

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 040500

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.06.10

(21) Номер заявки
201991507

(22) Дата подачи заявки
2017.12.19

(51) Int. Cl. C07D 265/36 (2006.01)
C07C 211/03 (2006.01)
C07C 309/07 (2006.01)

(54) УЛУЧШЕННЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ГИДРОХЛОРИДА R-6-ГИДРОКСИ-8-[1-ГИДРОКСИ-2-[2-(4-МЕТОКСИФЕНИЛ)-1,1-ДИМЕТИЛЭТИЛАМИНОЭТИЛ]-2Н-1,4-БЕНЗОКСАЗИН-3(4Н)-ОНА

(31) 16382628.2; 17382449.1

(32) 2016.12.20; 2017.07.10

(33) EP

(43) 2020.01.31

(86) PCT/EP2017/083444

(87) WO 2018/114887 2018.06.28

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИНКЕ, С.А. (ES)

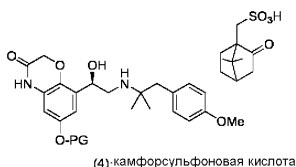
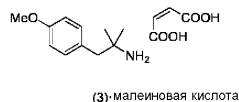
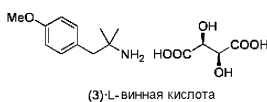
(56) WO-A1-2005111005
WO-A1-2007020227
WO-A2-2008090193

Wilfred L.F. Armarego ET AL.: "Chemical Methods used in Purification" In: "Purification of Laboratory Chemicals, Seventh Edition", 1 January 2013 (2013-01-01), Elsevier, XP055450219, page 76, the whole document

(72) Изобретатель:
Капдевила Урбанеха Энрик, Юге
Клоте Хуан, Дальмасес Бархоан Пере
(ES)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к улучшенному способу получения (R)-6-гидрокси-8-[1-гидрокси-2-[2-(4-метоксифенил)-1,1-диметилэтиламиноэтил]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-она с высокой чистотой и высоким выходом путем применения L-тартрата 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина, малеата 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина или камфорсульфонатной соли промежуточного продукта (4). Настоящее изобретение также относится к указанным солям, к способам их получения и к их применению для получения (R)-6-гидрокси-8-[1-гидрокси-2-[2-(4-метоксифенил)-1,1-диметилэтиламиноэтил]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-она или его фармацевтически приемлемой соли.



B1

040500

040500

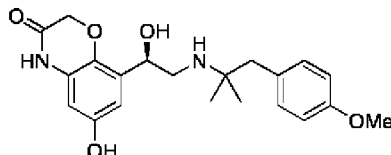
B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к улучшенному способу получения олодатерола или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно гидрохлорида, с высокой химической и энантиомерной чистотой и высоким выходом с использованием L-тарtrate 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина, малеата 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина и/или камфорсульфонатной соли промежуточного продукта (4). Настоящее изобретение также относится к указанным солям, к способу их получения и к их применению для получения олодатерола или его фармацевтически приемлемой соли.

Уровень техники

(R)-6-Гидрокси-8-[1-гидрокси-2-[2-(4-метоксифенил)-1,1-диметилэтиламиноэтил]-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он, соединение формулы (1), также известное как R-энантиомер олодатерола, является агонистом длительного действия β_2 -адренорецептора (LABA), продающегося в виде его гидрохлорида под торговым названием Striverdi® Respimat® для проводимого один раз в сутки лечения хронического обструктивного заболевания легких (COPD).

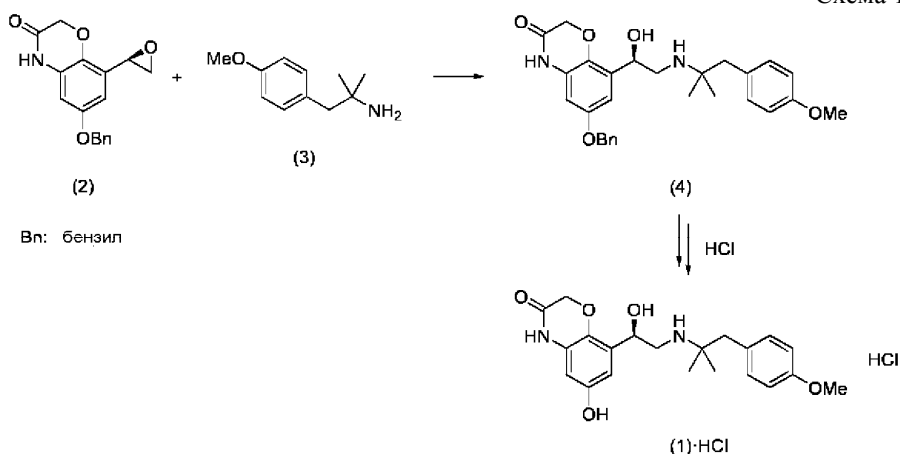


(1)

В WO 2004/045618 A2 впервые раскрыто получение рацемического олодатерола по реакции промежуточного продукта гидрата глиоксала с 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламином в присутствии источника гидрида. После гидрирования рацемический олодатерол перекристаллизовывают и R-энантиомер выделяют с помощью хиральной хроматографии. Этот способ неприменим для промышленного применения, поскольку получение целевого R-энантиомера олодатерола проводят с использованием хиральных хроматографических методик, которые обычно являются дорогостоящими, вредно влияют на окружающую среду и требуют много времени. Кроме того, получение и чистота промежуточного 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина не раскрыты.

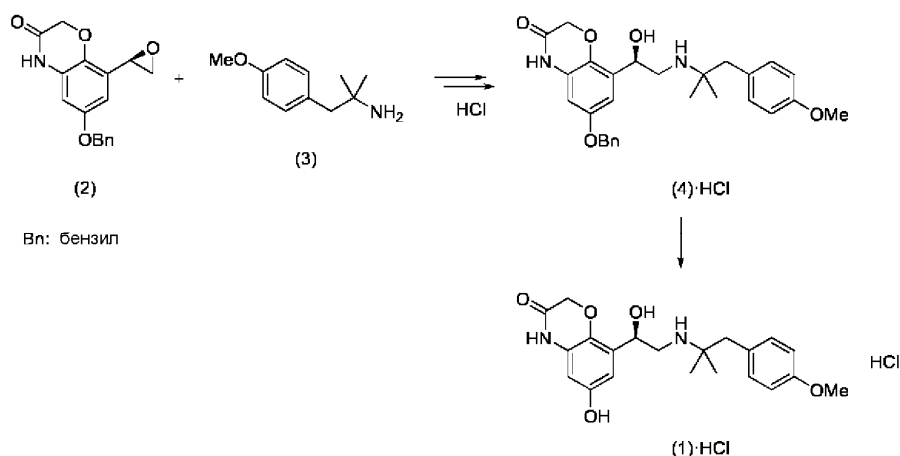
В WO 2005/111005 A1 раскрыто получение R-энантиомера гидрохлорида олодатерола, соединения формулы (1) HCl, представленного на схеме 1. В основе (R)-6-бензилокси-8-оксиранил-4H-бензо[1,4]оксазин-3-он (2) вводят во взаимодействие с 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламином в изопропанол при нагревании микроволновым излучением при 135°C и получают новый промежуточный продукт (4), который очищают с помощью колоночной хроматографии и затем перекристаллизовывают. R-Энантиомер гидрохлорида олодатерола получают после гидрирования и последующей реакции с хлористоводородной кислотой. Новый промежуточный продукт (4) получают с выходом лишь 63% и чистота не раскрыта. Этот способ обладает разными недостатками. Для промышленного применения нелегко использовать не только методику, включающую микроволновое излучение, но и очистку нового промежуточного продукта (4) с помощью хроматографических методик. Кроме того, получение и чистота 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина не раскрыты.

Схема 1



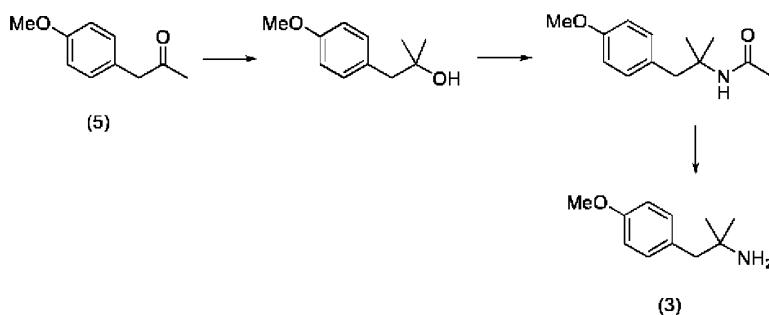
В WO 2007/020227 A1 раскрыто получение R-энантиомера гидрохлорида олодатерола, как показано на схеме 2. В частности, (R)-6-бензилокси-8-оксиранил-4H-бензо[1,4]оксазин-3-он (2) вводят в реакцию с 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламином (3) в 1,4-диоксане при 97°C и затем обрабатывают хлористоводородной кислотой и получают гидрохлорид нового промежуточного продукта (4), который затем гидрируют. Промежуточный продукт (4) HCl получают с чистотой 89,5-99,5%.

Схема 2



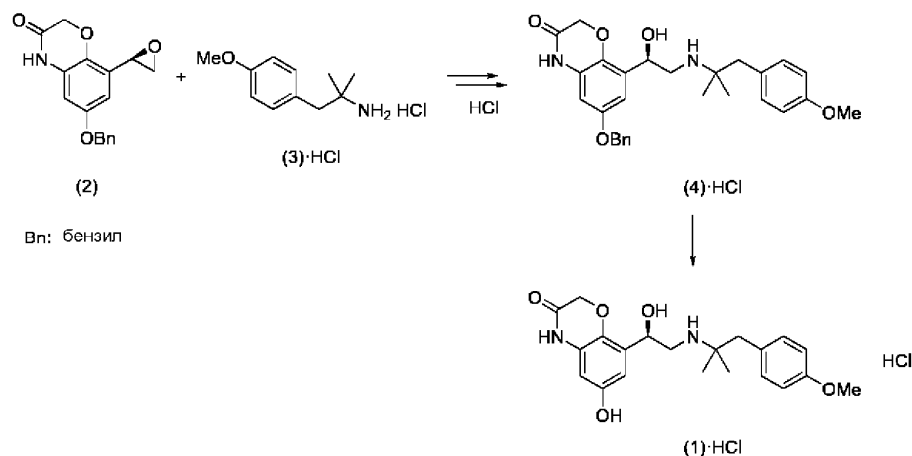
В WO 2007/020227 A1 также раскрыто получение 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина (3) из 4-метоксифенилацетона (5) по трем реакциям с помощью стадий, представленных на схеме 3, с чистотой 94-96% (методика HPLC) с общим выходом, равным 34-43% (рассчитан по данным для примеров, приведенных в WO 2007/020227 A1).

Схема 3



В WO 2008/090193 A2 раскрыто получение R-энантиомера гидрохлорида олодате́рола, как представлено на схеме 4. (R)-6-бензилокси-8-оксиранил-4H-бензо[1,4]оксазин-3-он (2) вводят в реакцию с 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламино́м (3) в толуоле при кипячении с обратным холодильником. Затем обработка хлористоводородной кислотой дает промежуточный продукт (4) HCl с чистотой 95-99,5%, затем стадия гидрирования дает R-энантиомер гидрохлорида олодате́рола. Кроме того, в WO 2008/090193 A2 раскрыто получение гидрохлорида 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина из 4-метоксифенилацетона, как на приведенной выше схеме 3, с чистотой >99,5% (методика HPLC) с общим выходом, равным 41-54% (рассчитан по данным для примеров, приведенных в WO 2008/090193 A2).

Схема 4

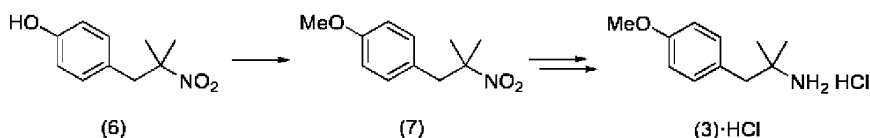


В указанных выше документах предшествующего уровня техники WO 2007/020227 A1 и WO 2008/090193 A2 раскрыто получение промежуточного продукта 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина в виде основания или в виде его гидрохлорида с низкими выходами, что означает увеличение затрат в конечном способе получения олодате́рола и содержащих его фармацевтических композиций, что всегда приводит к дорогим препаратам.

Известный способ получения аминов в качестве ключевых промежуточных продуктов при синтезе

новых β -симпатомиметиков (олодаторол не раскрыт), описан в публикации Archiv der Pharmazie (Weinheim, Germany), 1983, 316(3), стр. 193-2011. В частности, гидрохлорид 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина получают, как представлено на схеме 5, с общим выходом, равным 66%, из 4-(2-метил-2-нитропропил)фенола в три стадии синтеза. 4-(2-Метил-2-нитропропил)фенол, соединение формулы (6), метилируют и получают промежуточное нитросоединение (7), которое затем перекристаллизовывают. Затем нитрогруппу восстанавливают путем гидрирования и полученный амин обрабатывают хлористоводородной кислотой и получают гидрохлорид 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина. Чистота не раскрыта.

Схема 5



Поэтому необходимо разработать подходящие способы получения олодаторола или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно R-энантиомера гидрохлорида олодаторола, с высокой чистотой и высоким выходом.

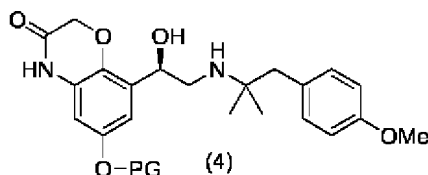
Сущность изобретения

Авторы настоящего изобретения неожиданно установили, что очистка промежуточного продукта (4), используемого в способе получения олодаторола, путем образования камфорсульфонатной соли, предпочтительно (R)-(-)-камфорсульфонатной соли, обеспечивает увеличение химической и энантиомерной чистоты конечного олодаторола или его соли, предпочтительно R-энантиомера гидрохлорида олодаторола.

