

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成21年11月26日(2009.11.26)

【公表番号】特表2009-531408(P2009-531408A)

【公表日】平成21年9月3日(2009.9.3)

【年通号数】公開・登録公報2009-035

【出願番号】特願2009-502240(P2009-502240)

【国際特許分類】

C 0 7 D 313/12 (2006.01)

C 0 7 F 9/54 (2006.01)

A 6 1 K 31/335 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 313/12 C S P

C 0 7 F 9/54

A 6 1 K 31/335

A 6 1 P 27/02

【手続補正書】

【提出日】平成21年10月7日(2009.10.7)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

オロパタジン又はその塩の製造方法であって、以下の工程を含む方法：

- (a) 11-オキソ-6,11-ジヒドロキシジベンゾ[b,e]オキセピン-2-酢酸と、3-ジメチルアミノ-プロピルトリフェニルホスホニウムハライド及びその塩から成る群より選択されるウィッティヒ試薬と、適切な塩基とを、ウィッティヒ反応条件下で反応させて、オロパタジンを含む反応混合物を与える工程；
- (b) 前記反応混合物中に存在する残存イリドをプロトン化するのに十分な量の水を添加して、加水分解した反応混合物を与える工程；
- (c) 必要な場合、前記加水分解した反応混合物、又はその水相のpHを約12以上のpHに調整して、過剰の3-ジメチルアミノ-プロピルトリフェニルホスホニウムハライド、又はその塩を3-ジメチルアミノ-プロピルジフェニルホスフィンオキシドに変換する工程；
- (d) 工程(c)の溶液を適切な溶媒で抽出して、オロパタジンと(E)-11-[3-ジメチルアミノプロピリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-酢酸のジアステレオマー混合物を含むし、かつ実質的に低減した量の3-ジメチルアミノ-プロピルジフェニルホスフィンオキシドを有する溶液を与える工程；
- (e) 工程(d)で得た溶液のpHを約4~5のpHに調整して、オロパタジンと(E)-11-[3-ジメチルアミノプロピリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-酢酸の酸付加塩を与える工程；
- (f) 前記オロパタジンと(E)-11-[3-ジメチルアミノプロピリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-酢酸の酸付加塩を、(i)n-ブタノール；及び(ii)メチル-THFとC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコールの混合物から成る群より選択される水-混和性溶媒で抽出する工程（但し、前記選択溶媒がメチル-THFとC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコールの混合物の場合、該溶液をエバポレートして残留物をn-ブタノール/水に取る）；

(g) 共沸蒸留によって、前記オロパタジンと(E)-11-[3-ジメチルアミノプロピリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-酢酸の酸付加塩を含有するn-ブタノール/水溶媒を濃縮する工程；及び

(h) オロパタジンの酸付加塩を分別結晶させる工程。

【請求項2】

オロパタジン又はその塩の製造方法であって、以下の工程を含む方法：

(a) 11-オキソ-6,11-ジヒドロキシジベンゾ[b,e]オキセピン-2-酢酸と、3-ジメチルアミノ-プロピルトリフェニルホスホニウムハライド及びその塩から成る群より選択されるウィッティヒ試薬と、適切な塩基とを、ウィッティヒ反応条件下で反応させて、オロパタジンを含む反応混合物を与える工程；

(b) 前記反応混合物中に存在する残存イリドをプロトン化するのに十分な量の水を添加して、加水分解した反応混合物を与える工程；

(c) 必要な場合、前記加水分解した反応混合物、又はその水相のpHを約12以上のpHに調整して、過剰の3-ジメチルアミノ-プロピルトリフェニルホスホニウムハライド、又はその塩を3-ジメチルアミノ-プロピルジフェニルホスフィンオキシドに変換する工程；

(d) 工程(c)の溶液を適切な溶媒で抽出して、オロパタジンと(E)-11-[3-ジメチルアミノプロピリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-酢酸のジアステレオマー混合物を含有し、かつ実質的に低減した量の3-ジメチルアミノ-プロピルジフェニルホスフィンオキシドを有する溶液を与える工程；

(e) 工程(d)で得た溶液のpHを約6.5~8.0のpHに調整して、オロパタジンと(E)-11-[3-ジメチルアミノプロピリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-酢酸を含有する溶液を与える工程；

(f) 工程(e)で得た前記溶液をn-ブタノールで抽出して、オロパタジンと(E)-11-[3-ジメチルアミノプロピリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-酢酸のn-ブタノール/水溶液を与える工程；

