媒は活性炭担持パラジウムおよび水酸化パラジウム（ $\text{Pd}(\text{OH})_2$ ）である。触媒の量は重要ではなく、式（４）の化合物の量の１０重量％以下であればよい。さらに、水素化は０．５ないし１０ atmの範囲の水素圧において起こる。最も好ましくは、水素圧は、不純物の生成が少ないことから０．５ないし５ atmである。

【０１１１】

本発明の第３の態様の特定の実施形態において、オロダテロール塩酸塩のＲ鏡像異性体を調製する方法は、少なくとも、

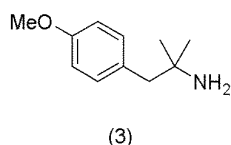
a １）第５の態様に従った方法を通して取得され得る、第４の態様に定義されるＬ－酒石酸塩、式（３）・Ｌ－酒石酸の化合物を、

【化３３】



有機溶媒と水との混合物の存在下で塩基によって処理することで、式（３）のアミンを用意する工程

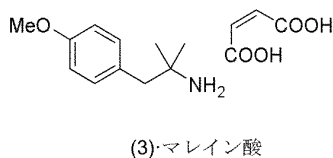
【化３４】



または

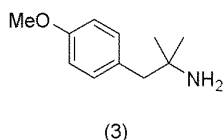
a ２）第７の態様に従った方法を通して取得され得る、第６の態様に定義されるマレイン酸塩、式（３）・マレイン酸の化合物を、

【化３５】



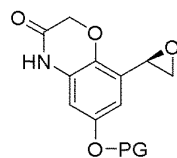
有機溶媒と水との混合物の存在下で塩基によって処理することで、式（３）のアミンを用意する工程、

【化３６】



b ） 工程 a １）または a ２）で得られた式（３）のアミンと、式（２）のエポキシド（ここで、PGはヒドロキシル保護基である）とを、有機溶媒の存在下で反応させて、

【化 3 7】

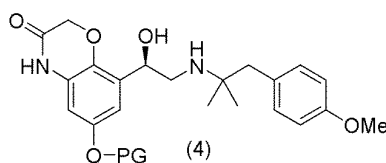


(2)

式 (4) の化合物を用意する工程、

10

【化 3 8】

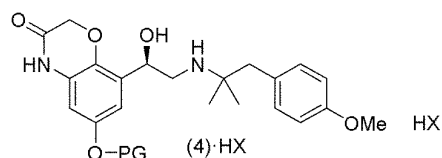


(4)

c) 工程 b) で得られた式 (4) の化合物を、薬学的に許容される酸 H X (好ましくは、酸 H X は塩酸、カンファースルホン酸、フマル酸、安息香酸、マレイン酸、L - 酒石酸、D - 酒石酸、ジトリル - L - 酒石酸およびジトリル - D - 酒石酸、シュウ酸およびマンデル酸) によって処理することで、上で定義される、P G がヒドロキシル保護基である式 (4) ・ H X の化合物を用意する工程、

20

【化 3 9】

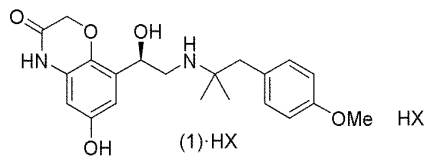


(4)·HX

30

d) 工程 c) で得られた産物から、触媒および有機溶媒の存在下での水素化によってヒドロキシル保護基 P G を除去して、オロダテロールまたはその薬学的な塩、式 (1) ・ H X の化合物、好ましくはオロダテロール塩酸塩を用意する工程、

【化 4 0】



(1)·HX

40

e) 工程 d) で得られた、H X が塩酸ではないオロダテロールの薬学的な塩を、オロダテロールの塩酸塩に変換する工程、を含んでなる。

【 0 1 1 2】

一実施形態において、該方法は工程 a 1) を通して進行する。別の実施形態において、該方法は工程 a 2) を通して進行する。

【 0 1 1 3】

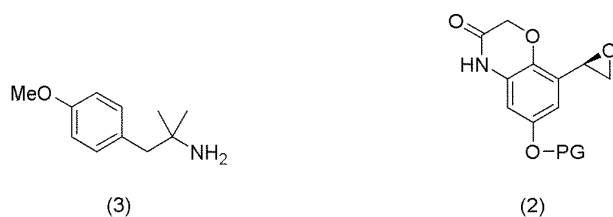
本発明の第 3 の態様のさらなる実施形態は、オロダテロールまたはその薬学的に許容される塩、好ましくはオロダテロール塩酸塩の R 鏡像異性体を調製する方法を提供し、該方

50

法は少なくとも、

a) 式(3)のアミンと、式(2)のエポキシド(ここで、PGはヒドロキシル保護基である)とを、有機溶媒の存在下で反応させて、

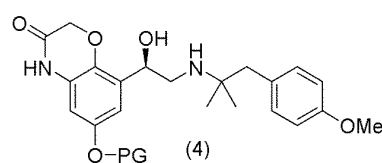
【化41】



10

式(4)の化合物を用意する工程、

【化42】

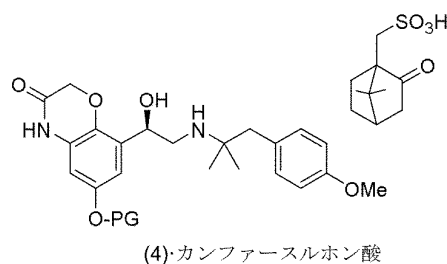


20

および

b) 工程a)で得られた式(4)の化合物を、カンファースルホン酸、好ましくは(R)-カンファースルホン酸によって処理することで、上で定義される、PGがヒドロキシル保護基である中間体(4)のカンファースルホン酸塩を用意する工程、