Авторы настоящего изобретения также неожиданно установили, что L-тарtrate 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина применим для получения олодаторола или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно R-энантиомера гидрохлорида олодаторола, с высокой химической и энантиомерной чистотой и высоким выходом. В частности, L-тарtrate 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина получают с высокой чистотой и высоким выходом надежным и воспроизводимым образом. Кроме того, L-тарtrate 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина негигроскопичен в отличие от гидрохлорида предшествующего уровня техники.

Кроме того, авторы настоящего изобретения неожиданно установили, что малеат 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина применим для уменьшения содержания или даже удаления примесей в способе получения олодаторола или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно R-энантиомера гидрохлорида олодаторола.

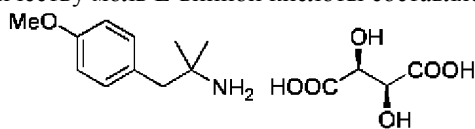
Таким образом, первым объектом настоящего изобретения является камфорсульфонатная соль промежуточного продукта (4), где PG является защитной группой гидроксигруппы, и его твердые формы.



Вторым объектом настоящего изобретения является способ получения камфорсульфонатной соли промежуточного продукта (4), определенной в первом объекте.

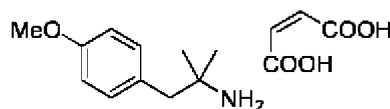
Третьим объектом настоящего изобретения является способ получения олодаторола, предпочтительно R-энантиомера гидрохлорида олодаторола, в котором используется камфорсульфонатная соль промежуточного продукта (4), определенный в первом объекте.

Четвертым объектом настоящего изобретения является L-тарtrate 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина, в котором отношение количества моль 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина к количеству моль L-винной кислоты составляет 1:1, и его твердые формы.



Пятым объектом настоящего изобретения является способ получения L-тартрата 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина, определенного в четвертом объекте.

Шестым объектом настоящего изобретения является малеат 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина и его твердые формы.



(3)-малеиновая кислота

Седьмым объектом настоящего изобретения является способ получения малеата 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина, определенного в шестом объекте.

Другими объектами настоящего изобретения являются применение камфорсульфонатной соли промежуточного продукта (4), определенной в первом и втором объектах, применение L-тарtrate 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина, соответствующего первому и пятому объектам, и применение малеата 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина, определенного в первом и шестом объектах, для получения олодаторола или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно R-энантиомера гидрхлорида олодаторола.

Краткое описание чертежей

Примеры настоящего изобретения иллюстрируются следующими чертежами.

На фиг. 1 приведены результаты проведенного с помощью ДСК анализа L-тарtrate 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина, полученного в примере 2.

На фиг. 2 приведены результаты проведенного с помощью ТГ анализа L-тарtrate 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина, полученного в примере 2.

На фиг. 3 приведены результаты проведенного с помощью ИК анализа L-тарtrate 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина, полученного в примере 2.

На фиг. 4 приведены результаты проведенного с помощью ИК анализа (R)-(-)-камфорсульфонатной соли промежуточного продукта (4), в которой PG означает бензил, полученной в примере 6.

Определения

При описании соединений и способов настоящего изобретения приведенные ниже термины обладают следующими значениями, если не указано иное.

Термин "олодаторол" означает 6-гидрокси-8-[1-гидрокси-2-[2-(4-метоксифенил)-1,1-диметил-этиламиноэтил]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он.

При использовании в настоящем изобретении термин органический растворитель означает органическую молекулу, способную растворять другое вещество (т.е. растворяемое вещество). Органические растворители могут быть жидкими при комнатной температуре. Примеры органических растворителей, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими: углеводородные растворители (например, н-пентан, н-гексан, н-гептан, н-октан, циклогексан, метилциклогексан, декагидронафталин и т.п.), которые также включают ароматические углеводородные растворители (например, бензол, толуол, о-ксилол, м-ксилол и п-ксилол), галогенированные углеводородные растворители (например, тетрагидрид углерода, 1,2-дихлорэтан, дихлорметан, хлороформ и т.п.), сложноэфирные растворители (например, этилформиат, метилацетат, этилацетат, изопропилацетат, бутилацетат, изобутилацетат, этилмалонат и т.п.), кетонные растворители (например, ацетон, метилэтилкетон или 2-бутанон, метилизобутилкетон, циклогексанон, циклопентанон, 3-пентанон и т.п.), простые эфирные растворители (например, диэтиловый эфир, дипропиловый эфир, дифениловый эфир, изопропиловый эфир, трет-бутилметиловый эфир, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метилфениловый эфир или анизол и т.п.), аминные растворители (например, пропиламин, диэтиламин, триэтиламин, анилин, пиридин), спиртовые растворители (например, метанол, этанол, изопропанол, 1-пропанол, 2-метил-1-пропанол, 1-бутанол, 2-бутанол, 1-пентанол, 3-метил-1-бутанол, трет-бутанол, 1-октанол, бензиловый спирт, фенол, трифторэтанол, глицерин, этиленгликоль, пропиленгликоль, м-крезол и т.п.), кислые растворители (например, уксусная кислота, гексановая кислота и т.п.), нитробензол, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметилсульфоксид, N-метил-2-пирролидон, ацетонитрил, пропониитрил, бутиронитрил, силиконовые растворители (например, силиконовые масла, полисилоксаны, циклосилоконы). В некоторых вариантах осуществления органический растворитель может быть образован комбинацией двух или большего количества органических растворителей.

Термин "полярный растворитель" при использовании в настоящем изобретении означает растворитель, обладающий диэлектрической постоянной, равной не менее 3, указанная диэлектрическая постоянная является отношением электрической емкости конденсатора, заполненного растворителем, к электрической емкости конденсатора, из которого откачан воздух, при 20-25°C. Значения диэлектрической постоянной растворителей приведены в Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry 5th Edition, Appendix 5. Примерами полярных растворителей являются дихлорметан, тетрагидрофуран, сложноэфирные растворители (например, этилформиат, метилацетат, этилацетат, этилмалонат и т.п.), кетонные растворители (например, ацетон, метилэтилкетон или 2-бутанон, циклогексанон, циклопентанон, 3-пентанон и т.п.), аминные растворители (например, пропиламин, диэтиламин, триэтиламин, анилин, пиридин), спиртовые растворители (например, метанол, этанол, изопропанол, 1-пропанол, 1-бутанол, 1-октанол, бензиловый

спирт, фенол, трифторэтанол, глицерин, этиленгликоль, пропиленгликоль, м-крезол и т.п.), кислые растворители (например, уксусная кислота, гексановая кислота и т.п.), нитробензол, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметилсульфоксид, N-метил-2-пирролидон, ацетонитрилпропионитрил, бутиронитрил, и силиконовые растворители (например, силиконовые масла, полисилоксаны, циклосилоконы).

Термин "спирт" означает производное углеводорода, в котором один или большее количество атомов водорода заменены на группу -ОН, известную как гидроксигруппа. Подходящие для настоящего изобретения спирты включают линейные, циклические или разветвленные C₁-C₆-алкиловые спирты и любые их смеси. Они также включают имеющиеся в продаже спирты. Примерами спиртов являются метанол, этанол, изопропанол, 1-пропанол, 1-бутанол, 1-пентанол, 3-метил-1-бутанол, трет-бутанол, 1-октанол, бензиловый спирт и фенол.

Термин "комнатная температура" в контексте настоящего изобретения означает температуру, равную от 10°C до 40°C, предпочтительно от 15°C до 30°C, более предпочтительно от 20°C до 25°C.

Термин "обычные методики" очистки при использовании в настоящем изобретении означает методику, по которой продукт можно получить с высокой чистотой, которую можно провести в промышленном масштабе, такую как экстракция растворителем, фильтрование, дистилляция, суспендирование, промывка, разделение фаз, выпаривание, центрифугирование, выделение или кристаллизация.

При использовании в настоящем изобретении термин "жидкостная экстракция" означает методику разделения компонентов смеси путем использования растворителя, который обладает более значительным сродством к одному компоненту и поэтому может отделять указанный один компонент по меньшей мере от второго компонента, который смешивается с указанным растворителем хуже, чем указанный один компонент.

Термин "фильтрование" означает процедуру удаления твердых частиц, обладающих размером, превышающим заранее заданный, из сырья, содержащего смесь твердых частиц и жидкости. Термин "фильтрат" означает смесь твердых частиц, меньших, чем удаляемые по методике фильтрования. Следует понимать, что эта смесь может содержать твердые частицы, размер которых меньше заранее заданного. Выражение "осадок на фильтре" означает твердый материал, оставшийся на стороне загрузки фильтрующего элемента.

При использовании в настоящем изобретении термин "суспендирование" означает любую методику, в которой растворитель используется для промывки или суспендирования неочищенного продукта.

При использовании в настоящем изобретении термин "промывка" означает методику очистки твердой массы (например, кристаллов) путем пропускания жидкости над твердой массой и/или сквозь нее для удаления растворимого вещества. Методика включает пропускание растворителя, такого как дистиллированная вода, над осадком, полученным в результате фильтрования, декантации или их комбинации и/или сквозь него. Например, в одном варианте осуществления настоящего изобретения промывка включает взаимодействие твердых веществ с растворителем или смесью растворителей при энергичном перемешивании (например, в течение 2 ч) и фильтрование. Растворителем может быть вода, может быть система водных растворителей или может быть система органических растворителей. Кроме того, промывку можно провести растворителем, обладающим любой подходящей температурой. Например, промывку можно провести растворителем, обладающим температурой, равной от примерно 0°C и примерно 100°C.

Термин "разделение фаз" относится к раствору или смеси, обладающей по меньшей мере двумя физически отдельными областями.

Термин "кристаллизация" означает любую методику, известную специалисту в данной области техники, такую как кристаллизация из одного растворителя или комбинации растворителей путем растворения соединения необязательно при повышенной температуре и осаждения соединения путем охлаждения раствора или удаления растворителя из раствора или обеих процедур. Она дополнительно включает такие методики как использование растворителя/антирастворителя или осаждение.

Термины "полиморфная форма" или "полиморф" означают кристаллические формы одного и того же чистого соединения, в которых молекулы расположены по-разному и/или обладают разными конформациями. Поэтому полиморфные твердые вещества обладают разными элементарными ячейками и поэтому разными физическими характеристиками, включая характеристики упаковки и разные термодинамические, спектроскопические, межфазные и механические характеристики.

Термин "сольват" означает твердые молекулярные соединения, которые в своей решетке содержат включенную молекулу кристаллизующего растворителя. Если растворителем, включенным в сольват, является вода, то сольват называется гидратом. Все сольваты образуются при стехиометрических или нестехиометрических соотношениях соединения и кристаллизующего растворителя. Сольваты могут обладать полиморфизмом, т.е. они могут существовать в более, чем одной полиморфной форме.

Термин "твердая форма" включает все твердые вещества, полиморфы, сольваты (включая гидраты), аморфные твердые вещества, соли и совместные кристаллы.

Термин "очистка" и/или "очищение" при использовании в настоящем изобретении означает методику, по которой можно получить очищенное лекарственное вещество, по данным исследования с помощью HPLC предпочтительно обладающее чистотой более 80%, более предпочтительно более 85%, более

предпочтительно более 90%, более предпочтительно более 95%, более предпочтительно более 99%, более предпочтительно более 99,5% еще более предпочтительно более 99,9%. Термин "промышленная очистка" означает очистки, которые можно провести в промышленном масштабе, такие как экстракция растворителем, фильтрование, суспендирование, промывка, разделение фаз, выпаривание, центрифугирование или кристаллизация.

Термин "олодаторол или его фармацевтически приемлемая соль, предпочтительно гидрохлорид олодаторола, с высокой химической чистотой" означает чистоту, полученную с помощью HPLC, равную не менее 99%, предпочтительно не менее 99,5%, наиболее предпочтительно не менее 99,9%, еще более предпочтительно не менее 99,95% и наиболее предпочтительно равную 100%.

Термин "олодаторол или его фармацевтически приемлемая соль, предпочтительно гидрохлорид олодаторола, с высокой энантиомерной чистотой" означает энантиомерную чистоту R-энантиомера, определенную с помощью хиральной HPLC, равную не менее 99,85%, более предпочтительно не менее 99,90%, еще более предпочтительно не менее 99,95%, еще более предпочтительно 100,00%.

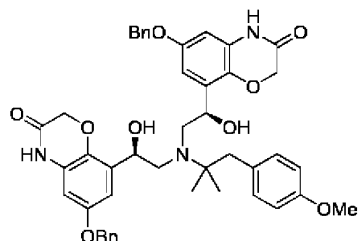
Термин "фармацевтически приемлемая соль" при описании солей олодаторола означает соль, полученную из основания или соответствующих его сопряженных кислот, которые приемлемы для введения пациенту, такому как млекопитающее. Такие соли можно получить из фармацевтически приемлемых неорганических или органических кислот, которые включают, но не ограничиваются только ими, хлористоводородную, бромистоводородную, серную, фосфорную, азотную, метансульфоновую, этансульфоновую, бензолсульфоновую, п-толуолсульфоновую, камфорсульфоновую, 1,5-нафталиндисульфоновую, муравьиную, уксусную, бензойную, малоновую, яблочную, лимонную, фумаровую, глюконовую, гликолевую, глутаминовую, молочную, малеиновую, L-винную, щавелевую, миндальную, слизевую, пантотеновую, янтарную, ксинафоевую (1-гидрокси-2-нафтойная кислота) и коричную кислоту. Предпочтительно, если фармацевтически приемлемой кислотой является хлористоводородная кислота.