(g) 工程(f)で得た溶液のpHを約4~約5のpHに調整して、オロパタジンと(E)-11-[3-ジメチルアミノプロピリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-酢酸の酸付加塩を与える工程；

(h) 共沸蒸留によって、前記オロパタジンと(E)-11-[3-ジメチルアミノプロピリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-酢酸の酸付加塩を含有するn-ブタノール/水溶媒を濃縮する工程；

(i) オロパタジンの酸付加塩を分別結晶させる工程。

【請求項3】

工程(a)において、6,11-ジヒドロ-11-オキソ-ジベンゾ[b,e]オキセピン-2-酢酸を添加する前に、前記ウィッティヒ試薬を塩基と混合して、3-ジメチルアミノプロピリデン-トリフェニルホスフィンを含む反応混合物を与える、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

前記塩基が水素化ナトリウムである、請求項3に記載の方法。

【請求項5】

約2~約3当量の前記ウィッティヒ試薬を使用する、請求項4に記載の方法。

【請求項6】

工程(d)の前記適切な溶媒がトルエン又はトルエンとC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコールの混合物である、請求項5に記載の方法。

【請求項7】

工程(d)において、前記溶液をトルエン:ブタノール(体積で9:1)で抽出する、請求項6に記載の方法。

【請求項8】

前記pHを調整して、オロパタジンと(E)-11-[3-ジメチルアミノプロピリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-酢酸の酸付加塩を与える工程において、前記pHを4.2~4.6に調整する、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 9】

HBr又はHClを単独で使用し、又は併用して前記pHを調整する、請求項8に記載の方法。

## 【請求項 10】

工程(f)において、前記オロパタジンと(E)-11-[3-ジメチルアミノプロピリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-酢酸の酸付加塩をnBuOHで抽出する、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 11】

工程(a)において、前記適切な溶媒がTHFである、請求項4に記載の方法。

## 【請求項 12】

工程(a)において、前記反応混合物に6,11-ジヒドロ-11-オキソ-ジベンゾ[b,e]オキセピン-2-酢酸を添加する前に、約55 ~ 約60 の範囲の温度で約2.5時間以上、前記ウィッティヒ試薬をNaHと混合する、請求項4に記載の方法。

## 【請求項 13】

分別結晶で得たオロパタジン塩を、十分な量の塩基で処理してオロパタジン遊離塩基を遊離させる工程、及び前記オロパタジン遊離塩基を医薬的に許容しうる塩に変換する工程をさらに含む、請求項4に記載の方法。

## 【請求項 14】

前記塩基がNaOHであり、かつHClを添加することによって、遊離オロパタジンをその対応する塩酸塩にアセトン中で変換させる、請求項13に記載の方法。

## 【請求項 15】

約1~約3当量のHClを用いて前記遊離オロパタジンをオロパタジン塩酸塩に変換する、請求項14に記載の方法。

## 【請求項 16】

約0 ~ 約35 の範囲の温度で前記遊離オロパタジンをオロパタジン塩酸塩に変換する、請求項14に記載の方法。

## 【請求項 17】

以下の工程を含んでなるオロパタジンの製造方法：

(a)適切な溶媒中、3-ジメチルアミノプロピル-トリフェニルホスホニウムハライド又はその塩から成る群より選択されるウィッティヒ試薬を水素化ナトリウムと混合して、3-ジメチルアミノプロピリデン-トリフェニルホスフィンを含有する反応混合物を与える工程；(b)ウィッティヒ反応条件下、前記反応混合物を6,11-ジヒドロ-11-オキソ-ジベンゾ[b,e]オキセピン-2-酢酸と混合して、オロパタジン又はその塩を含有するジアステレオマー混合物を与える工程。

## 【請求項 18】

前記水素化ナトリウムがモル過剰で存在する、請求項17に記載のオロパタジンの製造方法。

## 【請求項 19】

前記反応混合物中に残留する残存イリドをプロトン化するのに十分な量の水を添加する工程をさらに含む、請求項17に記載のオロパタジンの製造方法。

## 【請求項 20】

工程(b)が実質的に完了したとき前記反応混合物中に存在する水素化ナトリウムの量が、前記残存イリドをプロトン化するのに十分な量の水を添加すると、少なくとも約12のpHを有する混合物を与えるのに十分である、請求項19に記載のオロパタジンの製造方法。

