(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-500525
(P2025-500525A)
(43)公表日　令和7年1月9日(2025.1.9)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07C 319/06	*(2006.01)*	C07C	319/06		4C206
A61P 13/12	*(2006.01)*	A61P	13/12		4H006
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	111	
A61K 31/145	*(2006.01)*	A61K	31/145		
A61P 3/00	*(2006.01)*	A61P	3/00		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全69頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-538482(P2024-538482)
(86)(22)出願日　令和4年12月23日(2022.12.23)
(85)翻訳文提出日　令和6年8月26日(2024.8.26)
(86)国際出願番号　PCT/EP2022/087828
(87)国際公開番号　WO2023/126376
(87)国際公開日　令和5年7月6日(2023.7.6)
(31)優先権主張番号　63/266,021
(32)優先日　令和3年12月27日(2021.12.27)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　519174609
レコルダティ インダストリア キミカ エ ファーマセウティカ ソシエタ ペル アチオニ
イタリア アイ－２０１４８ ミラノ ミラノ ヴィア マッテオ チヴィタリ １
(74)代理人　110003281
弁理士法人大塚国際特許事務所
(72)発明者　ミグリオリーニ， アントネラ
イタリア国 アイ‐００１３３ ローマ，４０， ヴィア ナルド
(72)発明者　ヤフテ ミハン， フランチェスコ
イタリア国 アイ－０４０１１ ラティーナ アプリーリア， １， ヴィア ニノ ヴィクシオ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　システアミン酒石酸塩の製造方法及び得られた生成物

(57)【要約】
本発明は、システアミン酒石酸塩(I)およびその主要中間体チアゾリジン(II)の製造のための新規で改良された方法に関する。さらに、結晶性無水システアミン酒石酸塩（多形Ｌ２）及びシステアミン酒石酸塩一水和物（多形L1）の製造のための新しい方法に関する。このようにして得られた結晶性無水酒石酸システアミン塩（多形Ｌ２）は、特に微細な粒子径と良好な外観を特徴とする。
【選択図】図１

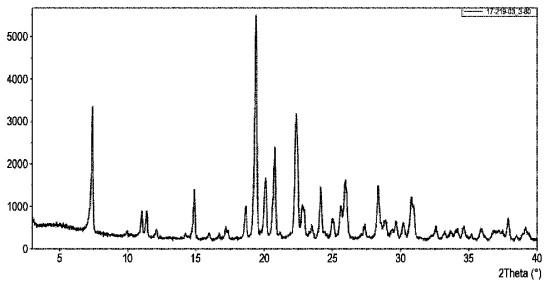
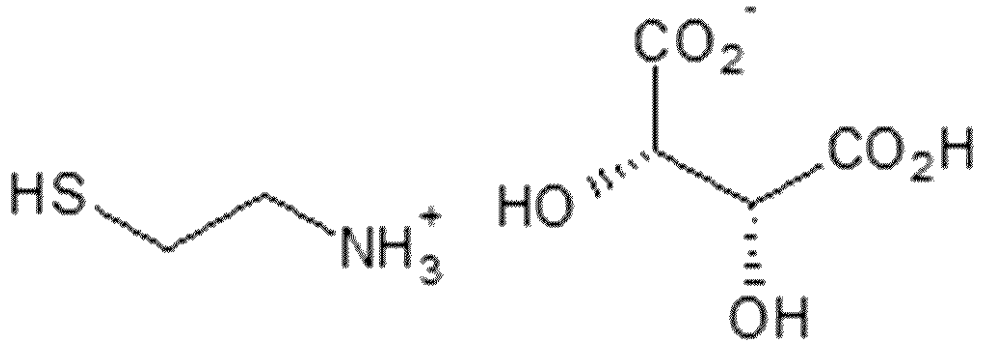


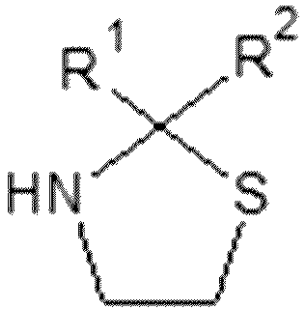
FIG.1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の粗システアミン酒石酸塩の製造の方法であって、



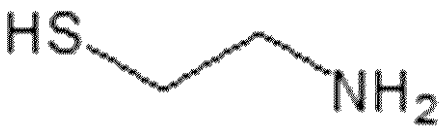
（Ｉ）

ａ)式（ＩＩ）のチアゾリジンを提供する工程、



（ＩＩ）

（式中、Ｒ１及びＲ２は、独立して、Ｈ、直鎖又は分岐のＣ１－Ｃ２０アルキル、任意選択で置換Ｃ６－Ｃ２０アリール及び任意選択で置換ヘテロアリールから選択される。）
ｂ）水性媒体で前記チアゾリジン（ＩＩ）をＬ（＋）－酒石酸と反応させて、前記水性媒体で粗システアミン酒石酸塩（Ｉ）を提供する工程、及び
ｃ）前記水性媒体から粗システアミン酒石酸塩（Ｉ）を単離する工程を含み、
ここで、前記式（ＩＩ）の前記チアゾリジンは、ワンポット法であって、
ｄ）システアミン塩を提供する工程、
ｅ）ｐＨが１０．５以上の水性媒体で前記システアミン塩を塩基と接触させることにより、式（Ｉ－Ｂ）のシステアミン遊離塩基を提供する工程、



（Ｉ－Ｂ）

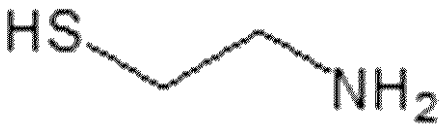
ｆ）同じ前記水性媒体で前記システアミン遊離塩基（Ｉ－Ｂ）を、式（ＩＩＩ）の化合物と反応させ、

Ｒ１－ＣＯ－Ｒ２ （ＩＩＩ）

式中、Ｒ１及びＲ２は、上記で報告された意味を有し、したがって、粗チアゾリジン（ＩＩ）を提供する工程、及び、任意選択で、
ｇ）式（ＩＩ）の前記粗チアゾリジンを精製する工程を含む、ワンポット法に従って製造

される、
方法。
【請求項２】
工程ｂ）の後に、工程ｂ）からの前記水性媒体を２－プロパノールに注ぐことによって前記粗システアミン酒石酸塩（Ｉ）を沈殿させ（逆添加）、次いで、ｃ）沈殿させた前記粗システアミン酒石酸塩（Ｉ）を前記水性媒体から単離する工程ｈ）を更に含む、
請求項１に記載の方法。
【請求項３】
工程ｃ）の後に、前記沈殿させた粗湿潤システアミン酒石酸塩（Ｉ）を乾燥させ、それにより粗システアミン酒石酸塩（Ｉ）を提供する工程ｉ）を更に含む、
請求項２に記載の方法。
【請求項４】
工程ｅ）の前記水性媒体の前記ｐＨが、１１以上、好ましくは１２以上、より好ましくは１２．５以上である、
請求項１から３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５】
前記式（ＩＩ）のチアゾリジンは、Ｈ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ６－Ｃ１０アリールから選択される同一又は異なるＲ１及びＲ２を有し、好ましくはＲ１＝Ｒ２＝メチルを有し、又は
前記式（ＩＩ）のチアゾリジン及び前記Ｌ（＋）酒石酸は、工程ｂ）において、モル比１：１～１：２、１：１～１：１．５、さらにより好ましくは１：１～１：１．１で反応させるか、又は
前記式（ＩＩ）のチアゾリジン及び前記Ｌ（＋）酒石酸は、工程ｂ）において、４５℃～５５℃、好ましくは４８℃～５２℃で反応させるか、又は
工程ｂ）の前記反応は、前記式（ＩＩＩ）の化合物Ｒ１－ＣＯ－Ｒ２、好ましくはＲ１＝Ｒ２＝ＣＨ３の場合、蒸留により除去することによって完全な状態にするか、又は
前記粗システアミン酒石酸塩は、前記式（ＩＩＩ）の化合物を好ましくは蒸留により完全に除去した後、水性反応媒体を２－プロパノールに注ぎ、それにより粗システアミン酒石酸塩を直接沈殿させることにより、工程ｂ）からの前記水性反応媒体から単離するか、又は
工程ｄ）の前記システアミン塩がシステアミン塩酸塩であるか、又は
工程ｅ）の前記水性媒体の前記ｐＨが、１２～１４、好ましくは１２．５～１３．であるか、又は
工程ｆ）の式Ｒ１－ＣＯ－Ｒ２（ＩＩＩ）の前記化合物がアセトンであるか、又は
工程ｆ）の前記反応は、２５℃以下の温度で行われるか、又は
工程ｄ）からｆ）で得られる粗チアゾリジン（ＩＩ）は、工程ａ）及びｂ）に従って前記粗システアミン酒石酸塩の製造にそのまま使用される、
請求項１から４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
式（ＩＩ）の前記チアゾリジンはＲ１＝Ｒ２＝メチルを有し、
式（ＩＩ）の前記チアゾリジン及び前記Ｌ（＋）酒石酸は、工程ｂ）において、１：１～１：１．５、好ましくは１：１～１：１．１のモル比で反応させ、
式（ＩＩ）の前記チアゾリジンと前記Ｌ（＋）酒石酸は、工程ｂ）において、４５℃～５５℃の温度で反応させ、
前記粗システアミン酒石酸塩は、工程ｂ）からの前記水性反応媒体から、式（ＩＩＩ）の前記化合物を蒸留により完全に除去した後、２－プロパノールに前記水性反応媒体を注ぐことによって単離し、それにより粗システアミン酒石酸塩を直接沈殿させ、
工程ｄ）の前記システアミン塩はシステアミン塩酸塩であり、
工程ｅ）の前記水性媒体の前記ｐＨは１２．５～１３．５であり、
工程ｆ）における式Ｒ１－ＣＯ－Ｒ２（ＩＩＩ）の前記化合物はアセトンであり、

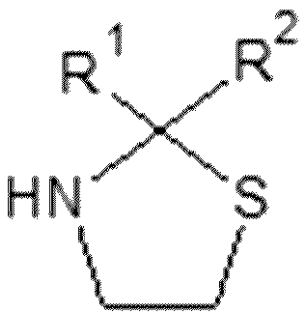
工程ｆ）の前記反応は２５℃以下の温度で実施され、及び
工程ｄ）からｆ）から得られる前記粗チアゾリジン（ＩＩ）は、前記工程ａ）及びｂ）に従って、前記粗システアミン酒石酸塩の製造にそのまま使用される、
請求項５に記載の方法。
【請求項７】
好ましくは、請求項１から６のいずれか一項に記載の方法に従って得られる、粗システアミン酒石酸塩を精製するための方法であって、
ｈ１）粗システアミン酒石酸塩（Ｉ）の水溶液を提供する工程、
ｈ２）粗システアミン酒石酸塩（Ｉ）の前記水溶液を、任意に水と混合した２－プロパノールに注ぎ（逆添加）、したがって、結晶性システアミン酒石酸塩（Ｉ）を混合物から沈殿させる工程、
ｈ３）結晶性システアミン酒石酸塩（Ｉ）を結晶性媒体から単離する工程、及び好ましくは、
ｉ）前記単離された結晶性システアミン酒石酸塩（Ｉ）を乾燥させ、したがって、純粋なシステアミン酒石酸塩（Ｉ）を提供する工程、を含む、
方法。
【請求項８】
工程ｈ１）の前記粗システアミン酒石酸塩（Ｉ）の水溶液が、請求項１から６のいずれか一項に記載の方法の工程ｂ）からの前記水性反応媒体、又は請求項１から６のいずれか一項に記載の方法の工程ｃ）からの粗システアミン酒石酸塩の単離、続いて前記単離された粗システアミン酒石酸塩の水中での溶解によって製造される水溶液のいずれかであり得る、
請求項７に記載の方法。
【請求項９】
結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）の製造の方法であって、
ｄ)システアミン塩を提供する工程、
ｅ)前記システアミン塩を、ｐＨ１０．５以上、好ましくは１１以上、より好ましくは１２以上、さらにより好ましくは１２．５以上で水性媒体の塩基と接触させることにより、式（Ｉ－Ｂ）のシステアミン遊離塩基を提供する工程、



（Ｉ－Ｂ）
ｆ）同じ前記水性媒体で、前記システアミン遊離塩基（Ｉ－Ｂ）を式（ＩＩＩ）の化合物とワンポット反応させる工程、

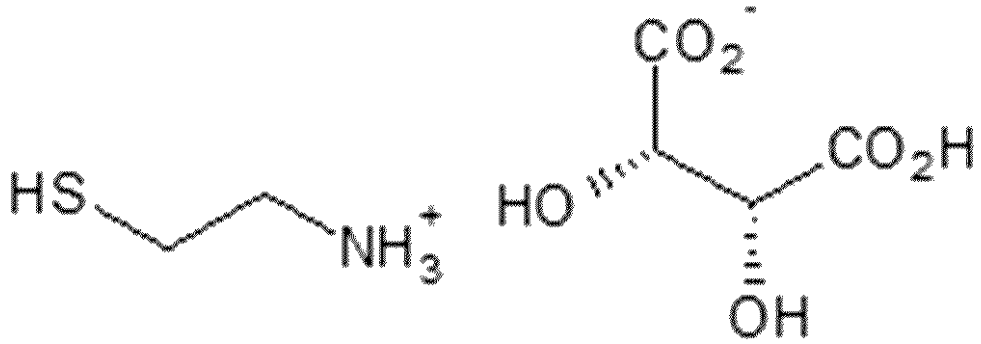
Ｒ１－ＣＯ－Ｒ２ （ＩＩＩ）

（式中、Ｒ１及びＲ２は、独立して、Ｈ、直鎖又は分枝Ｃ１－Ｃ２０アルキル、任意選択で置換Ｃ６－Ｃ２０アリール及び任意選択で置換ヘテロアリールから選択され、したがって
ａ）式（ＩＩ）の粗チアゾリジンを提供する工程、



（ＩＩ）

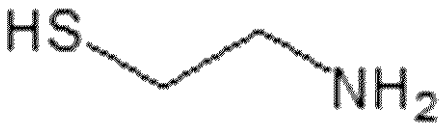
（式中、Ｒ１及びＲ２は、上記で報告された意味を有する）、
ｂ）前記粗チアゾリジン（ＩＩ）を水性媒体でＬ（＋）－酒石酸と反応させ、それにより式（Ｉ）の粗システアミン酒石酸塩を提供する工程、



（Ｉ）

ｈ）工程ｂ）からの前記水性媒体から、それを任意選択で水と混合して、２－プロパノールに注ぐことにより、前記粗システアミン酒石酸塩（Ｉ）を沈殿させ（逆添加）、次いで、ｃ）前記沈殿した粗湿潤システアミン酒石酸塩（Ｉ）を前記水性媒体から単離する工程、
ｈ１）前記粗湿潤システアミン酒石酸塩（Ｉ）の水溶液を提供する工程、
ｈ２）前記粗システアミン酒石酸塩（Ｉ）の水溶液を、任意選択で水と混合して、２－プロパノールに注ぎ（逆添加）、それにより結晶性のシステアミン酒石酸塩（Ｉ）を沈殿させる工程、
ｈ３）前記結晶性のシステアミン酒石酸塩（Ｉ）を結晶性媒体から単離する工程、及び
ｉ）前記単離した結晶性のシステアミン酒石酸塩（Ｉ）を、カールフィッシャー法により測定して、１．０％ｗｗ未満の含水量まで乾燥させ、したがって結晶性無水システアミン酒石酸塩（Ｉ）（多形Ｌ２）を提供する工程を含む、
方法。
【請求項１０】
結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）の製造のための方法であって、
ｈ１）システアミン酒石酸塩（Ｉ）の水溶液を提供する工程、
ｈ２）前記システアミン酒石酸塩（Ｉ）の水溶液を、任意に水と混合した２－プロパノールに注ぎ（逆添加）、したがって、好ましくは冷却することによって、結晶性システアミン酒石酸塩（Ｉ）を混合物から沈殿させる工程、
ｈ３）結晶性システアミン酒石酸塩（Ｉ）を結晶性媒体から単離する工程、及び
ｉ）前記単離された結晶性システアミン酒石酸塩（Ｉ）を、カールフィッシャー法によって測定して、１．０％ｗｗ未満の含水量まで乾燥させ、したがって、結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）を提供する工程を含む、
方法。

【請求項１１】
工程ｈ１）では、前記水溶液の前記システアミン酒石酸塩（Ｉ）の濃度は１１００～５００ｇ／ｌ、好ましくは１０００～８００ｇ／ｌ、又は５２０～３３０ｇ／Ｋｇ、好ましくは５００～４４０ｇ／Ｋｇ、又は
工程ｈ１）では、６０℃以下の温度で加熱することによって、システアミン酒石酸塩（Ｉ）は水に溶解するか、又は
工程ｈ２）では、混合物の２－プロパノールと水の体積比は、２０：１～２：１、好ましくは１５：１～２．５：１、より好ましくは１１：１～３．０：１であるか、又は
工程ｈ２）では、撹拌下で、前記システアミン酒石酸塩の水溶液は、２－プロパノールに注がれるか（逆添加）、又は
工程ｈ２）では、前記混合物から結晶性システアミン酒石酸塩を沈殿させることは、前記混合物を結晶性無水システアミン酒石酸塩（Ｉ）（多形Ｌ２）に幡種することによって行われるか、又は
工程ｈ２）では、前記混合物から結晶性システアミン酒石酸塩を沈殿させることは、１５～３０℃の温度に冷却することによって行われる、
請求項９又は１０に記載の方法。
【請求項１２】
工程ｈ１）では、前記水溶液の前記システアミン酒石酸塩（Ｉ）の濃度は、１１００～５００ｇ／ｌ又は５００～４４０ｇ／ｋｇであり、
工程ｈ２）では、混合物の２－プロパノール及び水の体積比は、１１：１～３．０：１であり、
工程ｈ２）では、前記システアミン酒石酸塩の水溶液は、撹拌下、２－プロパノールに注がれ（逆添加）、
工程ｈ２）では、前記混合物から結晶性システアミン酒石酸塩（Ｉ）を沈殿させることは、結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）の結晶に前記混合物を播種することによって行われる、
請求項９から１１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１３】
結晶性システアミン酒石酸塩一水和物(Ｉ)(多形Ｌ１）の製造の方法であって、
ｄ)システアミン塩を提供する工程、
ｅ)ｐＨが１０．５以上の、水性媒体でシステアミン塩を塩基と接触させることにより、式（Ｉ－Ｂ）のシステアミン遊離塩基を提供する工程、

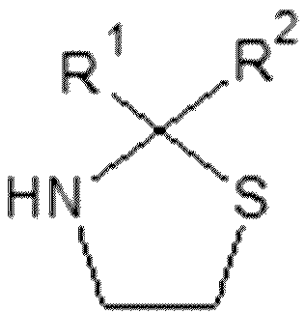


（Ｉ－Ｂ）

ｆ)同じ前記水性媒体で、前記システアミン遊離塩基（Ｉ－Ｂ）を式（ＩＩＩ）の化合物とワンポット反応させる工程、

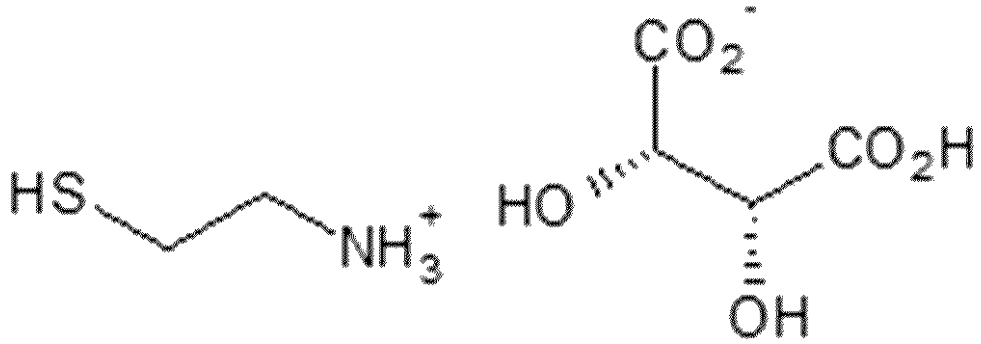
Ｒ１－ＣＯ－Ｒ２ （ＩＩＩ）

（式中、Ｒ１及びＲ２は、独立して、Ｈ、直鎖又は分枝Ｃ１－Ｃ２０アルキル、任意選択で置換Ｃ６－Ｃ２０アリール及び任意選択で置換ヘテロアリールから選択され、したがって
ａ）式（ＩＩ）の粗チアゾリジンを提供する工程、



（ＩＩ）

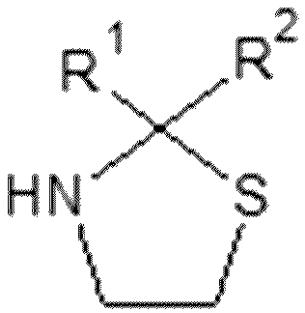
（式中、Ｒ１及びＲ２は、上記で報告された意味を有する）、
ｂ)前記粗チアゾリジン（ＩＩ）を水性媒体でＬ（＋）－酒石酸と反応させ、それにより式（Ｉ）の粗システアミン酒石酸塩を提供する工程、



（Ｉ）

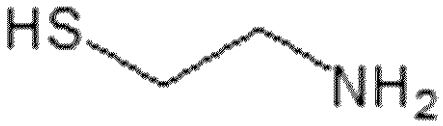
ｈ)工程ｂ）からの前記水性媒体から、それを２－プロパノールに注ぎ（逆添加）、次いで、ｃ）沈殿した粗湿潤システアミン酒石酸塩（ｉ）を前記水性媒体から単離することによって、前記粗システアミン酒石酸塩（ｉ）を沈殿させる工程、
ｈ１）前記粗湿潤システアミン酒石酸塩（ｉ）の水溶液を提供する工程、
ｈ２）前記粗システアミン酒石酸塩（ｉ）の水溶液を２－プロパノールに注ぎ（逆添加）、それによって結晶性のシステアミン酒石酸塩（ｉ）を沈殿させる工程、
ｈ３）前記結晶性のシステアミン酒石酸塩（ｉ）を結晶性媒体から単離する工程、及び
ｉ）前記単離した結晶性のシステアミン酒石酸塩（ｉ）を、カールフィッシャー法によって測定して、７．０％～８．０％ｗｗの含水量まで乾燥させ、したがって結晶性システアミン酒石酸塩一水和物（Ｉ）（多形Ｌ１）を提供する工程を含む、
方法。
【請求項１４】
結晶性システアミン酒石酸塩一水和物(Ｉ)(多形Ｌ１）の製造のための方法であって、
ｈ１）システアミン酒石酸塩（Ｉ）の水溶液を提供する工程、
ｈ２）前記システアミン酒石酸塩（Ｉ）の水溶液を、任意選択で水と混合して、２－プロパノールに注ぎ（逆添加）、それにより好ましくは冷却することによって、結晶性のシステアミン酒石酸塩（Ｉ）を混合物から沈殿させる工程、
ｈ３）結晶性のシステアミン酒石酸塩（Ｉ）を結晶性媒体から単離する工程、及び
ｉ）前記単離された結晶性のシステアミン酒石酸塩（Ｉ）を、カールフィッシャー法により測定して、７．０％～８．０％ｗｗの含水量まで乾燥させ、それにより結晶性システアミン酒石酸塩一水和物（Ｉ）（多形Ｌ１）を提供する工程を含む、
方法。
【請求項１５】
結晶性システアミン酒石酸塩一水和物(Ｉ)(多形Ｌ１）を結晶性無水システアミン酒石

酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）に変換する方法であって、
結晶性システアミン酒石酸塩一水和物(Ｉ)(多形Ｌ１）を、少なくとも４５℃の温度で、好ましくは２００ｍｂａｒ未満の圧力で、カールフィッシャー法によって測定される１．０％ｗｗ未満、好ましくは０．５％ｗｗ未満の含水量まで加熱することによって乾燥させる工程を含む、
方法。
【請求項１６】
前記乾燥する工程ｉ）では、温度が少なくとも５０℃であり、圧力が１００ｍｂａｒ未満、好ましくは５０ｍｂａｒ未満である、
請求項９から１２又は１５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７】
請求項１から１６のいずれか一項に記載の方法に従って得ることができるシステアミン酒石酸塩。
【請求項１８】
好ましくは、請求項９から１２又は請求項１５のいずれか一項に記載の方法に従って得られる結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）粉末であって、前記粉末は、
カールフィッシャー法によって測定される１．０％未満の含水量、
微粉化なしで、６００ミクロンの開口部を有するふるいで予備ふるい分けした後に、本明細書で報告されている方法に従って測定された、Ｄ５０が１５０ミクロンより大きくなく、Ｄ９０が２５０ミクロンより大きくない、体積粒度分布（ＰＳＤ）、
Ｐｈ．Ｅｕｒ．２．９．３４に従って測定した、０．２８ｇ／ｍｌから０．３５ｇ／ｍｌ、好ましくは約０．３０ｇ／ｍｌのかさ密度、
Ｐｈ．Ｅｕｒ．２．９．３４に従って測定した、０．４０ｇ／ｍｌから０．４３ｇ／ｍｌ、好ましくは約０．４２ｇ／ｍｌのタップ密度、及び／又は
１．３０から１．５５、好ましくは約１．４０のハウスナー比を特徴とする、
粉末。
【請求項１９】
請求項１から６又は９又は１３のいずれか一項に記載の方法の式（ＩＩ）のチアゾリジンを製造するためのワンポット法であって、



(ＩＩ)

（式中、Ｒ１及びＲ２は、独立して、Ｈ、直鎖又は分岐Ｃ１－Ｃ２０アルキル、任意選択で置換Ｃ６－Ｃ２０アリール及び任意選択で置換ヘテロアリールから選択され）
ｄ）システアミン塩を提供する工程、
ｅ）前記システアミン塩を、ｐＨ１０．５以上、好ましくは１１以上、より好ましくは１２以上、さらにより好ましくは１２．５以上の水性媒体で塩基と接触させることにより、式（Ｉ－Ｂ）のシステアミン遊離塩基を提供する工程、



（Ｉ－Ｂ）

ｆ）前記同じ水性媒体で、前記システアミン遊離塩基（Ｉ－Ｂ）を式（ＩＩＩ）の化合物とワンポット反応させ、

Ｒ１－ＣＯ－Ｒ２　（ＩＩＩ）

式中、Ｒ１及びＲ２は上記で報告された意味を有し、したがって、前記粗チアゾリジン（ＩＩ）を提供する工程、及び、任意選択で、

ｇ）式（ＩＩ）の前記粗チアゾリジンを精製する工程を含む、

ワンポット法。

【請求項２０】

１つ以上の工程が、不活性雰囲気下及び／又は少なくとも酸化防止剤の存在下で行われる、

請求項１から１９のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

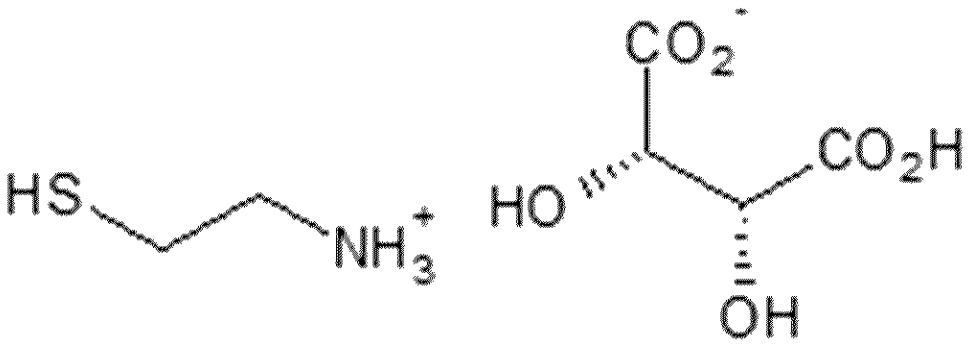
【０００１】

本開示は、システアミン酒石酸塩の改善された製造方法、及び得られた結晶性無水安定多形粉末に関する。

【背景技術】

【０００２】

式（Ｉ）のシステアミン酒石酸塩



（Ｉ）

（Ｍ．Ｗ．２２７．２４、$C_6H_{13}NO_6S$）は、シスチン枯渇剤であり、小児及び成人における腎症性シスチン症の管理に適応とされる、遺伝性のリソソーム運搬障害であるシスチン症患者における細胞のシスチン含量を低下させる。

【０００３】

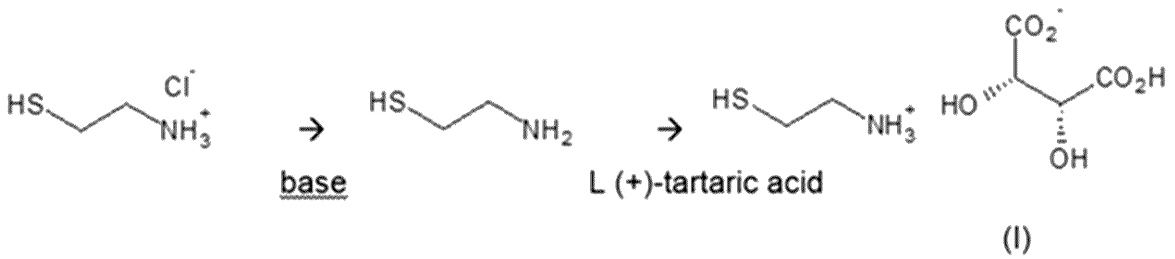
文献及び本出願人の経験によれば、市販されているシステアミン塩酸塩から出発して、塩化物－酒石酸塩の対イオンを単純に交換することによって、システアミン酒石酸塩を調製することは実用的ではなく、システアミン遊離塩基を通過させる必要がある。

【０００４】

したがって、システアミン酒石酸塩は、典型的には塩酸塩から出発して以下の方式１に例示されるように、塩基性処理によってシステアミン塩から放出されるシステアミン遊離

塩基のＬ（＋）－酒石酸での塩化によって調製される：

方式１



(I)

【０００５】

例えば、ＵＳ１０２５１８５０は、システアミン遊離塩基又はその塩から、特定のシステアミン塩酸塩から出発するシステアミン酒石酸塩の調製を記載している。さらに、この文献は、それぞれ－５／－２５℃及び－２５／－３０℃でのメタノールからの結晶化による、システアミン酒石酸塩結晶多形Ｌ１及びＬ２の調製、ならびにそれらの分析的特徴付けを記載している。

【０００６】

ＵＳ１０２２１１３２は、システアミン塩酸塩から出発し、システアミン遊離塩基をトリブチルアミンで遊離させ、続いてＬ(+)-酒石酸で塩化することによる、システアミン酒石酸塩（Ｉ）の製造を開示している（例５）。次いで、システアミン酒石酸塩を、メタノール／２－プロパノール（１：１）の混合物から結晶化させる。

【０００７】

Ａｃｔａ Ｃｙｓｔ．（２０１３），６５８－６６４は、実験部分の下で、システアミン遊離塩基とＬ（＋）－酒石酸とを１：１の比率でエタノール中で反応させることによる、システアミン酒石酸塩一水和物の調製及び結晶化を記載する。

【０００８】

システアミン酒石酸塩の上記の合成における重要な問題の１つは、特に塩基性環境又は金属イオンの存在下で、システアミン塩が不安定で容易にジスルフィドシスタミンに酸化されるので、高純度の生成物を得て維持することである（例えば、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｎａｌｙｓｉｓ ２０２０、１０ ４９９－５１６、ｐａｒ．３を参照）。シスタミンは、薬理学的に活性でないことに加えて、その分子量及び酸塩基特性がシステアミンのものと類似しているので、抽出、結晶化又は蒸留によって除去することは困難である。

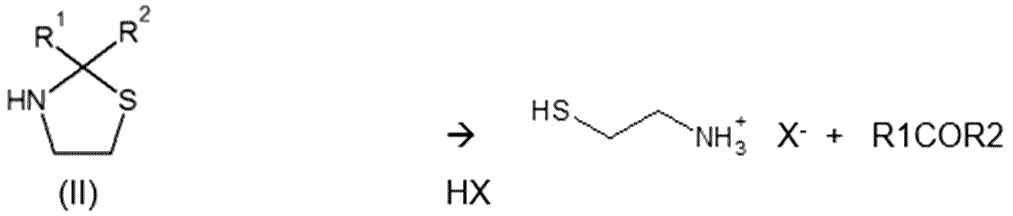
【０００９】

この点において、ＥＰ３８４２４１８Ａ１は、ジチオトレイトールで処理することによる、ｐｏｌｉｓｏｌｆｕｒｉｃａ（ポリソルフウリカ）不純物、特にシスタミンからのシステアミン又はその塩の精製方法を開示している。例２は、２．５％シスタミンを含有する粗システアミン酒石酸塩の、水への溶解及び水溶液への貧溶媒（２－プロパノール）の添加による沈殿を介した精製を記載する。得られた固体は、依然として０．１９％シスタミン（ＨＰＬＣ）を含む。

【００１０】

システアミンの合成のための他の方法は、以下の方式２に示されるように、酸性条件下で、例えば、ハロゲン化水素酸ＨＸを用いて開環される便利で精製可能な安定なシステアミン前駆体として、２－置換チアゾリジンを使用する：

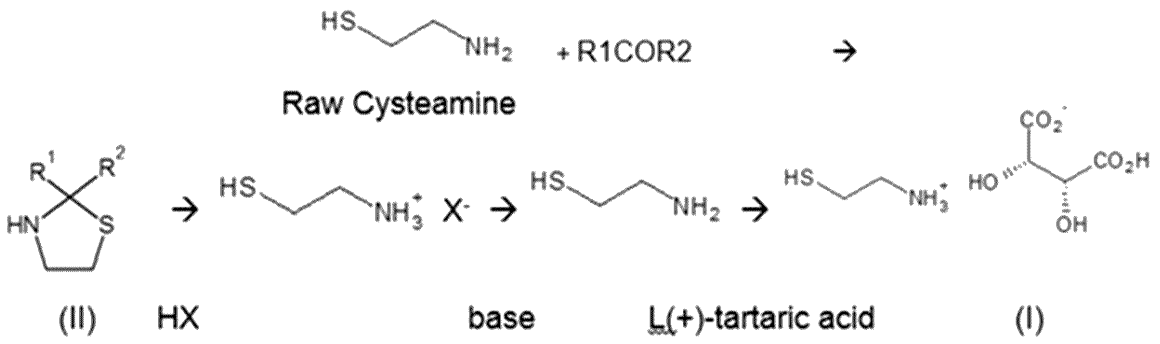
方式２



【００１１】
例えば、ＧＢ２０５４５７３Ａは、２，２－二置換チアゾリジンと、ＨＣｌ又はＨＢｒなどの鉱酸とを、水の存在下で反応させて、対応するシステアミン塩を提供することを開示している。
【００１２】
ＵＳ５０１７７２５は、中～強酸、好ましくは塩酸の媒体の追加を伴うアンモニウム又は金属硫化水素との反応による中間体２、２－二置換チアゾリジンの酸加水分解を記載し、システアミン塩酸塩を提供する。
【００１３】
ＥＰ５４４０９Ａ１は、２－フェニルチアゾリジンなどの２－一置換－チアゾリジンの調製、及び塩酸又は酢酸もしくはシュウ酸などの有機酸を用いた開環によるシステアミン塩酸塩の調製、次いで塩酸塩に変換されることを含む、いくつかの製造方法における中間体としてのそれらの使用に関する。
【００１４】
次に、２－置換チアゾリジンは例えば、ＥＰ５４４０９Ａ１に記載されているようなエタノールアミン誘導体、アルデヒド及び硫黄供与体などの前駆体から、又はおそらくは、報告されている条件下で以下の文書に記載されているように、システアミン塩及びケトンから調製することができる：
－ＣＮ１０６１４６４２７Ａ、シクロヘキサン中のアセトンとｐＨ約７で反応させることにより、システアミン塩酸塩から出発する（例１を参照、中性までソーダを滴下）；
－Ａｇｒｉｃ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ（１９８９），ｖｏｌ．５３,８，２２７３－２２７４、希釈ソーダの添加によりｐＨ６．２にしたシステアミン塩酸塩の水溶液から開始し、次いで、選択したアルデヒド又はケトンのメタノール水溶液と反応させた；
－ＵＳ４０１１２３３、アルデヒド又はケトンとの反応によるシステアミン遊離塩基から出発する；
－Ｊ．Ｈｅｔ．Ｃｈｅｍ．（２０１９），ｖｏｌ．５６，１，１８０－１８７ ａｎｄ Ｃｈｅｍ．Ａ Ｅｕｒ．Ｊ．（２０１９），ｖｏｌ．２５，２４，６１１３－６１１８、酸性触媒下、メタノール又はトルエン中のシステアミンＨＣｌから；
－Ｊ．Ａｇｒｉｃ． ａｎｄ ｆｏｏｄ ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ（１９９８），ｖｏｌ．４６，１，２２４－２２７，好ましくはｐＨ７．２のリン酸緩衝液中のシステアミン及びアルデヒドから、かなりの量のチアゾリン副生成物を生成するため、炭酸緩衝液のｐＨ１０．３のようなより高いｐＨを妨げる（第１パラグラフの２２６頁右列最後の５行を参照）。
【００１５】
結論として、上記の最新技術によれば、中間チアゾリジンを介した、実行可能で安価な原料のシステアミン塩から出発するシステアミン酒石酸塩の調製は、少なくとも以下の工程を完全に含むので、かなり長く、全体的に収率が乏しい：
－中性又はわずかに酸性の条件下、アルデヒド又はケトンと反応させ、続いて精製することによる、例えば原料のシステアミン又はその塩からの中間チアゾリジン（ＩＩ）の調製；
－チアゾリジンの加水分解、典型的にはハロゲン化水素酸による開環により、対応するシステアミン塩の形成及び単離による；

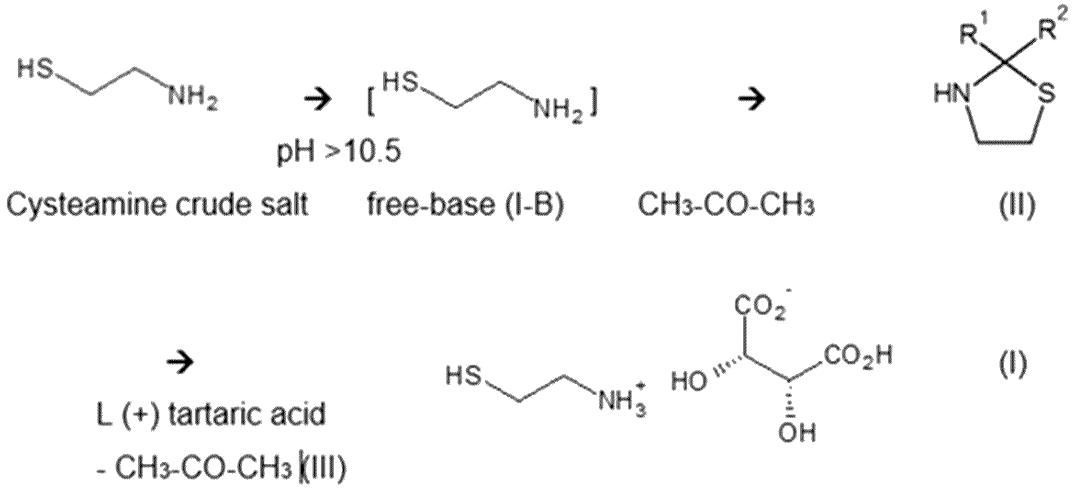
－塩基処理により塩からシステアミン遊離塩基を放出し、
－以下の方式３に要約されるように、システアミン遊離塩基をＬ（＋）－酒石酸で塩化して、システアミン酒石酸塩（Ｉ）を提供する：

方式３



【００１６】
最近記載されたより簡単な調製は、より少ない工程でシステアミン酒石酸塩を提供するための、Ｌ（＋）－酒石酸による中間チアゾリジンの直接開環に基づく。
【００１７】
この点において、「システアミン酒石酸塩の調製のための改良された方法」（Ｔｅｃｈｎｉｃａｌ Ｄｉｓｃｌｏｓｕｒｅ Ｃｏｍｍｏｎｓ、Ｓｒｉｎｉｖａｓａｎ Ｔｉｒｕｍａｌａ Ｒａｊａｎｇ、ＭＳＮ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ Ｐｒｉｖａｔｅ Ｌｉｍｉｔｅｄ、Ｒ＆Ｄ Ｃｅｎｔｒｅ、Ｊａｎｕａｒｙ ２０２１）及び関連する特許出願ＩＮ２０２０４１０００６９７Ａは、置換チアゾリジン、特に２－メチル２－エチル－チアゾリジン（例８～９）をＬ（＋）酒石酸で直接開環することによるシステアミン酒石酸塩の調製を記載する。
【００１８】
しかしながら、これらの方法は、特に大規模製造にはいくつかの欠点を示す。実際に、２－アミノエチル硫酸水素塩の形成及びその後の酸触媒下でのケトンとの反応によってエタノールアミンから調製される粗２，２－二置換チアゾリジンは、製造を妨害する望ましくない副生成物を含み、その結果、粗システアミン酒石酸塩の全体的な工程収率及び純度は、本実験部分で確認されるように、完全に満足できるものではない。
【００１９】
これらの文献（例６及び例１０を参照されたい）はまた、粗システアミン酒石酸塩の水溶液への貧溶媒２－プロパノールの添加によるシステアミン酒石酸塩の多形Ｍの調製を記載している。
【００２０】
システアミン酒石酸塩の水溶液への貧溶媒の添加は、本明細書において「直接」添加と称される。本出願人の評価（本実験部分、例１０及び以下のコメントを参照されたい）によれば、直接添加によって得られる最終結晶性粉末は、最適でない流動性特性を与えられ得る。
【発明の概要】
【００２１】
本出願人は、システアミン酒石酸塩を製造するための既知の方法を改良することを目的として、より少ない、単純な工程で、中間的な作業及び精製をほとんど伴わずに、さらに原料のシステアミン塩から出発して、システアミン酒石酸塩を高収率、高純度で、及び新しい条件下で結晶化した後に、改善された多形を提供する、特に有利な合成経路を想定している。
【００２２】
本発明の全体的な方法を以下の方式４に要約する：

方式４



【００２３】

第一に、本出願人は、中間体２，２－二置換－チアゾリジン（ＩＩ）の調製のための特に好ましい条件を特定し、必要なケトンとのシステアミン塩の従来の反応が、高度に塩基性のｐＨでワンポットで実施される場合、穏やかな温度及び短い時間でチアゾリジンへの円滑な閉環を提供することを発見した。

【００２４】

非常に塩基性の環境下では、閉環は速く、完全に水を除去する必要はなく、副生成物の存在は最小限に抑えられ、得られるチアゾリジンは安定である。さらに、そのように調製された２，２－二置換－チアゾリジンの高純度及び安定性は、より長い精製手順を必要とする代わりに、液体／液体分離による生成物の単純かつ高速の単離を可能にし、多くの場合、例えば高温蒸留などの高い熱応力を暗示する。有利には、原料のチアゾリジン（ＩＩ）が、高収率及び高純度で得られ、その後の反応に直接使用することができる。

【００２５】

さらに、本出願人は、本方法に従って調製された中間粗チアゾリジン（ＩＩ）とＬ（＋）－酒石酸との反応が本方法条件下で、直接、システアミン酒石酸塩を提供し、本方法を簡単にし、工程数を著しく減少させるだけでなく、高純度及び高収率の粗システアミン酒石酸塩（Ｉ）も提供することを見出した。したがって、以下の実験部分で実証されるように、本発明の全体的な方法は、先行技術の方法よりも、特に、上記でコメントされた技術開示及びインド特許出願ＩＮ２０２０４１０００６９７Ａに示される最も近い既知の合成経路よりも、一般的に有利である。

【００２６】

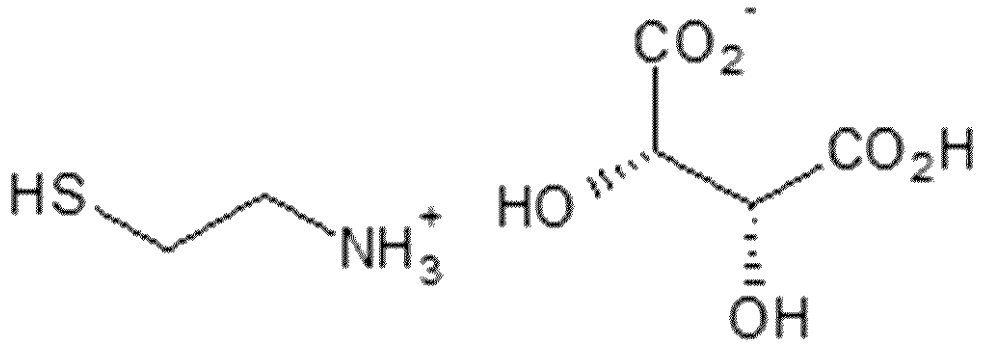
最後に、本出願人は、有利な結晶性無水システアミン酒石酸塩（多形Ｌ２）粉末を提供する、粒径（粒度）及び粒子形状（形態）を特徴とする、システアミン酒石酸塩の結晶化方法を開発した。本発明のシステアミン酒石酸塩の本粉末は、実験部分に示されるように、異なる合成経路に従って調製され、他の溶媒から結晶化される、市販されている結晶性システアミン酒石酸塩バッチと比較して、優れた純度及び安定性を示す。

【００２７】

加えて、本結晶化条件のおかげで得られるこの特有の粉末形態は、貧溶媒２－プロパノールへのシステアミン酒石酸塩水溶液の添加（本明細書では「逆添加」と称する）を特徴とし、「直接添加」によって従来技術に従って得られた生成物と比較して、外観が改善され、かさ密度が増加し、粒子がより微細なシステアミン酒石酸塩粉末を提供する。これらの粉末特徴は、より良好なレオロジー特性、特により良好な流動性を予測する。

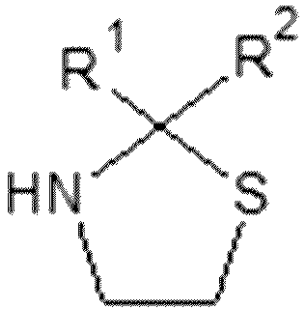
【００２８】

したがって、本発明の目的は、式（Ｉ）の粗システアミン酒石酸塩の製造方法であって、



（Ｉ）

ａ)式（ＩＩ）のチアゾリジンを提供する工程、



（ＩＩ）

（式中、Ｒ１及びＲ２は、独立して、Ｈ、直鎖又は分岐のＣ１－Ｃ２０アルキル、任意選択で置換Ｃ６－Ｃ２０アリール及び任意選択で置換ヘテロアリールから選択される。）

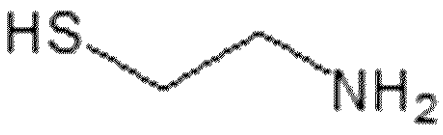
ｂ）水性媒体で前記チアゾリジン（ＩＩ）をＬ（＋）－酒石酸と反応させて、前記水性媒体で粗システアミン酒石酸塩（Ｉ）を提供する工程、及び

ｃ）前記水性媒体から粗システアミン酒石酸塩（Ｉ）を単離する工程を含み、

ここで、前記式（ＩＩ）の前記チアゾリジンは、ワンポット法であって、

ｄ）システアミン塩を提供する工程、

ｅ）ｐＨが１０．５以上の水性媒体で前記システアミン塩を塩基と接触させることにより、式（Ｉ－Ｂ）のシステアミン遊離塩基を提供する工程、



（Ｉ－Ｂ）

ｆ）同じ前記水性媒体で前記システアミン遊離塩基（Ｉ－Ｂ）を、式（ＩＩＩ）の化合物と反応させ、

Ｒ１－ＣＯ－Ｒ２ （ＩＩＩ）

式中、Ｒ１及びＲ２は、上記で報告された意味を有し、したがって、粗チアゾリジン（ＩＩ）を提供する工程、及び、任意選択で、

ｇ）式（ＩＩ）の前記粗チアゾリジンを精製する工程を含む、ワンポット法に従って調製される、

方法。

【００２９】

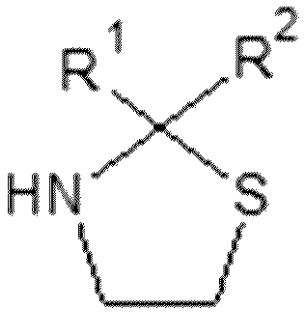
好ましくは、式（Ｉ）の粗システアミン酒石酸塩の製造のための本方法は、工程ｂ）の後に、工程ｂ）からの前記水性媒体を２－プロパノールに注ぐことによって粗システアミン酒石酸塩（Ｉ）を沈殿させ（逆添加）、次いで、ｃ）沈殿させた粗湿潤システアミン酒石酸塩（Ｉ）を水性媒体から単離する工程ｈ）をさらに含む。