Термин "(R)-камфорсульфоновая кислота" означает или (R)-(-)-камфорсульфоновую кислоту или (1R)-(-)-10-камфорсульфоновую кислоту. Термин "(S)-камфорсульфоновая кислота" означает или (S)-(+)-камфорсульфоновую кислоту или (1S)-(+)-10-камфорсульфоновую кислоту.

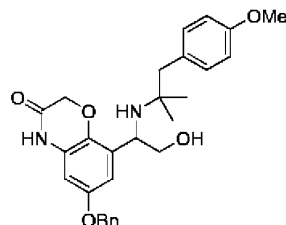
Подробное описание изобретения

Камфорсульфонатная соль промежуточного продукта (4).

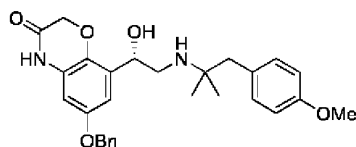
Авторы настоящего изобретения установили, что реакция раскрытия эпоксида для соединения формулы (2) амином (3), раскрытая в документах предшествующего уровня техники WO 2005/111005 A1, WO 2007/020227 A1 и WO 2008/090193 A2, дает искомый новый промежуточный продукт (4) в форме свободного основания или гидрохлорида (выше показано на схемах 1, 2 и 4), но всегда с наличием значительного количества примесей, которые трудно удалить из конечного олодаторола. Эти примеси являются соединениями формулы IMP-1, IMP-2, IMP-3 и IMP-4, представленными ниже.



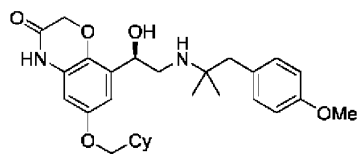
(IMP-1)



(IMP-2)



(IMP-3)



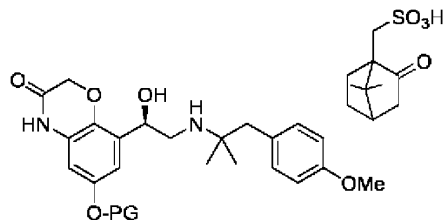
(IMP-4)

Су: циклогексил

Наиболее значительной является примесь димера (IMP-1), что является следствием второго присоединения продукта, первоначально полученного с другим эпоксидом (2), а также образования другого изомера (IMP-2), что является результатом присоединения амина (3) к вторичному атому углерода эпоксида (2). Авторы настоящего изобретения неожиданно установили, что очистка промежуточного продукта (4), полученного по реакции раскрытия эпоксида, путем образования камфорсульфонатной соли значительно уменьшает содержание примесей воспроизводимым образом, и таким образом обеспечивает

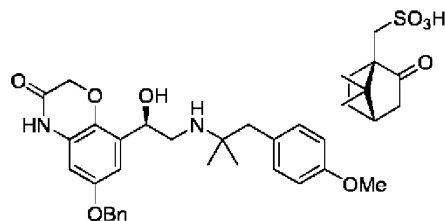
получение конечного олодате́рола или его соли, предпочтительно R-энантиомера гидрохлорида олодате́рола, с высокой химической и энантиомерной чистотой и с высоким выходом.

Таким образом, первым объектом настоящего изобретения является камфорсульфонатная соль промежуточного продукта (4), соединение формулы (4) - камфорсульфо́новая кислота, и ее твердые формы, где PG означает защитную группу гидроксигруппы, определенную выше, предпочтительно арилалкильную группу, более предпочтительно C₁-C₁₀-алкил, замещенный C₆-C₁₀-арильной группой, более предпочтительно бензил или п-метоксibenзил, еще более предпочтительно бензил. Камфорсульфонатную соль промежуточного продукта (4) получают с высокой химической и энантиомерной чистотой и высоким выходом, и она обладает высокой стабильностью.



(4)-камфорсульфо́новая кислота

Камфорсульфо́новая кислота, образующая соль, предлагаемую в настоящем изобретении, может быть (R)-камфорсульфо́новой кислотой, (S)-камфорсульфо́новой кислотой или их смесями. В предпочтительном варианте осуществления солью является (R)-камфорсульфонатная соль промежуточного продукта (4). В другом варианте осуществления солью является (S)-камфорсульфонатная соль промежуточного продукта (4). В более предпочтительном варианте осуществления солью является (R)-камфорсульфонатная соль промежуточного продукта (4), в которой PG означает бензил, структура которой представлена ниже.



(4)-(R)-камфорсульфо́новая кислота

В одном варианте осуществления отношение количества молей промежуточного продукта (4) к количеству молей камфорсульфо́новой кислоты составляет 1:1.

В предпочтительном варианте осуществления камфорсульфонатная соль промежуточного продукта (4) находится в твердой форме. Предпочтительно, если камфорсульфонатная соль промежуточного продукта (4) находится в кристаллической твердой форме. В альтернативном варианте осуществления камфорсульфонатная соль промежуточного продукта (4) находится в некристаллической (т. е. аморфной) твердой форме. Более предпочтительно, если камфорсульфонатная соль промежуточного продукта (4), представляющий собой (R)-камфорсульфонатную соль, в которой PG означает бензил, находится в кристаллической твердой форме. Более предпочтительно, если (R)-камфорсульфонатная соль промежуточного продукта (4), в которой PG означает бензил, находится в безводной твердой форме. В еще одном варианте осуществления (R)-камфорсульфонатная соль промежуточного продукта (4), в которой PG означает бензил, включает сольваты (включая гидраты).

В одном варианте осуществления кристаллическая твердая форма камфорсульфонатной соли промежуточного продукта (4), в которой PG означает бензил, характеризуется по меньшей мере одним из следующих:

- а) термограммой ДСК, обладающей эндотермическим пиком с началом при 163-166°C, или
- б) ИК спектром, обладающим следующими полосами при 2955, 1745, 1702, 1617, 1513, 1470, 1369, 1329, 1250, 1162, 1051, 1038, 852, 746, 700 см⁻¹.

В другом варианте осуществления (R)-камфорсульфонатная соль промежуточного продукта (4), в которой PG означает бензил, характеризуется термограммой ДСК, обладающей эндотермическим пиком с началом при 163-166°C.

В другом варианте осуществления (R)-камфорсульфонатная соль промежуточного продукта (4), в которой PG означает бензил, характеризуется ИК спектром, обладающим следующими полосами при 2955, 1745, 1702, 1617, 1513, 1470, 1369, 1329, 1250, 1162, 1051, 1038, 852, 746, 700 см⁻¹.

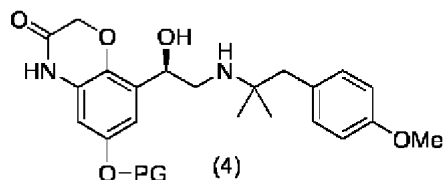
В другом варианте осуществления (R)-камфорсульфонатная соль промежуточного продукта (4), в которой PG означает бензил, характеризуется тем, что он обладает ИК спектром, в основном соответствующим приведенному на фиг. 4.

В альтернативном варианте осуществления солью является (S)-камфорсульфонатная соль промежу-

точного продукта (4), в которой PG означает бензил.

Вторым объектом настоящего изобретения является способ получения камфорсульфонатная соль промежуточного продукта (4), определенный в первом объекте, включающий стадии:

а) обработка промежуточного продукта формулы (4), где PG означает защитную группу гидроксигруппы, определенную выше, камфорсульфоновой кислотой в присутствии растворителя или смеси растворителей



предпочтительно, если PG означает арилалкильную группу, более предпочтительно C_1 - C_{10} -алкил, замещенный C_6 - C_{10} -арильной группой, более предпочтительно бензил или *p*-метоксибензил, и

б) выделение камфорсульфонатной соли, полученной на стадии а).

Мольное отношение камфорсульфоновой кислоты к промежуточному продукту (4), используемому на стадии а) указанного выше способа, предпочтительно составляет по меньшей мере 1:1, предпочтительно от 1:1 до 2:1, еще более предпочтительно от 1:1 до 1,1:1.

Подходящими растворителями на стадии а) являются органические растворители, определенные выше. Предпочтительно, если растворитель включает органический растворитель, воду или их смеси. Подходящим органическим растворителем является полярный растворитель. Предпочтительно, если растворитель включает смесь двух полярных растворителей. Подходящими полярными растворителями являются простые эфирные и сложноэфирные растворители. Подходящими простыми эфирами являются диэтиловый эфир, дипропиловый эфир, дифениловый эфир, изопропиловый эфир, трет-бутилметилловый эфир, тетрагидрофуран и 1,4-диоксан и их смеси. Подходящими сложными эфирами являются этилформиат, метилацетат, этилацетат, этилмалонат и их смеси. Более предпочтительно, если полярный растворитель включает смесь простого эфира и сложного эфира. Более предпочтительно, если органический растворитель включает смесь сложного эфира (предпочтительно этилацетата) и тетрагидрофурана, предпочтительно, в отношении от 15:1 до 1:15 (об./об.). Более предпочтительно, если растворитель включает смесь сложного эфира (предпочтительно этилацетата) и тетрагидрофурана в отношении от 15:1 до 1:1 (об./об.). Также более предпочтительно сложного эфира (предпочтительно этилацетата) и тетрагидрофурана в отношении от 15:1 до 10:1 (об./об.), поскольку увеличивается выход.

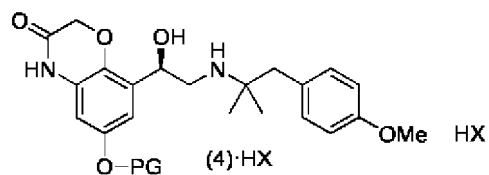
Стадию б), выделения соли, полученной на стадии а), можно провести по обычным методикам, таким как фильтрованием необязательно с последующей промывкой. Предпочтительно, если промывку проводят смесью сложного эфира (предпочтительно этилацетата) и тетрагидрофурана, предпочтительно в отношении от 6:1 до 4:1 (об./об.).

В предпочтительном варианте осуществления камфорсульфонатную соль можно очистить по обычным методикам очистки. В предпочтительном варианте осуществления камфорсульфонатную соль можно очистить кристаллизацией. В еще более предпочтительном варианте осуществления (R)-камфорсульфонатную соль промежуточного продукта (4), предпочтительно в которой PG означает бензил, очищают кристаллизацией. В другом предпочтительном варианте осуществления (S)-камфорсульфонатную соль промежуточного продукта (4), предпочтительно в которой PG означает бензил, очищают кристаллизацией.

Третьим объектом настоящего изобретения является способ получения олодатерола или его фармацевтической соли, предпочтительно R-энантиомера гидрохлорида олодатерола, включающий стадии:

а) получение камфорсульфонатной соли соединения (4), соответствующего первому объекту настоящего изобретения;

б) необязательно обработка камфорсульфонатной соли соединения (4) хлористоводородной кислотой с получением соединения формулы (4)·HX, в которой HX означает хлористоводородную кислоту



с) удаление защитной группы гидроксигруппы PG из продуктов стадий а) или б) путем гидрирования в присутствии катализатора и органического растворителя с получением олодатерола или его фармацевтической соли, предпочтительно R-энантиомера гидрохлорида олодатерола, и

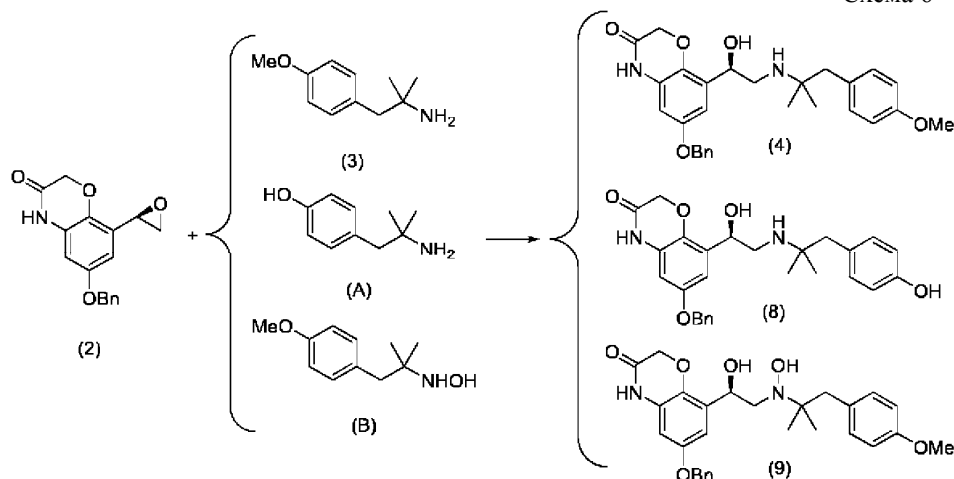
необязательно обработка олодатерола, полученного на стадии d), фармацевтически приемлемой кислотой с получением его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно R-энантиомера гидрохлорида олодатерола.

Настоящее изобретение также включает способ очистки олодатерола или его соли, предпочтительно R-энантиомера гидрохлорида олодатерола, указанный способ включает получение камфорсульфонатной соли промежуточного продукта (4), соответствующей первому объекту настоящего изобретения, предпочтительно (R)-камфорсульфонатной соли, способом второго объекта и ее превращение в олодатерол или его соль, предпочтительно R-энантиомер гидрохлорида олодатерола.

L-Тартрат 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина.

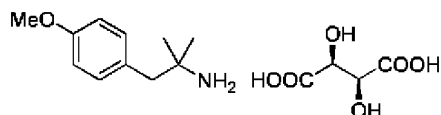
Авторы настоящего изобретения установили, что гидрохлорид 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина предшествующего уровня техники после пребывания в условиях окружающей среды быстро поглощает до 4 мас.% воды и быстро превращается в полугидрат. Такое поведение приводит не только к затруднениям при использовании, но и к тому, что поглощенная вода может взаимодействовать с промежуточным амином с образованием дополнительных примесей. Кроме того, гидрохлорид 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина, полученный по методике, повторяющей методику предшествующего уровня техники, содержит по меньшей мере две существенные, соединения формулы А и формулы В, см. схему 6. Эти примеси реагируют как нуклеофилы, аналогично тому, как 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламин (3) участвует в реакции раскрытия эпоксида с (R)-6-бензилокси-8-оксиранил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-оном (2), с образованием являющихся примесями соединений (8) и (9), которые трудно удалить из промежуточного олодатерола (4) и из конечного продукта олодатерола, что приводит к заметному снижению выхода олодатерола.