## 【請求項 21】

前記溶媒がTHFである、請求項17に記載のオロパタジンの製造方法。

## 【請求項 22】

工程(a)の反応混合物の温度が約50~約60の範囲である、請求項17に記載のオロパタジンの製造方法。

## 【請求項 23】

オロパタジン又はその塩を含有するジアステレオマー混合物の(Z)/(E)比を高める方法

であって、以下の工程を含む方法：

- (a) 酸付加塩としての前記ジアステレオマー混合物のn-ブタノール/水溶媒中の溶液を供給する工程、  
 (b) 溶液からの前記オロパタジン塩の分別結晶化を誘発するのに十分な程度まで含水量を低減する工程、及び  
 (c) 結晶性オロパタジン塩を単離する工程。

【請求項 2 4】

前記ジアステレオマー混合物がオロパタジン臭化水素酸塩を含む、請求項23に記載の方法。

【請求項 2 5】

工程(b)の含水量の低減が、5%より高い含水量を有するn-ブタノール/水の溶液からの共沸蒸留によって与えられる、請求項23に記載の方法。

【請求項 2 6】

ジアステレオマー混合物中のオロパタジンの酸付加塩の(Z)/(E)比を高める方法であって、約0.2%～約4%の水を含有するnBuOH中の前記ジアステレオマー混合物の懸濁液を、懸濁液中の前記混合物の前記(Z)/(E)比を高めるのに十分な量の時間攪拌する工程を含んでなる方法。

【請求項 2 7】

オロパタジンのジアステレオマー混合物の(Z)/(E)比を高める方法であって、ジアステレオマーオロパタジン又はその塩の水中スラリーで開始し、pHをオロパタジンのほぼ等電点以上のpHに調整し、かつ前記(Z)/(E)比を高めるのに十分な量の時間前記スラリーを維持する工程を含んでなる方法。

【請求項 2 8】

出発原料の(Z)/(E)比が少なくとも約90/10である、請求項27に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記(Z)/(E)比を、その初期比から少なくとも約98/2の比に高める、請求項27に記載の方法。

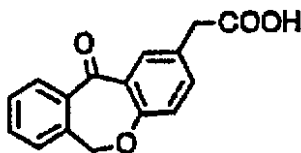
【請求項 3 0】

前記混合物のpHが約6.8～約7.2の範囲である、請求項27に記載の方法。

【請求項 3 1】

下記Olo-IM2の構造

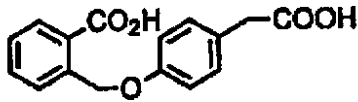
【化 1】



## Olo-IM2

を有する化合物6,11-ジヒドロ-11-オキソ-ジベンゾ[b,e]オキセピン-2-酢酸の製造方法であって、下記Olo-IM1の構造

【化2】



## Olo-IM1

を有する化合物4-(2-カルボキシベンジルオキシ)-フェニル酢酸及びトリフルオロ無水酢酸を不活性な芳香族溶媒中で有効量の適切な触媒と反応させる工程を含んでなる方法。

【請求項32】

約1.1～約1.2当量のトリフルオロ無水酢酸を使用する、請求項31に記載の方法。

【請求項33】

前記芳香族溶媒がトルエンである、請求項31に記載の方法。

【請求項34】

前記触媒が、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 及びトリフルオロメタンスルホン酸から成る群より選択される、請求項31に記載の方法。

【請求項35】

前記触媒が約3mol%のレベルで存在する、請求項34に記載の方法。

【請求項36】

前記反応を約20～約40の範囲の温度で行う、請求項35に記載の方法。

【請求項37】

さらに以下の工程：(i)前記反応混合物に十分な量の水を添加して前記反応混合物を加水分解する工程；及び(ii)前記加水分解した反応混合物から共沸蒸留でトリフルオロ酢酸を除去する工程を含む、請求項31に記載の方法。

【請求項38】

さらに以下の工程：(iii)6,11-ジヒドロ-11-オキソ-ジベンゾ[b,e]オキセピン-2-酢酸を結晶させる工程を含む、請求項37に記載の方法。

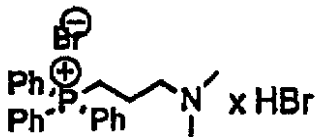
【請求項39】

さらに以下の工程：(iv)トルエン/シクロヘキサン溶媒を用いて、6,11-ジヒドロ-11-オキソ-ジベンゾ[b,e]オキセピン-2-酢酸を再結晶させる工程を含む、請求項38に記載の方法。

【請求項40】

下記構造Olo-IM4

【化3】

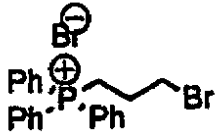


## Olo-IM4

の3-ジメチルアミノプロピルトリフェニルホスホニウムブロミド臭化水素酸塩の製造方法であって、以下の工程を含む方法：

(a)適切な溶媒中、下記構造Olo-IM3

【化4】



## Olo-IM3

の化合物3-ブロモプロピルトリフェニルホスホニウムブロミドとジメチルアミンを混合して、3-ジメチルアミノプロピルトリフェニルホスホニウムブロミド臭化水素酸塩を与える工程：及び