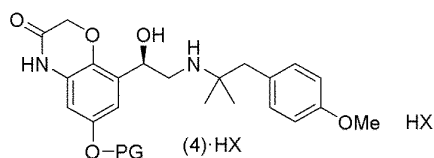
【化43】



30

c) 場合により、化合物(4)のカンファースルホン酸塩を塩酸によって処理することで、式(4)・HXの化合物(ここで、HXは塩酸である)を用意する工程、

【化44】



40

d) 工程b)またはc)で得られた産物から、触媒および有機溶媒の存在下での水素化によってヒドロキシル保護基PGを除去して、オロダテロールまたはその薬学的な塩、好ましくはオロダテロール塩酸塩のR-鏡像異性体を用意する工程、および

e) 場合により、工程d)で得られたオロダテロールを薬学的に許容される酸によっ

50

て処理して、その薬学的に許容される塩、好ましくはオロダテロール塩酸塩の R - 鏡像異性体を用意する工程、を含んでなる。

【 0 1 1 4 】

特に、カンファースルホン酸、好ましくは (R) - カンファースルホン酸は、不純物 I M P - 1、I M P - 2、I M P - 3 および I M P - 4 からの重要中間体 (4) の精製に有利であるため、化学純度および鏡像異性体純度が高い、最終的なオロダテロールまたはその塩、好ましくはオロダテロール塩酸塩の R 鏡像異性体が提供される。

【 0 1 1 5 】

アミン化合物 (3) は、上記方法のいずれか 1 つに従って取得されてよい。

【 0 1 1 6 】

上記の方法において、好ましくは P G はベンジルである。

【 0 1 1 7 】

工程 b) は、好ましくは本発明の第 2 の態様の記載に従って実行される。

【 0 1 1 8 】

工程 c) は任意である。したがって、一実施形態において工程 c) は実行される。別の実施形態において工程 c) は実行されない。この工程には、P G が上で定義されたヒドロキシル保護基である化合物 (4) のカンファースルホン酸塩を、塩酸 (すなわち H X は塩酸) によって処理することが含まれる。特定の実施形態において、中間体 (4) のカンファースルホン酸塩は、好ましくは、エステル、好ましくは酢酸エチルのような、予め定義された適切な有機溶媒の存在下で、例えば水性水酸化ナトリウムのような適切な塩基を用いた処理によって、遊離塩基 (すなわち化合物 (4)) に変換される。化合物 (4) の遊離塩基は次に、好ましくは、エステル、好ましくは酢酸エチルのような、予め定義された適切な有機溶媒の存在下で、塩酸 (すなわち H X は塩酸) を用いた処理によって、塩酸塩に変換される。さらに好ましくは、塩酸塩は、例えば濾過によって分離され、その後場合により洗浄 (例えばエステル、好ましくは酢酸エチルを用いた洗浄) される。

【 0 1 1 9 】

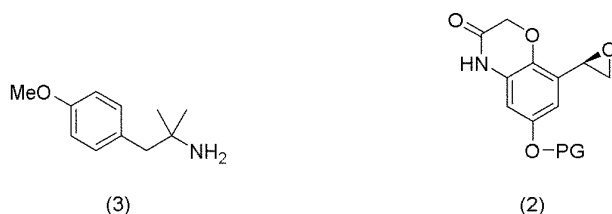
工程 d) および e) は、本明細書のこれまでの記載に従って実行される。

【 0 1 2 0 】

本発明の第 3 の態様のさらになお好ましい実施形態は、オロダテロール塩酸塩の R 鏡像異性体を調製する方法を提供し、該方法は少なくとも、

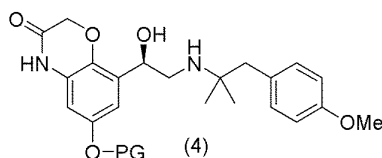
a) 式 (3) のアミンと、式 (2) のエポキシド (ここで、P G はヒドロキシル保護基である) とを、有機溶媒の存在下で反応させて、

【 化 4 5 】



式 (4) の化合物を用意する工程、

【 化 4 6 】



10

20

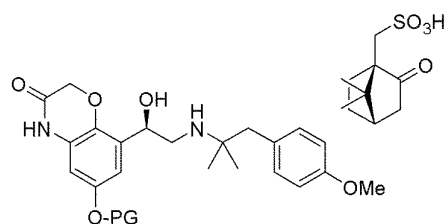
30

40

50

b) 工程 a) で得られた式 (4) の化合物を、(R) - カンファースルホン酸によって処理することで、上で定義される、PG がヒドロキシル保護基である中間体 (4) の (R) - カンファースルホン酸塩を用意する工程、

【化 4 7】

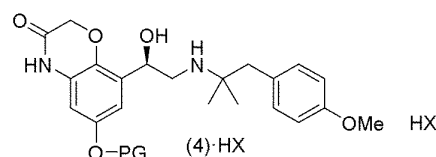


(4)-(R)-カンファースルホン酸

10

c) 化合物 (4) の (R) - カンファースルホン酸塩を塩酸によって処理することで、PG が上で定義されたヒドロキシル保護基であり、式 (4) ・ HX の化合物 (ここで、HX は塩酸である) を用意する工程、