【００３０】

上記方法は、工程ｃ）の後に、前記沈殿した粗湿潤システアミン酒石酸塩（Ｉ）を乾燥させ、それにより粗システアミン酒石酸塩（Ｉ）を提供する工程ｉ）を更に含むことができる。

【００３１】

本発明の更なる目的は、上記方法の式（ＩＩ）のチアゾリジンを製造するためのワンポット法であって、

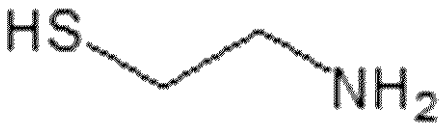


（ＩＩ）

（式中、Ｒ１及びＲ２は、独立して、Ｈ、直鎖又は分岐Ｃ１－Ｃ２０アルキル、任意選択で置換Ｃ６－Ｃ２０アリール及び任意選択で置換ヘテロアリールから選択され）

ｄ）システアミン塩を提供する工程、

ｅ）前記システアミン塩を、ｐＨ１０．５以上、好ましくは１１以上、より好ましくは１２以上、さらにより好ましくは１２．５以上の水性媒体で塩基と接触させることにより、式（Ｉ－Ｂ）のシステアミン遊離塩基を提供する工程、



（Ｉ－Ｂ）

ｆ）前記同じ水性媒体で、前記システアミン遊離塩基（Ｉ－Ｂ）を式（ＩＩＩ）の化合物とワンポット反応させ、

Ｒ１－ＣＯ－Ｒ２　（ＩＩＩ）

式中、Ｒ１及びＲ２は上記で報告された意味を有し、したがって、前記粗チアゾリジン（ＩＩ）を提供する工程、及び、任意選択で、

ｇ）式（ＩＩ）の前記粗チアゾリジンを精製する工程を含む、

ワンポット法。

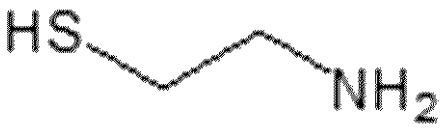
【００３２】

本発明の更なる目的は、好ましくは本発明に従って得られる、粗システアミン酒石酸塩を精製するための方法であって、

ｈ１）粗システアミン酒石酸塩（Ｉ）の水溶液を提供する工程、

ｈ２）粗システアミン酒石酸塩（Ｉ）の前記水溶液を、任意に水と混合した２－プロパノ

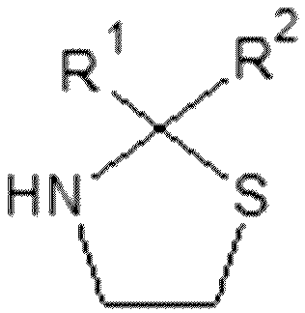
ールに注ぎ（逆添加）、したがって、結晶性システアミン酒石酸塩（Ｉ）を混合物から沈殿させる工程、
ｈ３）結晶性システアミン酒石酸塩（Ｉ）を結晶性媒体から単離する工程、及び好ましくは、
ｉ）前記単離された結晶性システアミン酒石酸塩（Ｉ）を乾燥させ、したがって、純粋なシステアミン酒石酸塩（Ｉ）を提供する工程、を含む、
方法。
【００３３】
本発明の更なる目的は、結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）の製造の方法であって、
ｄ)システアミン塩を提供する工程、
ｅ)前記システアミン塩を、ｐＨ１０．５以上、好ましくは１１以上、より好ましくは１２以上、さらにより好ましくは１２．５以上で水性媒体の塩基と接触させることにより、式（Ｉ－Ｂ）のシステアミン遊離塩基を提供する工程、



（Ｉ－Ｂ）
ｆ）同じ前記水性媒体で、前記システアミン遊離塩基（Ｉ－Ｂ）を式（ＩＩＩ）の化合物とワンポット反応させる工程、

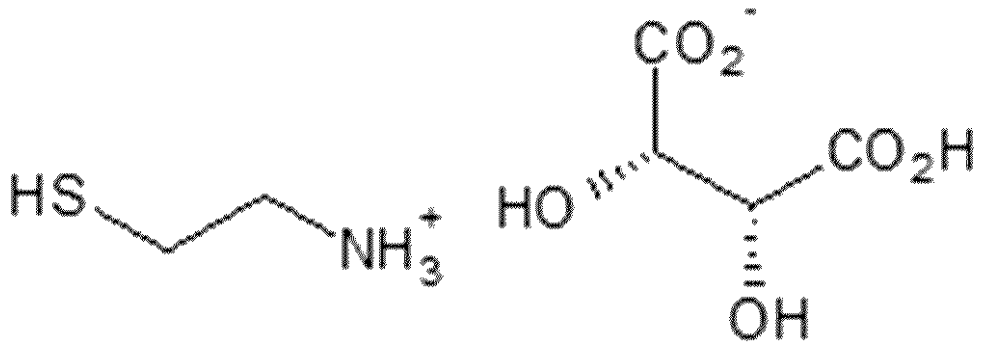
Ｒ１－ＣＯ－Ｒ２ （ＩＩＩ）

（式中、Ｒ１及びＲ２は、独立して、Ｈ、直鎖又は分枝Ｃ１－Ｃ２０アルキル、任意選択で置換Ｃ６－Ｃ２０アリール及び任意選択で置換ヘテロアリールから選択され、したがって
ａ）式（ＩＩ）の粗チアゾリジンを提供する工程、



（ＩＩ）

（式中、Ｒ１及びＲ２は、上記で報告された意味を有する）、
ｂ）前記粗チアゾリジン（ＩＩ）を水性媒体でＬ（＋）－酒石酸と反応させ、それにより式（Ｉ）の粗システアミン酒石酸塩を提供する工程、



（Ｉ）

ｈ）工程ｂ）からの前記水性媒体から、それを任意選択で水と混合して、２－プロパノールに注ぐことにより、前記粗システアミン酒石酸塩（Ｉ）を沈殿させ（逆添加）、次いで、ｃ）前記沈殿した粗湿潤システアミン酒石酸塩（Ｉ）を前記水性媒体から単離する工程、

ｈ１）前記粗湿潤システアミン酒石酸塩（Ｉ）の水溶液を提供する工程、

ｈ２）前記粗システアミン酒石酸塩（Ｉ）の水溶液を、任意選択で水と混合して、２－プロパノールに注ぎ（逆添加）、それにより結晶性のシステアミン酒石酸塩（Ｉ）を沈殿させる工程、

ｈ３）前記結晶性のシステアミン酒石酸塩（Ｉ）を結晶性媒体から単離する工程、及び

ｉ）前記単離した結晶性のシステアミン酒石酸塩（Ｉ）を、カールフィッシャー法により測定して、１．０％ｗｗ未満の含水量まで乾燥させ、したがって結晶性無水システアミン酒石酸塩（Ｉ）（多形Ｌ２）を提供する工程を含む、

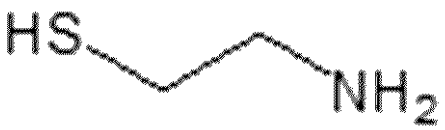
方法。

【００３４】

本発明の更なる目的は、結晶性システアミン酒石酸塩一水和物(Ｉ)(多形Ｌ１）の製造の方法であって、

ｄ)システアミン塩を提供する工程、

ｅ)ｐＨが１０．５以上の、水性媒体でシステアミン塩を塩基と接触させることにより、式（Ｉ－Ｂ）のシステアミン遊離塩基を提供する工程、



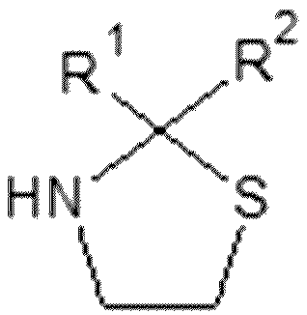
（Ｉ－Ｂ）

ｆ)同じ前記水性媒体で、前記システアミン遊離塩基（Ｉ－Ｂ）を式（ＩＩＩ）の化合物とワンポット反応させる工程、

Ｒ１－ＣＯ－Ｒ２ （ＩＩＩ）

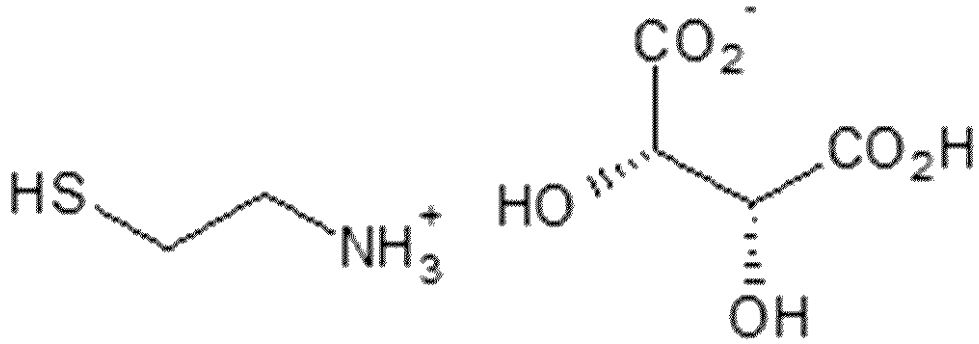
（式中、Ｒ１及びＲ２は、独立して、Ｈ、直鎖又は分枝Ｃ１－Ｃ２０アルキル、任意選択で置換Ｃ６－Ｃ２０アリール及び任意選択で置換ヘテロアリールから選択され、したがって

ａ）式（ＩＩ）の粗チアゾリジンを提供する工程、



（ＩＩ）

（式中、Ｒ１及びＲ２は、上記で報告された意味を有する）、
ｂ)前記粗チアゾリジン（ＩＩ）を水性媒体でＬ（＋）－酒石酸と反応させ、それにより式（Ｉ）の粗システアミン酒石酸塩を提供する工程、



（Ｉ）

ｈ)工程ｂ）からの前記水性媒体から、それを２－プロパノールに注ぎ（逆添加）、次いで、ｃ）沈殿した粗湿潤システアミン酒石酸塩（ｉ）を前記水性媒体から単離することによって、前記粗システアミン酒石酸塩（ｉ）を沈殿させる工程、
ｈ１）前記粗湿潤システアミン酒石酸塩（ｉ）の水溶液を提供する工程、
ｈ２）前記粗システアミン酒石酸塩（ｉ）の水溶液を２－プロパノールに注ぎ（逆添加）、それによって結晶性のシステアミン酒石酸塩（ｉ）を沈殿させる工程、
ｈ３）前記結晶性のシステアミン酒石酸塩（ｉ）を結晶性媒体から単離する工程、及び
ｉ）前記単離した結晶性のシステアミン酒石酸塩（ｉ）を、カールフィッシャー法によって測定して、７．０％～８．０％ｗｗの含水量まで乾燥させ、したがって結晶性無水システアミン酒石酸塩（Ｉ）（多形Ｌ１）を提供する工程を含む、
方法。
【００３５】
本発明の更なる目的は、結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）の調製の方法であって、
ｈ１）システアミン酒石酸塩（Ｉ）の水溶液を提供する工程、
ｈ２）前記システアミン酒石酸塩（Ｉ）の水溶液を、任意に水と混合した２－プロパノールに注ぎ（逆添加）、したがって、好ましくは冷却することによって、結晶性システアミン酒石酸塩（Ｉ）を混合物から沈殿させる工程、
ｈ３）結晶性システアミン酒石酸塩（Ｉ）を結晶性媒体から単離する工程、及び
ｉ）前記単離された結晶性システアミン酒石酸塩（Ｉ）を、カールフィッシャー法によって測定して、１．０％ｗｗ未満の含水量まで乾燥させ、したがって、結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）を提供する工程を含む、
方法。
【００３６】

本発明の更なる目的は、結晶性システアミン酒石酸塩一水和物(Ｉ)(多形Ｌ１）の調製の方法であって、
ｈ１）システアミン酒石酸塩（Ｉ）の水溶液を提供する工程、
ｈ２）前記システアミン酒石酸塩（Ｉ）の水溶液を、任意選択で水と混合して、２－プロパノールに注ぎ（逆添加）、それにより好ましくは冷却することによって、結晶性のシステアミン酒石酸塩（Ｉ）を混合物から沈殿させる工程、
ｈ３）結晶性のシステアミン酒石酸塩（Ｉ）を結晶性媒体から単離する工程、及び
ｉ）前記単離された結晶性のシステアミン酒石酸塩（Ｉ）を、カールフィッシャー法により測定して、７．０％～８．０％ｗｗの含水量まで乾燥させ、それにより結晶性システアミン酒石酸塩一水和物（Ｉ）（多形Ｌ１）を提供する工程を含む、
方法。

【００３７】

本発明の更なる目的は、結晶性システアミン酒石酸塩一水和物(Ｉ)(多形Ｌ１）を結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）に変換する方法であって、
結晶性システアミン酒石酸塩一水和物(Ｉ)(多形Ｌ１）を、少なくとも４５℃の温度で、好ましくは２００ｍｂａｒ未満の圧力で、カールフィッシャー法によって測定される１．０％ｗｗ未満、好ましくは０．５％ｗｗ未満の含水量まで加熱することによって乾燥させる工程を含む、
方法。

【００３８】

本発明の更なる目的は、本発明の方法のいずれか１つに従って得ることができるシステアミン酒石酸塩である。

【００３９】

本発明の更なる目的は、好ましくは本発明の方法に従って得られる結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）粉末であって、前記粉末は、
カールフィッシャー法によって測定される１．０％未満の含水量、
微粉化なしで、６００ミクロンの開口部を有するふるいで予備ふるい分けした後に、本明細書で報告されている方法に従って測定された、Ｄ５０が１５０ミクロンより大きくなく、Ｄ９０が２５０ミクロンより大きくない、体積粒度分布（ＰＳＤ）、
Ｐｈ．Ｅｕｒ．２．９．３４に従って測定した、０．２８ｇ／ｍｌから０．３５ｇ／ｍｌ、好ましくは約０．３０ｇ／ｍｌのかさ密度、
Ｐｈ．Ｅｕｒ．２．９．３４に従って測定した、０．４０ｇ／ｍｌから０．４３ｇ／ｍｌ、好ましくは約０．４２ｇ／ｍｌのタップ密度、及び／又は
１．３０から１．５５、好ましくは約１．４０のハウスナー比を特徴とする、
粉末。

【図面の簡単な説明】

【００４０】

【図１】図１は、例４の結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）のディフラクトグラムを示す。分析は、室内条件（Ｔ＝２２．２℃、ＲＨ＝２８．５％）でバイアルを開封した直後に行った。

【図２】図２は、例４の結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）のＤＳＣサーモグラムである。

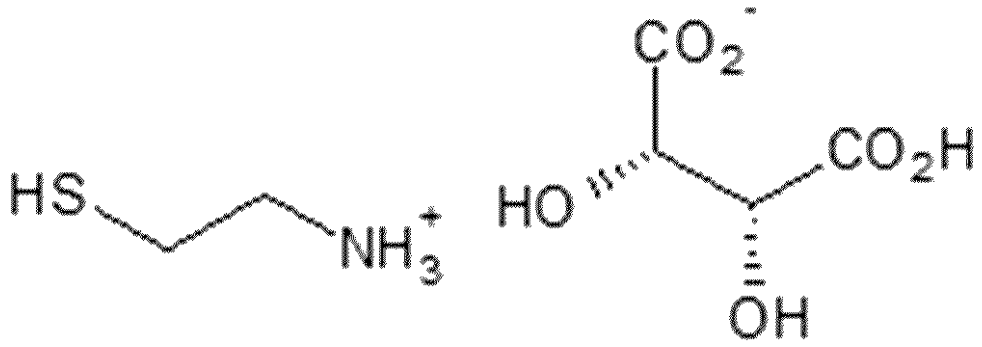
【図３】図３は、例４の結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）のＤＶＳグラフを示す。

【図４】図４は、例４の結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）の^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトルを示す。

【図５】図５は、例４の結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）の^{13}Ｃ－ＮＭＲスペクトルを示す。

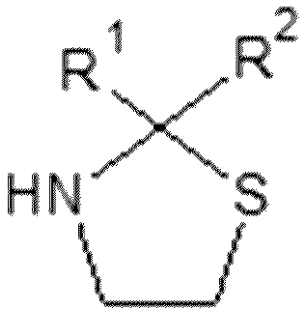
【図６】図６は、例４の結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）のＩＲスペクトルを示す。

【図７】図７は、例４の結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）の質量スペクトルを示す。
【図８】図８は、真空下、３０℃で乾燥した後、ＩＮ２０２０４１０００６９７Ａの例１０による直接添加によって水／２－プロパノールから結晶化したシステアミン酒石酸塩のＸＲＰＤディフラクトグラムを示す（本例１０Ｂ、多形Ｍ、一水和物）。
【図９】図９は、Ａ）本発明に従って調製された例１０Ａのシステアミン酒石酸塩粉末（Ｅ４４－１８－０８５）及びＢ）従来技術に従って調製された例１０Ｂのシステアミン酒石酸塩粉末（Ｅ４４－１８－０９５）の光学顕微鏡画像を開示する。
【発明を実施するための形態】
【００４１】
本発明の目的は、単独で又は組み合わせて、以下の特徴によって特徴付けられる。中間体、方法工程の条件、及び生成物についての以下の説明において表される選好は、本発明の任意の実施形態の中間体、条件、及び生成物に適用することができる。
【００４２】
したがって、本発明の目的は、式（Ｉ）の粗システアミン酒石酸塩の製造方法であって、



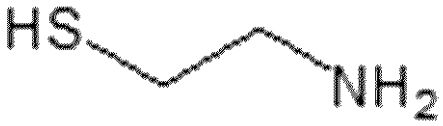
（Ｉ）

ａ)式（ＩＩ）のチアゾリジンを提供する工程、



（ＩＩ）

（式中、Ｒ１及びＲ２は、独立して、Ｈ、直鎖又は分岐のＣ１－Ｃ２０アルキル、任意選択で置換Ｃ６－Ｃ２０アリール及び任意選択で置換ヘテロアリールから選択される。）
ｂ）水性媒体で前記チアゾリジン（ＩＩ）をＬ（＋）－酒石酸と反応させて、前記水性媒体で粗システアミン酒石酸塩（Ｉ）を提供する工程、及び
ｃ）前記水性媒体から粗システアミン酒石酸塩（Ｉ）を単離する工程を含み、
ここで、前記式（ＩＩ）の前記チアゾリジンは、ワンポット法であって、
ｄ）システアミン塩を提供する工程、
ｅ）ｐＨが１０．５以上の水性媒体で前記システアミン塩を塩基と接触させることにより、式（Ｉ－Ｂ）のシステアミン遊離塩基を提供する工程、



（Ｉ－Ｂ）

ｆ）同じ前記水性媒体で前記システアミン遊離塩基（Ｉ－Ｂ）を、式（ＩＩＩ）の化合物と反応させ、

Ｒ１－ＣＯ－Ｒ２　　（ＩＩＩ）

式中、Ｒ１及びＲ２は、上記で報告された意味を有し、したがって、粗チアゾリジン（ＩＩ）を提供する工程、及び、任意選択で、

ｇ）式（ＩＩ）の前記粗チアゾリジンを精製する工程を含む、ワンポット法に従って調製される、

方法。

【００４３】

本発明の方法において、式（Ｉ）のチアゾリジンは、好ましくはＨ、例えばメチル、エチル、プロピル又はイソプロピルなどのＣ１－Ｃ３アルキル、例えばフェニル又はベンジルなどのＣ６－Ｃ１０アリールから選択される、同一又は異なるＲ１及びＲ２を有する。好ましくはＲ１及びＲ２の少なくとも１つはＨと異なり、より好ましくはＲ１及びＲ２は両方ともＨと異なり、さらにより好ましくはＲ１及びＲ２はアルキルＣ１－Ｃ３から選択され、最も好ましくはＲ１及びＲ２は両方ともメチルである。

【００４４】

工程ａ）の式（ＩＩ）のチアゾリジンは、工程ｄ）～ｆ）及び、場合により、後に記載されるｇ）を含む本発明の方法に従って調製される。好ましくは、工程ａ）のチアゾリジン（ＩＩ）は、本実験部分に記載される方法に従ってＧＣによって測定される７０％より高い、より好ましくは８０％より高い、さらにより好ましくは９０％より高い純度を有する。

【００４５】

式（ＩＩ）のチアゾリジン及びＬ（＋）酒石酸を、工程ｂ）において、好ましくは１：１～１：２、より好ましくは１：１～１：１．５、さらにより好ましくは１：１～１：１．１、又は最も好ましくは約１：１の化学量論比で反応させる。当業者が知るように、同じ反応をＤ（－）酒石酸又は（±）酒石酸を用いて実施することができるが、この光学異性体は天然生成物であり、容易に入手可能であり、安価であるため、好ましくはＬ（＋）酒石酸を用いて実施する。チアゾリジン（ＩＩ）とＬ（＋）－酒石酸との反応は、懸濁液中で、又は好ましくは溶液中で実施することができる。

【００４６】

チアゾリジン（ＩＩ）からのシステアミン酒石酸塩（Ｉ）の調製の方法の工程ｂ）は、水性媒体中で実施される。水性媒体は、水と少なくとも溶媒との混合物を含むことができる。

【００４７】

反応媒体中の水の量は、チアゾリジン環の加水分解開環に必要とされる少なくとも化学量論量であるが、好ましくは水が過剰に使用され、より好ましくは、水性媒体は水からなる。

【００４８】

任意の溶媒は、好ましくはメタノール、エタノール、ブタノール、プロパノールなどのアルコール；アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリルなどのニトリル；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル；酢酸エチル、アセト酢酸エチル、酢酸ブチル、酢酸プロピルなどのエステル；アセトン、メチルエチルケトン、

メチルイソブチルケトンなどのケトン；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド及びそれらの混合物などの他の極性溶媒から選択することができる。

【００４９】

好ましくは、工程ｂ）の反応媒体中のチアゾリジン（ＩＩ）の濃度が、反応媒体重量に対して１５～３０重量％、より好ましくは２０～２５重量％である。

【００５０】

好ましくは、システアミンは、容易にシスタミン（ジスルフィド副生成物２，２'－ジチオ－ビス－エタンアミン）に酸化されるので、本処理は不活性雰囲気下、例えば窒素又はアルゴン下、及び／又は酸化防止剤、例えばブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、チオ硫酸塩などの存在下で実施される。

【００５１】

本出願人は、酸性条件下、好ましくは２．０～５．０のｐＨ、より好ましくは３．５～４．０のｐＨ、及び不活性雰囲気で行われる工程ｂ）の反応がシスタミン形成を最小限に抑えることを見出した。したがって、本発明の方法に従って調製された粗システアミン酒石酸塩中のシスタミンの含有量は、本実験部分の方法に記載のＨＰＬＣによって測定され、好ましくは１．０％未満、より好ましくは０．５％未満又は０．３％未満である。

【００５２】

本方法において、チアゾリジン（ＩＩ）は、遊離塩基として、又は塩として使用することができる。塩の場合、チアゾリジン遊離塩基はＬ（＋）－酒石酸の添加の前に、適切な塩基の添加によって、予め又はその場で放出され得る。

【００５３】

好ましくは、式（ＩＩ）のチアゾリジン及びＬ（＋）酒石酸を、工程ｂ）において、４０℃～５５℃、より好ましくは４８℃～５２℃の温度で、好ましくは少なくとも３時間、より好ましくは約３時間～５時間反応させる。

【００５４】

好ましくは、工程ｂ）の反応が、加水分解で生成される式（ＩＩＩ）Ｒ１－ＣＯ－Ｒ２の化合物を、好ましくは低沸点化合物については蒸留によって除去することによって完全にされる。

【００５５】

Ｒ１－ＣＯ－Ｒ２がアセトン（Ｒ１＝Ｒ２＝ＣＨ３）である場合、好ましくは、出発チアゾリジン（ＩＩ）の蒸留を防止するために、蒸留は５０℃以下の温度で実施される。

【００５６】

好ましくは、蒸留によるケトン（ＩＩＩ）の除去が１回より多く繰り返され、毎回除去される体積が同等の体積の媒体、好ましくは水で置き換えられる。

【００５７】

最後に、工程ｃ）によれば、粗システアミン酒石酸塩を、従来の後処理方法、例えば、蒸発による水性溶媒の除去、好ましくは当技術分野で公知のように、蒸発を促進するために適切な溶媒との共沸混合物を形成すること、又はより好ましくは有機相中での抽出、次いで、溶媒の無水化及び蒸留による濃縮によって、反応残渣から単離することができる。