(b)工程(a)の反応混合物に十分な量のジメチルアミン-封鎖試薬を添加して、前記反応混合物から3-ジメチルアミノプロピルトリフェニルホスホニウムブロミド臭化水素酸塩を沈殿させる工程。

【請求項41】

3-ジメチルアミノプロピルトリフェニルホスホニウムブロミド：ジメチルアミンの比が約3:1～約4:1である、請求項40に記載の方法。

【請求項42】

前記封鎖試薬が、オキシハロゲン化リン、ハロゲン化アセチル、ハロゲン化シアヌル、及びハロゲン化スルフルルから成る群より選択される、請求項40に記載の方法。

【請求項43】

前記封鎖試薬が臭化アセチルである、請求項42に記載の方法。

【請求項44】

前記封鎖試薬の添加後の前記反応混合物のpHが1以下である、請求項40に記載の方法。

【請求項45】

前記適切な溶媒がC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコールである、請求項40に記載の方法。

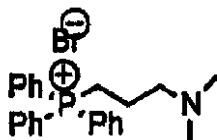
【請求項46】

前記適切な溶媒がエタノールである、請求項45に記載の方法。

【請求項47】

下記構造Olo-IM4遊離塩基

【化5】



## Olo-IM4 遊離塩基

の3-ジメチルアミノプロピルトリフェニルホスホニウムブロミドの製造方法であって、3-ジメチルアミノプロピルトリフェニルホスホニウムブロミドの塩を、金属の炭酸塩、炭酸水素塩、アルコキシド、又は水酸化物から成る群より選択される塩基を含有するアルコール溶媒と混合する工程を含んでなる方法。

【請求項48】

前記3-ジメチルアミノプロピルトリフェニルホスホニウムブロミドの塩が臭化水素酸塩である、請求項47に記載の方法。

【請求項49】

前記塩基がNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>若しくはK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>又はその組合せである、請求項47に記載の方法。

【請求項50】

前記溶媒がC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコールである、請求項47に記載の方法。

【請求項51】

前記溶媒が2-プロパノールである、請求項50に記載の方法。

【請求項52】

前記溶媒に貧溶媒を添加して、溶液から3-ジメチルアミノプロピルトリフェニルホスホニウムブロミドを結晶させる工程をさらに含む、請求項47に記載の方法。

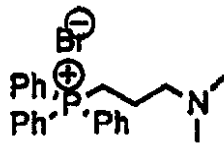
【請求項53】

前記貧溶媒が、MTBE、シクロヘキサン及びMTBE/シクロヘキサン混合物から成る群より選択される、請求項52に記載の方法。

【請求項54】

下記構造Olo-IM4遊離塩基

【化6】

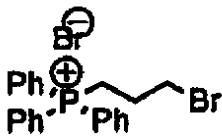


## Olo-IM4 遊離塩基

の3-ジメチルアミノプロピルトリフェニルホスホニウムブロミドの製造方法であって、以下の工程を含む方法：

(a)下記式Olo-IM3

【化7】



## Olo-IM3

の3-ブロモプロピルトリフェニルホスホニウムブロミドをモル過剰のジメチルアミンと反応させて、3-ジメチルアミノプロピルトリフェニルホスホニウムブロミドを与える工程；

(b)前記反応混合物を濃縮して過剰のジメチルアミンを除去する工程；及び

(c)適切な塩基を添加して前記臭化水素酸塩を中和する工程。

【請求項55】

前記塩基が、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>及びその混合物から成る群より選択される、請求項54に記載の方法。

【請求項56】

前記溶媒がC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコールである、請求項54に記載の方法。

【請求項57】

前記溶媒が2-プロパノールである、請求項56に記載の方法。

【請求項58】

さらに以下の工程：(d)MTBE、シクロヘキサン及びMTBE/シクロヘキサン混合物から成る群より選択される貧溶媒を前記溶媒に添加して、溶液から3-ジメチルアミノプロピルトリフェニルホスホニウムブロミドを結晶させる工程を含む、請求項54に記載の方法。

【請求項59】

工程(a)において、6,11-ジヒドロ-11-オキソ-ジベンゾ[b,e]オキセピン-2-酢酸を添加する前に、前記ウィッティヒ試薬を前記塩基と混合して、3-ジメチルアミノプロピリデン