Схема 6



Очистка гидрохлорида 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина, соединения (3) HCl, по обычным методикам очистки в разных растворителях оказалась безуспешной. См. пример исследования 1 в экспериментальном разделе. С другой стороны, авторы настоящего изобретения неожиданно установили, что L-тартрат 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина получается с высокой чистотой, с низким содержанием примесей А и В, и с высоким выходом воспроизводимым образом. Кроме того, L-тартрат 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина негигроскопичен и стабилен во времени, поэтому с этим промежуточным продуктом легко оперировать при производстве в промышленном масштабе.

Таким образом, четвертым объектом настоящего изобретения является L-тартрат 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина, соединение формулы (3)-L-винная кислота, где отношение количества молей 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина к количеству молей L-винной кислоты составляет 1:1. Альтернативно отношение количества молей 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина к количеству молей L-винной кислоты составляет 2:1.



(3)-L-винная кислота

L-Тартрат 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина, соответствующий четвертому объекту, получают с высокой химической чистотой и высоким выходом и он обладает высокой стабильностью. Полезно, что L-тартрат 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина, предлагаемый в настоящем изобретении, применим для получения олодатерола или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно гидрохлорида олодатерола, с высокой чистотой и высоким выходом воспроизводимым образом, и обладающего низкими концентрациями нежелательных примесей формулы (8) и (9).

В одном варианте осуществления четвертого объекта настоящее изобретение относится к твердым формам L-тартрата 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина, определенного в указанном четвертом объекте.

В другом предпочтительном варианте осуществления четвертого объекта L-тарtrat 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина находится в кристаллической твердой форме. В более предпочтительном варианте осуществления кристаллическая твердая форма L-тартрата находится в безводной форме.

В еще более предпочтительном варианте осуществления четвертого объекта L-тарtrat 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина находится в некристаллической (аморфной) твердой форме.

В еще одном варианте осуществления L-тарtrat 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина находится в форме сольвата (включая гидраты).

В другом варианте осуществления L-тарtrat 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина характеризуется термограммой ДСК, обладающей эндотермическим пиком с началом при 209-211°C.

В другом варианте осуществления L-тарtrat 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина характеризуется тем, что он обладает термограммой ДСК, в основном соответствующей приведенной на фиг. 1.

В другом варианте осуществления L-тарtrat 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина характеризуется тем, что он обладает термограммой ТГ, в основном соответствующей приведенной на фиг. 2.

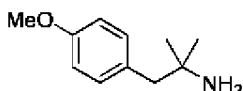
В другом варианте осуществления четвертого объекта L-тарtrat 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина характеризуется IR спектром, обладающим следующими полосами при 3386, 3283, 3207, 2995, 2956, 2908, 1648, 1507, 1252, 1121 и 823 cm^{-1} .

В другом варианте осуществления L-тарtrat 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина характеризуется тем, что он обладает IR спектром, в основном соответствующим приведенному на фиг. 3.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает L-тарtrat 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина в чистом виде или в смеси с другими веществами, например, другими полиморфами, сольватами или оставшимися растворителями, использовавшимися в реакции, или побочными продуктами.

Пятым объектом настоящего изобретения является способ получения L-тартрата 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина, определенного в четвертом объекте, который включает стадии:

а) обработка 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина, соединения формулы (3), L-винной кислотой в присутствии растворителя, предпочтительно в присутствии смеси органического растворителя и воды



(3)

;

б) выделение L-тартрата, полученного на стадии а).

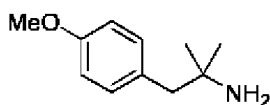
Отношение количества моль 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина к количеству L-винной кислоты, использующейся в указанном выше способе, составляет по меньшей мере 1:1. Альтернативно отношение количества моль 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина к количеству L-винной кислоты, использующейся в указанном выше способе, составляет 2:1.

Подходящими растворителями на стадии а) являются органические растворители, определенные выше. Предпочтительно, если растворитель включает органический растворитель, воду или их смеси. Подходящим органическим растворителем является полярный растворитель. Предпочтительно, если растворитель включает смесь полярного растворителя и воды. Подходящими полярными растворителями являются спиртовые, сложноэфирные и кетонные растворители. Более предпочтительно, если растворитель включает смесь спирта и воды. Подходящими спиртами являются линейные или разветвленные C_1 - C_6 -спирты, такие как метанол, этанол, 1-пропанол, изопропанол и их смеси. Предпочтительно, если растворитель включает смесь спирта и воды в отношении от 10:1 до 1:10 (об./об.). Более предпочтительно, если растворитель включает смесь спирта и воды в отношении от 10:1 до 1:1 (об./об.). Также более предпочтительно, если растворитель включает смесь спирта и воды в отношении от 7:1 до 3:1 (об./об.), поскольку увеличивается выход.

Стадию б) выделения соли, полученной на стадии а), можно провести по обычным методикам, таким как фильтрованием необязательно с последующей промывкой.

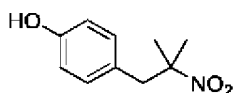
В другом варианте осуществления L-тарtrat можно очистить по обычным методикам очистки. В предпочтительном варианте осуществления L-тарtrat можно очистить кристаллизацией.

В одном варианте осуществления способа пятого объекта 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламин формулы (3) получают с помощью стадий:



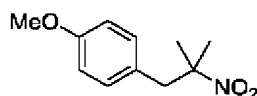
(3)

а) обработка соединения формулы (6) метилирующим реагентом в присутствии основания и органического растворителя



(6)

с получением соединения формулы (7)



(7)

;

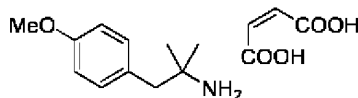
б) превращение соединения формулы (7), полученного на стадии а), в амин формулы (3) путем гидрирования в присутствии катализатора и органического растворителя.

Полезно, что L-тарترات 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина, соответствующий четвертому объекту настоящего изобретения, получаемый способом пятого объекта, содержит менее 0,1% (мас./мас.) примеси формулы (А) и/или менее 0,1% (мас./мас.) примеси формулы (В) в пересчете на количество L-тартрата 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина, определенное с помощью HPLC. Предпочтительно, если L-тарترات 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит менее 0,05% (мас./мас.) примеси формулы (А) и/или менее 0,05% (мас./мас.) примеси формулы (В) в пересчете на количество L-тартрата 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина, определенное с помощью HPLC.

Малеат 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина.

Как показано для L-тартрата 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина, применение гидрохлорида в синтезе олодатерола приводит к некоторым затруднениям вследствие его гигроскопичности, включая плохую очистку от примесей, таких как соединения формулы (А) и (В), указанные на схеме 6, и также другие примеси (С), химическая природа которых не установлена. Авторы настоящего изобретения неожиданно установили, что применение малеата 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина позволяет уменьшить содержание или даже удалить указанную выше примесь. Таким образом, применение этой соли полезно для получения олодатерола или его фармацевтически приемлемых солей с низким содержанием примесей.

Таким образом, шестым объектом настоящего изобретения является малеат 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина, соединение формулы (3)-малеиновая кислота, и его твердые формы.



(3)-малеиновая кислота

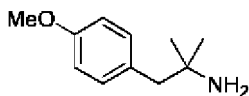
Малеат 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина, соответствующий шестому объекту настоящего изобретения, получают с высокой химической чистотой и высоким выходом, и он обладает высокой стабильностью.

В одном варианте осуществления отношение количества моль 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина к количеству моль малеиновой кислоты составляет 2:1. Альтернативно отношение количества моль 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина к количеству моль малеиновой кислоты составляет 1:1.

В предпочтительном варианте осуществления малеат 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина находится в твердой форме. Предпочтительно, если малеат 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина находится в кристаллической твердой форме. В альтернативном варианте осуществления малеат 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина находится в некристаллической (т.е. аморфной) твердой форме.

Седьмым объектом настоящего изобретения является способ получения малеата, определенного в шестом объекте, который включает стадии:

а) обработка амина формулы (3) малеиновой кислотой в присутствии растворителя



(3)

,

б) выделение малеата, полученного на стадии а).

Отношение количества моль 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина к количеству моль малеиновой кислоты, используемой на стадии а) указанного выше способа предпочтительно составляет по меньшей мере 1:1, более предпочтительно от 1:1 до 2:1, еще более предпочтительно от 1:1 до 1,5:1, еще

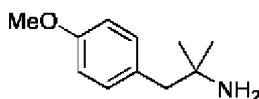
более предпочтительно от 1:1 до 1,1:1.

Подходящими растворителями на стадии а) являются органические растворители, определенные выше. Предпочтительно, если растворитель включает органический растворитель, воду или их смеси. Подходящим органическим растворителем является полярный растворитель. Предпочтительно, если растворитель включает органический растворитель, воду или их смеси. Подходящими полярными растворителями являются спиртовые, сложноэфирные, простые эфирные и растворители. Предпочтительно, если полярными растворителями являются сложные эфиры и простые эфиры. Подходящими сложными эфирами могут быть этилформиат, метилацетат, этилацетат, изопропилацетат, бутилацетат, изобутилацетат и этилмалонат и их смеси. Подходящими простыми эфирами могут быть диэтиловый эфир, дипропиловый эфир, дифениловый эфир, изопропиловый эфир, трет-бутилметиловый эфир, тетрагидрофуран и 1,4-диоксан и их смеси. Более предпочтительно, если растворителем, используемым на стадии а), является сложноэфирный растворитель, такой как метилацетат, этилацетат, изопропилацетат и их смеси, поскольку увеличивается выход.

Стадию b), выделения соли, полученной на стадии а), можно провести по обычным методикам, таким как фильтрованием необязательно с последующей промывкой.

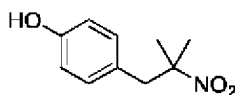
В предпочтительном варианте осуществления малеат можно очистить по обычным методикам очистки. В предпочтительном варианте осуществления малеат можно очистить кристаллизацией.

В одном варианте осуществления способа пятого объекта 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламин формулы (3) получают с помощью стадий:



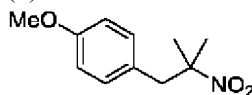
(3)

а) обработки соединения формулы (6) метилирующим реагентом в присутствии основания и органического растворителя



(6)

с получением соединения формулы (7)



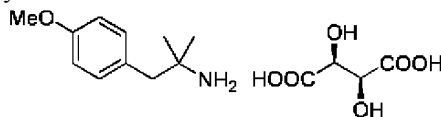
(7)

б) превращения соединения формулы (7), полученного на стадии а), в амин формулы (3) путем гидрирования в присутствии катализатора и органического растворителя.

Способ получения фармацевтически приемлемой соли олодатерола включает L-тарtrat 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина, малеат 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина и/или камфорсульфонатную соль промежуточного продукта (4).

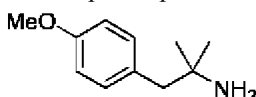
Другой вариант осуществления третьего объекта настоящего изобретения относится к способу получения олодатерола или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно R-энантиомера гидрохлорида олодатерола, включающему по меньшей мере стадии:

а1) обработка L-тартрата, соединения формулы (3)-L-винная кислота, или определенного в четвертом объекте, который можно получить способом пятого объекта



(3)-L-винная кислота

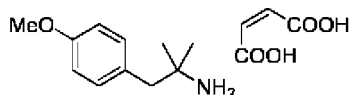
основанием в присутствии смеси органического растворителя и воды с получением амина формулы (3)



(3)

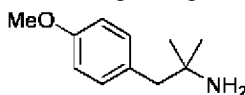
или

a2) обработка малеата, соединения формулы (3)-малеиновая кислота, определенного в шестом объекте, который можно получить способом седьмого объекта



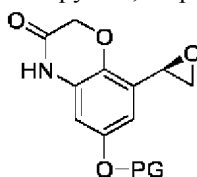
(3)-малеиновая кислота

основанием в присутствии смеси органического растворителя и воды с получением амина формулы (3)



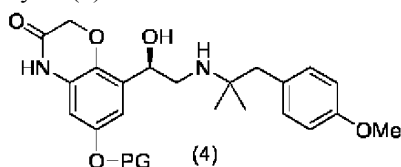
(3)

b) взаимодействие амина формулы (3), полученного на стадии a1) или a2), с эпоксидом формулы (2), где PG означает защитную группу гидроксигруппы, в присутствии органического растворителя



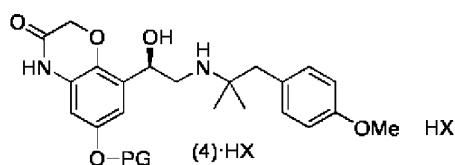
(2)

с получением соединения формулы (4)



(4)

c) необязательно обработки соединения формулы (4), полученного на стадии b), фармацевтически приемлемой кислотой НХ, предпочтительно в котором кислотой НХ является камфорсульфоновая кислота или хлористоводородная кислота, наиболее предпочтительно камфорсульфоновая кислота, с получением соединения формулы (4)·НХ, где PG означает защитную группу гидроксигруппы, определенную выше



(4)·НХ

d) удаления защитной группы гидроксигруппы PG из продуктов, полученных на стадии b) или c), если они содержатся, путем гидрирования в присутствии катализатора и органического растворителя с получением олодатерола или его фармацевтической соли, предпочтительно гидрохлорид олодатерола,

e) необязательно обработки олодатерола, полученного на стадии d), фармацевтически приемлемой кислотой с получением его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления способ включает стадию a1), предпочтительно стадию a1), и где НХ на стадии c) означает хлористоводородную кислоту. В альтернативном варианте осуществления способ включает стадию a2), предпочтительно стадию a2), и где НХ на стадии c) означает хлористоводородную кислоту.