【００５８】

一実施形態では、工程ｈ）による直接沈殿、続いて好ましくは工程ｈ１～ｈ３）を含む本発明の目的の精製方法に従って、好ましくは１回以上の結晶化によって水性反応媒体から粗システアミン酒石酸塩を単離し、次いで好ましくは工程ｉ）に従って乾燥させて、最初に粗システアミン酒石酸塩、次いで純粋な結晶性システアミン酒石酸塩を提供する。

【００５９】

工程ｃ）の好ましい実施形態において、工程ｂ）からの水性反応媒体は、蒸留による式（ＩＩＩ）の化合物の完全な除去後に、２－プロパノールに注がれ（逆添加）、粗システアミン酒石酸塩がこの混合物から直接沈殿される（工程ｈ）。

【００６０】

好ましくは、上記の工程ｈ）の逆添加の終了における２－プロパノールと水との体積比

が１０：１～２．５：１、より好ましくは５：１～２．８：１、さらにより好ましくは約３：１である。

【００６１】

好ましくは、工程ｈ）において、水溶液中の粗システアミン酒石酸塩の濃度は、５２０～３３０ｇ／ｋｇ、より好ましくは５００～４４０ｇ／ｋｇである。

【００６２】

工程ｈ）の本逆添加において、２－プロパノールは、例えば水、ニトリル又はエタノール、メタノールなどの他の短鎖アルコールのような極性溶媒の５０％、４０％、３０％、２０％、１０％又は５％未満のような少量の他の溶媒を混合して含むことができる。

【００６３】

工程ｈ）の一実施形態において、２－プロパノールは、任意の他の溶媒と混合して使用されない。

【００６４】

沈殿した粗システアミン酒石酸塩は、従来の技術、例えば濾過又は遠心分離によって、媒体から分離することができる。

【００６５】

システアミン酒石酸塩（Ｉ）の粗湿潤ケーキは乾燥させて、粗システアミン酒石酸塩（Ｉ）を提供することができ、又は結晶化によってさらに精製することができる。好ましい実施形態では、本方法は、チアゾリジン（ＩＩ）から、上記のケトン（工程ａ）～ｉ）の蒸留後に反応媒体から直接沈殿させることによって得られる粗システアミン酒石酸塩（Ｉ）まで、典型的には少なくとも７２モル％、好ましくは少なくとも７７モル％の収率を提供する。

【００６６】

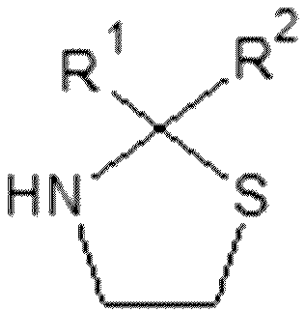
水と２－プロパノールとの混合物から直接沈殿した粗システアミン酒石酸塩は、典型的には本実験部分に記載の方法に従ってＨＰＬＣにより測定して、少なくとも９７％、好ましくは少なくとも９８％、より好ましくは少なくとも９９％の純度を有する。

【００６７】

本発明による式（Ｉ）の粗システアミン酒石酸塩の製造のための好ましい方法は、
－式（ＩＩ）のチアゾリジンがＲ１＝Ｒ２＝メチルを有し、
－式（ＩＩ）のチアゾリジン及びＬ（＋）酒石酸を工程ｂ）において１：１～１：１．５、好ましくは１：１～１：１．１のモル比で反応させ、
－式（ＩＩ）のチアゾリジン及びＬ（＋）酒石酸を工程ｂ）において４５℃～５５℃の温度で反応させ、
－式（ＩＩＩ）の化合物を蒸留により完全に除去した後、前記水性反応媒体を２－プロパノール中に注ぎ、したがって粗システアミン酒石酸塩を直接沈殿させることによって、工程ｂ）からの水性反応媒体から粗システアミン酒石酸塩を単離することを特徴とする。

【００６８】

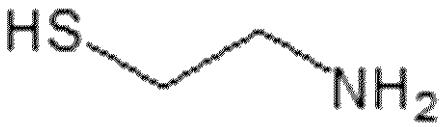
本発明のさらなる目的は、式（ＩＩ）のチアゾリジンを製造するための方法であって、



（ＩＩ）

本発明によるシステアミン酒石酸塩の製造のための有用な中間体。

【００６９】
式（ＩＩ）のチアゾリジンにおいて、Ｒ１及びＲ２は、好ましくは独立して、Ｈ、メチル、エチル、プロピル又はイソプロピルなどのＣ１－Ｃ３アルキル、フェニル又はベンジルなどのＣ６－Ｃ１０アリールから選択される。好ましくはＲ１及びＲ２の少なくとも１つはＨと異なり、より好ましくはＲ１及びＲ２は両方ともＨと異なり、さらにより好ましくはＲ１及びＲ２はアルキルＣ１－Ｃ３から選択され、最も好ましくはＲ１及びＲ２は両方ともメチルである。
【００７０】
チアゾリジン（ＩＩ）の本製造方法は、
ｄ)システアミン塩を提供する工程、
ｅ)水性媒体中、ｐＨ１０．５以上でシステアミン塩を塩基と接触させることにより、式（Ｉ－Ｂ）のシステアミン遊離塩基を提供する工程、



（Ｉ－Ｂ）
ｆ)同じ水性媒体中のシステアミン遊離塩基（Ｉ－Ｂ）を式（ＩＩＩ）の化合物とワンポット反応させる工程、

Ｒ１－ＣＯ－Ｒ２ （ＩＩＩ）

式中、Ｒ１及びＲ２は、好ましくは上記で報告された意味を有し、したがって、粗チアゾリジン（ＩＩ）を提供する工程、及び、任意選択で、
ｇ）式（ＩＩ）のチアゾリジンを精製する工程を含む。
【００７１】
工程ｄ）の出発システアミン塩は、無機塩又は有機塩から選択することができる。無機塩は、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などから選択することができる。有機塩は例えば、ギ酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、吉草酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、グルタル酸塩、コハク酸塩、サリチル酸塩などから選択することができる。
【００７２】
好ましくは、システアミン塩は塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩から選択され、より好ましくは塩酸システアミンである。
【００７３】
好ましくは、システアミン塩は、好ましくは水、メタノール、エタノール、２－プロパノール及びそれらの混合物から選択される水性溶媒中に、より好ましくは水に懸濁又は好ましくは溶解される。
【００７４】
好ましくは、システアミン塩は、１０～５０重量％、好ましくは１５～３０重量％の濃度で反応媒体中に存在する。
【００７５】
前の方法とは異なり、本方法において、工程ｅ）の反応媒体のｐＨは、１０．５以上、好ましくは１１以上、より好ましくは１２以上、さらにより好ましくは１２．５以上である。
【００７６】
前の方法とは異なり、本方法において、工程ｅ）の反応媒体のｐＨは、１０．５以上、好ましくは１１以上、より好ましくは１２以上、さらにより好ましくは１２．５以上である。好ましくは、反応媒体のｐＨが１２～１４、より好ましくは１２．５～１３．５であ

る。有利には、ｐＨが１０．５以上は、所望のチアゾリジン（ＩＩ）への閉環を容易かつ速やかに提供する。出願人は、より低いｐＨがシステアミン遊離塩基の不完全な放出を引き起こし、それが収率の損失を引き起こすことに加えて、副反応による所望のチアゾリジンのより低い純度をもたらし得ることを観察した。実際、不完全なシステアミン放出のために、生じる過剰のアセトンは、自己縮合するか、又はチアゼピンなどの他の不純物を提供することができる。

【００７７】

本発明の方法のｐＨでは、システアミン遊離塩基のＳＨ官能基も部分的に脱プロトン化される。さらに、本発明の方法のｐＨ値では、チアゾリジンは、処理中に水性相から有機相への単純な直接抽出によって容易に精製することができる遊離塩基として存在する。

【００７８】

好ましくは、工程ｅ）の反応媒体のｐＨを１０．５以上の値にするために使用される塩基は、有機塩基、例えばＮａＯＭｅ、ＮａＯＥｔ、ＮａＯｉ－Ｐｒ、Et_3N、（ｉ－Ｐｒ）２ＮＥｔ（ＤＩＰＥＡ）又は無機塩基、例えばＮａＯＨ、Na_2CO_3、$NaHCO_3$から選択され、より好ましくは塩基はＮａＯＥｔ、Na_2CO_3及びＮａＯＨから選択され、さらにより好ましくはＮａＯＨである。

【００７９】

本方法において、システアミン塩に関して、塩基は、塩からシステアミン遊離塩基（Ｉ－Ｂ）を完全に放出するのに少なくとも十分なモル比で使用される。好ましくは、塩基が過剰、より好ましくは１０％モル過剰で使用され、１０．５以上、好ましくは１１以上、より好ましくは１２以上、さらにより好ましくは１２．５以上の媒体のｐＨを提供する。

【００８０】

本方法において、システアミン遊離塩基（Ｉ－Ｂ）は単離されないが、処理ｆ）において、同じ水性媒体中で、所望の式（ＩＩＩ）の化合物Ｒ１－ＣＯ－Ｒ２（ワンポット反応）とその場で反応させる。

【００８１】

式Ｒ１－ＣＯ－Ｒ２（ＩＩＩ）の適切なアルデヒド及びケトンは例えば、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、アセトン、メチルエチルケトン、ベンズアルデヒド、バニリン、好ましくはアセトンである。

【００８２】

好ましくは、Ｒ１－ＣＯ－Ｒ２（ＩＩＩ）とシステアミンとのモル比は、２：１～１：１、より好ましくは１．２：１～１：１、さらにより好ましくは１．１：１～１：１である。

【００８３】

好ましくは、本反応は、２５℃以下、より好ましくは１８℃以下、最も好ましくは１０～１５℃の温度で実施される。出願人は、２５℃より高い温度では副生成物の生成が増加することに留意した。

【００８４】

好ましくは、本反応は、例えば窒素下などの不活性雰囲気下、及び／又は例えばチオ硫酸ナトリウムなどの酸化防止剤の存在下で実施される。

【００８５】

最終チアゾリジンを反応媒体から単離し、場合によっては従来の方法（工程ｇ）によって精製することができる。

【００８６】

好ましくは、水性反応媒体は、所望の生成物を抽出する際に他の溶媒よりも選択的で例えばジクロロメタン又はシクロヘキサンなどの水と混和しない有機溶媒、好ましくはシクロヘキサンで抽出される。

【００８７】

好ましくは、抽出前に、水相は、塩析及びチアゾリジンの有機相への抽出を容易にするために、ＮａＣｌなどの従来の塩の添加によって塩析される。

【００８８】
好ましくは、蒸留によって有機溶媒を除去する前に、有機相は、従来の技術、例えば、硫酸ナトリウムなどの添加によって無水化される。本出願人は、濃縮及び蒸留操作を開始する前に、水を除去することが、最終生成物の分解を最小限に抑えるために望ましいことを観察した。
【００８９】
有機相は、蒸留により溶媒を除去した後、さらなる精製を行わずに、本方法の工程ａ）～ｃ）に従い、システアミン酒石酸塩の調製において、それ自体で有利に使用することができる粗チアゾリジン（ＩＩ）を提供する。
【００９０】
好ましくは、チアゾリジンの損失を最小限にし、したがって高収率を得、有機溶媒を再循環させるために、蒸留は、当業者が知るように、溶媒及び特定の反応に使用されるケトンに依存する温度及び圧力条件下で、溶媒とケトン（ＩＩＩ）との共沸混合物とは別に有機溶媒を回収する２つ以上の工程で実施される。好ましくは、２，２－ジメチルチアゾリジンの場合、蒸留は、４０℃以下の温度及び８０ｍｂａｒ以下の圧力で行われる。
【００９１】
有利には、本方法は、１０．５以上、好ましくは１１以上、より好ましくは１２以上、さらにより好ましくは１２．５以上のｐＨで実施され、予想外の純度を有し、本実験部分に記載されるように、ＧＣにより測定して少なくとも９８％、好ましくは少なくとも９９％のチアゾリジン含量を有する粗チアゾリジンを提供する。
【００９２】
好ましくは、本方法は、７０％より高い、より好ましくは７２％より高い収率を有するチアゾリジンを提供する。チアゾリジン（ＩＩ）の本製造方法及びそのようにして得られたチアゾリジン（ＩＩ）の利点は、チアゾリジン（ＩＩ）の従来技術の調製及びその粗システアミン酒石酸塩への変換を記載する本実験部分から明らかである（例７Ａ及び７Ｃを参照）。
【００９３】
本発明による式（Ｉ）の粗システアミン酒石酸塩の調製におけるチアゾリジン（ＩＩ）の製造及び使用のための好ましい方法の条件は、
－工程ｄ）のシステアミン塩がシステアミン塩酸塩であり、
－工程ｅ）の水性媒体のｐＨが１２．５～１３．５であり、
－工程ｆ）における式Ｒ１－ＣＯ－Ｒ２（ＩＩＩ）の化合物がアセトンであり、
－工程ｆ）の反応が２５℃以下の温度で実施され、
－工程ｄ）～ｆ）から得られる粗チアゾリジン（ＩＩ）が、工程ａ）～ｃ）による粗システアミン酒石酸塩の調製においてそのまま使用される。
【００９４】
特に好ましい実施形態では、チアゾリジン（ＩＩ）の製造のための本方法が、以下の条件で実施される：約１３のｐＨ、１０～１５℃の生成温度、及び約１：１のシステアミン塩酸塩とアセトンのモル比。
【００９５】
本発明による工程ａ）～工程ｉ）からの式（Ｉ）の粗システアミン酒石酸塩の製造のための好ましい全体的な方法は：
－工程ｄ）のシステアミン塩はシステアミン塩酸塩であり、
－工程ｅ）の水性媒体のｐＨは１２．５～１３．５であり、
－工程ｆ）の式Ｒ１－ＣＯ－Ｒ２（ＩＩＩ）の化合物はアセトンであり、
－工程ｆ）の反応は２５℃以下の温度で行われ、
－工程ｄ）～ｆ）から得られた粗チアゾリジン（ＩＩ）は工程ａ）～ｃ）による粗システアミン酒石酸塩の調製において、そのまま使用され、
－式（ＩＩ）のチアゾリジンはＲ１＝Ｒ２＝メチルを有し、
－式（ＩＩ）のチアゾリジン及びＬ（＋）酒石酸は工程ｂ）において、１：１～１：１．

５、好ましくは１：１～１：１．１のモル比で反応し、
－粗システアミン酒石酸塩を、蒸留により式（ＩＩＩ）の化合物を完全に除去した後、前記水性反応媒体を２-プロパノール中に直接注いで、粗システアミン酒石酸塩を直接沈殿させることにより、工程ｂ）からの水性反応媒体から単離する工程、
を特徴とする。

【００９６】

本方法に従って調製された粗システアミン酒石酸塩は、好ましくは結晶化によってさらに精製されて、所望の純粋な結晶性システアミン酒石酸塩を提供する。好ましくは、精製は、本発明に従って、粗システアミン酒石酸塩を水に溶解し、次いでこのシステアミン酒石酸塩の水溶液を２－プロパノールに注ぎ（逆添加、工程ｈ１及びｈ２）、続いて生成物を単離し（工程ｈ３）、好ましくは乾燥する（工程ｉ）ことによって、実施される。

【００９７】

したがって、本発明のさらなる目的は、好ましくは本発明に従って得られる、粗システアミン酒石酸塩を精製するための方法であって、
ｈ１）粗システアミン酒石酸塩（Ｉ）の水溶液を提供し、
ｈ２）粗システアミン酒石酸塩（Ｉ）の前記水溶液を２－プロパノール中に注ぎ（逆添加）、したがって、結晶性システアミン酒石酸塩（Ｉ）を混合物から沈殿させ、
ｈ３）結晶性システアミン酒石酸塩（Ｉ）を結晶化媒体から単離し、好ましくは、
ｉ）単離された結晶性システアミン酒石酸塩（Ｉ）を乾燥させ、したがって純粋なシステアミン酒石酸塩（Ｉ）を提供する。

【００９８】

本精製方法において、工程ｈ１）の粗システアミン酒石酸塩（Ｉ）の水溶液は、直接、上記の工程ｂ）の水性反応媒体、上記の工程ｈ）から単離された沈殿した粗システアミン酒石酸塩の水中での溶解によって調製された水溶液、又は任意の粗システアミン酒石酸塩の任意の適切な水溶液であり得る。

【００９９】

好ましくは、粗システアミン酒石酸塩（Ｉ）は、少なくとも９０％、好ましくは少なくとも９５％、より好ましくは少なくとも９７％のＨＰＬＣ純度を有する。

【０１００】

好ましくは、２－プロパノールと水との体積比は、上述の工程ｈ２）の逆添加の最後において、１０：１～２．５：１、より好ましくは５：１～２．８：１、さらにより好ましくは約３：１である。

【０１０１】

好ましくは、工程ｈ１）及びｈ２）の水溶液中の粗システアミン酒石酸塩の濃度は、１００～５００ｇ／ｌ、より好ましくは１０００～８００ｇ／ｌ又は５２０～３３０ｇ／ｋｇ、より好ましくは５００～４４０ｇ／ｋｇである。

【０１０２】

工程ｈ２）の本逆添加において、２－プロパノールは、例えば、水、ニトリル又はエタノール、メタノールなどの他の短鎖アルコールなどの極性溶媒の５０％、４０％、３０％、２０％、１０％又は５％未満のような、少量の他の溶媒を混合して含むことができる。

【０１０３】

工程ｉ）の条件に応じて、結晶性システアミン酒石酸塩の湿潤ケーキを乾燥させて、結晶性システアミン酒石酸塩一水和物（多形Ｌ１）又は結晶性無水システアミン酒石酸塩（多形Ｌ２）を提供する。

【０１０４】

好ましくは、結晶性システアミン酒石酸塩（Ｌ１）は、工程ｈ３）からの湿潤ケーキを、４０℃未満、好ましくは３５℃未満、好ましくは２５℃超の温度で、２００ｍｂａｒ未満、好ましくは１００ｍｂａｒ未満、より好ましくは５０ｍｂａｒ未満の圧力で、好ましくは２～２４時間加熱することによって形成される。

【０１０５】

好ましくは、結晶性システアミン酒石酸塩一水和物（Ｌ１）は、カールフィッシャー法により測定される７．０％～７．５％ｗｗ、より好ましくは約７．３％ｗｗの含水量まで湿潤ケーキを乾燥させることにより調製される。

【０１０６】

８％よりもさらに高い含水量は、もちろん、結晶性システアミン酒石酸塩一水和物（Ｌ１）は、完全に乾燥していない場合に可能である。

【０１０７】

好ましくは、結晶性無水システアミン酒石酸塩（Ｌ２）は、工程ｈ３）からの湿潤ケーキ又は結晶性システアミン酒石酸塩一水和物（Ｌ１）のケーキを、少なくとも４０℃、好ましくは少なくとも４５℃、より好ましくは少なくとも５０℃及び７０℃以下、好ましくは６０℃以下の温度で、２００ｍｂａｒ未満、好ましくは１００ｍｂａｒ未満、より好ましくは５０ｍｂａｒ未満の圧力で、好ましくは２～２４時間加熱することによって調製される（工程ｉ）。好ましくは、結晶性無水システアミン酒石酸塩（Ｌ２）は、カールフィッシャー法により測定して、湿潤ケーキを１．０％ｗｗ未満、より好ましくは０．９％ｗｗ未満又は０．５％ｗｗ未満の含水量まで乾燥させることにより調製される。

【０１０８】

有利には、上記の方法は、本発明の方法又は任意の他の方法に従って得られる、粗システアミン酒石酸塩を精製するために使用することができる。結晶性無水システアミン酒石酸塩（Ｉ）は、９８．０％超、好ましくは９９．０％超、より好ましくは９９．７％超のＨＰＬＣ純度を有する。

【０１０９】

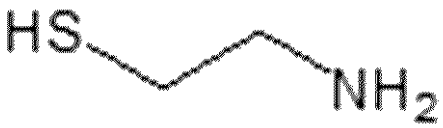
本明細書において、用語「純粋なシステアミン酒石酸塩」とは、本実験部分において報告される方法に従って測定される、ＨＰＬＣ純度が、一般に９８．０％より高く、好ましくは９９．０％より高く、より好ましくは９９．７％より高い、システアミン酒石酸塩を意味する。

【０１１０】

本発明の更なる目的は、結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）の製造方法であって、

ｄ)システアミン塩を提供する工程、

ｅ)前記システアミン塩を、ｐＨ１０．５以上、好ましくは１１以上、より好ましくは１２以上、さらにより好ましくは１２．５以上で水性媒体の塩基と接触させることにより、式（Ｉ－Ｂ）のシステアミン遊離塩基を提供する工程、



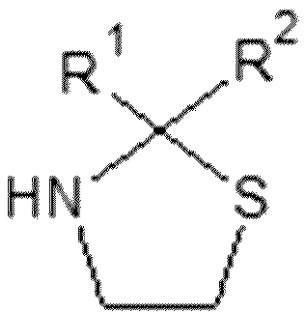
（Ｉ－Ｂ）

ｆ）同じ前記水性媒体で、前記システアミン遊離塩基（Ｉ－Ｂ）を式（ＩＩＩ）の化合物とワンポット反応させる工程、

Ｒ１－ＣＯ－Ｒ２　（ＩＩＩ）

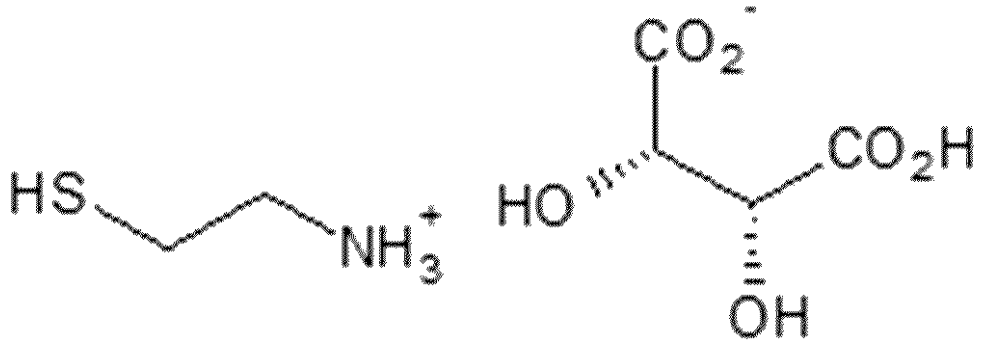
（式中、Ｒ１及びＲ２は、独立して、Ｈ、直鎖又は分枝Ｃ１－Ｃ２０アルキル、任意選択で置換Ｃ６－Ｃ２０アリール及び任意選択で置換ヘテロアリールから選択され、したがって

ａ）式（ＩＩ）の粗チアゾリジンを提供する工程、



（ＩＩ）

（式中、Ｒ１及びＲ２は、上記で報告された意味を有する）、
ｂ）前記粗チアゾリジン（ＩＩ）を水性媒体でＬ（＋）－酒石酸と反応させ、それにより式（Ｉ）の粗システアミン酒石酸塩を提供する工程、



（Ｉ）

ｈ）工程ｂ）からの前記水性媒体から、それを任意選択で水と混合して、２－プロパノールに注ぐことにより、前記粗システアミン酒石酸塩（Ｉ）を沈殿させ（逆添加）、次いで、ｃ）前記沈殿した粗湿潤システアミン酒石酸塩（Ｉ）を前記水性媒体から単離する工程、
ｈ１）前記粗湿潤システアミン酒石酸塩（Ｉ）の水溶液を提供する工程、
ｈ２）前記粗システアミン酒石酸塩（Ｉ）の水溶液を、任意選択で水と混合して、２－プロパノールに注ぎ（逆添加）、それにより結晶性のシステアミン酒石酸塩（Ｉ）を沈殿させる工程、
ｈ３）前記結晶性のシステアミン酒石酸塩（Ｉ）を結晶性媒体から単離する工程、及び
ｉ）前記単離した結晶性のシステアミン酒石酸塩（Ｉ）を、カールフィッシャー法により測定して、１．０％ｗｗ未満の含水量まで乾燥させ、したがって結晶性無水システアミン酒石酸塩（Ｉ）（多形Ｌ２）を提供する工程を含む、
方法。