【化 4 8】



(4)-HX

20

d) 工程 c) で得られた産物から、触媒および有機溶媒の存在下での水素化によってヒドロキシル保護基 PG を除去して、オロダテロール塩酸塩の R - 鏡像異性体を用意する工程、を含んでなる。

【0121】

アミン化合物 (3) は、上記方法のいずれか 1 つに従って取得されてよい。

30

【0122】

上記の方法において、好ましくは PG はベンジルである。

【0123】

工程 a)、b)、c) および d) は、本明細書のこれまでの記載に従って実行される。

【0124】

本発明のさらなる態様は、オロダテロールまたはその薬学的に許容される塩、好ましくはオロダテロール塩酸塩の R 鏡像異性体を調製する、第 4 および第 5 の態様に定義される 1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミン L - 酒石酸塩の使用に関する。

【0125】

本発明のさらなる態様は、オロダテロールまたはその薬学的に許容される塩、好ましくはオロダテロール塩酸塩の R 鏡像異性体を調製する、第 6 および第 7 の態様に定義される 1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミンマレイン酸塩の使用に関する。

40

【0126】

本発明のさらなる態様は、オロダテロールまたはその薬学的に許容される塩、好ましくはオロダテロール塩酸塩の R 鏡像異性体を調製する、第 1 および第 2 の態様に定義される中間体 (4) のカンファースルホン酸塩の使用に関する。

【0127】

以下に、本発明を実施例によってさらに説明する。どのような場合でも、これらを請求

50

項に定義される本発明の範囲を限定するものと解釈してはならない。

【0128】

実験関連

一般的方法

プロトン核磁気共鳴 (^1H NMR) 分析は、Varian Gemini 200 フーリエ変換 (FT) NMR 分光計の重水素化溶媒 (d_6 -DMSO) 中で記録した。化学シフトは内部標準としての残存溶媒ピークからの低磁場の百万分率 (ppm) によって表す。結合定数は Hz で表す。スペクトルは、5 ~ 10 mg のサンプルを 0.7 mL の重水素化溶媒中に溶解して取得した。

【0129】

示差走査熱量測定 (DSC) 分析は、Mettler Toledo DSC 822 e 熱量計において記録した。実験条件: 40 μL のアルミニウムるつぼ; 流速 50 mL / 分の乾燥窒素雰囲気; 30 から 300 の加熱速度は 10 / 分。データ収集および評価は STARe ソフトウェアを用いて行った。

【0130】

熱重量分析 (TG) は、Mettler Toledo SDTA 851 e 熱天秤において記録した。実験条件: 40 μL のアルミニウムるつぼ; 流速 80 mL / 分の乾燥窒素雰囲気; 30 から 300 の加熱速度は 10 / 分。データ収集および評価は STARe ソフトウェアを用いて行った。

【0131】

赤外分光光度 (IR) 分析は、Perkin Elmer ATR アクセサリを用いて、Perkin Elmer FT-IR spectrum One 装置において記録した。

【0132】

カール・フィッシャー (KF) 分析は、反応性 AQUAMETRIC Composite 5 を用いて、Metrohm 6.0338.100 電極および 684 / 737 クロメーター (隔膜付きセル) を備えた Metrohm 701 KF Titrinoにおいて行った。

【0133】

実施例

実施例 1: 1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミン塩酸塩

アセトン (200 mL) 中の 4 - (2 - メチル - 2 - ニトロプロピル) フェノール (50.0 g、256.1 mmol)、 K_2CO_3 (38.9 g、281.7 mmol、1.1 当量) 懸濁液に、室温にてジメチル硫酸塩 (26.7 mL、35.5 g、281.7 mmol、1.1 当量) を不活性雰囲気下で注意深く滴下した。得られた混合物を 58 にて 4 時間、不活性雰囲気下で攪拌し、室温になるまで冷却した。1 M NaOH 水溶液 (120 mL) を加え、得られた混合物を 90 分間室温にて攪拌した。次にトルエン (150 mL) を加え、相を分離した。トルエンによって水相を抽出し、有機相を合わせて水で洗浄した。有機相の溶媒を減圧下、最高温度 45 にて蒸留した。次にエタノール (150 mL) を加え、最高温度 45 にて蒸留した。得られた茶色の油をエタノール (400 mL) と混合し、15 atm の水素圧でラネーニッケル (10.0 g) を用いて、50 にて 5 時間水素化した。得られた混合物をセライトパッドを通して濾過した後、エタノールで洗浄した。濾液を減圧下、最高温度 45 にて蒸留した。次に酢酸エチル (250 mL) を加え、大気圧下で部分的に蒸留した。次に、得られた混合物を 70 になるまで冷却した後、酢酸エチル中の 4 M 塩酸溶液 (71.5 mL) を 5 分間加えた。得られた混合物を室温になるまで 2 時間冷却した後、さらに 2 時間攪拌した。得られた白色固体を濾過した後、酢酸エチルで洗浄した。

収率: 41.3 g (72%)

KF: 3.7 ~ 4%

DSC (10 / 分): オンセット温度が 86 の第 1 の幅広い吸熱ピークは水の蒸発によるものであり、オンセット温度が 170 の第 2 の鋭い吸熱ピークは溶解によるもので