-トリフェニルホスフィンを含有する反応混合物を与える、請求項2に記載の方法。

【請求項60】

前記塩基が水素化ナトリウムである、請求項59に記載の方法。

【請求項61】

約2～約3当量の前記ウィッティヒ試薬を使用する、請求項60に記載の方法。

【請求項62】

工程(d)の前記適切な溶媒がトルエン又はトルエンとC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコールの混合物である、請求項61に記載の方法。

【請求項63】

工程(d)において、前記溶液をトルエン:ブタノール(体積で9:1)で抽出する、請求項62に記載の方法。

【請求項64】

前記pHを調整して、オロパタジンと(E)-11-[3-ジメチルアミノプロピリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-酢酸の酸付加塩を与える工程において、前記pHを4.2～4.6に調整する、請求項2に記載の方法。

【請求項65】

HBr又はHClを単独で使用し、又は併用して前記pHを調整する、請求項64に記載の方法。

【請求項66】

工程(a)において、前記適切な溶媒がTHFである、請求項60に記載の方法。

【請求項67】

工程(a)において、前記反応混合物に6,11-ジヒドロ-11-オキソ-ジベンゾ[b,e]オキセピン-2-酢酸を添加する前に、前記ウィッティヒ試薬を約55～約60の範囲の温度で約2.5時間以上NaHと混合する、請求項60に記載の方法。

【請求項68】

分別結晶で得たオロパタジン塩を十分な量の塩基で処理してオロパタジン遊離塩基を遊離させて、前記オロパタジン遊離塩基を医薬的に許容しうる塩に変換する工程をさらに含む、請求項60に記載の方法。

【請求項69】

前記塩基がNaOHであり、かつHClを添加して、前記遊離オロパタジンをアセトン中でその対応する塩酸塩に変換する、請求項68に記載の方法。

【請求項70】

約1～約3当量のHClを用いて、前記遊離オロパタジンをオロパタジン塩酸塩に変換する、請求項69に記載の方法。

【請求項71】

前記遊離オロパタジンを約0～約35の範囲の温度でオロパタジン塩酸塩に変換する、請求項69に記載の方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0099

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0099】

結果が示すように、出願人の方法に従うオロパタジン-HCl塩の形成は頑強かつ効率的である。1～3当量のHClを使用し、かつ0～35の範囲の温度でHCl塩の形成の際に、2.4%までの望ましくないE-異性体の含量をオロパタジンから分離することができた。すべての場合、結果のオロパタジンHCl生成物は0.15%未満のE-異性体を含有した。

次の本発明のオロパタジン塩酸塩B形についての好ましい態様を示す。

1. 実質的に、銅K放射線を用いて得られる下記X線粉末回折ピーク(°2θ)を有するオロパタジン塩酸塩B形：9.03、10.39、16.93、20.09、21.90、22.94、23.23、及び29.82。

2. 実質的に、銅K放射線を用いて得られる下記X線粉末回折ピーク(°2θ)を有するオ

ロパタジン塩酸塩B形：9.03、10.39、11.76、12.88、13.18、13.72、14.76、15.14、15.80、16.52、16.93、17.73、18.18、18.48、19.16、19.41、20.09、20.91、21.50、21.90、22.52、22.94、23.23、23.74、24.38、24.86、25.11、25.65、26.40、26.66、27.18、27.42、27.70、28.00、28.71、29.08、29.82、30.65、31.04、31.60、31.91、32.28、32.71、33.45、33.92、34.17、35.02、35.92、36.11、36.31、37.32、37.53、38.28、38.68、及び39.43。

3. 上記1の結晶性オロパタジン塩酸塩B形の製造方法であって、以下の工程：オロパタジン塩酸塩の溶液を形成する工程；及び二相溶媒混合物中の溶液から前記オロパタジン塩酸塩を結晶又は再結晶させる工程（前記二相溶媒混合物は、(i)メタノール及びエタノールから成る群より選択されるアルコール中のオロパタジン塩酸塩の溶液；及び(ii)C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>脂肪族又は脂環式炭化水素を含む）を含んでなる方法。

4. メタノール中のオロパタジン塩酸塩の溶液を、ヘキサン、ヘプタン及びその混合物から成る群より選択される脂肪族炭化水素と混合することによって、前記二相溶媒混合物を形成する、上記3に記載の方法。

5. 前記脂肪族炭化水素を約0~5 の範囲の温度で前記オロパタジン塩酸塩溶液に添加する、上記4に記載の方法。

6. 抗ヒスタミン有効量の結晶性オロパタジン塩酸塩B形と医薬的に許容しうる担体とを含んでなる医薬製剤。