【０１１１】

好ましくは、工程ｉ）において、単離された結晶性システアミン酒石酸塩（Ｉ）は、カールフィッシャー法によって測定される、０．９％未満、又は０．５％ｗｗ未満の含水量まで乾燥される。

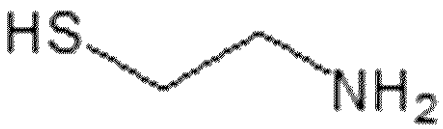
【０１１２】

好ましくは、乾燥工程ｉ）において、単離された結晶性システアミン酒石酸塩（Ｉ）は、少なくとも４０℃、好ましくは少なくとも４５℃、より好ましくは少なくとも５０℃、７０℃以下、好ましくは６０℃以下の温度で加熱することによって乾燥される。

【０１１３】

好ましくは、乾燥工程ｉ）において、単離された結晶性システアミン酒石酸塩（Ｉ）は、２００ｍｂａｒ未満、好ましくは１００ｍｂａｒ未満、より好ましくは５０ｍｂａｒ未

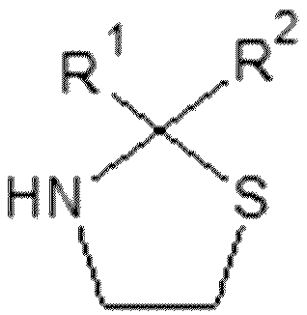
満、さらにより好ましくは１０ｍｂａｒ未満の圧力で加熱することによって乾燥される。
【０１１４】
好ましくは、乾燥工程ｉ）において、単離された結晶性システアミン酒石酸塩（Ｉ）は、２～２４時間加熱することによって乾燥される。
【０１１５】
上記の部分的な方法について以前に報告された選好及び条件は、単独で又は組み合わせて、本全体的な方法に同様に適用する。
【０１１６】
本方法に従って調製された最終結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）は、典型的には９８％超、好ましくは９９％超のＨＰＬＣ純度を有する。
【０１１７】
最終的なシステアミン酒石酸塩の純度は、本結晶化方法を数回繰り返すことによってさらに増加させることができる。
【０１１８】
Ｌ（＋）－酒石酸と中間チアゾリジン（ＩＩ）との直接的な反応、ならびに中間ワークアップ及び精製工程の最小化により、本発明によるシステアミン酒石酸塩の製造のための本全体の方法は、高収率を提供する。
【０１１９】
システアミン塩から結晶性無水システアミン酒石酸塩（Ｉ）（多形Ｌ２）までの本方法の全収率は、典型的には少なくとも３５モル％ｗｗ、好ましくは少なくとも４５モル％、さらにより好ましくは少なくとも５５モル％である。
【０１２０】
有利には、不活性ガスは、合成方法全体を通して、さらには包装作業に適用されて、望ましくない酸化的副反応から中間生成物及び最終生成物を保存することができる。
【０１２１】
本発明の更なる目的は、結晶性システアミン酒石酸塩一水和物(Ｉ)(多形Ｌ１）の製造方法であって、
ｄ)システアミン塩を提供する工程、
ｅ)ｐＨが１０．５以上の、水性媒体でシステアミン塩を塩基と接触させることにより、式（Ｉ－Ｂ）のシステアミン遊離塩基を提供する工程、



（Ｉ－Ｂ）
ｆ)同じ前記水性媒体で、前記システアミン遊離塩基（Ｉ－Ｂ）を式（ＩＩＩ）の化合物とワンポット反応させる工程、

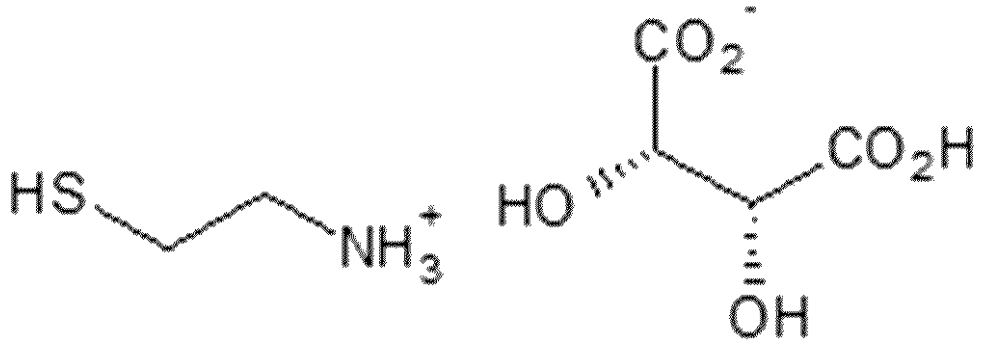
Ｒ１－ＣＯ－Ｒ２　（ＩＩＩ）

（式中、Ｒ１及びＲ２は、独立して、Ｈ、直鎖又は分枝Ｃ１－Ｃ２０アルキル、任意選択で置換Ｃ６－Ｃ２０アリール及び任意選択で置換ヘテロアリールから選択され、したがって
ａ）式（ＩＩ）の粗チアゾリジンを提供する工程、



（ＩＩ）

（式中、Ｒ１及びＲ２は、上記で報告された意味を有する）、
ｂ)前記粗チアゾリジン（ＩＩ）を水性媒体でＬ（＋）－酒石酸と反応させ、それにより式（Ｉ）の粗システアミン酒石酸塩を提供する工程、



（Ｉ）

ｈ)工程ｂ）からの前記水性媒体から、それを２－プロパノールに注ぎ（逆添加）、次いで、ｃ）沈殿した粗湿潤システアミン酒石酸塩（ｉ）を前記水性媒体から単離することによって、前記粗システアミン酒石酸塩（ｉ）を沈殿させる工程、
ｈ１）前記粗湿潤システアミン酒石酸塩（ｉ）の水溶液を提供する工程、
ｈ２）前記粗システアミン酒石酸塩（ｉ）の水溶液を２－プロパノールに注ぎ（逆添加）、それによって結晶性のシステアミン酒石酸塩（ｉ）を沈殿させる工程、
ｈ３）前記結晶性のシステアミン酒石酸塩（ｉ）を結晶性媒体から単離する工程、及び
ｉ）前記単離した結晶性のシステアミン酒石酸塩（ｉ）を、カールフィッシャー法によって測定して、７．０％～８．０％ｗｗの含水量まで乾燥させ、したがって結晶性システアミン酒石酸塩一水和物（Ｉ）（多形Ｌ１）を提供する工程を含む、
方法。
【０１２２】
好ましくは、乾燥工程ｉ）において、単離された結晶性システアミン酒石酸塩（Ｉ）は、７．０％～７．５％ｗｗ、より好ましくは約７．３％ｗｗの含水量まで加熱することによって乾燥される。
【０１２３】
好ましくは、乾燥工程ｉ）において、単離された結晶性システアミン酒石酸塩（Ｉ）は、４０℃未満、より好ましくは３５℃未満、好ましくは２５℃超の温度で加熱することによって乾燥される。
【０１２４】
好ましくは、乾燥工程ｉ）において、単離された結晶性システアミン酒石酸塩（Ｉ）は、２００ｍｂａｒ未満、好ましくは１００ｍｂａｒ未満、より好ましくは５０ｍｂａｒ未満の圧力で加熱することによって乾燥される。
【０１２５】

好ましくは、乾燥工程ｉ）において、単離された結晶性システアミン酒石酸塩（Ｉ）は、２～２４時間加熱することによって乾燥される。

【０１２６】

上又は下に記載される工程ｈ１）～ｉ）の条件における同じ選好が、本明細書において同様に適用される。

【０１２７】

本発明の更なる目的は、結晶性システアミン酒石酸塩一水和物(ｉ)(多形Ｌ１）の調製のための方法であって、

ｈ１）システアミン酒石酸塩（Ｉ）の水溶液を提供する工程、

ｈ２）前記システアミン酒石酸塩（Ｉ）の水溶液を、任意選択で水と混合して、２－プロパノールに注ぎ（逆添加）、それにより好ましくは冷却することによって、結晶性のシステアミン酒石酸塩（Ｉ）を混合物から沈殿させる工程、

ｈ３）結晶性のシステアミン酒石酸塩（Ｉ）を結晶性媒体から単離する工程、及び

ｉ）前記単離された結晶性のシステアミン酒石酸塩（Ｉ）を、カールフィッシャー法により測定して、７．０％～８．０％ｗｗの含水量まで乾燥させ、それにより結晶性システアミン酒石酸塩一水和物（Ｉ）（多形Ｌ１）を提供する工程を含む、

方法。

【０１２８】

本発明のさらなる目的は、結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）の調製のための方法であって、

ｈ１）システアミン酒石酸塩（Ｉ）の水溶液を提供する工程、

ｈ２）前記システアミン酒石酸塩（Ｉ）の水溶液を、任意に水と混合した２－プロパノールに注ぎ（逆添加）、したがって、好ましくは冷却することによって、結晶性システアミン酒石酸塩（Ｉ）を混合物から沈殿させる工程、

ｈ３）結晶性システアミン酒石酸塩（Ｉ）を結晶性媒体から単離する工程、及び

ｉ）前記単離された結晶性システアミン酒石酸塩（Ｉ）を、カールフィッシャー法によって測定して、１．０％ｗｗ未満の含水量まで乾燥させ、したがって、結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）を提供する工程を含む、

方法。

【０１２９】

上又は下に記載される工程ｈ１）～ｉ）の条件における同じ選好が、本明細書において同様に適用される。

【０１３０】

従来技術に記載されたシステアミン酒石酸塩の結晶化方法は、メタノール（ＵＳ１０２５１８５０）、メタノールと２－プロパノールとの混合物（ＵＳ１０２２１１３２）、エタノール（Ａｃｔａ　Ｃｒｙｓｔ．２０１３、６５８－６６４）又は２－プロパノールを、結晶化溶媒として水性混合物（直接添加、ＩＮ２０２０４１０００６９７Ａ）に貧溶媒として添加したものを使用した。

【０１３１】

本例５で言及した市販の無水システアミン酒石酸塩はエタノールから結晶化し、一方、本例１０Ｂの生成物は２－プロパノール／水（直接添加）から結晶化した（比較生成物）。

【０１３２】

本出願人は、試験研究を行った結果、ＵＳ１０２５１８５０に記載されているシステアミン酒石酸塩の多形Ｌ１が、Ａｃｔａ　Ｃｒｙｓｔでも特徴付けられている、システアミン酒石酸塩一水和物の多形に対応することを理解した。（２０１３），Ｃ６９、多形Ｍとしての６５８－６６４及びＩＮ２０２０４１０００６９７Ａ、一方、ＵＳ１０２５１８５０に記載のシステアミン酒石酸塩の多形Ｌ２は、無水多形である。

【０１３３】

有利には、本結晶化方法は、優れた純度、安定性及び改善された粉末外観の結晶性シス

テアミン酒石酸塩をもたらす。特に、２－プロパノールへのシステアミン酒石酸塩水溶液の逆添加による本結晶化方法は、不純物を非常に効果的に除去し、以前の粉末と比較した場合、特に上述の２プロパノールの直接添加により得られた粉末と比較した場合、より良好な特性を有する粉末を提供する。

【０１３４】

本明細書において、用語「結晶多形」及び「結晶多形粉末」は両方とも、結晶性の多形固体形態を指す。

【０１３５】

本結晶化方法によれば、工程ｈ１）において、水中のシステアミン酒石酸塩（Ｉ）の前記溶液は、本方法の工程ｂ）の後に得られた粗システアミン酒石酸塩（Ｉ）を含む同じ水性反応媒体、又は、単離された粗製もしくは部分的に精製されたシステアミン酒石酸塩から新規に調製されたシステアミン酒石酸塩の任意の他の水溶液のいずれかであり得る。

【０１３６】

一実施形態では、前記水溶液は、工程ｂ）及びｃ）の後に、前記水性反応媒体から粗システアミン酒石酸塩（Ｉ）を単離し、続いて単離した粗システアミン酒石酸塩（Ｉ）を水に溶解することによって調製される。

【０１３７】

本結晶化方法の工程ｈ１）において、２－プロパノールと接触させる前の水溶液中のシステアミン酒石酸塩（Ｉ）の濃度は、好ましくは１１００～５００ｇ／ｌ、より好ましくは１０００～８００ｇ/ｌ(溶媒１リットル当たりの生成物ｇ）、又は５２０～３３０ｇ／Ｋｇ、より好ましくは５００～４４０ｇ／Ｋｇ（混合物１ｋｇ当たりの生成物ｇ）である。

【０１３８】

一実施形態では、本方法の工程ｈ１）において、システアミン酒石酸塩（Ｉ）は、好ましくは６０℃以下の温度、より好ましくは４５～５５℃の温度で、好ましくは加熱することによって水に溶解される。

【０１３９】

本方法によれば、工程ｈ１）の水中のシステアミン酒石酸塩の溶液は、任意の形態のシステアミン酒石酸塩を溶解することによって、又は例えばシステアミン及びＬ（＋）酒石酸から、好ましくは１：２～１：１のモル比で、より好ましくは等モル量で、その場でシステアミン酒石酸塩を形成することによって調製することができる。

【０１４０】

好ましくは、工程ｈ１）の水中のシステアミン酒石酸塩の溶液は、工程ｈ３）の単離されたシステアミン酒石酸塩から出発して、又はより好ましくは工程ｂ）から得られた粗システアミン酒石酸塩を含有する反応水性媒体を直接使用することによって調製することができる。

【０１４１】

本結晶化方法によれば、工程ｈ２）において、システアミン酒石酸塩の水溶液は、場合により水と混合して、２－プロパノールと逆添加することによって接触させ、それによって結晶性システアミン酒石酸塩（Ｉ）を好ましくは冷却することによって沈殿させる。

【０１４２】

好ましくは、工程ｈ２）の逆添加の最後に、工程ｈ２）の結晶化混合物中の２－プロパノールと水の体積比は、１０：１～２．５：１、より好ましくは５：１～２．８：１、さらにより好ましくは約３：１である。

【０１４３】

結晶化混合物は少量の他の溶媒を含むことができるが、溶媒混合物は、好ましくは上記の特定の比率で、好ましくは２－プロパノール及び水からなる。

【０１４４】

工程ｈ２）において、システアミン酒石酸塩の水溶液は、場合により、前述のように水又は少量の他の溶媒と混合して（逆添加）、２－プロパノールに注がれ、これにより、１

重量％未満の含水量まで単離及び乾燥後に、特に、微細で、非粘着性で、改善された外観を有する結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）の粉末を提供する。

【０１４５】

好ましくは、２－プロパノールへの水溶液の逆添加は、反応のスケールに依存する時間でゆっくりと行われるが、指示的には３０分～２時間以上の範囲であり得る。好ましくは、添加中、混合物を激しく撹拌し続ける。出願人は、激しく撹拌しながらゆっくりと添加することが、有利には低い粒径寸法を有する非粘着性粉末を提供することに留意した。

【０１４６】

一実施形態では特に、純度をさらに増加させるために結晶性の極めて純粋なシステアミン酒石酸塩の再結晶の場合、水溶液の逆添加は２－プロパノールと水との混合物に行われる。

【０１４７】

好ましくは、所望の結晶形態の沈殿は、結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）の結晶などの、その形態の純粋な結晶を播種することによって促進される。

【０１４８】

結晶性システアミン酒石酸塩は、工程ｈ２）の混合物から、好ましくは１５～３５℃、より好ましくは１５～２５℃、さらにより好ましくは１８～２２℃の温度に冷却することによって沈殿させることができる。

【０１４９】

本方法の工程ｈ３）において、結晶性システアミン酒石酸塩は、濾過、濃縮、蒸発による溶媒の除去、蒸留、遠心分離、デカンテーション、冷却、フラッシュ蒸発、回転気化乾燥などの当技術分野で公知の１つ以上の従来技術を適用することによって、結晶化混合物から単離することができる。

【０１５０】

好ましくは、単離された結晶性システアミン酒石酸塩は、工程ｉ）において、従来の技術、例えば、真空下のオーブン中で、２００ｍｂａｒ、好ましくは１００ｍｂａｒ、より好ましくは５０ｍｂａｒの残留圧力で、２５～６０℃で２～２４時間乾燥される。

【０１５１】

乾燥条件に応じて、カールフィッシャー法により測定して、７．０％～８．０％ｗｗ又は１．０％ｗｗ未満の含水量をそれぞれ有する、一水和物又は無水のシステアミン酒石酸塩を得ることが可能である。

【０１５２】

本発明によれば、ｈ１）、ｈ２）、ｈ３）及びｉ）からの１つ以上の工程は、窒素下などの不活性雰囲気下で有利に実施することができる。

【０１５３】

乾燥した結晶性無水システアミン酒石酸塩は、存在する場合には、粗い粒子（例えば、６００ミクロン以上の少なくとも１つの寸法を有する粒子）を除去するために、好ましくはふるいにかけることができ、及び／又は、特定の最終用途により適した寸法のより微細な粒子を提供するために、従来の技術に従って微細化することができる。

【０１５４】

本発明による結晶性無水システアミン酒石酸塩（Ｉ）（多形Ｌ２）の特に好ましい調製方法は：

ｈ１）システアミン酒石酸塩（Ｉ）の濃度が１１００～８００ｇ／ｌ又は５００～４４０ｇ／ｋｇで水中のシステアミン酒石酸塩（Ｉ）の水溶液を提供すること；

ｈ２）２－プロパノールと水との体積比が１１：１～３：１で水中のシステアミン酒石酸塩（Ｉ）の前記溶液を２－プロパノールと接触させ、

前記接触は：

－好ましくは少なくとも１時間、撹拌下、２０～３５℃の温度で、２－プロパノール（逆添加）にシステアミン酒石酸塩（Ｉ）の前記水溶液を徐々に添加し、－好ましくは３０～３５℃の温度で少なくとも３０分間撹拌下に保持し、次いで好ましくは１８～２２℃で好

ましくは約２時間冷却し、
－１８～２２℃で好ましくは少なくとも１６時間撹拌下に保持し、したがって結晶性システアミン酒石酸塩（Ｉ）を沈殿させる；
ｈ３）結晶性システアミン酒石酸塩を結晶化媒体から単離し、
ｉ）単離された結晶性システアミン酒石酸塩（Ｉ）を、カールフィッシャー法により測定して１．０％ｗｗ未満の含水量まで乾燥させ、それにより結晶性無水システアミン酒石酸塩（Ｉ）（多形Ｌ２）を得る。

【０１５５】

水溶液の添加の持続時間、上記で示した分解及び沈殿の温度及び時間は、改善された結晶性粉末形態を提供し、目視検査でより良好な濾過性及び流動性を有する。

【０１５６】

有利には、結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）は、２－プロパノール中にシステアミン酒石酸塩の水溶液を注ぐことによって本発明の方法に従って調製される場合（逆添加）、他の従来の溶媒混合物から得られる粉末よりも微細な、特に微細な粉末の形態である。

【０１５７】

本発明のさらなる目的は、結晶性システアミン酒石酸塩一水和物（Ｉ）（多形Ｌ１）を結晶性無水システアミン酒石酸塩（Ｉ）（多形Ｌ２）に変換するための方法であって、結晶性システアミン酒石酸塩一水和物（Ｉ）（多形Ｌ１）を、少なくとも４５℃の温度、好ましくは２００ｍｂａｒ未満の圧力で、カールフィッシャー法によって測定される１．０％ｗｗ未満、好ましくは０．５％ｗｗ未満の含水量まで加熱することによって乾燥させることを含む方法である。変換工程ｉ）に関して、結晶性システアミン酒石酸塩一水和物（Ｉ）（多形Ｌ１）を加熱する温度は、好ましくは少なくとも５０℃である。好ましくは、加熱温度は７０℃以下、より好ましくは６０℃以下である。

【０１５８】

加熱は、好ましくは１００ｍｂａｒ未満、より好ましくは５０ｍｂａｒ未満、さらにより好ましくは１０ｍｂａｒ未満の圧力で、好ましくは２～２４時間行われる。

【０１５９】

加熱は、カールフィッシャー法により測定して、好ましくは０．９％又は０．５％ｗｗ未満の含水量まで実施される。

【０１６０】

本発明の更なる目的は、本発明の方法のいずれか１つに従って得ることができるシステアミン酒石酸塩である。

【０１６１】

特に、本発明の更なる目的は、好ましくは本発明の方法に従って得られる結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）粉末であって、前記粉末は、好ましくは実験部分で報告された方法に従って測定されたＤ５０が１００ミクロン以下であり、Ｄ９０が１５０ミクロン以下である、６００ミクロンの開口を有するふるいによる予備ふるい分け後の体積粒度分布（ＰＳＤ）、
カールフィッシャー法によって測定された０．５％未満の含水量、
ＰｈＥｕｒ２．９．３４に従って測定された０．２９ｇ／ｍｌ～０．３２ｇ／ｍｌ、好ましくは約０．３０ｇ／ｍｌのバルク密度、
ＰｈＥｕｒ２．９．３４に従って測定された０．４１ｇ／ｍｌ～０．４３ｇ／ｍｌ、好ましくは約０．４２ｇ／ｍｌのタップ密度、
１．３０から１．４５、好ましくは約１．４０のハウスナー比、
であることを特徴とする。

【０１６２】

本発明の粉末は、任意の微粉化を必要とせずに有利に得られる小さな粒径（粒度分析）を特徴とする粒子から作製され、均一な分布を有し、医薬用途に特に適した粒子形状（形態）を有する。当技術分野で知られているように、粉末の技術的特性（かさ密度、流動性

、表面積など）及びそれらの適用の領域は、厳密に粒子特性に依存する。
【０１６３】
好ましい実施形態では、好ましくは本発明の逆添加方法（工程ｈ１～ｈ３及びその後の工程ｉの乾燥）に従って調製された結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）は、微粉化を必要とせず、６００ミクロンの開口部を有するふるいによる予備ふるい分けの後に、実験部分で報告された方法に従って測定された、１５０ミクロン以下のＤ５０及び２５０ミクロン以下のＤ９０、好ましくは１００ミクロン以下のＤ５０及び１５０ミクロン以下のＤ９０を特徴とする体積粒度分布（ＰＳＤ）を有する。
【０１６４】
好ましくは、ふるい分けは、粗い粒子を除去するために、６００ミクロンの開口部を有するふるいを用いて実施される。
【０１６５】
本逆添加法により得られた結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）の粉末は、非粘着性であり、改善された外観を示す。さらに、粉末特性ｅの形態は、より良好な濾過性、撹拌性、安定性、及び流動性を予測するものであり、これらは、薬品開発に大きな価値がある。
【０１６６】
粉末のかさ密度は、未使用の粉末試料の質量とその体積との比である。それは、粉末粒子の密度及び粉末床中の粒子の空間的配置の両方に依存する。好ましくは、本結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）粉末は、Ｐｈ．Ｅｕｒ２．９．３４に従って測定される、０．２８ｇ／ｍｌより高い、より好ましくは０．２９ｇ／ｍｌより高い、さらにより好ましくは０．３０ｇ／ｍｌより高いかさ密度を特徴とする。
【０１６７】
好ましくは、本結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）粉末は、Ｐｈ．Ｅｕｒ.２．９．３４に従って測定される、０．４０ｇ／ｍｌ～０．４３ｇ／ｍｌ、好ましくは約０．４２ｇ／ｍｌのタップ密度を特徴とする。
【０１６８】
好ましくは、本結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）粉末は、１．３０～１．５５、好ましくは約１．４０のハウスナー比を特徴とする。
【０１６９】
好ましくは、本発明の結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）粉末は、本製造及び結晶化方法に従って得られる。
【０１７０】
本結晶性無水システアミン酒石酸塩（Ｉ）（多形Ｌ２）は、ＸＲＰＤ、ＤＳＣ、ＤＶＳ、ＩＲ、紫外線、^{1}Ｈ－ＮＭＲ、^{13}Ｃ－ＮＭＲ、質量スペクトル及びＨＰＬＣにより分析された。
【０１７１】
本結晶性無水システアミン酒石酸塩（Ｉ）（多形Ｌ２）は、
－図１に示されるような特徴的な回折ピークを有するＸ線粉末回折パターン；
－図２に示されるように、本実験部分で報告された方法と条件に従って測定された、約１２２℃での特性ＤＳＣピーク；
－図３に示す特性ＤＶＳグラフ；
－図４に示す特性^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル；
－図５に示す特性^{13}Ｃ－ＮＭＲスペクトル；
－図６に示す標準的な結晶性無水システアミン酒石酸塩のＩＲスペクトルに準拠したＩＲスペクトル、及び
－図７に示す質量スペクトル、
を特徴とする。
【０１７２】
本方法に従って得られる結晶性無水システアミン酒石酸塩（Ｉ）（多形Ｌ２）は、白色