10

20

30

40

50

ある。

TG (10 /分) : 30 から100 での3.9重量%の重量減少は水の蒸発によるものであり、180 から始まるさらなる重量減少は分解によるものである。

純度 (HPLC) : 98.0%。主要な不純物 : 0.05% (化合物A)、1.03% (化合物B)、0.84% (特徴付けられていない化合物C)。

【0134】

試験実施例1 : 1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミン塩酸塩の精製効果

実施例1で得た塩酸塩を、主要な不純物 (化合物AおよびB) が存在しないように、様々な溶媒によって処理した。得られた結果を下の表にまとめる。この結果は、1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミン塩酸塩の精製効果が低いことを示している。

【表1】

番号	溶媒	タイプ	純度	主要な不純物		
				A	B	C
1	実施例1の固体	N.A.	98.0%	0.05%	1.03%	0.84%
2	アセトン	スラリー	99.4%	N.D	0.23%	0.26%
3	メチルエチルケトン	溶液	98.0%	0.04%	0.98%	0.75%
4	酢酸エチル	スラリー	98.0%	0.05%	0.99%	0.79%
5	イソプロパノール	溶液	98.5%	N.D	0.88%	0.62%
6	アセトニトリル	溶液	98.2%	N.D	0.96%	0.83%
7	アセトンおよび水 (10:0.2)	溶液	98.9%	N.D	0.73%	0.38%

N. A. : 該当なし。N. D. : 検出されず。不純物Cは特徴付けられていない。

【0135】

一般的なスラリーの手順 : 1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミン塩酸塩 (5.0 g) を50 ml の溶媒に懸濁し、溶媒の還流温度にて加熱して45分間攪拌した。次に、得られた懸濁液を室温になるまで冷却して2時間攪拌した。得られた固体を濾過して、溶媒で洗浄した後、45 にて大気圧下で乾燥させた。

【0136】

一般的な結晶化の手順 : 1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミン塩酸塩 (5.0 g) を最小量の溶媒に溶解し、溶液が得られるまで溶媒の還流温度にて加熱した。次に、得られた溶液を室温になるまで冷却して2時間攪拌した。得られた固体を濾過して、溶媒で洗浄した後、45 にて大気圧下で乾燥させた。

【0137】

実施例2 : 1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミン L - 酒石酸塩
アセトン (40 mL) 中の4 - (2 - メチル - 2 - ニトロプロピル) フェノール (10.0 g、51.2 mmol)、K₂CO₃ (7.8 g、56.3 mmol、1.1当量) 懸濁液に、室温にてジメチル硫酸塩 (5.3 mL、7.1 g、56.3 mmol、1.1当量) を不活性雰囲気下で注意深く滴下した。得られた混合物を58 にて4時間、不活性雰囲気下で攪拌し、室温になるまで冷却した。1 M NaOH水溶液 (24 mL) を加え、得られた混合物を90分間室温にて攪拌した。次にトルエン (30 mL) を加え、相を分離した。トルエンによって水相を抽出し、有機相を合わせて水で洗浄した。有機相の溶媒を減圧下、最高温度45 にて蒸留した。次にエタノール (30 mL) を加え、最高

温度 45 にて蒸留した。得られた茶色の油をエタノール (80 mL) と混合し、15 atm の水素圧でラネーニッケル (2.0 g) を用いて、50 にて5時間水素化した。得られた懸濁液をセライトパッドを通して濾過した後にエタノールで洗浄し、減圧下、最高温度 45 にて蒸留した。次に、得られた茶色の油を 50 にてエタノール (50 mL) 中に溶解させ、L-酒石酸 (7.7 g、1.0 当量) の水溶液 (10 mL) を滴下した。得られた白い懸濁液を 40 ~ 45 にて1時間攪拌し、室温になるまで1時間冷却した後、さらに1時間攪拌した。得られた結晶を濾過した後、エタノールと水の混合物 (5 : 1 ; v / v) で洗浄した。

収率 : 14.0 g (83 %)

KF : 0.5 %

純度 (HPLC) : 98.8 %。主要な不純物 : 0.14 % (化合物 A)、0.11 % (化合物 B)、0.04 % (特徴付けられていない化合物 C)。

【0138】

実施例 3 : 1, 1-ジメチル-2-(4-メトキシフェニル)エチルアミン L-酒石酸塩の再結晶化

実施例 2 で得た 1, 1-ジメチル-2-(4-メトキシフェニル)エチルアミン L-酒石酸塩 (1 g) をエタノール (5 mL) に懸濁して、還流温度にて加熱した。次に、還流温度を維持しながら水 (2 mL) を滴下した。得られた溶液に種を加え、室温になるまで1時間冷却した後、さらに1時間攪拌し、最終的に 0 ~ 5 になるまで1時間冷却した。得られた懸濁液を濾過した後、冷却したエタノールと水の混合物 (5 : 2 ; v / v) で洗浄し、灰白色の固体の 1, 1-ジメチル-2-(4-メトキシフェニル)エチルアミン L-酒石酸塩を得た。

収率 : 0.9 g (90 %)