Подходящими для стадии a1) и для стадии a2) основаниями могут быть неорганические основания, выбранные из группы, включающей гидроксиды, карбонаты и бикарбонаты кальция, натрия, магния, калия, лития и цезия и их смеси. Отношение количества моль используемого основания к количеству моль L-тартрата может составлять по меньшей мере 1:1, предпочтительно от 1:1 до 10:1, более предпочтительно от 1:1 до 5:1, еще более предпочтительно от 1:1 до 2,5:1. Отношение количества моль используемого основания к количеству моль малеата может составлять по меньшей мере 1:1, предпочтительно по меньшей мере 2:1, более предпочтительно от 1:1 до 10:1, более предпочтительно от 1:1 до 5:1, еще более предпочтительно от 1:1 до 2,5:1.

PG означает защитную группу гидроксигруппы, общеизвестную в данной области техники для защиты фенольных групп. Примеры их введения и удаления обсуждены в T. W. Greene and G. M. Wuts, Protecting groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley, New York, 1999. Подходящими защитными

группами гидроксигруппы являются такие, которые стабильны в щелочной среде. Более предпочтительно, если защитную группу гидроксигруппы можно удалить путем гидрирования, такие как арилалкильные группы и гетероарилалкильные группы и т.п.

Алкил означает обладающий линейной или разветвленной цепью углеводородный цепочечный радикал, не содержащий кратных связей, содержащий от 1 до 10 атомов углерода, описываемый формулой C_1 - C_{10} -алкил. Такие алкильные группы можно выбрать из группы, включающей метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, линейный или разветвленный пентил, линейный или разветвленный гексил, линейный или разветвленный гептил, линейный или разветвленный нонил или линейный или разветвленный децил. Предпочтительно, если алкильной группой является C_1 - C_4 -алкил.

Арил означает ароматический углеводородный радикал, содержащий от 6 до 10 атомов углерода, такой как фенил или нафтил. Арильный радикал необязательно может быть замещен одним или большим количеством заместителей, таких как OH, SH, галоген, алкил, фенил, алкоксигруппа, галогеналкил, нитрогруппа, цианогруппа, ацил, определенные в настоящем изобретении.

Арилалкил означает C_1 - C_{10} -алкил, определенный выше, замещенный C_6 - C_{10} -арилом, определенным выше. Предпочтительно, если арилалкильная группа представляет собой C_1 - C_4 -алкильную группу, замещенную C_6 - C_{10} -арильной группой, такой как, фенил, толил, ксилит и нафтил. C_6 - C_{10} -арильные группы также могут быть замещены в цикле одним или большим количеством заместителей. Подходящие заместители выбраны из группы, включающей алкил, алкоксигруппу, галоген, определенный в настоящем изобретении, и нитрогруппу. Предпочтительными заместителями являются алкил и алкоксигруппа. Предпочтительными арилалкильными группами являются 4-метилбензил, 2-метилбензил, 4-метоксибензил или п-метоксибензил, 2-метоксибензил, 2,4-диметоксибензил, 3,4-диметоксибензил, 2,6-диметоксибензил, 4-нитробензил, 2-нитробензил или о-нитробензил, 2,4-динитробензил, 4-хлорбензил и 2-хлорбензил. Более предпочтительно, если арилалкилом является бензил или п-метоксибензил. Еще более предпочтительно, если арилалкилом является бензил.

Гетероарилалкил означает обладающий линейной или разветвленной цепью арилалкил, определенный выше, который может включать одну из C_6 - C_{10} -арил, C_1 - C_{10} -алкильных групп, отмеченных выше в настоящем изобретении, замещенных одной или большим количеством гетероциклических групп. Предпочтительно, если арилалкильная группа представляет собой C_6 - C_{10} -арил, C_1 - C_4 -алкил, замещенный одной или большим количеством гетероциклических групп.

В одном варианте осуществления защитными группами гидроксигруппы PG являются такие, которые можно удалить путем гидрирования, такие как 4-метилбензил, 2-метилбензил, 4-метоксибензил, 2-метоксибензил, 2,4-диметоксибензил, 3,4-диметоксибензил, 2,6-диметоксибензил, 4-нитробензил, 2-нитробензил, 2,4-динитробензил, 4-хлорбензил и 2-хлорбензил. Предпочтительно, если защитной группой гидроксигруппы PG является бензил и 4-метоксибензил. Более предпочтительно, если защитной группой гидроксигруппы PG является бензил.

Промежуточное соединение формулы (2) известно в данной области техники. Предпочтительно, если соединение формулы (2), в котором защитной группой гидроксигруппы PG является бензил, (R)-6-бензилокси-8-оксиранил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он, получают в соответствии с документом предшествующего уровня техники WO 2008/090193 A2.

Органический растворитель для стадии b) является таким, как определено выше. Предпочтительно, если органический растворитель выбран из группы, включающей простой эфирный растворитель (например, диэтиловый эфир, дипропиловый эфир, дифениловый эфир, изопропиловый эфир, трет-бутилметиловый эфир, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метилфениловый эфир или анизол), ароматический углеводородный растворитель (например, бензол, толуол, о-ксилол, м-ксилол и п-ксилол), спиртовые растворители (например, метанол, этанол, изопропанол, 1-пропанол, 2-метил-1-пропанол, 1-бутанол, 2-бутанол, 1-пентанол, 3-метил-1-бутанол, трет-бутанол, 1-октанол, бензиловый спирт, фенол, трифторэтанол, глицерин, этиленгликоль, пропиленгликоль, м-крезол), кетонные растворители (например, ацетон, метилэтилкетон или 2-бутанон, метилизобутилкетон, циклогексанон, циклопентанон, 3-пентанон), сложноэфирные растворители (например, этилформиат, метилацетат, этилацетат, изопропилацетат, бутилацетат, изобутилацетат, этилмалонат) и N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметилсульфоксид и ацетонитрил, пропионитрил и бутиронитрил. Более предпочтительно, если органический растворитель для стадии b) выбран из группы, включающей 2-метилтетрагидрофуран, 1,4-диоксан, анизол, толуол, этиленгликоль и ацетонитрил.

В другом варианте осуществления стадию b) можно провести без присутствия органического растворителя.

Подходящая фармацевтически приемлемая кислота HX для стадии c) выбрана из группы, включающей хлористоводородную, бромистоводородную, серную, метансульфоновую, этансульфоновую, п-толуолсульфоновую, камфорсульфоновую, муравьиную, уксусную, яблочную, янтарную, фумаровую, гликолевую, лимонную, фумаровую, бензойную, малоновую, малеиновую, L-винную, D-винную, дитолуил-L-винную, дитолуил-D-винную, дибензоил-L-винную, дибензоил-D-винную, щавелевую, миндальную и 1-гидрокси-2-нафтоиную кислоту. Предпочтительно, если фармацевтически приемлемой кислотой

для стадии с) является хлористоводородная кислота, камфорсульфоновая, фумаровая, бензойная, малеиновая, L-винная, D-винная, дитолуил-L-винная и дитолуил-6-винная, щавелевая и миндальная кислота. Более предпочтительно, если фармацевтически приемлемой кислотой НХ для стадии с) является хлористоводородная кислота или камфорсульфоновая кислота, еще более предпочтительно хлористоводородная кислота, еще более предпочтительно камфорсульфоновая кислота.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтически приемлемой солью олодатерола является гидрохлорид, полученный способом, предлагаемым в настоящем изобретении, который можно дополнительно очистить. Более предпочтительно, если фармацевтически приемлемую соль олодатерола, предпочтительно гидрохлорид олодатерола, можно очистить путем перекристаллизации.

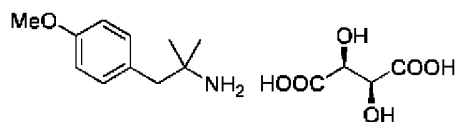
В другом предпочтительном варианте осуществления проводят стадию с) и НХ кислотой является камфорсульфоновая кислота, и получают камфорсульфонатную соль промежуточного продукта (4), определенную в первом объекте. Предпочтительно, если стадия с) дополнительно включает превращение камфорсульфонатной соли промежуточного продукта (4) (т.е. НХ означает камфорсульфоновую кислоту) в гидрохлорид промежуточного продукта (4) (т.е. НХ означает хлористоводородную кислоту). Это включает обработку камфорсульфонатной соли соединения (4), где РG означает защитную группу гидроксигруппы, определенную выше, хлористоводородной кислотой (которая может содержаться в виде газа или в виде водного раствора, или вырабатываться *in situ*, например, из алкилсилилгалогенида в присутствии протонного растворителя (такого как спирт; т.е. метанол, этанол, изопропанол, 1-пропанол и 1-бутанол) в присутствии подходящего органического растворителя или смеси растворителей. Подходящие органические растворители можно выбрать из группы, включающей спирты, простые эфиры, сложные эфиры, хлорированные углеводороды и их смеси или их водные смеси. Предпочтительно, если органический растворитель выбран из группы, включающей спирты, простые эфиры и сложные эфиры. В более предпочтительном варианте осуществления камфорсульфонатную соль промежуточного продукта (4) превращают в свободное основание (т.е. соединение формулы (4)), например, путем обработки подходящим основанием (которыми могут быть неорганические основания, выбранные из группы, включающей гидроксиды, карбонаты и бикарбонаты кальция, натрия, магния, калия, лития и цезия и их смеси), предпочтительно в присутствии подходящего органического растворителя, определенного выше, предпочтительно полярного растворителя, такого как сложный эфир и простой эфир или их смеси. Затем соединение формулы (4) в форме свободного основания вводят во взаимодействие с хлористоводородной кислотой (которая может содержаться в виде газа или в виде водного раствора или вырабатываться *in situ*, например из алкилсилилгалогенида в присутствии протонного растворителя (такого как спирт; т.е. метанол, этанол, изопропанол, 1-пропанол и 1-бутанол) в присутствии органического растворителя, определенного выше, с получением соответствующей соли промежуточного продукта (4). Более предпочтительно, если соль промежуточного продукта (4) выделяют, например, фильтрованием, необязательно с последующей промывкой (такой как промывка сложным эфиром, предпочтительно этилацетат).

Стадию гидрирования d) проводят в присутствии катализатора и органического растворителя. Подходящие катализаторы выбраны из группы, включающей Pd, Pt, Rh, Ru, Ni, Fe, Zn и Ir катализатор.

Предпочтительно, если подходящий катализатор выбран из группы, включающей (0) (Pd(0)), гидроксид палладия (Pd(OH)₂), палладий на активированном угле (Pd/C), палладий на оксиде алюминия, палладий на порошкообразном угле, платину, платину на активированном угле и никель Ренея™. Также можно использовать комбинацию катализаторов. Наиболее предпочтительно, если катализатором является палладий на активированном угле и гидроксид палладия (Pd(OH)₂). Количество катализатора не является критически важным и может быть равным или меньшим, чем 10 мас.% в пересчете на количество соединения формулы (4). Кроме того, гидрирование происходит при давлении водорода в диапазоне от 0,5 до 10 атм. Наиболее предпочтительно, если давление водорода равно от 0,5 до 5 атм., поскольку образуется меньше примесей.

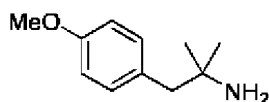
В предпочтительном варианте осуществления третьего объекта настоящего изобретения способ получения R-энантиомера гидрохлорида олодатерола включает по меньшей мере стадии:

a1) обработка L-тартрата, соединения формулы (3)-L-винная кислота, определенного в четвертом объекте, которое можно получить способом пятого объекта



(3)-L-винная кислота

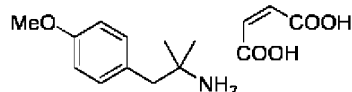
основанием в присутствии смеси органического растворителя и воды с получением амина формулы (3)



(3)

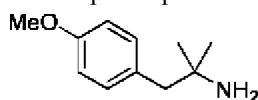
или

a2) обработка малеата, соединения формулы (3)-малеиновая кислота, определенного в шестом объекте, который можно получить способом седьмого объекта



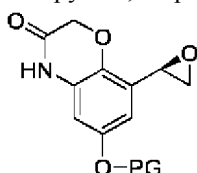
(3)-малеиновая кислота

основанием в присутствии смеси органического растворителя и воды с получением амина формулы (3)



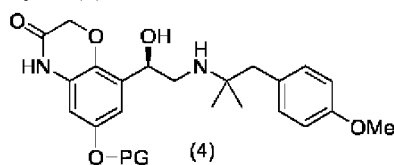
(3)

b) взаимодействие амина формулы (3), полученного на стадии a1) или a2), с эпоксидом формулы (2), где PG означает защитную группу гидроксигруппы, в присутствии органического растворителя



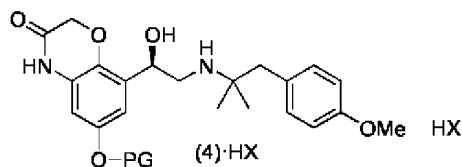
(2)

с получением соединения формулы (4)



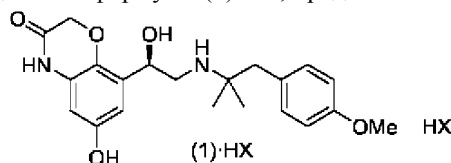
(4)

с) обработка соединения формулы (4), полученного на стадии b), фармацевтически приемлемой кислотой HX, предпочтительно где кислотой HX является хлористоводородная кислота, камфорсульфоновая, фумаровая, бензойная, малеиновая, L-винная, D-винная, дитолуил-L-винная и дитолуил-D-винная, щавелевая и миндальная кислота, с получением соединения формулы (4)·HX, где PG означает защитную группу гидроксигруппы, определенную выше



(4)·HX

d) удаление защитной группы гидроксигруппы PG из полученного продукта на стадии c) путем гидрирования в присутствии катализатора и органического растворителя с получением олодатерола или его фармацевтической соли, соединения формулы (1)·HX, предпочтительно гидрохлорида олодатерола



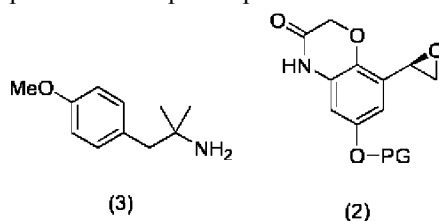
(1)·HX

e) превращение фармацевтической соли олодатерола, полученной на стадии d), в которой HX не означает хлористоводородную кислоту, в гидрохлорид олодатерола.