結晶性粉末であり、好ましくは、以下の特性の１つ以上を特徴とする：
－１１８～１２２℃、好ましくは１２０～１２２℃の範囲の融点
－カールフィッシャー法により測定した含水量が１．０％以下、好ましくは０．８％以下である
－放出時の不純物総含有量がＨＰＬＣで最大１．５％、好ましくは最大１．０％、より好ましくは最大０．５％；
－微粉化を伴わず、かつ粗大粒子を除去するための６００ミクロンの開口部を有するふるいを用いた予備ふるい分け後の体積粒度分布（ＰＳＤ）であって、実験部に報告された方法に従って測定された、１５０ミクロン以下のＤ５０及び２５０ミクロン以下のＤ９０、好ましくは１００ミクロン以下のＤ５０及び１５０ミクロン以下のＤ９０を特徴とする、体積粒度分布（ＰＳＤ）。

【０１７３】

ＤＶＳ分析（図３参照）によれば、現在の結晶性無水システアミン酒石酸塩（Ｉ）（多形Ｌ２）は、２５％ＲＨ及び２５℃で水和物形態に変換し始め、７．５％ｗ／ｗの水（約１ｍｏｌのH_2O）を得た。

【０１７４】

したがって、本結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）は安定であり、２５℃以下の温度及び２５％ｗｗ以下のＲＨ％を有する雰囲気下で保存した場合、水和物形態に急速に変換しない。

【０１７５】

本発明の結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）は、不純物含有量及びプロファイルが一定のままである、本実験部分で報告された安定性データに従って、有利に長期間保存することができる。

【０１７６】

本結晶化方法は、純度、安定性、かさ密度及び粒径分布の点で、改善された無水結晶多形Ｌ２としてのシステアミン酒石酸塩（Ｉ）を提供する。

【０１７７】

いかなる特定の理論にも拘束されるものではないが、本出願人は、本結晶化システアミン酒石酸塩の高純度及び本発明の方法の結晶化条件がおそらく、非常に微細な粒子をもたらす固体特性に影響を及ぼし、特に、粒子凝集体の形成を防止し、粒径分布を経時的に一定に保つと考える。

【０１７８】

本出願人は、本方法に従って調製された本結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）は、経時的な粉末特性の著しい安定性を特徴とすることを認識した。

【０１７９】

本出願人は、他のシステアミン酒石酸塩多形Ｌ２粉末よりも凝集体が存在しないという点で、本結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）粉末の有利な粒径分布安定性が例えば、本結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）（例えば、本実験部分、例５に示されるような異なる種類及び／又は量の不純物）の異なる形態又は異なる不純物プロファイルに由来し得、これは、結晶レベルで、粒子が凝集する傾向を低減すると推測する。

【０１８０】

当業者が知るように、これらの差異は、特定の副生成物又は溶媒の最終生成物中の存在又は非存在に関連し得、これは、主に、特異的な合成及び／又は結晶化方法に依存し得る。

【０１８１】

さらに、逆添加法によって得られた本結晶性無水システアミン酒石酸塩(Ｉ)(多形Ｌ２）粉末の粒径が小さいことはまた、粉末が凝集する傾向が小さいことの原因となり、従来技術の粉末と比較して、より良好な溶解プロファイルと関連する可能性がある。

【０１８２】

本発明は、例示のみを目的として提供される以下の代表的な例によってさらに説明される。

【０１８３】

実験部分

分析方法

システアミン酒石酸塩定量は、欧州薬局方２．２．２０に従ってヨウ素酸カリウムで滴定することにより、以下の条件で実施された：ヨウ素酸カリウム０．１Ｎ溶液（３．５６７ｇヨウ素酸カリウムを１１０℃で一定量にすでに乾燥し、水１０００ｍｌを含む）を調製した。

【０１８４】

５００．０ｍｇのサンプルを２５０ｍｌフラスコ中で秤量した。１００ｍｌの水、１０ｍｌの硫酸３．６Ｎ、１．０ｇのＫＩ及び２．０ｍｌのデンプン溶液をフラスコに加えた。溶液は、ヨウ素酸カリウム溶液で終点まで滴定した（３０秒を超える間、淡青色の永続的な色）。並行して、ブランク滴定を行った。

【０１８５】

０．１Ｎヨウ素酸カリウム溶液１．０ｍｌは、システアミン酒石酸塩２２．７２ｍｇに相当した。

アッセイ％＝｛［（Ｖｃ－Ｖｂ）×２２．７２×Ｎ］／［ｍｇサンプル×０．１］｝×１００

ここで：

Ｖｃ＝試料の滴定に用いたヨウ素酸カリウム溶液の容量

Ｖｂ＝ブランクを滴定するために使用したヨウ化カリウム溶液の容量

Ｎ＝ヨウ素酸カリウム溶液の規定度

【０１８６】

遊離酒石酸（ＴＡアッセイ）を、ＮａＯＨ及びヨウ化カリウムによる滴定によって評価した。遊離酒石酸を、以下の式に従って、ＫＩＯ３ｔ．ｑ．を用いた体積標題とＮａＯＨ０．１Ｎを用いた標題との間の差により、計算した。

遊離酒石酸＝（アッセイＮａＯＨ％－アッセイＫＩＯ３）／２

【０１８７】

KIO_3を用いたアッセイが水酸化ナトリウムを用いたアッセイよりも高ければ、遊離のシステアミンが存在した。

【０１８８】

ＨＰＬＣによるシステアミン、シスタミン及び不純物含量

システアミン及び不純物含有量を、以下の条件を用いて、欧州薬局方（Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｅｉａ．２．２．２９）の方法に従ってＨＰＬＣにより評価した：

クロマトグラフィーシステム

カラム：Ａｌｌｔｉｍａ　Ｃ１８　ＬＬ、ｌ＝２５０ｍｍ、Φ＝４．６ｍｍ、５μｍ又は均等物

カラム温度：２５℃、

移動相Ａ：３８０ｍｌの水、３００ｍｌのアセトニトリル、３２０ｍｌのメタノール及び１．４ｍｌの$H_3PO_4$８５％；撹拌して透明な液を得、次いで１１．５２ｇのドデシル硫酸ナトリウムを添加した；

移動相Ｂ：アセトニトリル

流速：１．４ｍｌ／分；検出器：２１０ｎｍでのＵＶ；実行時間：３５分；注入量：２０μｌ

以下の表１に報告される勾配：

【０１８９】

【表１】

時間 (分)	移動相 A (% V/V)	移動相 B (% V/V)
0	100	0
7	100	0
27	60	40
32	60	40
35	100	0
45	100	0

及び溶出時間は表２の通り：

【０１９０】

【表２】

化合物	RT	RRT
システアミン酒石酸塩	4.6	1.0
2, 2－ジメチルチアゾリジン	5.4	1.2
シスタミン	15.3	3.3
ジーシステアミンアセトニド	18.1	3.9

【０１９１】

溶液

ａ．試験溶液：約１００．０ｍｇのサンプルを５．０ｍｌの水に溶解することによって調製した。

ｂ．シスタミン２ＨＣｌ参照溶液（０．１％）は、約１５０．０ｍｇのシスタミン２ＨＣｌを２００．０ｍｌの水（シスタミン２ＨＣｌ標準母液）に溶解することによって調製した。次いで、この溶液２．０ｍｌを水で５０．０ｍｌに希釈する。

ｃ．シスタミン２ＨＣｌ標準溶液（０．５％）を、２．０ｍｌのシスタミン２ＨＣｌ標準溶液を水で１０．０ｍｌに希釈することによって調製した。

ｄ．システアミン参照溶液（０．１０％）を、約１００．０ｍｇの作業標準を５ｍｌのメスフラスコに溶解し、ＨＰＬＣのために水を加えて一定容量にすることによって調製した。この溶液１．０ｍｌを水で１００．０ｍｌまで希釈し、次いでこの最後の溶液１ｍｌを水で１０．０ｍｌまで希釈した。（比較０．０２ｍｇ／ｍｌ）。

【０１９２】

ガスクロマトグラフィーによる２，２－ジメチルチアゾリジンアッセイ

２，２－ジメチルチアゾリジン純度は、以下の方法及び条件に従ってＧＣにより評価した：

キャピラリーカラム：ウルトラ２又は同等物；固定相：５％フェニル、９５％ジメチルポ

リシロキサン；カラム長さ２５ｍ；カラム直径０．３２ｍｍ；フィルム厚さ０．５２μｍ；カラム温度：１０℃／分で５０℃～２８０℃、２８０℃で２分；注入器温度２００℃；検出器温度２９０℃；キャリアＰヘリウム＝５０ＫＰａ；内部標準溶液：トルエン０．４ｍｌをメタノールで２５０ｍｌに希釈；参照標準溶液：２，２－ジメチルチアゾリジン１００ｍｇを内部標準溶液で２５ｍｌに希釈；注入：０．５μｌ。

【０１９３】

含水量

水分含量は、ヨーロッパ薬局方（２．５．１２．）に従い、Ｎ－エチルマレイミドを添加した基準メタノールを用いて生成物２５０．０ｍｇについてカールフィッシャー法により測定し、水分含量は予め測定した。

【０１９４】

Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）：範囲３～４０°２θ；３～８０°２θ

Ｘ線粉末回折パターンを、室温で、X'Ｐｅｒｔ ＰＲＯ ＰＡＮａｌｙｔｉｃａｌ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔ、Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ ＳＷ ｗｉｔｈ Ｃｕ Ｋα放射線（λ＝１．５４０６０Å）で記録し、４５ｋＶ及び４０ｍＡで実行し、反射モードで単一連続走査した。

結晶性無水システアミン酒石酸塩多形Ｌ２の一水和物多形Ｌ１への変換を回避するために、試料調製及び分析を、２５℃以下の温度及び２５％以下のＲＨ％で行った。

【０１９５】

示差走査熱量測定（ＤＳＣ）：範囲２０～３５０℃、速度：１０°Ｋ／分；装置：Ｍｅｔｔｌｅｒ Ｔｏｌｅｄｏ ＤＳＣ１

【０１９６】

動的蒸気収着（ＤＶＳ）：範囲０－９０％ ＲＨ、工程：５％ ＲＨ、装置タイプ：ＳＭＳ－ＤＶＳ固有、温度２５℃

【０１９７】

融解範囲

装置（Ｂｕｃｈｉ ５４５－Ｂ又は均等物）を１０８℃に予熱し、１１３℃に達した後、生成物を含むキャピラリーチューブを挿入し、１℃／分の温度上昇を続け、完全に融解（分解）する。

【０１９８】

赤外吸収スペクトル：減衰全反射（ＡＴＲ）方法、装置パーキンエルマースペクトル２、範囲６５０～４０００ｃｍ$^{-1}$。

【０１９９】

乾燥減量

試料の減量は、欧州薬局方（２．２．３２）に記載されている方法に従って、１．００ｇの物質を６０℃で３時間減圧乾燥することにより評価した。

【０２００】

粒径分布

粒径分布を、装置を用いて、以下の表３に報告される試料調製及び試験条件に従って、欧州薬局方２．９．３１に従って評価した：

【０２０１】

【表３】

装置	EYE TECH レーザー粒度分布装置
分散剤	流体シリコーンオイル "200 fluid 20 cs DOW CORNING" 屈折率 = 1.403
運転パラメータ	取得時間: 3 分 レンズ種類: A (0.5-150 µm) 試料種類: 通常 キュベット種類: 磁気撹拌 撹拌速度: 2
試料調製	約50mgのサンプルを5mlのシリコーンオイル（25℃で粘度20 CS t ±2）に懸濁し、ボルテックスミキサーで約30秒間混合する。この懸濁液1mlをシリコーンオイルで5mlに希釈し、再びボルテックスで混合する。この調製物のアリコートをマグネチックスターラーで読み取りセルに移し、測定を行う。測定は、粉末の沈降を避けるために迅速に行った。

【０２０２】
^{1}Ｈ　ＮＭＲスペクトル：ＤＭＳＯ中のシステアミン酒石酸塩の核磁気共鳴スペクトルを、Ｂｒｕｋｅｒ　ＣＡＢ　ＡＶ４　４００　ＭＨＺ　ＮＭＲ分光計で記録した。
【０２０３】
^{13}Ｃ　ＮＭＲスペクトル：Ｂｒｕｋｅｒ　ＣＡＢ　ＡＶ４　４００　ＭＨＺ　ＮＭＲ分光計で、ＤＭＳＯ中のシステアミン酒石酸塩のＮＭＲ　１３　Ｃスペクトルを記録した。
【０２０４】
ＭＳスペクトル：システアミン酒石酸塩の質量スペクトルを、ＥＳＩ（＋）イオン化技術を用いて、試料をメタノールに溶解することによって、サーモフィッシャーＬＣＱ－フリート上で実施した。
【０２０５】
バルク密度及びタップ密度：薬局方（ＰｈＥｕｒ．２．９．３４）の方法に従って測定した。１００ｇのサンプルを秤量し、次いで試験管に入れ、サンプルに対するいかなる種類の処理も行わないで見かけの体積を記録した。その後、自動容積計（モデル：Ｓｃｈｌｅｕｎｉｇｅｒ　ＪＶ２０００、装置コード：ＣＥ９）を用いて、１０、５００及び１２５０タップを作製し、これらの３つのテストで得られた見かけの体積を記録した。５００タップと１２５０タップについて得られた体積の差が２ｍｌより大きかった場合、測定内の差が２ｍｌ以下になるまで１２５０タップずつ動作を繰り返した。各バッチについて、テストを２回実施した。
【０２０６】

かさ密度及びタップ密度は、以下の式に従って計算した：
かさ密度：　　$\delta 0 = m / V_0$（ｇ／ｍｌ）
式中、ｍはグラムで表される秤量された試料の量であり、V_0は、ミリリットルで表される見かけの非圧縮体積である。
タップ密度：$\delta = m / V_{1250}$（ｇ／ｍｌ）又は$\delta = m / V_{2500}$（ｇ／ｍｌ）
ここで、V_{1250}及びV_{2500}は、１２５０及び２５００タップでの圧縮された見かけ体積である。

【０２０７】

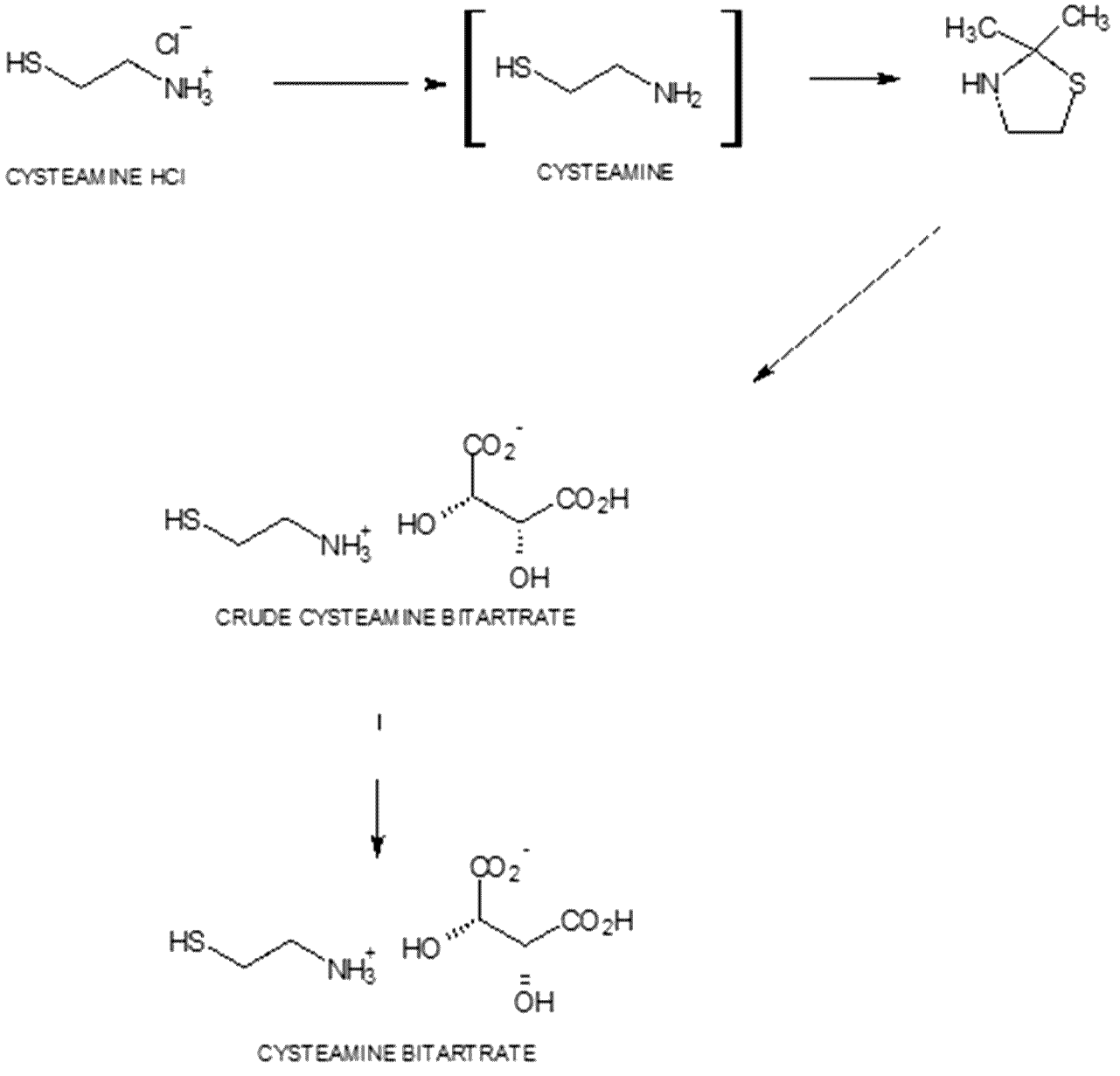
光学顕微鏡：偏光を備えたＯｐｔｅｃｈ　ＳＬ　Ｄｕａｌ　ｔｒｉｎｏｃｕｌａｒ　ｓｔｅｒｅｏｍｉｃｒｏｓｃｏｐｅ、カメラＯｐｔｅｃｈ　３１８ＣＵ　３．２Ｍ　ＣＭＯＳ（写真用ソフトウェア：Ｍｉｃｒｏｍｅｔｒｉｃｓ　ＳＥ　Ｐｒｅｍｉｕｍ）で粉末を観察した。試料を、更なる調製なしに顕微鏡下で直接観察した。

【０２０８】

システアミン酒石酸塩の調製

システアミン酒石酸塩を、以下の方式５に報告される工程に従って調製した：

方式５



【０２０９】

例１

２，２－ジメチルチアゾリジン（ＩＩ）の調製とワークアップ

この例では、システアミン塩酸塩（Ｉ－ＨＣｌ）を、水酸化ナトリウム及びチオ硫酸ナトリウムの存在下でアセトンと反応させて、下記のように２，２－ジメチルチアゾリジン（ＩＩ）を提供した。

【０２１０】

出発物質のシステアミン塩酸塩（Ｉ－ＨＣｌ）は、ＪＣｈｅｍＳｏｃ．Ｃ、（１９６７）、１３７３－１３７６（ＨＰＬＣ純度約９９．０％）に従って調製された。

【０２１１】

撹拌機、還流冷却器及び蒸留装置を備えた第１の反応器（８００ｌ）に、精製水（１２８ｌ）及びチオ硫酸ナトリウム五水和物（６０６ｇ、２．４４ｍｏｌ）を入れ、撹拌しながら真空／窒素で３回洗浄した。

【０２１２】

システアミン塩酸塩（Ｉ－ＨＣｌ、８０ｋｇ、０．７０４Ｋｍｏｌ）を撹拌下で添加し、窒素フローに維持しながら約１０～１５℃で塊を冷却した。

【０２１３】

精製水（７２ｌ、０．９ｖｏｌ対Ｉ－ＨＣｌ）、水酸化ナトリウム（３１Ｋｇ、０．７７５Ｋｍｏｌ）及びチオ硫酸ナトリウム五水和物（５１３ｇ、２．０７ｍｏｌ）を含む溶液を、第２の反応器（５００ｌ）中で調製し、約５～１０℃で冷却した。次いで、この溶液を、温度１０～２３℃に保ちながら、第１の反応器にゆっくりと添加した。

【０２１４】

少なくとも１０分間撹拌した後、第１の反応器中のｐＨをチェックし（リトマス紙によって約１３のｐＨ）、溶液を１０～１５℃で冷却した。

【０２１５】

アセトン（４３Ｋｇ、０．７４０Ｋｍｏｌ）を１０～１５°Ｃで予冷し、１４～１８°Ｃで撹拌しながら他の２時間、少なくとも１時間添加した。

【０２１６】

次いで、塩化ナトリウム（３．８Ｋｇ、０．０６５Ｋｍｏｌ）及びシクロヘキサン（２３７Ｋｇ、３．８体積対Ｉ－ＨＣｌ）を、１４～１８℃で１５分間撹拌しながら、第１の反応器に充填し、次いで、それを２０分間放置した。

【０２１７】

水相を取り出し、生成物を含有する有機シクロヘキサン相を第３の反応器に送り、無水硫酸ナトリウム（１．６Ｋｇ、０．０１１Ｋｍｏｌ）を加え、１５～２０℃で少なくとも１時間撹拌し続け、次いで無水硫酸ナトリウム６．４Ｋｇを充填したフィルターで濾過した。

【０２１８】

フィルターをシクロヘキサン（１３Ｋｇ）で洗浄した。合わせた乾燥有機相を、蒸発による生成物の損失を最小限にするために、５０℃を超えることなく、２５０～８０ｍｂａｒに減少する圧力で真空下で蒸留した。シクロヘキサン中に２，２－ジメチルチアゾリジンを含有する蒸留残渣にアセトン（３４ｌ）を加え、同じ条件下で再び蒸留した。

【０２１９】

アセトン／シクロヘキサン混合物を除去することは、無色の液体として２，２－ジメチルチアゾリジン（ＩＩ）の残渣を提供した（収率：７４％、１００％で６０．７ｋｇ）。

【０２２０】

解析：ＩＲスペクトルは参照標準スペクトルと等価であり、ＧＣ純度は９８．５％である。

【０２２１】

例２

２，２－ジメチルチアゾリジン（ＩＩ）からの粗システアミン酒石酸塩（Ｉ）の調製

８５．７ＫｇのＬ（＋）－酒石酸（０．５７Ｋｍｏｌ）及び１２０ｌの精製水を、第１の反応器に入れ、窒素下で完全に溶解するまで撹拌した。真空／窒素で３回洗浄した後、例１に従って調製した粗２，２－ジメチルチアゾリジン（ＩＩ）（１００％で６０．７Ｋｇ、０．５１８Ｋｍｏｌ）を溶液に加えた。水性塊を４８～５２℃で加熱し、これらの条件下で少なくとも３時間保持した。

【０２２２】

反応副生成物として形成されたアセトンを、次の工程で、５０℃を超えることなく、真空下での蒸留によって除去した。最初に、３６ｌの溶媒混合物を留去し、次いで反応器に精製水（３４ｌ）を充填した。

【０２２３】

次いで、アセトンを完全に除去するまで処理を繰り返し、その都度、約２１ｌの溶媒混合物を蒸留し、１７ｌの水を補充した。

【０２２４】

第２の反応器において、播種として２－プロパノール（３６４ｌ）及び結晶性無水システアミン酒石酸塩（Ｉ）（多形Ｌ２）（１０ｇ）を充填し、次いで真空／窒素サイクルで脱気した。

【０２２５】

次いで、第１の反応器中で前もって調製したシステアミン酒石酸水溶液を、２０～３５℃の温度を維持しながら、少なくとも１時間、撹拌下で、第２の反応器中に移した。

【０２２６】

第１の反応器を８．６ｌの水で洗浄し、洗浄を第２の反応器に送った。

【０２２７】

第２の反応器中の塊を３０～３５℃で少なくとも３０分間撹拌し、次いで約２時間で１８～２２℃で冷却した。次いで、少なくとも１６時間、１８～２２℃で撹拌下に維持した。スラリーを、遠心分離し、１５ｌの水及び４５ｌの２－プロパノールの混合物で２回洗浄した。