純度 (HPLC) : 99.5 %。主要な不純物 : 0.02 % (化合物 A)、0.03 % (化合物 B)。

DSC (10 / 分) : オンセット温度が 209 ~ 211 の鋭い吸熱ピーク

TG (10 / 分) : 180 ~ 190 から始まる重量減少は分解によるものである。

¹H-NMR (200 MHz、d6-DMSO) : δ ppm 8.00 - 7.00 (s、6 H、NH、OH)、7.14 (d、J 10 Hz、2 H、aromatic H)、6.90 (d、J 10 Hz、2 H、aromatic H)、3.96 (s、2 H、CH₂O H)、3.73 (s、3 H、OCH₃)、2.78 (s、2 H、CH₂)、1.17 (s、6 H、2 CH₃)。

【0139】

実施例 4 : (R)-6-(ベンジルオキシ)-8-[1-ヒドロキシ-2-[2-(4-メトキシフェニル)-1, 1-ジメチルエチルアミノ]エチル]-4H-ベンゾ[1, 4,]オキサジン-3-オン塩酸塩の調製

実施例 3 で得た 1, 1-ジメチル-2-(4-メトキシフェニル)エチルアミン L-酒石酸塩 (1.66 g、5 mmol) をトルエン (10 mL) と 1 M NaOH 水溶液 (11 mL、2.2 当量) とに分配した。トルエンによって水相を抽出し、得られた有機相を合わせて水で洗浄した。有機相の溶媒を減圧下で蒸留して、茶色の油の 1, 1-ジメチル-2-(4-メトキシフェニル)エチルアミンを得た。次に、(R)-6-ベンジルオキシ-8-オキシラニル-4H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-3-オン (1.0 g、3.4 mmol) および 1, 4-ジオキサン (10 mL) を加え、得られた混合物を 97 にて17時間加熱した。その後、混合物を室温になるまで冷却し、溶媒を減圧下で蒸留した。次に、得られた残渣に 1, 4-ジオキサン (2 mL) およびエタノール (10 mL) を加え、続いて 37 % w / v 塩酸水溶液 (410 μ L、1.4 当量) を滴下した。得られた混合物を室温にて2時間攪拌し、濾過し、エタノールで洗浄した後、40 ~ 50 にて大気圧下で乾燥させた。

収率 : 85 ~ 90 %

純度 (HPLC) : 95.0 ~ 99.9 %

10

20

30

40

50

鏡像異性体純度 (キラル HPLC) : 97.0 ~ 99.9 %

【0140】

実施例 5 : (R) - 6 - ヒドロキシ - 8 - [1 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (4 - メトキシフェニル) - 1 , 1 - ジメチルエチルアミノエチル] - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 (4 H) - オン塩酸塩の調製

実施例 4 で得た (R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 8 - [1 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (4 - メトキシフェニル) - 1 , 1 - ジメチルエチルアミノエチル] - 4 H - ベンゾ [1 , 4 ,] オキサジン - 3 - オン塩酸塩 (600 mg、1.2 mmol)、5 % パラジウム炭素 (40 mg) およびメタノール (40 mL) の混合物を、3 atm の水素圧で、40 °C にて 5 時間水素化した。得られた懸濁液を、セライトパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で蒸留した後、得られた残渣をメタノールとイソプロパノールの混合物中で再結晶化させた。懸濁液を濾過し、冷却したエタノールで洗浄した後、乾燥させた。

収率 : 85 ~ 90 %

純度 (HPLC) : 95.0 ~ 99.9 %

鏡像異性体純度 (キラル HPLC 法) : 97.0 ~ 99.9 %

【0141】

実施例 6 : (R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 8 - [1 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (4 - メトキシフェニル) - 1 , 1 - ジメチルエチルアミノ] エチル] - 4 H - ベンゾ [1 , 4 ,] オキサジン - 3 - オンの精製

実施例 4 で得た (R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 8 - [1 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (4 - メトキシフェニル) - 1 , 1 - ジメチルエチルアミノ] エチル] - 4 H - ベンゾ [1 , 4 ,] オキサジン - 3 - オン塩酸塩 (5.6 g、10.9 mmol ; 純度 95.0 % ; 鏡像異性体純度 98.3 %) を、酢酸エチル (50 mL) および 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) と共に撹拌した。酢酸エチルによって水相を抽出し、得られた有機相を合わせて水で洗浄した。有機相の溶媒を減圧下で蒸留して、茶色の油を得た。得られた油に酢酸エチル (25 mL) を加え、酢酸エチル (5.6 mL) 中の (R) - (-) - 10 - カンファースルホン酸懸濁液 (2.8 g、12 mmol、1.0 当量) および THF (2.8 mL) を加えた。得られた懸濁液を室温で 12 時間撹拌し、濾過し、酢酸エチルと THF の混合物 (5 : 1) で洗浄して、灰白色の固体の対応する (R) - (-) - 10 - カンファースルホン酸塩を得た。

収率 : 6.4 g

純度 (HPLC) : 99.3 %。主要な不純物 : 0.10 % (IMP - 1)、0.20 % (IMP - 2) および 0.50 % (IMP - 4)。鏡像異性体純度 (キラル HPLC) : 100 % (N.D. IMP - 3)