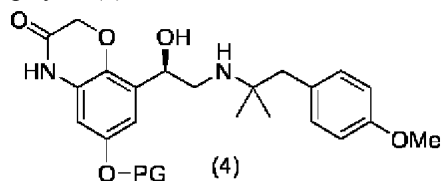
В одном варианте осуществления способ включает стадию a1). В альтернативном варианте осуществления способ включает стадию a2).

Другой вариант осуществления третьего объекта настоящего изобретения относится к способу получения олодатерола или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно R-энантиомера гидрохлорида олодатерола, включающему по меньшей мере стадии:

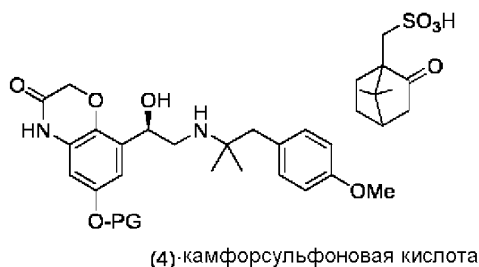
а) взаимодействие амина формулы (3), с эпоксидом формулы (2), где PG означает защитную группу гидроксигруппы, в присутствии органического растворителя



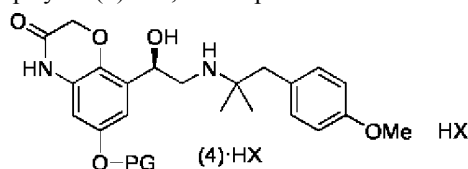
с получением соединения формулы (4)



б) обработки соединения формулы (4), полученного на стадии а), камфорсульфоновой кислотой, предпочтительно (R)-камфорсульфоновой кислотой, с получением камфорсульфонатной соли промежуточного продукта (4), где PG означает защитную группу гидроксигруппы, определенную выше



с) необязательно обработки камфорсульфонатной соли соединения (4) хлористоводородной кислотой с получением соединения формулы (4)·HX, в котором HX означает хлористоводородную кислоту



д) удаления защитной группы гидроксигруппы PG из продуктов, полученных на стадии б) или с), путем гидрирования в присутствии катализатора и органического растворителя с получением олодатерола или его фармацевтической соли, предпочтительно R-энантиомера гидрохлорида олодатерола,

е) необязательно обработки олодатерола, полученного на стадии д), фармацевтически приемлемой кислотой с получением его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно R-энантиомера гидрохлорида олодатерола.

В частности, камфорсульфоновая кислота, предпочтительно (R)-камфорсульфоновая кислота, превосходно подходит для очистки нового промежуточного продукта (4) от примесей IMP-1, IMP-2, IMP-3 и IMP-4 и, таким образом, получения конечного олодатерола или его соли, предпочтительно R-энантиомера гидрохлорида олодатерола, с высокой химической и энантиомерной чистотой.

Амин (3) можно получить по любой из методик, описанных выше.

В способе, описанном выше, PG предпочтительно означает бензил.

Стадию б) предпочтительно проводят, как описано во втором объекте настоящего изобретения.

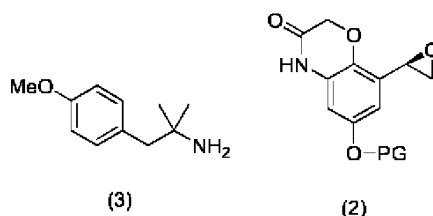
Стадия с) является необязательной. Таким образом, в одном варианте осуществления проводят стадию с). В альтернативном варианте осуществления стадию с) не проводят. Эта стадия включает обработку камфорсульфонатной соли соединения (4), где PG означает защитную группу гидроксигруппы, определенную выше, хлористоводородной кислотой (т.е. HX означает хлористоводородную кислоту). В предпочтительном варианте осуществления камфорсульфонатную соль промежуточного продукта (4) превращают в свободное основание (т.е. соединение (4)), например путем обработки с подходящим основанием, таким как водный раствор гидроксида натрия, предпочтительно в присутствии подходящего органического растворителя, определенного выше, такого как сложный эфир, предпочтительно этилацетат. Затем соединение (4) в форме свободного основания превращают в гидрохлорид путем обработки

хлористоводородной кислотой (т.е. НХ означает хлористоводородную кислоту), предпочтительно в присутствии подходящего органического растворителя, определенного выше, такого как сложный эфир, предпочтительно этилацетат. Более предпочтительно, если гидрохлорид выделяют, например, фильтрованием необязательно с последующей промывкой (такой как промывка сложным эфиром, предпочтительно этилацетат).

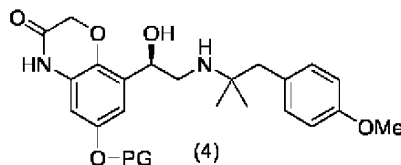
Стадии d) и e) можно провести, как описано выше в настоящем изобретении.

Еще более предпочтительный вариант осуществления третьего объекта настоящего изобретения относится к способу получения R-энантиомера гидрохлорида олодатерола, включающему по меньшей мере стадии:

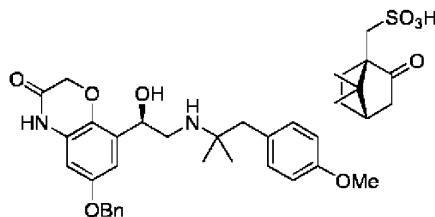
а) взаимодействие амина формулы (3), с эпоксидом формулы (2), где PG означает защитную группу гидроксигруппы, в присутствии органического растворителя



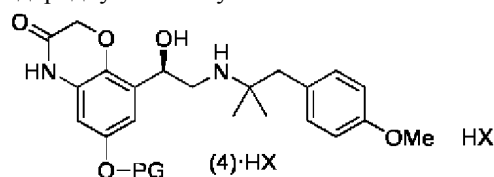
с получением соединения формулы (4)



б) обработки соединения формулы (4), полученного на стадии а), (R)-камфорсульфоновой кислотой с получением (R)-камфорсульфонатной соли промежуточного продукта (4), где PG означает защитную группу гидроксигруппы, определенную выше



с) обработка (R)-камфорсульфонатной соли соединения (4) хлористоводородной кислотой с получением соединения формулы (4)·НХ, где PG означает защитную группу гидроксигруппы, определенную выше и НХ означает хлористоводородную кислоту



д) удаление защитной группы гидроксигруппы PG из полученного продукта на стадии с), путем гидрирования в присутствии катализатора и органического растворителя с получением R-энантиомера гидрохлорида олодатерола. Амин (3) можно получить по любой из методик, описанных выше.

В способе, описанном выше, PG предпочтительно означает бензил.

Стадии а), б) с) и д) можно провести, как описано выше в настоящем изобретении.

Другим объектом настоящего изобретения является применение L-тарtrate 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина, определенного в четвертом и пятом объектах, для получения олодатерола или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно R-энантиомера гидрохлорида олодатерола.

Другим объектом настоящего изобретения является применение малеата 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина, определенного в первом и шестом объектах, для получения олодатерола или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно R-энантиомера гидрохлорида олодатерола.

Другим объектом настоящего изобретения является применение камфорсульфонатной соли по промежуточного продукта (4), определенного в первом и втором объектах, для получения олодатерола или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно R-энантиомера гидрохлорида олодатерола.

Ниже настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано примерами. Их никоим образом не следует интерпретировать, как налагающие ограничения на объем настоящего изобретения, опреде-

ленный в формуле изобретения.

Экспериментальный раздел

Общие методики.

Анализы с помощью протонного ядерного магнитного резонанса (^1H ЯМР) проводили в дейтерированном растворителе (d_6 -ДМСО) на спектрометре Varian Gemini 200 Fourier-Transform (FT) ЯМР и химические сдвиги приведены в миллионных долях (м.д.) в сторону слабого поля от пика остаточного растворителя, использующегося в качестве внутреннего стандарта. Константы спин-спинового взаимодействия приведены в герцах (Гц). Спектры снимали для 5-10 мг образца, растворенного в 0,7 мл дейтерированного растворителя.

Анализы с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) проводили на калориметре Mettler Toledo DSC822e. Экспериментальные условия: тигли из оксида алюминия 40 мкл; атмосфера сухого азота при скорости потока 50 мл/мин; скорость нагревания $10^\circ\text{C}/\text{мин}$ от 30 до 300°C . Сбор и обработку данных проводили с помощью программного обеспечения STARe.

Термогравиметрические анализы (ТГ) проводили с помощью термовесов Mettler Toledo SDTA851e. Экспериментальные условия: тигли из оксида алюминия 40 мкл; атмосфера сухого азота при скорости потока мл/мин; скорость нагревания $10^\circ\text{C}/\text{мин}$ от 30 до 300°C . Сбор и обработку данных проводили с помощью программного обеспечения STARe.

Анализы с помощью инфракрасной спектроскопии (ИК) проводили на приборе Perkin Elmer FT-IR spectrum One appliance с использованием принадлежностей Perkin Elmer ATR.

Анализы по методика Карла Фишера (KF) проводили на приборе Metrohm 701 KF Titrino, снабженном электродом Metrohm 6.0338.100 и кулонометром 684/737 (ячейка с диафрагмой), с использованием в качестве реактива AQUAMETRIC Composite 5.

Примеры

Пример 1. Гидрохлорид 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина.

К суспензии 4-(2-метил-2-нитропропил)фенола (50,0 г, 256,1 ммоль), K_2CO_3 (38,9 г, 281,7 ммоль, 1,1 экв.) в ацетоне (200 мл) при комнатной температуре в инертной атмосфере осторожно по каплям добавляли диметилсульфат (26,7 мл, 35,5 г, 281,7 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при 58°C в течение 4 ч в инертной атмосфере и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 1М водный раствор NaOH (120 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 90 мин при комнатной температуре. Затем добавляли толуол (150 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали толуолом и органические фазы объединяли и промывали водой. Растворитель органической фазы отгоняли при пониженном давлении при максимальной температуре, равной 45°C . Затем этанол (150 мл) добавляли и отгоняли при максимальной температуре, равной 45°C . Полученное коричневое масло смешивали с этанолом (400 мл) и гидрировали при давлении водорода, равном 15 атм., над Ni Ренея (10,0 г) при 50°C в течение 5 ч. Полученную смесь фильтровали через слой целита и промывали этанолом. Фильтрат отгоняли при пониженном давлении при максимальной температуре, равной 45°C . Затем этилацетат (250 мл) добавляли и частично отгоняли при атмосферном давлении. Затем полученную смесь охлаждали до 70°C и 4 М раствор хлористоводородной кислоты в этилацетате (71,5 мл) добавляли в течение 5 мин. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры в течение 2 ч и дополнительно перемешивали в течение 2 ч. Полученное белое твердое вещество отфильтровывали и промывали этилацетатом.

Выход: 41,3 г (72%).

KF: 3,7-4%.

ДСК ($10^\circ\text{C}/\text{мин}$): первый широкий эндотермический пик с началом при 86°C , вследствие испарения воды, второй узкий эндотермический пик с началом при 170°C , вследствие плавления.

ТГ ($10^\circ\text{C}/\text{мин}$): потеря массы, равная 3,9 мас.%, от 30°C до 100°C вследствие испарения воды и дополнительная потеря массы с началом при 180°C вследствие разложения.

Чистота (HPLC): 98,0%.

Значительные примеси: 0,05% (соединение А), 1,03% (соединение В), 0,84% (соединение С не охарактеризовано).

Пример исследования 1. Влияние очистки гидрохлорида 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина.

Гидрохлорид, полученный в примере 1, обрабатывали разными растворителями для исключения наличия значительных примесей (соединений А и В). Полученные результаты приведены ниже в таблице и они свидетельствуют о плохих результатах очистки гидрохлорида 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина.

№	Растворитель	Тип	Чистота (HPLC)	Значительные примеси		
				А	В	С
1	Твердое вещество примера 1	N.A.	98,0%	0,05%	1,03%	0,84%
2	Ацетон	Суспензия	99,4%	N.D	0,23%	0,26%
3	Метилэтилкетон	Раствор	98,0%	0,04%	0,98%	0,75%
4	Этилацетат	Суспензия	98,0%	0,05%	0,99%	0,79%
5	Изопропанол	Раствор	98,5%	N.D	0,88%	0,62%
6	Ацетонитрил	Раствор	98,2%	N.D	0,96%	0,83%
7	Ацетон и вода (10:0,2)	Раствор	98,9%	N.D	0,73%	0,38%

N.A.: неприменимо

N.D.: не исследовали

Примесь С не охарактеризована

Общая методика суспендирования: гидрохлорид 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина (5,0 г) суспендировали в 50 мл растворителя, нагревали при температуре кипения растворителя и перемешивали в течение 45 мин. Затем полученную суспензию охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали растворителем и сушили при 45°C при атмосферном давлении.