【０２２８】

ケーキを搬出し、湿潤粗システアミン酒石酸塩を得、湿潤粗システアミン酒石酸塩のサンプルを真空下（約３ｍｂａｒ）、３０℃で一晩乾燥し、ＸＲＰＤ分析に供し、粗一水和物システアミン酒石酸塩（多形Ｌ１）を得た。残ったケーキを、４０÷６０℃で、２％ｗｗ未満の最終含水量まで真空下で乾燥させ、それにより、粗無水システアミン酒石酸塩多形Ｌ２を提供した（ＸＲＰＤ分析）。４０～６０℃で乾燥した後、１０２Ｋｇの粗システアミン酒石酸塩が得られ、収率は約８７モル％対２，２－ジメチルチアゾリジン１００％であった。

【０２２９】

解析：粗システアミン酒石酸塩を、以下の表４に示すように特徴付けた：

【０２３０】

【表４】

	粗システアミン酒石酸塩 例2
外観	白色の粉末
同定(IR)	基準に準拠
K.F.	0.85%
pH[1]	3.53
HPLC 純度 (面積%)	
システアミン酒石酸塩	99.90%
シスタミン	0.04%
2,2-DMT	0.01%
総. Imp.	0.08%
残留溶媒	
アセトン ２－プロパノール ｃ－ヘキサン	=18 ppm =60 ppm =10 ppm
収率 (モル %)	86.9%
XRPD (主結晶性多形)	(30°C で乾燥) L1 (40-60°C で乾燥) L2

【０２３１】
キー：[1]ｐＨは試料１００ｍｇを１０ｍｌの水中に溶解した溶液を用いて、電位差で測定した；ＨＰＬＣ純度は、面積百分率（ピーク面積／全面積×１００）として表される；ＤＭＴ：２，２－ジメチルチアゾリジン
【０２３２】
表４から分かるように、粗システアミン酒石酸塩は、すでに高いＨＰＬＣ純度を有し、シスタミンの含有量は低かった（０．０４％）。
【０２３３】
４０～６０℃で乾燥した後、粗システアミン酒石酸塩のディフラクトグラムで観察された主な結晶形態は、多形Ｌ２に対応した。
【０２３４】
例３：結晶化テスト
いくつかのシステアミン酒石酸塩結晶化テストを、約１００ｇの生成物について、以下の溶媒及び条件を用いて実施した：
例３ａ：システアミン酒石酸塩を水に溶解し、貧溶媒としてＥｔＯＨをシステアミン酒石

酸塩の水溶液に滴下した。水－ＥｔＯＨ結晶化混合物中の生成物の高い溶解度のため、不十分な収率が得られた。

例３ｂ－システアミン酒石酸塩を水に溶解し、２－プロパノールを貧溶媒としてシステアミン酒石酸塩水溶液に滴下した。取り扱いが困難な粘着性固体が得られた。

例３ｃ－システアミン酒石酸塩を、約５０℃で１容量の水に溶解し、次いで、濃縮溶液を、激しく撹拌しながら、室温で約１時間、２－プロパノール及び水の溶液上に滴下した。生成物はすぐに沈殿し始めた。

【０２３５】

滴下が完了したら、撹拌下の懸濁液を３０～３５℃に加温して結晶形態を改善し、均質化し、冷却し、撹拌下２０℃にさらに保ち、こうして容易に濾過し、洗浄した結晶形態を提供した。

【０２３６】

例４

２－プロパノール－水からの結晶化（逆添加）による結晶性無水システアミン酒石酸塩（多形Ｌ２）のスケールアップ調製

撹拌機、還流冷却器及び蒸留装置を備えたガラスライニング反応器（５００ｌ）に、例２に従って調製した粗システアミン酒石酸塩（１００ｋｇ、０．４４Ｋｍｏｌ）及び精製水（１００ｌ）を入れた。反応器を真空／窒素で３回洗浄し、次いで、完全に溶解するまで撹拌下で４８～５２℃で少なくとも３０分間加熱した。

【０２３７】

第２の反応器に、播種として２－プロパノール（５２５ｌ）、精製水（５０ｌ）及び結晶性無水システアミン酒石酸塩（多形Ｌ２）（１０ｇ）を入れ、真空／窒素で３回洗浄し、次いで、塊を２０～３５℃に加熱した。

【０２３８】

第１の反応器の溶液を、２０～３５℃の温度を維持しながら、撹拌下で少なくとも１時間、第２の反応器に移した。第１の反応器を１０ｌの精製水で洗浄し、次いでこれを第２の反応器中の塊に加えた。

【０２３９】

第２の反応器中の塊を、３０～３５℃で少なくとも３０分間撹拌し、約２時間で１８～２２℃で冷却し、次いで、１８～２２℃で少なくとも１６時間撹拌し続けた。

【０２４０】

スラリーを遠心分離し、１５ｌの精製水及び４５ｌの２－プロパノールの混合物で２回洗浄した。

【０２４１】

ケーキを取り出して、湿潤システアミン酒石酸塩（１００ｋｇ）を得た。

【０２４２】

湿潤システアミン酒石酸塩を乾燥機に充填し、真空下、４０～６０℃、約２５ｍｂａｒで、０．５％ｗｗ未満の含水量まで乾燥させ、最後に６００ミクロンの開口部を有するふるいでふるいにかけ、７２．５Ｋｇの結晶性無水システアミン酒石酸塩（ＤＭＴから結晶性無水システアミン酒石酸塩までの収率：６２モル％；結晶化収率：７８．９モル％）を提供した。

生成物の最終特性を以下の表５にまとめた：

【０２４３】

【表５】

	結晶性無水システアミン酒石酸塩 (例 4)
外観	白色の粉末
融点 (°C)	120.3
同定 (IR)	基準に準拠
乾燥減量 (60°C, 3h)	0.20%
K.F.	0.06%
HPLC 純度 (面積 %)	
システアミン酒石酸塩	99.97%
シスタミン	< 0.05%
2,2-DMT	< 0.05%
総 Imp.	<0.05%
残留溶媒	
アセトン ２－プロパノール ｃ－ヘキサ	<60ppm <60ppm n.a.
平均体積粒径 D50, D90 (3 バッチの媒体)	D50: 28.4 μm D90: 102.5 μm

ｎ．ａ．：未評価

【０２４４】

例４において上記のように調製した結晶性無水のシステアミン酒石酸塩を、ＸＲＰＤ、ＤＳＣ、ＤＶＳ、^{1}Ｈ－ＮＭＲ、^{13}Ｃ－ＮＭＲ、ＩＲ及び質量分析によってさらに分析した（図１～９を参照）。

【０２４５】

ＤＳＣによる熱分析は、図２に示すように約５６、１２１、１６０、１９０℃では、少量の水分損失、融解、及び１４０℃以上ではその後の分解に起因する吸熱転移を示した。

【０２４６】

ＸＲＰＤ分析は、図１のスペクトルから明らかなように、ＵＳ１０２５１８５０に公表された多形Ｌ２のＸＲＰＤスペクトルと比較して有意差を示さなかった。

【０２４７】

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル、ＤＭＳＯ－ｄ６中４００ＭＨｚにおける水素の化学シフト及び

スペクトル割り当てを以下の表６に報告する：

【０２４８】

【表６】

割り当て	化学シフト (ppm)	N. of hydrogens
-CH2-SH システアミン	2.69 – 2.71	2H (t)
-CH2-NH3+ システアミン	2.94 – 2.96	2H (t)
-CHOH-CHOH- 酒石酸	4.00	2H (d)
NH2, SH システアミン 2x COOH, 2x OH, 酒石酸	7.10	7H (bs)

【０２４９】

本発明の方法で得られた結晶性無水システアミン酒石酸塩の^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトルを図４に示す。

【０２５０】

ＤＭＳＯ－ｄ６中１００ＭＨｚでの^{13}Ｃ－ＮＭＲスペクトルにおける炭素の化学シフト及びスペクトル割り当てを以下の表７に報告する：

【０２５１】

【表７】

割り当て	化学シフト (ppm)
-CH2-SH システアミン	21.48
DMSO	37.97-40.14
-CH2-NH3+ システアミン	41.9
2x -CHOH- 酒石酸	72.15
2x HOOC- 酒石酸	174.83

【０２５２】

本発明の方法で得られた結晶性無水システアミン酒石酸塩の^{13}Ｃ－ＮＭＲスペクトルを図５に示す。

【０２５３】

本発明の方法で得られた結晶性無水システアミン酒石酸塩の赤外吸収スペクトルは、図６に示すように最大値を示す。

【０２５４】

本発明の方法で得られた結晶性無水システアミン酒石酸塩のフルスキャン質量スペクトル（５０～３００ｍ／ｚの範囲）は、７８ｍ／ｚを有するシステアミンの準分子イオン［Ｍ＋Ｈ］＋を示す。

【０２５５】

本発明の方法で得られた結晶性無水システアミン酒石酸塩の質量スペクトルを図７に示す。

【０２５６】

ＤＶＳ分析０％－９０％、ステップ５％

ＤＶＳ分析は、例４に従って調製された無水システアミン酒石酸塩のサンプルに対して実施され、ウィッチＲＨ％で、水和物形態への変換が開始されたことを評価した。図３に水吸着等温線のプロットを示す。水和方法は、２５％ＲＨで開始し、３５％ＲＨで終了し、この処理の間、試料は、７．５％ｗ／ｗの水（１ｍｏｌの水に適合）を得たことが分かる。ＤＶＳ分析後に試料に対して実施されたＸＲＰＤ分析は、それが水和物形態に変換されたことを確認した。

【０２５７】

例５：安定性試験

例４に従って調製されたシステアミン酒石酸塩バッチ（試験のための３バッチ）を、以下に記載の安定性試験に供した。

－長期安定性：

安定性試料は安定性に関する現行のＩＣＨ指針に従い、出荷用と同じ種類の容器に包装された２５±２ｏＣ及び６０±５％Ｒ．Ｈ．で管理された条件下で保存した。

【０２５８】

６ヶ月の間隔で、（無水又は乾燥ベースでの）容量アッセイ、ＨＰＬＣ関連物質、及び乾燥減量又はカールフィッシャーによる含水量を、以前に報告された方法に従って、以下の表８Ａ～８Ｃに示される結果と共に、３つのバッチで評価した：

【０２５９】

【表８Ａ】

		月					
試験		0	6	12	18	24	36
	判定基準						
容量分析(乾燥基準) %	98.0 to 102.0 %	99.8	99.6	99.9	99.8	99.8	--
容量分析(無水物について) %	98.0 to 102.0 %	--	--	--	--	--	100.5
HPLC 関連物質 %	システミン: NMT 1.0%	0.08	0.10	0.11	0.12	0.13	
	2,2-ジメチルチアゾリジン: NMT 0.10%	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
	ジ-システアミンアセトニド: NMT 0.10%	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
	その他の不純物: NMT 0.10%	<0.002	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
	不純物の合計: NMT 1.5 %	0.08	0.10	0.11	0.12	0.13	
乾燥減量	NMT 1.0 %	0.04	0.07	0.20	0.14	0.30	
含水量(K.F.)%	NMT 1.0 %	--	--	--	--	--	0.81

ＮＭＴ：以下

【０２６０】

【表８Ｂ】

		月					
試験		0	6	12	18	24	36
	判定基準						
容量分析 (乾燥基準) %	98.0 to 102.0 %	100.2	99.6	99.4	100.0	99.6	---
容量分析 (無水物について) %	98.0 to 102.0 %	--	--	--	--	--	100.2
HPLC 関連物質 %	システミン: NMT 1.0%	0.05	0.09	0.09	0.11	0.12	
	2,2-ジメチルチアゾリジン: NMT 0.10%	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
	ジ-システアミンアセトニド: NMT 0.10%	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	
	その他の不純物: NMT 0.10%	<0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
	不純物の合計: NMT 1.5 %	0.05	0.09	0.09	0.11	0.12	
乾燥減量	NMT 1.0 %	0.15	0.15	0.25	0.07	0.27	
含水量 (K.F.)%	NMT 1.0 %	--	--	--	--	--	0.47

【０２６１】

【表８Ｃ】

		月					
試験		0	6	12	18	24	36
	判定基準						
容量分析 (乾燥基準) %	98.0 to 102.0 %	99.7	99.9	99.5	99.7	99.7	--
容量分析 (無水物について) %	98.0 to 102.0 %	--	--	--	--	--	100.4
HPLC 関連物質 %	システミン: NMT 1.0%	0.09	0.10	0.11	0.12	0.12	
	2,2-ジメチルチアゾリジン: NMT 0.10%	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
	ジ-システアミンアセトニド: NMT 0.10%	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
	その他の不純物: NMT 0.10%	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
	不純物の合計: NMT 1.5 %	0.09	0.10	0.11	0.12	0.12	
乾燥減量	NMT 1.0 %	0.23	0.14	0.19	0.07	0.38	
含水量 (K.F.)%	NMT 1.0 %	--	--	--	--	--	0.67

安定性に関するＩＣＨガイドラインに従って上記で報告された長期安定性データは、３６ヶ月後に有意な分解が起こらないことを示している。

【０２６２】

－加速安定性試験：

安定性試料は、４０±２oＣ及び７５±５％Ｒ．Ｈ．で管理された状態で保管し、安定性に関する現行のＩＣＨ指針に従って、出荷用と同じ種類の容器に梱包する。

【０２６３】

３ヶ月の間隔で、以前に報告された方法に従い、以下の表９Ａ～９Ｃに示される結果を用いて、３つのバッチで、容量分析、ＨＰＬＣ関連物質及び乾燥減量を評価した：

【０２６４】

【表９Ａ】

		月		
試験		0	3	6
	判定基準			
容量分析 (無水物について) %	98.0 to 102.0 %	99.8	99.5	99.8
HPLC 関連物質 %	システタミン: NMT 1.0%	0.08	0.14	0.20
	2,2-ジメチルチアゾリジン: NMT 0.10%	< 0.02	< 0.02	<0.02
	ジ-システアミンアセトニド: NMT 0.10%	< 0.02	< 0.02	<0.02
	その他の不純物: NMT 0.10%	< 0.02	< 0.05	<0.05
	不純物の合計: NMT 1.5 %	0.08	0.14	0.20
乾燥減量	NMT 1.0 %	0.04	0.04	0.13

【０２６５】

【表９Ｂ】

		月		
試験		0	3	6
	判定基準			
容量分析 (無水物について) %	98.0 to 102.0 %	100.2	99.4	99.7
HPLC 関連物質 %	シスタミン: NMT 1.0%	0.05	0.11	0.10
	2,2-ジメチルチアゾリジン: NMT 0.10%	< 0.02	< 0.02	<0.02
	ジ-システアミンアセトニド: NMT 0.10%	< 0.02	< 0.02	<0.02
	その他の不純物: NMT 0.10%	< 0.05	< 0.05	<0.02
	不純物の合計: NMT 1.5 %	0.05	0.11	0.10
乾燥減量	NMT 1.0 %	0.15	0.03	0.09

【０２６６】

【表９Ｃ】

		月		
試験		0	3	6
	判定基準			
容量分析 (無水物について) %	98.0 to 102.0 %	100.2	99.4	99.6
HPLC 関連物質 %	システタミン: NMT 1.0%	0.09	0.09	0.13
	2,2-ジメチルチアゾリジン: NMT 0.10%	< 0.02	< 0.02	<0.02
	ジ-システアミンアセトニド: NMT 0.10%	< 0.02	< 0.02	<0.02
	その他の不純物: NMT 0.10%	< 0.02	< 0.02	<0.05
	不純物の合計: NMT 1.5 %	0.09	0.09	0.13
乾燥減量	NMT 1.0 %	0.23	0.02	0.04

【０２６７】
安定性に関するＩＣＨガイドラインに従って上記で報告された加速安定性データは、６ヶ月後に有意な分解が起こらないことを示している。
【０２６８】
例６：本発明に従って調製された結晶性無水システアミン酒石酸塩と市販のシステアミン酒石酸塩との比較
【０２６９】
本研究では、例４に従って調製した結晶性無水システアミン酒石酸塩（Ｒｅｃｏｒｄａｔｉ Ｒ１～Ｒ３）の３つのバッチを、市販のシステアミン酒石酸塩（比較Ｃ１～Ｃ３）の３つのバッチと比較して分析した。
【０２７０】
市販のシステアミン酒石酸塩をエタノールから結晶化した。
【０２７１】
本発明によるバッチ及び比較バッチについての承認された仕様、分析及び結果を、以下の表１０にまとめる：
【０２７２】

【表１０】

試験	仕様	C1	C2	C3	R1	R2	R3
外観	白色結晶粉末	OK	OK	OK	OK	OK	OK
同定	IR スペクトル 対標準 スペクトル	OK	OK	OK	OK	OK	OK
融解範囲	118°C to 121°C	117.3	117.7	117.1	120.0	120.2	120.1
溶液の外観§	透明	OK	OK	OK	OK	OK	OK
システアミン容量分析 (乾燥状態で)	97.0 %～102.0 %	95.5%	95.7%	95.9 %	99.7%	99.5%	99.3%
遊離酒石酸容量分析	1.0%以下	1.6%	1.3%	1.0%	0.3%	<0.1 % (N.D.)	<0.1% (N.D.)
シスタミン容量分析	2.0%以下	4.2%	3.9%	3.9%	<0.1%	0.1%	0.2%
粒子サイズ	D50 < 150 ミクロン	~65%	~55%	~53%	OK (100%)	OK (100%)	OK (100%)
粒子サイズ	D90 < 450 ミクロン	OK (100%)	OK (100%)	OK (100%)	OK (100%)	OK (100%)	OK (100%)

【０２７３】
キー：ＯＫは準拠を意味し；Ｎ．Ｄ．：検出不能；§２％水溶液（２５ｍｌの水中５００ｍｇのサンプル）。

【０２７４】
上記の表１０から分かるように、本発明によるシステアミン酒石酸塩の３つのバッチＲ１～Ｒ３は常に明細書に準拠したが、比較例Ｃ１～Ｃ３は融点、アッセイ（乾燥基準）、シスタミン及び遊離酒石酸含量について明細書外の結果を示した。

【０２７５】
ＰＳＤに関して、市販のバッチは、Ｄ５０＜１５０ミクロンの要件を部分的にしか満たさなかったが、本発明によるバッチは常に全てのＰＳＤ規格に一致した。

【０２７６】
結論として、市販の比較製品と比較して、本発明のシステアミン酒石酸塩は、より高いＨＰＬＣ純度、より長い安定性（少なくとも３６ヶ月まで）を有し、市販の比較バッチとは異なり、明細書に１００％準拠する粒径分布を有する。

【０２７７】
本発明の結晶性無水システアミン酒石酸塩は、高純度のおかげで、また、不必要なさらなる微粉化工程を行うことができる粒子の特定の小さなサイズのおかげで、特に安定であり、そして、不活性ガス下で密閉された暗い容器中に保存された場合、特徴的な分析パラメータを変更せずに維持することができ、そして、３６ヶ月以上まで、そしてさらに長く、承認された標準的な規制要件に準拠することができる。

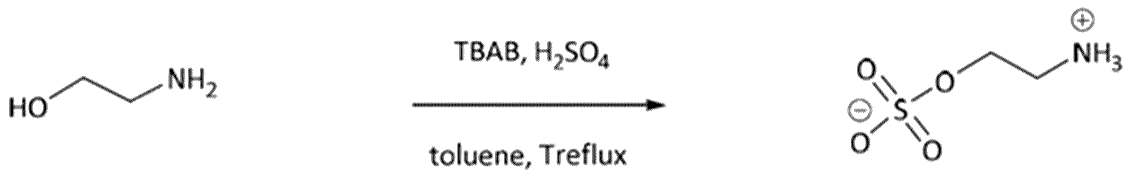
【０２７８】
例７：ＩＮ２０２０４１０００６９７Ａに従って粗システアミン酒石酸塩の調製（比較例）

粗システアミン酒石酸塩（Ｉ）を、インド特許出願ＩＮ２０２０４１０００６９７Ａの

例７～９に記載の処理に従って調製した。

【０２７９】

例７Ａ：硫酸２－アミノエチルヒドロゲルの調製（ＩＮ２０２０４１０００６９７Ａの例７）



方式６

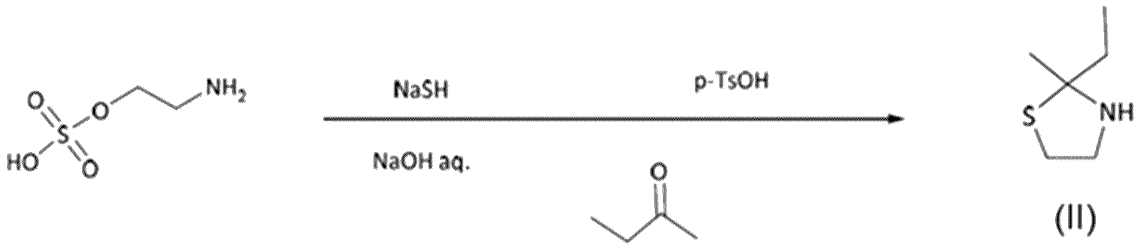
【０２８０】

硫酸（１．１当量、９６．５ｍｌ）を、トルエン（６体積、６００ｍｌ）、エタノールアミン（１００ｇ）、臭化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウム（０．１９当量、１００ｇ）の予冷混合物に１０～１５℃でゆっくりと添加し、混合物を２５～３０℃で１５分間撹拌し、次いで還流温度で撹拌しながら一晩加熱した。反応混合物を２５～３０℃で冷却し、２－プロパノールを２５～３０℃（４体積）で添加し、撹拌した。沈殿した固体を濾過し、２－プロパノール（１体積）で洗浄し、２－プロパノール（５体積）中で室温で２時間スラリー化し、最後に濾過して、表題の化合物を得た（収率９２％）。^{1}Ｈ－ＮＭＲは表題の化合物のみを検出した。

【０２８１】

例７Ｂ：２－エチル－２－メチルチアゾリジンの調製（ＩＮ２０２０４１０００６９７Ａの例８）

方式７



【０２８２】

水酸化ナトリウム（１．０当量、７６．０ｇ）を、２５～３０℃で、例７Ａで得られた２－アミノエチル硫酸水素塩（２６８ｇ）、水性ヒドロスルフィドナトリウム（２．０当量、２１３ｇ、４体積の水中）、メチルエチルケトン（４当量、６８０ｍｌ）の混合物に撹拌しながら添加した。パラトルエンスルホン酸一水和物（０．１当量）を、２５～３０℃で添加し、次いで混合物を８０～８５℃に加熱し、同じ温度で一晩撹拌し続けた。次いで、混合物を２５～３０℃で冷却し、撹拌し、濾過し、メチルエチルケトンで洗浄した。有機層を分離し、水相をメチルエチルケトンで抽出した。合わせた有機層を水酸化ナトリウム水溶液、次いで塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。最後に、有機層の溶媒を完全に留去して表題の化合物を得た（収率６０％）。最終化合物上の^{1}Ｈ－ＮＭＲは、５％ｗ／ｗのＭＥＫを検出した。

【０２８３】

２，２－二置換チアゾリジンの製造のためのこの方法の結果を、非常に塩基性の条件下で、かつ出発物質として２－アミノエチル硫酸水素塩の代わりにシステアミンを用いて実施される例１の本発明によるものと比較することによって、本発明の方法は、収率及び純度の両方の点で有利であることが明らかである（収率：７４％対６０％；ＧＣ純度：９８％対９３％）。