【0142】

固体を酢酸エチルと THF の混合物 (13 : 4) 中で再結晶化させた。収率 : 93 %。

純度 (HPLC) : 99.8 %。鏡像異性体純度 (キラル HPLC) : 100 %。

¹H - NMR (200 MHz、d6 - DMSO) : / ppm 9.21 (s、1 H)、9.03 (s、1 H)、7.93 (s、1 H)、7.31 - 7.26 (m、5 H、OCH₂Ph)、7.12 (d、J 10 Hz、1 H、aromatic H)、6.94 (d、J 4 Hz、1 H、aromatic H)、6.82 (d、J 10 Hz、1 H、aromatic H)、6.54 (d、J 4 Hz、1 H、aromatic H)、6.14 (s、1 H)、5.44 (s、1 H、CHOH)、4.90 (s、2 H、OCH₂Ph)、4.42 (d、J 28 Hz、1 H、COCH₂aH_b)、4.35 (d、J 28 Hz、1 H、COCH₂aH_b)、3.76 (s、3 H、OCH₃)、3.45 (d、J 16 Hz、1 H、CHOHCH₂aH_bNH)、2.92 (d、J 16 Hz、1 H、CHOHCH₂aH_bNH)、3.36 - 1.70 (m、11 H、1.33 (s、3 H)、1.10 (s、3 H、CH₃)、0.83 (s、3 H、CH₃)。

¹³C - NMR (50 MHz、d6 - DMSO) : / ppm 216.65、166.03、158.92、154.53、126.95 - 137.05、113.95、10

7.03、103.54、70.53、67.36、64.57、60.94、58.66、55.33、42.83-48.06、27.14、24.86、22.94、22.80、20.17、19.98。

DSC (10 /分) : オンセット温度が163~167 の鋭い吸熱ピーク

TG (10 /分) : 210 から始まる重量減少は分解によるものである。

IR (cm⁻¹) : 2955.7、1745.4、1702.1、1617.9、1513.7、1470.4、1369.7、1329.5、1250.0、1162.2、1051.5、1038.3、852.0、746.7、700.4。

【0143】

実施例7 : 精製 (R) - 6 - (ベンジルオキシ) - 8 - [1 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 1 - ジメチルエチルアミノ] エチル] - 4 H - ベンゾ [1, 4,] オキサジン - 3 - オン塩酸塩の調製

10

実施例6で得た (R) - (-) - 10 - カンファースルホン酸塩 (1.4 g、1.97 mmol) を、酢酸エチル (14 mL) および 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) と共に攪拌した。相を分離した後、酢酸エチルによって水相を抽出した。有機相を合わせて塩水で洗浄した。酢酸エチル中の 4 N HCl 水溶液を、pH が 1 ~ 2 になるまで加えた。得られた懸濁液を室温にて 30 分間、0 ~ 5 にてさらに 30 分間攪拌した後、濾過し、冷却した酢酸エチルで洗浄した後に乾燥させた。

収率 : 1.0 g

純度 (HPLC) : 99.3 %

20

鏡像異性体純度 (キラル HPLC) : 100 %

【0144】

実施例8 : 精製 (R) - 6 - ヒドロキシ - 8 - [1 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 1 - ジメチルエチルアミノエチル] - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 3 (4 H) - オン塩酸塩の調製

実施例7で得た塩酸塩の懸濁液 (913 mg、1.77 mmol)、およびメタノール (40 mL) 中のパラジウム炭素 JM452 (5%) を、水素圧 3 atm の H₂ により、40 にて 5 時間水素化した。得られた懸濁液を、セライトパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で蒸留した後、得られた残渣をメタノールとイソプロパノールの混合物中で再結晶化させた。懸濁液を濾過し、冷却したエタノールで洗浄した後、乾燥させた。

30

収率 : 85 ~ 90 %

純度 (HPLC) : 99.0 ~ 99.9 %

鏡像異性体純度 (キラル HPLC 法) : 99.0 ~ 100 %

【0145】

実施例9 : 1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミンマレイン酸塩の調製

アセトン (300 mL) 中の 4 - (2 - メチル - 2 - ニトロプロピル) フェノール (100 g、512 mmol)、K₂CO₃ (77, 8 g、563 mmol、1.1 当量) 懸濁液に、室温にてジメチル硫酸塩 (53, 3 mL、562 mmol、1.1 当量) を不活性雰囲気下で注意深く滴下した。ジメチル硫酸塩を添加したラインをアセトン (100 mL) ですすぎ、反応に加えた。得られた混合物を還流温度にて 4 時間攪拌した後、室温になるまで冷却した。次に 1 M NaOH 水溶液 (240 mL) を加え、系を 90 分間攪拌した。その後トルエン (300 mL) を加え、相を分離した。トルエンによって水相を抽出し、有機相を合わせて水で洗浄した。得られた茶色の油 (純度 97.8%) をエタノール (800 mL) に溶解させた。溶液の半分を、15 atm の水素圧でラネーニッケル (10.0 g) を用いて、50 にて 12 時間水素化した。得られた混合物をセライトパッドを通して濾過した後、溶液の 1/3 を用いて蒸留した。得られた茶色の油を、マレイン酸 (9.9 g、85.3 mmol、1.0 当量) および酢酸エチル (113 mL) と混合した。得られた懸濁液を 50 に加熱し、溶液が得られるまで攪拌した後、室温になるまで 12 時間冷却した。得られた固体を濾過した後、酢酸エチルで洗浄した。

40

50

収率：17.5 g (74%)

純度 (HPLC)：99.2%。主要な不純物：0.04% (化合物A)、N.D. (化合物B)、N.D. (特徴付けられていない化合物C)。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz、d6-DMSO)、 δ ppm 7.78 (s broad、3H、NH、OH)、7.14 (d、J 8 Hz、2H、H aromatic)、6.92 (d、J 8 Hz、2H、aromatic)、6.03 (s、2H、CH=COOH)、3.74 (s、3H、OCH₃)、2.76 (s、2H、CH₂Ph)、1.18 (s、6H、2CH₃)。