Общая методика кристаллизации: гидрохлорид 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина (5,0 г) растворяли в минимальном количестве растворителя и нагревали при температуре кипения растворителя до образования раствора. Затем полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали растворителем и сушили при 45°C при атмосферном давлении.

Пример 2. L-Тартрат 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина.

К суспензии 4-(2-метил-2-нитропропил)фенола (10,0 г, 51,2 ммоль), K_2CO_3 (7,8 г, 56,3 ммоль, 1,1 экв.) в ацетоне (40 мл) при комнатной температуре в инертной атмосфере осторожно по каплям добавляли диметилсульфат (5,3 мл, 7,1 г, 56,3 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при 58°C в течение 4 ч в инертной атмосфере и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 1М водный раствор NaOH (24 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 90 мин при комнатной температуре. Затем добавляли толуол (30 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали толуолом и органические фазы объединяли и промывали водой. Растворитель органической фазы отгоняли при пониженном давлении при максимальной температуре, равной 45°C. Затем этанол (30 мл) добавляли и отгоняли при максимальной температуре, равной 45°C. Полученное коричневое масло смешивали с этанолом (80 мл) и гидрировали при давлении водорода, равном 15 атм., над Ni Ренея (2,0 г) при 50°C и в течение 5 ч. Полученную суспензию фильтровали через слой целита, промывали этанолом и отгоняли при пониженном давлении при максимальной температуре, равной 45°C. Затем полученное коричневое масло растворяли в этаноле (50 мл) при 50°C и по каплям добавляли раствор L-винной кислоты (7,7 г, 1,0 экв.) в воде (10 мл). Полученную белую суспензию перемешивали при 40-45°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры в течение 1 ч и дополнительно перемешивали в течение 1 ч. Полученные кристаллы отфильтровывали и промывали смесью этанола и воды (5:1; об./об.).

Выход: 14,0 г (83%).

KF: 0,5%.

Чистота (HPLC): 98,8%.

Значительные примеси: 0,14%(соединение А), 0,11% (соединение В), 0,04% (соединение С не охарактеризовано).

Пример 3. Перекристаллизация L-тартрата 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина.

L-Тартрат 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина, полученный в примере 2 (1 г), суспендировали в этаноле (5 мл) и нагревали при температуре кипения растворителя. Затем по каплям добавляли воду (2 мл), поддерживая кипение. В полученный раствор вносили затравку, охлаждали до комнатной температуры в течение 14 и дополнительно перемешивали в течение 1 ч и в заключение охлаждали до 0-5°C в течение 1 ч. Полученную суспензию фильтровали и промывали холодной смесью этанола и воды (5:2; об./об.) и получали L-тартрат 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина в виде почти белого твердого вещества.

Выход: 0,9 г (90%).

Чистота (HPLC): 99,5%.

Значительные примеси: 0,02% (соединение А), 0,03% (соединение В).

ДСК (10°С/мин): узкий эндотермический пик с началом при 209-211°С.

ТГ (10°С/мин): потеря массы начиналась при 180-190°С вследствие разложения.

¹Н ЯМР (200 МГц, d₆-ДМСО): δ/м.д. 8,00-7,00 (с, 6Н, NH, OH), 7,14 (д, J 10 Гц, 2Н, ароматический Н), 6,90 (д, J 10 Гц, 2Н, ароматический Н), 3,96 (с, 2Н, CHОН), 3,73 (с, 3Н, ОСН₃), 2,78 (с, 2Н, СН₂), 1,17 (с, 6Н, 2 СН₃).

Пример 4. Получение гидрохлорида (R)-6-(бензилокси)-8-[1-гидрокси-2-[2-(4-метоксифенил)-1,1-диметилэтиламино]этил]-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.

L-Тартрат 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина (1,66 г, 5 ммоль), полученный в примере 3, подвергали распределению между толуолом (10 мл) и 1М водным раствором NaOH (11 мл, 2,2 экв.). Водную фазу экстрагировали толуолом и полученные органические фазы объединяли и промывали водой. Растворитель органической фазы отгоняли при пониженном давлении и получали 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламин в виде коричневатого масла. Затем добавляли (R)-6-бензилокси-8-оксиранил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (1,0 г, 3,4 ммоль) и 1,4-диоксан (10 мл) и полученную смесь нагревали при 97°С в течение 17 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель отгоняли при пониженном давлении. Затем к полученному остатку добавляли 1,4-диоксан (2 мл) и этанол (10 мл) и по каплям добавляли водный раствор хлористоводородной кислоты 37% мас./об. (410 мкл, 1,4 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, фильтровали, промывали этанолом и сушили при 40-50°С при атмосферном давлении.

Выход: 85-90%.

Чистота (HPLC): 95,0-99,9%.

Энантиомерная чистота (хиральная HPLC): 97,0-99,9%.

Пример 5. Получение гидрохлорида (R)-6-гидроксид-8-[1-гидрокси-2-[2-(4-метоксифенил)-1,1-диметилэтиламиноэтил]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-она.

Смесь гидрохлорида (R)-6-(бензилокси)-8-[1-гидрокси-2-[2-(4-метоксифенил)-1,1-диметилэтиламиноэтил]-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она (600 мг, 1,2 ммоль), полученного в примере 4, палладия на древесном угле 5% (40 мг) и метанола (40 мл) гидрировали при давлении водорода, равном 3 атм., при 40°С в течение 5 ч. Полученную суспензию фильтровали через слой целита. Фильтрат отгоняли при пониженном давлении и полученный остаток перекристаллизовывали из смеси метанола и изопропанола. Суспензию фильтровали, промывали холодным этанолом и сушили.

Выход: 85-90%.

Чистота (HPLC): 95,0-99,9%.

Энантиомерная чистота (хиральная HPLC): 97,0-99,9%.

Пример 6. Очистка (R)-6-(бензилокси)-8-[1-гидрокси-2-[2-(4-метоксифенил)-1,1-диметилэтиламино]этил]-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.

Гидрохлорид (R)-6-(бензилокси)-8-[1-гидрокси-2-[2-(4-метоксифенил)-1,1-диметилэтиламино]этил]-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она (5,6 г, 10,9 ммоль; 95,0% чистота; 98,3% энантиомерная чистота), полученный в примере 4, перемешивали с этилацетатом (50 мл) и 1М водным раствором гидроксида натрия (50 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом и полученные органические фазы объединяли и промывали водой. Растворитель органической фазы отгоняли при пониженном давлении и получали коричневатое масло. К полученному маслу добавляли этилацетат (25 мл) и добавляли суспензию (R)-(-)-10-камфорсульфоновой кислоты (2,8 г, 12 ммоль, 1,0 экв.) в этилацетате (5,6 мл) и THF (2,8 мл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, фильтровали и промывали смесью этилацетата и THF (5:1) и получали соответствующую (R)-(-)-10-камфорсульфонатную соль в виде почти белого твердого вещества.

Выход: 6,4 г.

Чистота (HPLC): 99,3%.

Значительные примеси: 0,10% (IMP-1), 0,20% (IMP-2) и 0,50% (IMP-4).

Энантиомерная чистота (хиральная HPLC): 100% (N.D. IMP-3).

Твердое вещество перекристаллизовывали из смеси этилацетата и THF (13:4).

Выход: 93%.

Чистота (HPLC): 99,8%.

Энантиомерная чистота (хиральная HPLC): 100%.

¹Н ЯМР (200 МГц, d₆-ДМСО): δ/м.д. 9,21 (с, 1Н), 9,03 (с, 1Н), 7,93 (с, 1Н), 7,31-7,26 (м, 5Н, ОСН₂Ph), 7,12 (д, J 10 Гц, 1Н, ароматический Н), 6,94 (д, J 4 Гц, 1Н, ароматический Н), 6,82 (д, J 10 Гц, 1Н, ароматический Н), 6,54 (д, J 4 Гц, 1Н, ароматический Н), 6,14 (с, 1Н), 5,44 (с, 1Н, CHОН), 4,90 (с, 2Н, ОСН₂Ph), 4,42 (д, J 28 Гц, 1Н, СОСН_аН_б), 4,35 (д, J 28 Гц, 1Н, СОСН_аН_б), 3,76 (с, 3Н, ОСН₃), 3,45 (д, J 16 Гц, 1Н, CHОНСН_аН_бНН), 2,92 (д, J 16 Гц, 1Н, CHОНСН_аН_бНН), 3,36-1,70 (м, 11Н, 1,33 (с, 3Н), 1,10 (с, 3Н, СН₃), 0,83 (с, 3Н, СН₃).

¹³С ЯМР (50 МГц, d₆-ДМСО): δ/м.д. 216,65, 166,03, 158,92, 154,53, 126,95-137,05, 113,95, 107,03, 103,54, 70,53, 67,36, 64,57, 60,94, 58,66, 55,33, 42,83-48,06, 27,14, 24,86, 22,94, 22,80, 20,17, 19,98.

ДСК (10°C/мин): узкий эндотермический пик с началом при 163-167°C.

ТГ (10°C/мин): потеря массы начиналась при 210°C вследствие разложения.

ИК (см⁻¹): 2955,7, 1745,4, 1702,1, 1617,9, 1513,7, 1470,4, 1369,7, 1329,5, 1250,0, 1162,2, 1051,5, 1038,3, 852,0, 746,7, 700,4.

Пример 7. Получение очищенного гидрохлорида (R)-6-(бензилокси)-8-[1-гидрокси-2-[2-(4-метоксифенил)-1,1-диметилэтиламино]этил]-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она.

(R)-(-)-10-Камфорсульфонатную соль (1,4 г, 1,97 ммоль), полученную в примере 6, перемешивали с этилацетатом (14 мл) и 1М водным раствором гидроксида натрия (5 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли и промывали рассолом. 4 н. Водный раствор HCl в этилацетате добавляли до установления pH=1-2. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и при 0-5°C в течение еще 30 мин, фильтровали, промывали охлажденным этилацетатом и сушили.

Выход: 1,0 г.

Чистота (HPLC): 99,3%.

Энантиомерная чистота (хиральная HPLC): 100%.

Пример 8. Получение очищенного гидрохлорида (R)-6-гидрокси-8-[1-гидрокси-2-[2-(4-метоксифенил)-1,1-диметилэтиламиноэтил]-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-она.

Суспензию гидрохлорида (913 мг, 1,77 ммоль), полученную в примере 7, и палладия на древесном угле JM 452 (5%) в метаноле (40 мл) гидрировали с помощью H₂ при давлении водорода, равном 3 атм., при 40°C в течение 5 ч. Полученную суспензию фильтровали через слой целита. Фильтрат отгоняли при пониженном давлении и полученный остаток перекристаллизовывали из смеси метанола и изопропанола. Суспензию фильтровали, промывали холодным этанолом и сушили.

Выход: 85-90%.

Чистота (HPLC): 99,0-99,9%.

Энантиомерная чистота (хиральная HPLC): 99,0-100%.

Пример 9. Получение малеата 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина.

К суспензии 4-(2-метил-2-нитропропил)фенола 100 г, 512 ммоль), K₂CO₃ (77,8 г, 563 ммоль, 1,1 экв.) в ацетоне (300 мл) при комнатной температуре в инертной атмосфере осторожно по каплям добавляли диметилсульфат (53,3 мл, 562 ммоль, 1,1 экв.). Устройство для добавления диметилсульфата промывали ацетоном (100 мл) и промывочный раствор добавляли к реакционной смеси. Полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 4 ч и охлаждали до комнатной температуры. Затем добавляли 1М водный раствор NaOH (240 мл) и смесь перемешивали в течение 90 мин. Затем добавляли толуол (300 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали толуолом и органические фазы объединяли и промывали водой. Полученное коричневое масло (чистота 97,8%) растворяли в этаноле (800 мл). Половину раствора гидрировали при давлении водорода, равном 15 атм., над Ni Ренея (10,0 г) при 50°C в течение 12 ч. Полученную смесь фильтровали через слой целита и 1/3 раствора использовали и отгоняли. Полученное коричневое масло смешивали с малеиновой кислотой (9,9 г, 85,3 ммоль, 1,0 экв.) и этилацетатом (113 мл). Полученную суспензию нагревали до 50°C, и перемешивали до образования раствора, и охлаждали до комнатной температуры в течение 12 ч. Полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали этилацетатом.

Выход: 17,5 г (74%).

Чистота (HPLC): 99,2%.

Значительные примеси: 0,04% (соединение А), N.D. (соединение В), N.D. (соединение С не охарактеризовано).

¹H ЯМР (200 МГц, d₆-ДМСО), δ/м.д. 7,78 (с широкий, 3H, NH, OH), 7,14 (д, J 8 Гц, 2H, H ароматический), 6,92 (д, J 8 Гц, 2H, ароматический), 6,03 (с, 2H, CH=COOH), 3,74 (с, 3H, OCH₃), 2,76 (с, 2H, CH₂Ph), 1,18 (с, 6H, 2 CH₃).

ДСК (10°C/мин): узкий эндотермический пик с началом при 96-99°C.

ТГ (10°C/мин): потеря массы начиналась при 130°C вследствие разложения.

Пример 10. Получение гемималеата 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина.

Вторую половину раствора, полученного в примере 9, гидрировали при давлении водорода, равном 15 атм., над Ni Ренея (10,0 г) при 50°C в течение 12 ч. Полученную смесь фильтровали через слой целита и 1/2 раствора отгоняли. Полученное коричневое масло смешивали с малеиновой кислотой (7,4 г, 63,8 ммоль, 0,5 экв.) и этилацетатом (125 мл). Полученную суспензию нагревали до 50°C и перемешивали до образования раствора, и охлаждали до комнатной температуры в течение 2 ч. Полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали этилацетатом.

Выход: 23 г (76%).

Чистота (HPLC): 99,3%.

Значительные примеси: 0,09% (соединение А), N.D. (соединение В), 0,05% (соединение С не охарактеризовано).