【０２８４】
例７Ｃ：粗システアミン酒石酸塩一水和物の調製（ＩＮ２０２０４１０００６９７Ａの例９）
【０２８５】
例７Ｂで調製した２－メチル２－エチルチアゾリジン（１当量１００ｇ）を、２－プロパノール（１１．２容量、１１２０ｍｌ）中のＬ－（＋）－酒石酸（１．１当量、１２６ｇ）及び２５～３０℃で調製した水（２．２容量、２２０ｍｌ）の溶液に、２５～３０℃で３０分間、窒素下で添加し、同じ温度で撹拌した。混合物を一晩撹拌し、沈殿した固体を濾過し、２－プロパノール（１体積、１００ｍｌ）で洗浄し、真空下（約３ｍｂａｒ）、３０℃で一晩乾燥させた（ＨＰＬＣ純度９５．５％）（収率：７０％）。
【０２８６】
例８：出発物質として２－メチル－２－エチルチアゾリジン（ＭＥＴ）の代わりに２，２－ジメチルチアゾリジン（ＤＭＴ）を使用する、ＩＮ２０２０４１０００６９７Ａ（例９）に記載の粗システアミン酒石酸塩の調製。
【０２８７】
例１に従って調製した２，２－ジメチルチアゾリジン（ＤＭＴ）１００ｇから出発する以外は、例７Ｃと同じ手順に従って粗システアミン酒石酸塩を調製した。最終の粗システアミン酒石酸塩は、９８．５％のＨＰＬＣ純度を示した（収率：８５％）。
【０２８８】
例９：出発物質として例７Ｂからの２－メチル－２－エチルチアゾリジン（ＭＥＴ）を使用する、本発明による粗システアミン酒石酸塩の調製。
【０２８９】
例７Ｂに従って調製した２－メチル－２－エチルチアゾリジン（ＭＥＴ）から出発する以外は例２と同じ手順に従って粗システアミン酒石酸塩を調製した。最終粗システアミン酒石酸塩は、９５．６％のＨＰＬＣ純度を示した（収率：６５％）。
【０２９０】
例７Ｃに従って得られた粗システアミン酒石酸塩と例９との両方は、シスタミン（ＲＲＴ３．３、ＨＰＬＣ％　３．９～４．０）を含有していた。
【０２９１】
シスタミンは、水／２－プロパノールからの結晶化によって除去することが困難であったので（表１２参照）、例えば、例７ＢのＭＥＴの代わりに本ＤＭＴをチアゾリジンとして使用することによって、粗システアミン酒石酸塩中のその存在を回避又は最小限にすることが重要であった。
上記実験の結果を以下の表１１にまとめる：
【０２９２】

【表１１】

	THIAZ	TAとの反応（工程b）及び粗CBの沈殿（工程h1～h2）	THIAZ GC 純度	粗 CB HPLC 純度	粗 CB 収率 % mol
例 2 (INV)	DMT (例 1 INV)	例 2 参照 (INV)	98%	99.9% (シスタミン 0.04%) (DMT 0.01%)	87%
例 7C (COMP)	MET (例 7B COMP)	例 7C 参照 (COMP)	93%	95.5% (シスタミン 3.9%)	70%
例 8 (COMP)	DMT (例 1 INV)	例 7C 参照 (COMP)	98%	98.6% (DMT 0.45%; シスタミン 0.82%)	85%
例 9 (COMP)	MET (例 7B COMP)	例 2 参照 (INV)	93%	95.6% (シスタミン 4.0%)	65%

キー：ＴＨＩＡＺ：チアゾリジン；ＴＡ：酒石酸；ＤＭＴ：２，２－ジメチルチアゾリジン；ＭＥＴ：２，２－メチルエチル－チアゾリジン；ＩＮＶ：発明；ＣＯＭＰ：比較；ＣＢシステアミン酒石酸塩；シスタミン（ＲＲＴ３．３分）；ｎｄ：検出不能。

【０２９３】

上記のデータによれば、本発明による粗システアミン酒石酸塩の調製方法（例２）は、最良の収率及び純度を提供した。

【０２９４】

特に、例７Ｃ及び例８の結果を比較すると、従来技術に従って調製された出発材料としてＭＥＴを使用することによって得られた粗システアミン酒石酸塩の化学純度は、同じ方法であるが本ＤＭＴから出発して得られた生成物の化学純度（ＨＰＬＣ純度９８．５％）よりも明らかに低い（ＨＰＬＣ純度約９５．５％）ように見えた。粗システアミン酒石酸塩の収率はまた、先行技術の教示に関して７０％から８５％に増加した。

【０２９５】

代わりに、例７Ｃ及び例９の結果を比較することによって、同じ従来技術のＭＥＴから出発して得られた粗システアミン酒石酸塩の化学純度及び収率は、これらの方法について同等であるように思われた。

【０２９６】

例８（比較）の方法に従って得られた生成物の分析を例２（本発明）からの生成物の分析と比較することによって、同じＤＭＴから出発するが異なる反応及び単離条件を適用する両方の方法は、本発明の方法がより純粋な粗システアミン酒石酸塩（９９，９０％対９８．６％）を提供し、シスタミンの含有量が低く（０．０４％対０．８２％）、収率がわずかに増加した（８７％対８５％）ように見えた。加えて、本発明の方法は、出発ＤＭＴの実質的に完全な変換を提供した（残留ＤＭＴ０．０１％対０．４５％）。

【０２９７】

最後に、例７Ｃ（ＩＮ２０２０４１０００６９７Ａ）及び例２（本発明）の全方法（酒石酸及び以下の粗システアミン酒石酸塩沈殿物との反応を含む、それぞれのチアゾリジンからの）を比較することによって、収率及び純度の有意な増加が本発明で得られたようであった（収率７０％～約８７％；ＨＰＬＣ純度９５．５％～９９．９％）。

【０２９８】
結論として、上記の表１１に報告されたデータを考慮すると、本発明による方法は、ＩＮ２０２０４１０００６９７Ａに記載された処理と比較して、より高い収率及び純度を有する粗システアミン酒石酸塩を提供するように思われた。
【０２９９】
例１０：粗システアミン酒石酸塩の結晶化（発明対ＩＮ２０２０４１０００６９７Ａ）
【０３００】
粗システアミン酒石酸塩を例２に従って調製した。同じバッチからの試料を、以下の例に詳述するように、水／２－プロパノールとは異なる結晶化条件に供した。
【０３０１】
例１０Ａ：逆添加による粗システアミン酒石酸塩の結晶化（発明）
【０３０２】
例４（逆添加、すなわち、無水システアミン酒石酸塩多形Ｌ２を播種した２－プロパノール中に滴下したシステイン酒石酸塩水溶液）に記載のようにして、粗システアミン酒石酸塩（１００ｇ）を結晶化した。
システアミン酒石酸塩のケーキを、真空下（約３ｍｂａｒ）、５０℃で一晩乾燥させ、システアミン酒石酸塩８６ｇを提供した。
収率：８６％；ＨＰＬＣによる純度：９９．６％ＸＲＰＤ：無水多形Ｌ２
【０３０３】
例１０Ｂ：直接添加による粗システアミン酒石酸塩の結晶化（比較、ＩＮ２０２０４１０００６９７Ａの例１０）
【０３０４】
Ｌ（＋）－酒石酸（０．１当量６．６ｇ）を窒素ガスパージ水（２体積、２００ｍｌ）に２５～３０℃で添加し、窒素雰囲気下で撹拌した。システアミン酒石酸塩（０．１当量、１００ｇ）を加え、溶解するまで撹拌した。溶液を濾過し、次いで２－プロパノール（９．５体積、９５０ｍｌ）を水溶液に室温で１時間加えた。混合物を７～１０℃で冷却し、撹拌し、同じ温度で２時間撹拌し、次いで沈殿した固体を濾過し、２－プロパノール（１体積、１００ｍｌ）で洗浄し、３０℃で真空下（約３ｍｂａｒ）で一晩乾燥させ、次いで５０℃で定常重量まで乾燥させ、９１ｇのシステアミン酒石酸塩を提供した。
【０３０５】
収率：９１％；ＨＰＬＣによる純度：９９．４％（３０℃で固体乾燥）、９９．３％（５０℃で固体乾燥）
ＸＲＰＤ：多形Ｌ１一水和物（「多形Ｍ」と呼ばれる、３０℃で乾燥した固体）（図８を参照）、多形Ｌ２無水物（５０℃で乾燥した固体）。
【０３０６】
報告された温度で真空下で一晩乾燥した後の、例１０Ａ及び１０Ｂの粗システアミン酒石酸塩及び結晶化したシステアミン酒石酸塩について測定された関連する分析データ（３つのサンプルについての分析の平均値）を、以下の表１２に示す：
【０３０７】

【表１２】

	粗 CB	結晶性 CB 例 10A (INV) (逆添加)	結晶性 CB 例 10B (COMP) (直接添加)
真空下で一晩乾燥した後		50°C	30°C その後 50°C
HPLC 純度	98.8%	99.6%	99.3%
シスタミン (RRT 3.3)	0.58%	0.39%	0.52%
結晶多形	主に L1	L2	L1 (30°C で乾燥), L2 (50°C で乾燥)
粉末外観	--	コンパクト	ふわふわ
バルク密度 (g/ml)	--	0.301	0.279
タップ密度 (g/ml)	--	0.423	0.442
ハウスナー比	--	1.41	1.58

キー：ＣＢシステアミン酒石酸塩。

【０３０８】

上記に報告されたデータから、本発明による方法（逆添加）は従来技術の方法（直接添加）よりも、わずかに純粋なＣＢを提供し、シスタミンを除去するのにより効果的であることが明らかになった。

【０３０９】

更に、本発明による間接添加によって得られた固体のかさ密度は、従来技術による直接添加によって調製された固体のかさ密度よりも明らかに高かった。かさ密度は通常、粉末の流動性の良好な指標であり、低い値は不十分な流動を示し、逆もまた同様であるので、本発明の粉末の流動性は、従来技術の粉末の流動性よりも予測的に高いことに従った。この特性は、医薬製剤の観点から有利であることが知られている。

【０３１０】

例１０Ａ及び１０Ｂから回収された粉末は、光学顕微鏡によっても観察された（図９）。針状の形態（すなわち、針状結晶）を呈する非常に細長いプリズムが両方の場合に観察された。大きな針状結晶は、ろ過、乾燥及び混合などの操作を複雑にする乏しい流動特性を示すことがあるので、製薬産業において望ましくないことがある（Ｃｒｙｓｔａｌｓ ２０２０、１０、９２５）。細長い粒子はおそらく互いに噛み合い、凝集強度を増加させ、したがって、粉末の流れに抵抗する。

【０３１１】

しかしながら、図９から明らかなように、本発明による無水システアミン酒石酸塩（Ｉ）（多形Ｌ２）粉末（例１０Ａ、図９Ａ）の結晶の寸法は、先行技術（例１０Ｂ、図９Ｂ）のそれよりもはるかに小さかった。従来技術の粉末の大きな細長い結晶は、上記の低い

かさ密度及びより悪い流動性の予測の原因であった。

【０３１２】

粉末流動性を評価するのに関連する別のパラメータは、ハウスナー比、すなわちタップ密度とバルク密度との間の比である。一般に、１．５０より高いハウスナー比は、非常に乏しい流動性を示す（食品生産システムにおける粉末特性、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｆｏｏｄ Ｐｏｗｄｅｒｓ、Ｅｄ．：Ｂｈｅｓｈ Ｂｈａｎｄａｒｉ、Ｎｉｄｈｉ Ｂａｎｓａｌ、Ｍｉｎ Ｚｈａｎｇ、Ｐｉｅｒｒｅ Ｓｃｈｕｃｋ、Ｗｏｏｄｈｅａｄ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ、２０１３、ｃｈａｐｔｅｒ １２、ｐａｇｅ ２９８）。

【０３１３】

上記の表１２に報告されたハウスナー比の値から、本発明に従って得られた多形のシステアミン酒石酸塩結晶は、従来技術の粉末よりも良好な流動性を有するようであった（ハウスナー比１．４１対１．５８）。

【０３１４】

結論として、上記を考慮して、先行技術の方法（直接添加）に従って結晶化されたシステアミン酒石酸塩は、本発明の方法に従って結晶化されたシステアミン酒石酸塩と比較して、特に、より悪い特性を示した：

わずかに低い化学純度（９９．３対９９．６％ ａ／ａ ＨＰＬＣ）

より高いシスタミン含量（０．５２％対０．３９％）

より低いかさ密度（０．２７９対０．３０１ｇ／ｍＬ）

より高いハウスナー比（１．５８対１．４１）、より悪い流動性を予測する

【図面】

【図１】

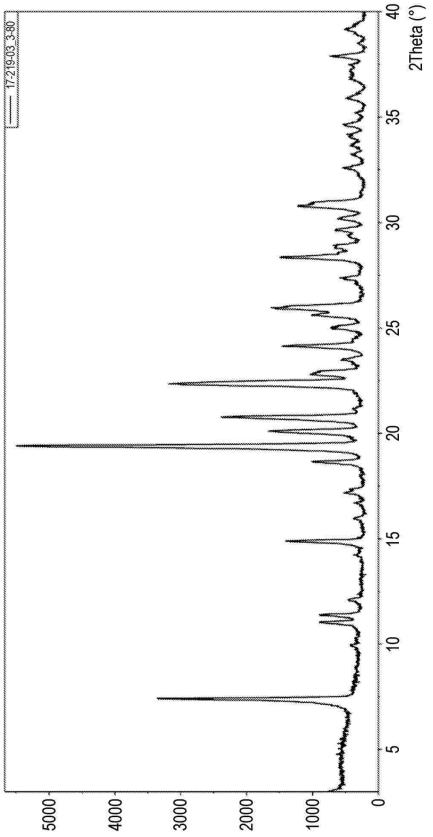


FIG.1

【図２】

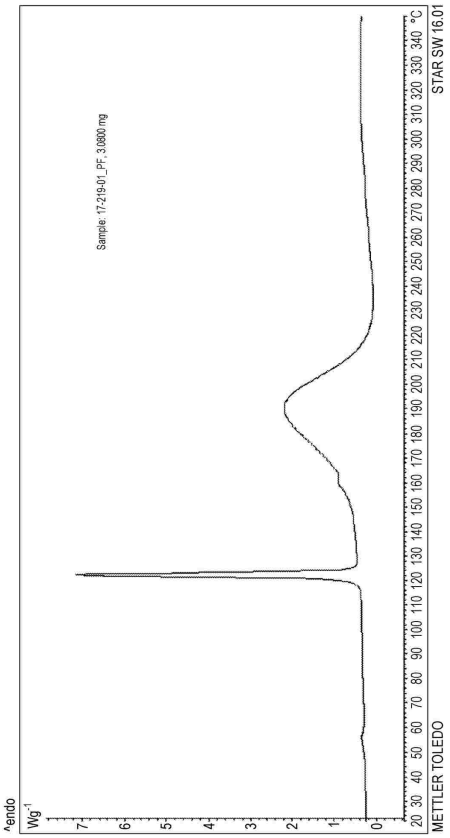


FIG.2

【図３】

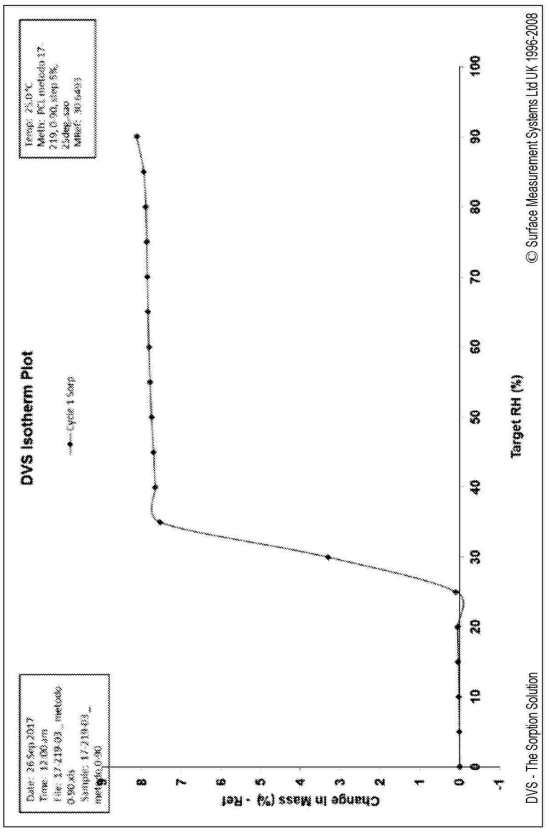


FIG.3

【図４】

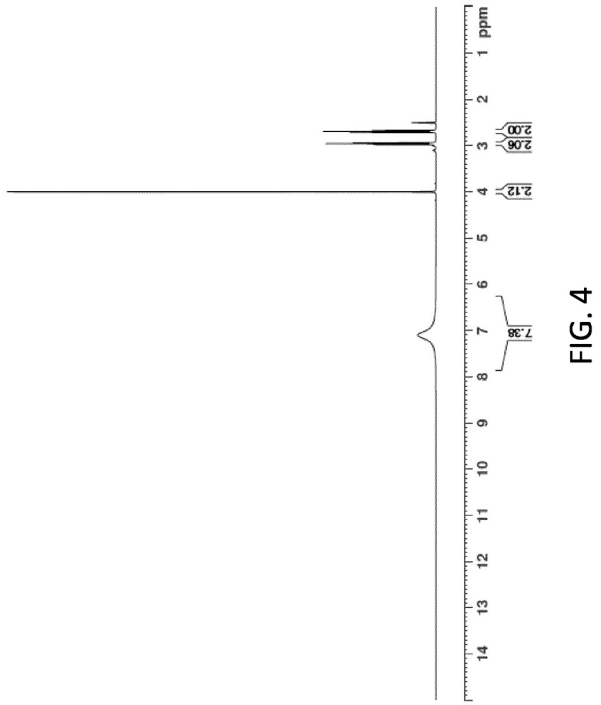


FIG. 4

【図５】

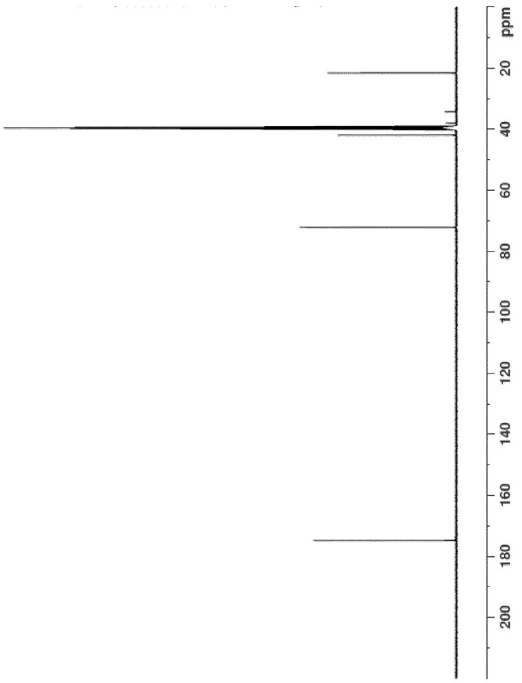


FIG. 5

【図６】

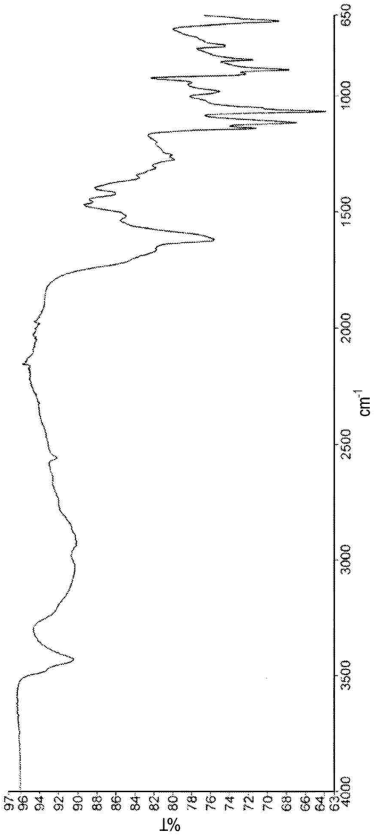


FIG.6

【図７】

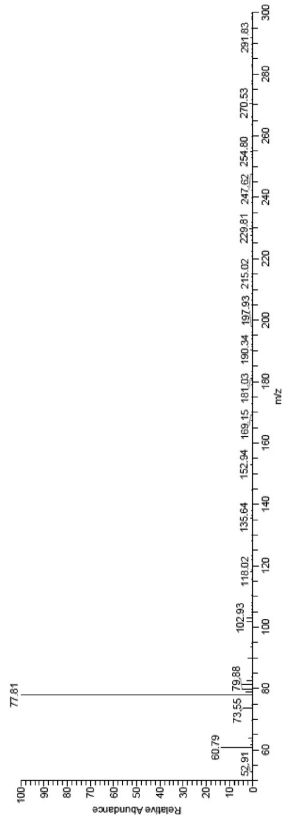


FIG. 7

【図８】

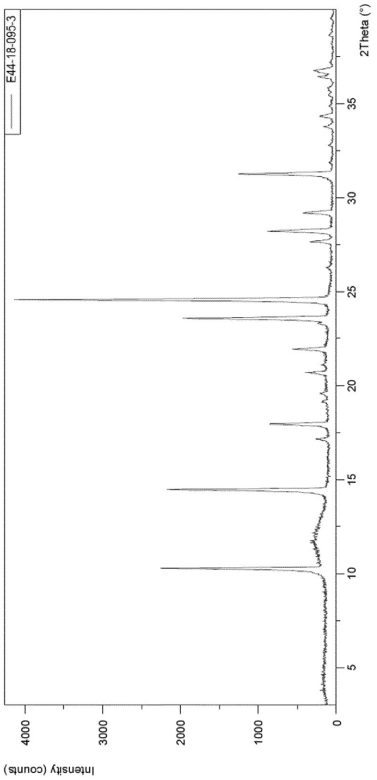


FIG. 8

【図９】

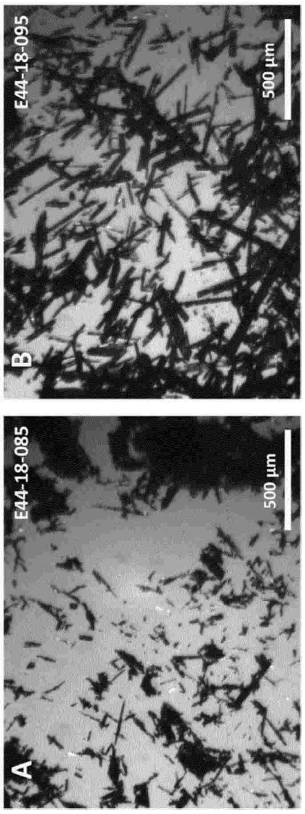


FIG. 9

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/087828

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07C319/02 C07C319/28 C07C323/25 C07D277/04
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2018/193292 A1 (CHAUDHARI PANKAJ RAMCHANDRA [IN] ET AL) 12 July 2018 (2018-07-12) paragraphs [0048]-[0052] page 3	1-16,18, 20
X	US 2018/111897 A1 (BARATELLA MARCO [IT] ET AL) 26 April 2018 (2018-04-26) example 5 page 3	1-8,20
A	EP 3 842 418 A1 (FARMABIOS SPA [IT]) 30 June 2021 (2021-06-30) examples 1-3 page 4	1-8,20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 July 2023	02/08/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bourghida, E

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2022/087828

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

9-16, 18, 20

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (April 2005)

International Application No. PCT/EP2022/087828

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-8(completely); 20(partially)

- A process for the manufacture of crude Cysteamine Bitartrate of formula (I) and for purifying crude Cysteamine Bitartrate preferably of claim 1.

---

2. claims: 9-16, 18(completely); 20(partially)

- A process for the preparation of crystalline anhydrous Cysteamine Bitartrate (I) (polymorph L2).
- A process for the preparation of crystalline monohydrate Cysteamine Bitartrate (I) (polymorph L1).
- A process for converting crystalline monohydrate Cysteamine Bitartrate (I) (polymorph L1) into crystalline anhydrous Cysteamine Bitartrate (I) (polymorph L2).
- A crystalline anhydrous Cysteamine Bitartrate (I) (polymorph L2) powder.

---

3. claims: 17(completely); 20(partially)

- A Cysteamine Bitartrate obtainable according to the process of any one of the previous claims.

---

4. claims: 19(completely); 20(partially)

- A one-pot process for manufacturing the thiazolidine of formula (II).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2022/087828

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2018193292 A1	12-07-2018	NONE	
US 2018111897 A1	26-04-2018	NONE	
EP 3842418 A1	30-06-2021	EP 3842418 A1	30-06-2021
		IL 279684 A	30-06-2021
		IT 201900025186 A1	23-06-2021
		MA 54852 A	08-12-2021
		US 2021188767 A1	24-06-2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		F I		テーマコード（参考）
C07C 319/28	*(2006.01)*	C07C	319/28	
C07C 323/25	*(2006.01)*	C07C	323/25	
C07C 59/255	*(2006.01)*	C07C	59/255	
C07C 51/41	*(2006.01)*	C07C	51/41	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者　セグナリーニ， フランカ
イタリア国 アイ－０４１００ ラティーナ， ３０９， ヴィア イソンゾ
(72)発明者　トゥオッツィ， アンジェラ
イタリア国 アイ－０４１００ ラティーナ， ２０， ヴィアレ ジェイ．エフ．ケネディ

Ｆターム（参考）　4C206　AA04 JA52 KA15 KA16 MA01 MA04 ZA81 ZC21 ZC41
4H006　AA02 AC47 AC63 AD15 BB14 BB31 BC53 BN10 BS10 BS70 TA04