DSC (10 /分)：オンセット温度が96~99 の鋭い吸熱ピーク

TG (10 /分)：130 から始まる重量減少は分解によるものである。

【0146】

実施例10：1, 1-ジメチル-2-(4-メトキシフェニル)エチルアミンヘミマレイン酸塩 (hemimaleate) の調製

実施例9で得た溶液の残りの半分を、15 atmの水素圧でラネーニッケル (10.0 g) を用いて、50 にて12時間水素化した。得られた混合物をセライトパッドを通して濾過した後、溶液の1/2を蒸留した。得られた茶色の油を、マレイン酸 (7.4 g、63.8 mmol、0.5当量) および酢酸エチル (125 mL) と混合した。得られた懸濁液を50 に加熱し、溶液が得られるまで攪拌した後、室温になるまで2時間冷却した。得られた固体を濾過した後、酢酸エチルで洗浄した。

収率：23 g (76%)

純度 (HPLC)：99.3%。主要な不純物：0.09% (化合物A)、N.D. (化合物B)、0.05% (特徴付けられていない化合物C)。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz、d6-DMSO)、 δ ppm 7.11 (d、J 8 Hz、2H、H aromatic)、6.88 (d、J 8 Hz、2H、aromatic)、6.03 (s、1H、CH=COOH)、4.5-4.0 (s broad、3H、NH、OH)、3.73 (s、3H、OCH₃)、2.63 (s、2H、CH₂Ph)、1.07 (s、6H、2CH₃)。

【0147】

実施例11：4-(2-メチル-2-ニトロプロピル)フェノールの調製

トルエン (3.0 L) 中の4-ヒドロキシベンジルアルコール (1 kg、8.06 mol)、水酸化カリウム (0.23 Kg、4.03 mol、0.5当量) およびテトラブチルアンモニウムブロミド (TBAB) (0.01 kg、1% w/v) の懸濁液を85~90 に48時間加熱した。得られた混合物を室温まで冷却し、1N HCl水溶液をpH 6~7が観察されるまで添加した。溶媒を蒸留した。次に、得られた残渣に酢酸エチルと水を加えて、相を分離した。酢酸エチルによって水相を抽出し、有機相を合わせて水で洗浄した。有機相を蒸留して茶色の固体の4-(2-メチル-2-ニトロプロピル)フェノールを得た後、これを酢酸エチルとメチルシクロヘキサンの混合物中で再結晶化させた。

収率：1.42 g (78%)

純度 (HPLC)：97.0~98.0%

【0148】

実施例12：(R)-6-(ベンジルオキシ)-8-[1-ヒドロキシ-2-[2-(4-メトキシフェニル)-1, 1-ジメチルエチルアミノ]エチル]-4H-ベンゾ[1, 4,]オキサジン-3-オン (R)-カンファースルホン酸塩の調製

1, 1-ジメチル-2-(4-メトキシフェニル)エチルアミンL-酒石酸塩 (4.9 g、14.9 mmol) をトルエン (50 mL) と1M NaOH水溶液 (50 mL) とに分配した。トルエンによって水相を抽出し、得られた有機相を合わせて水と塩水で洗浄した。有機相の溶媒を減圧下で蒸留して、茶色の油の1, 1-ジメチル-2-(4-メトキシフェニル)エチルアミンを得た。次に、(R)-6-ベンジルオキシ-8-オキシラニル-4H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-3-オン (3.4 g、11.4 mmol) および1, 4-ジオキサン (20 mL) を加え、得られた混合物を97 にて16時間不活

10

20

30

40

50

性雰囲気下で加熱した。その後、混合物を室温になるまで冷却し、溶媒を減圧下で蒸留して残渣を得た。次に、酢酸エチル（47 mL）および（R）-カンファースルホン酸（3.4 g、15.0 mmol）テトラヒドロフラン溶液（28 mL）を加えた。得られた溶液に種を加え、室温で攪拌し、濾過し、酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合物（5 : 1）で洗浄した後、乾燥させた。