¹H ЯМР (200 МГц, d₆-ДМСО), δ/м.д. 7,11 (д, J 8 Гц, 2H, H ароматический), 6,88 (д, J 8 Гц, 2H, аро-

матический), 6,03 (с, 1H, CH=COOH), 4,5-4,0 (с широкий, 3H, NH, OH), 3,73 (с, 3H, OCH₃), 2,63 (с, 2H, CH₂Ph), 1,07 (с, 6H, 2 CH₃).

Пример 11. Получение 4-(2-метил-2-нитропропил)фенола.

Суспензию 4-гидроксibenзилового спирта (1 кг, 8,06 моля), гидроксида калия (0,23 кг, 4,03 моля, 0,5 экв.) и тетрабутиламмонийбромид (ТБАВ) (0,01 кг, 1% мас./об.) в толуоле (3,0 л) нагревали при 85-90°C в течение 48 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и 1 н. водный раствор HCl добавляли до установления pH=6-7. Растворитель отгоняли. Затем к полученному остатку добавляли этилацетат и воду и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом и органические фазы объединяли и промывали водой. Органические фазы отгоняли и получали 4-(2-метил-2-нитропропил)фенол в виде коричневого твердого вещества, которое перекристаллизовывали из смеси этилацетата и метилциклогексана.

Выход: 1,42 г (78%).

Чистота (HPLC): 97,0-98,0%.

Пример 12. Получение (R)-камфорсульфонатной соли (R)-6-(бензилокси)-8-[1-гидрокси-2-[2-(4-метоксифенил)-1,1-диметилэтиламино]этил]-4H-бензо[1,4]оксазин-3-она.

L-Тартрат 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламина (4,9 г, 14,9 ммоль) подвергали распределению между толуолом (50 мл) и 1M водным раствором NaOH (50 мл). Водную фазу экстрагировали толуолом и полученные органические фазы объединяли и промывали водой и рассолом. Растворитель органической фазы отгоняли при пониженном давлении и получали 1,1-диметил-2-(4-метоксифенил)этиламин в виде коричневатого масла. Затем добавляли (R)-6-бензилокси-8-оксиранил-4H-бензо[1,4]оксазин-3-он (3,4 г, 11,4 ммоль) и 1,4-диоксан (20 мл) и полученную смесь нагревали при 97°C в течение 16 ч в инертной атмосфере. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель отгоняли при пониженном давлении и получали остаток. Затем добавляли этилацетат (47 мл) и раствор (R)-камфорсульфоновой кислоты (3,4 г, 15,0 ммоль) в тетрагидрофуране (28 мл). В полученный раствор вносили затравку, перемешивали при комнатной температуре, фильтровали, промывали смесью этилацетата и тетрагидрофурана (5:1) и сушили.

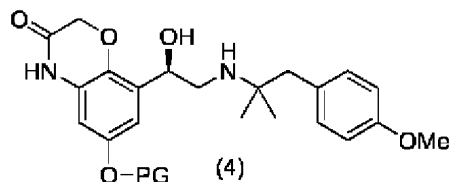
Выход: 4,0 г (48%).

Чистота (HPLC): 99,5%.

Энантиомерная чистота (хиральная HPLC): 99,9%.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Камфорсульфонатная соль промежуточного продукта (4), в которой PG означает C₁-C₁₀-алкил, замещенный C₆-C₁₀-арильной группой



2. Камфорсульфонатная соль по п.1, где камфорсульфоновой кислотой является (R)-(-)-камфорсульфоновая кислота.

3. Камфорсульфонатная соль по п.1, где камфорсульфоновой кислотой является (S)-(+)-камфорсульфоновая кислота.

4. Камфорсульфонатная соль по любому из пп.1-3, в которой мольное отношение промежуточного продукта (4) к камфорсульфоновой кислоте составляет 1:1.

5. Камфорсульфонатная соль по любому из пп.1-4, в которой группой PG является бензил или метоксibenзил.

6. Камфорсульфонатная соль по любому из пп.1-5, в которой группой PG является бензил.

7. Камфорсульфонатная соль по любому из пп.1-6, которая находится в кристаллической твердой форме.

8. Кристаллическая твердая форма камфорсульфонатной соли по п.7, характеризующаяся по меньшей мере одним из следующего:

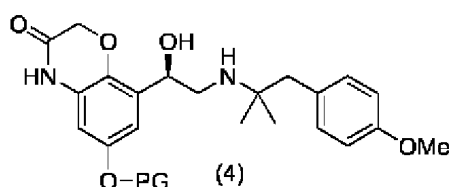
а) термограмма ДСК, обладающая эндотермическим пиком с началом при 163-166°C, или

б) ИК спектр, обладающий следующими полосами при 2955, 1745, 1702, 1617, 1513, 1470, 1369, 1329, 1250, 1162, 1051, 1038, 852, 746, 700 см⁻¹.

9. Камфорсульфонатная соль по любому из пп.1-6, которая находится в некристаллической твердой форме.

10. Способ получения камфорсульфонатной соли по любому из пп.1-9, включающий стадии:

а) обработка промежуточного продукта формулы (4), где PG является таким, как определено в п.1, 5 или 6, камфорсульфоновой кислотой в присутствии растворителя или смеси растворителей

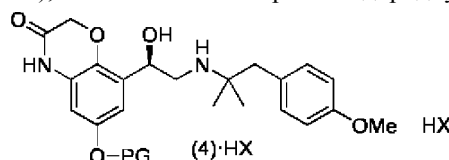


b) выделение камфорсульфонатной соли, полученной на стадии а).

11. Способ получения олодатерола или его фармацевтической соли, включающий стадии:

a) получение камфорсульфонатной соли соединения (4) по любому из пп.1-9;

b) необязательно обработка камфорсульфонатной соли соединения (4) хлористоводородной кислотой с получением соединения формулы (4)·HX, где PG означает C₁-C₁₀-алкил, замещенный C₆-C₁₀-арильной группой, определенный на стадии а), и HX означает хлористоводородную кислоту



c) удаление группы PG из продуктов стадий а) или б) путем гидрирования в присутствии катализатора и органического растворителя с получением олодатерола или его фармацевтической соли;

d) необязательно обработка олодатерола, полученного на стадии d), фармацевтически приемлемой кислотой с получением его фармацевтически приемлемой соли.

12. Способ по п.11, в котором на стадии d) получают R-энантиомер гидрохлорида олодатерола путем обработки R-энантиомера гидрохлорида олодатерола.

13. Способ по любому из пп.11 или 12, в котором проводят стадию б) и который включает дополнительные стадии:

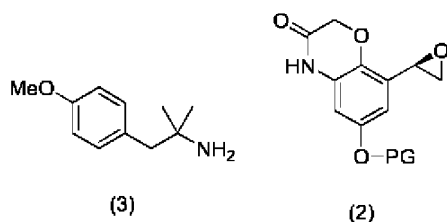
b1) превращение камфорсульфонатной соли соединения (4) по любому из пп.1-9 в свободное основание в присутствии основания и растворителя, и

b2) обработка свободного основания, полученного на стадии b1), хлористоводородной кислотой с получением соединения формулы (4)·HX, в котором HX означает хлористоводородную кислоту.

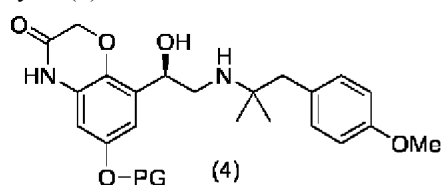
14. Способ по любому из пп.11-13, в котором камфорсульфонатную соль на стадии а) является (R)-(-)-камфорсульфонат.

15. Способ по любому из пп.11-14, в котором камфорсульфонатную соль соединения (4) получают способом, включающим стадии:

a) взаимодействие амина формулы (3) или его соли с эпоксидом формулы (2), где PG означает C₁-C₁₀-алкил, замещенный C₆-C₁₀-арильной группой, как определено в любом из пп.1, 5 или 6, в присутствии органического растворителя



с получением соединения формулы (4)

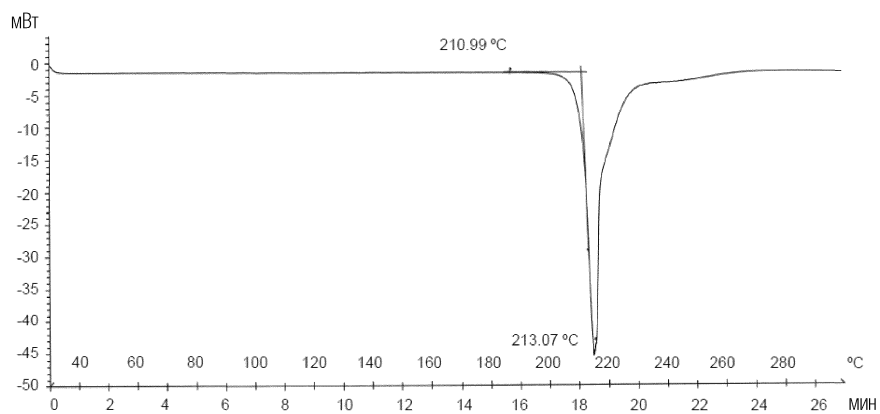


b) обработка соединения формулы (4), полученного на стадии а), камфорсульфоновой кислотой в присутствии растворителя или смеси растворителей, где PG означает C₁-C₁₀-алкил, замещенный C₆-C₁₀-арильной группой, определенный на стадии а).

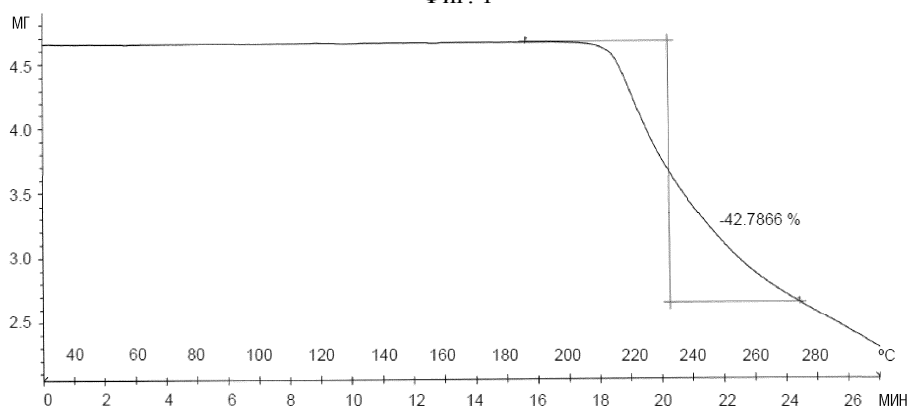
16. Применение камфорсульфонатной соли по любому из пп.1-9 для получения олодатерола или его фармацевтически приемлемой соли.

17. Применение по п.16, в котором олодатерол или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой R-энантиомер гидрохлорида олодатерола и камфорсульфонатную соль является (R)-(-)-камфорсульфонатная соль.

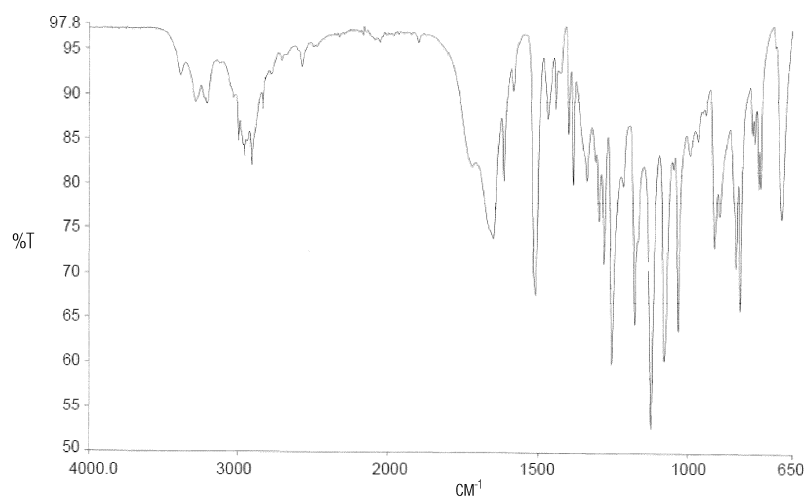
040500



Фиг. 1

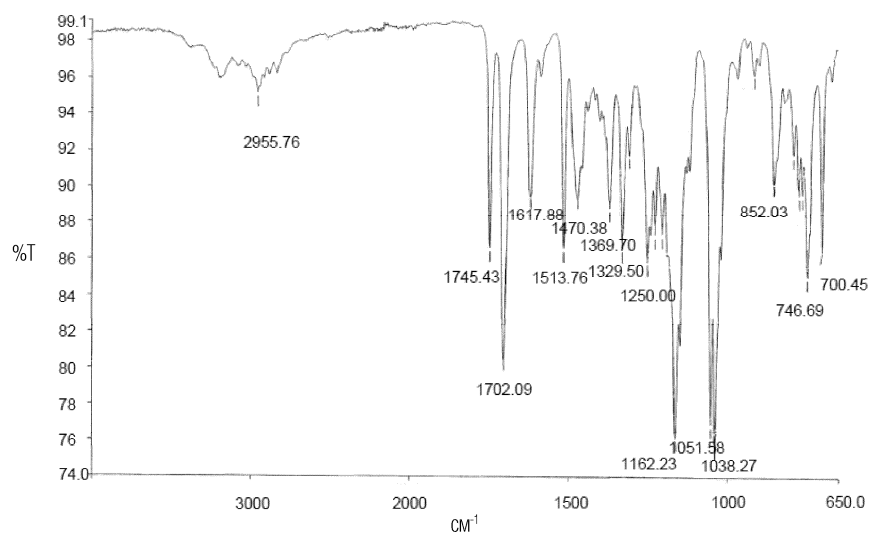


Фиг. 2



Фиг. 3

040500



Фиг. 4



Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2