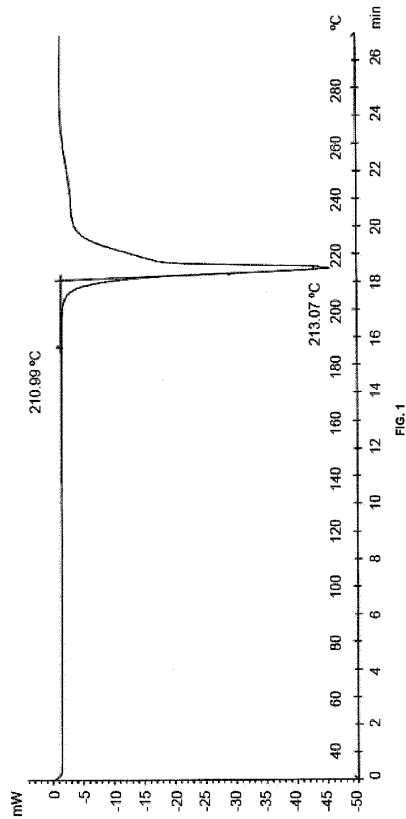
収率：4.0 g（48 %）

純度（HPLC）：99.5 %

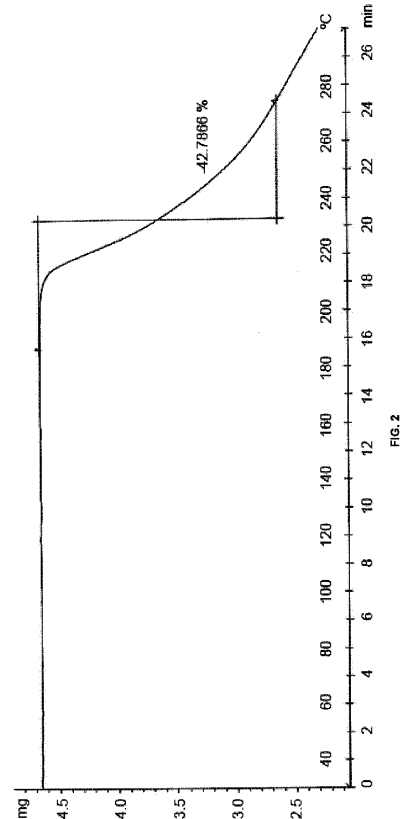
鏡像異性体純度（キラルHPLC）：99.9 %

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

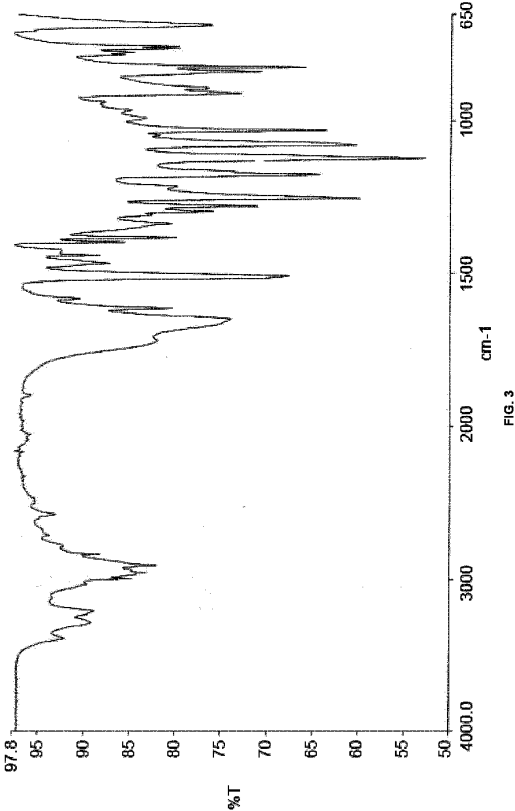
20

30

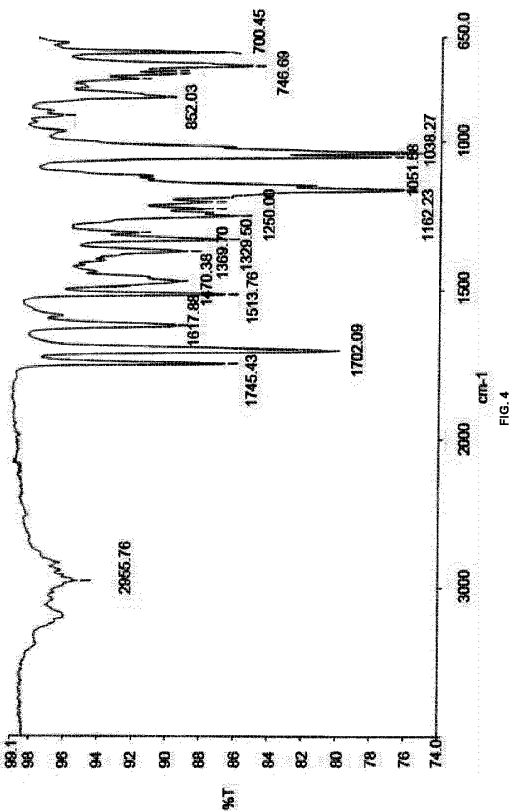
40

50

【 図 3 】



【 図 4 】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(54)【発明の名称】 オン塩酸塩の改良された製造法

(33)優先権主張国・地域又は機関

欧州特許庁(EP)

前置審査

スペイン国 エ - 0 8 9 7 0 バルセロナ、サン ホアン デスピ、アベニダ バルセロナ、 6 9、
ラボラトリオス レスピ、エセ . エレ .

(72)発明者 ウゲット クロテット、ホアン

スペイン国 エ - 0 8 9 7 0 バルセロナ、サン ホアン デスピ、アベニダ バルセロナ、 6 9、
ラボラトリオス レスピ、エセ . エレ .

(72)発明者 ダルマセス バルホアン、ペレ

スペイン国 エ - 0 8 9 7 0 バルセロナ、サン ホアン デスピ、アベニダ バルセロナ、 6 9、
ラボラトリオス レスピ、エセ . エレ .

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 特表 2 0 0 7 - 5 3 7 1 9 6 (J P , A)

特表 2 0 0 9 - 5 0 4 7 0 8 (J P , A)

森 謙治, 有機化学II - 官能基の化学 - , 第 1 版, 日本, 養賢堂, 1988年09月20日, P29
4-302

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D 2 0 1 / 0 0 - 5 2 1 / 0 0

C 0 7 C 1 / 0 0 - 4 0 9 / 4 4

C 0 7 B 3 1 / 0 0 - 6 1 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)