

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4205130号
(P4205130)

(45) 発行日 平成21年1月7日(2009.1.7)

(24) 登録日 平成20年10月24日(2008.10.24)

(51) Int. Cl.		F I
C O 7 C 213/10	(2006.01)	C O 7 C 213/10
C O 7 C 217/20	(2006.01)	C O 7 C 217/20
A 6 1 K 31/138	(2006.01)	A 6 1 K 31/138
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00

請求項の数 5 (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願2006-508327 (P2006-508327)	(73) 特許権者	300046083
(86) (22) 出願日	平成16年5月19日 (2004.5.19)		オリオン コーポレーション
(65) 公表番号	特表2006-526006 (P2006-526006A)		フィンランド共和国、O2200 エスポー、オリオンチエ 1
(43) 公表日	平成18年11月16日 (2006.11.16)	(74) 代理人	100065226
(86) 国際出願番号	PCT/FI2004/000304		弁理士 朝日奈 宗太
(87) 国際公開番号	W02004/101492	(74) 代理人	100117112
(87) 国際公開日	平成16年11月25日 (2004.11.25)		弁理士 秋山 文男
審査請求日	平成17年12月7日 (2005.12.7)	(72) 発明者	トイボラ、レイヨ
(31) 優先権主張番号	20030747		フィンランド共和国、エフィー—7260
(32) 優先日	平成15年5月19日 (2003.5.19)		O ケイテレ、カラスタヤンチエ、1 ア
(33) 優先権主張国	フィンランド (FI)		スト 3

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トレミフェン結晶化法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

4 - クロロ - 1 , 2 - ジフェニル - 1 - [4 - [2 - (N , N - ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル] - 1 - ブテンの Z 異性体である トレミフェン またはその薬学的に許容可能な塩を製造する方法であって、(a) トレミフェン とそれに対応する E 異性体との混合物を、メタノール である第一溶媒と接触させる工程、(b) トレミフェン を前記第一溶媒中で結晶化させる工程、および (c) 先の工程で結晶化された生成物を、アセトン、メチルエチルケトン または 酢酸エチル から選択される第二溶媒から結晶化させる工程を含む方法。

【請求項 2】

前記第二溶媒が、アセトン である請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

前記第二溶媒が、メチルエチルケトン である請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】

前記第二溶媒が、酢酸エチル である請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】

前記薬学的に許容可能な トレミフェン の塩が、クエン酸トレミフェン である請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

20

【 0 0 0 1 】

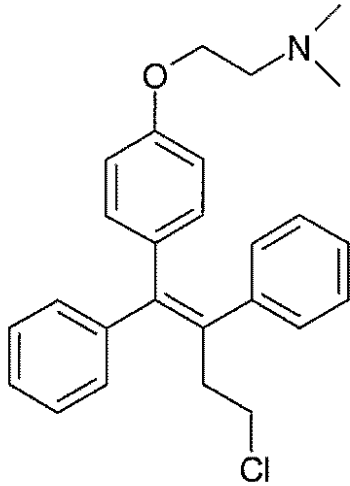
本発明は、4 - クロロ - 1 , 2 - ジフェニル - 1 - [4 - [2 - (N , N - ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル] - 1 - ブテンの Z 異性体であるトレミフェン、またはその薬学的に許容可能な塩を製造する方法に関する。とくに、本発明は、その幾何異性体の混合物から、高い純度のトレミフェンを単離する方法に関する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 2 】

トレミフェン、すなわち 4 - クロロ - 1 , 2 - ジフェニル - 1 - [4 - [2 - (N , N - ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル] - 1 - ブテンの Z 異性体は、式

【 化 1 】



のトリフェニルエチレン誘導体である。

【 0 0 0 3 】

トレミフェンは、抗エストロゲン活性を持ち、ホルモン依存性乳癌の治療に有用である。Z 異性体のみが、有用な抗エストロゲン活性を持ち、E 異性体はエストロゲン性である。したがって、E 異性体の存在が、トレミフェンの抗エストロゲン効果を中和させてしまうので、トレミフェンの異性体純度が重要である。トレミフェン、その類似体および塩を製造するための方法は、米国特許第 4 , 6 9 6 , 9 4 9 号に記載されている。そこで記載されているように、トレミフェンは、従来、対応するトリフェニルジオール化合物を塩化チオニルで処理することによる、単一工程反応にて製造可能であり、それにより、E および Z 異性体の混合物が得られる。米国特許第 4 , 6 9 6 , 9 4 9 号は、ヘキサン - エタノール (9 5 : 5)、トルエン - ペトロールエーテル (petrol ether) (1 : 1) およびトルエンのような溶媒からの結晶化による、トレミフェン類似体またはその塩の E または Z 異性体の分離を開示している。しかしながら、これらの方法が、最終生成物の収率、純度または色に関して、難点があることがわかってきた。したがって、本質的に純粋なトレミフェンの Z 異性体を単離するための改善された方法に対する必要性がいまだ存在する。

【 発明の開示 】

【 0 0 0 4 】

メタノールを含む第一溶媒と、アセトン、メチルエチルケトン、または酢酸エチルを含む第二溶媒との二段階結晶化工程で、トレミフェン塩基をそれに対応する E 異性体から単離した場合に、トレミフェンまたはその薬学的に許容可能な塩が、収率、純度および色の組み合わせが改善されて合成できることがわかった。所望により、そのようにして得られたトレミフェン塩基は、従来の方法によって、その薬学的に許容可能な塩へと変換可能である。塩を形成した後に Z および E 異性体を分離することは、利点が少ないことがわかった。本発明の方法は単純であり、大規模での製造に好適であり、そして高い品質のトレミフェンまたはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 5 】

(発明の詳細な記述)

本発明は、トレミフェンおよびそれに対応する E 異性体を含むいくつかの混合物から、トレミフェンを単離する方法を提供する。そのような Z および E 異性体の混合物は、たとえば、米国特許第 4, 6 9 6, 9 4 9 号にて記載された種々の方法を用いて得ることができる。この異性体の混合物は、大量の他の物質を含まないことが好ましい。この異性体の混合物が、蒸留、濾過または遠心工程の残渣であることが好適である。

【 0 0 0 6 】

本方法は、(a) トレミフェン塩基およびそれに対応する E 異性体の混合物を、メタノールを含む第一溶媒と混合すること、(b) トレミフェンを前記第一溶媒中で結晶化させること、(c) 先の工程で結晶化された生成物を、アセトン、メチルエチルケトンまたは酢酸エチルを含む第二溶媒から結晶化させること、および(d) 任意に、先の工程で結晶化されたトレミフェンを、その薬学的に許容可能な塩に変換すること、という工程を含む。

10

【 0 0 0 7 】

本発明によれば、まず、トレミフェン塩基およびそれに対応する E 異性体を含む混合物を、メタノールを含む第一溶媒と接触させる。前記混合物は、Z および E 異性体を当モル量含んでいてもよいし、一方または他方の異性体が豊富であってもよい。第一溶媒の少なくとも 8 0 重量%、好ましくは少なくとも 9 0 重量%、より好ましくは少なくとも 9 5 重量%、とくには少なくとも 9 9 重量%がメタノールであることが好ましい。

20

【 0 0 0 8 】

第一溶媒は、混合物の Z および E 異性体を溶解するのに十分な量を使用する。本方法において、混合物の Z および E 異性体は、適当な反応容器内で加熱されることによって、分量の第一溶媒に溶解されることが好ましい。第一溶媒が、その沸点まで加熱されることがより好ましい。この溶液を、混合物の Z および E 異性体が完全に溶解するまで還流することが好ましい。セライトまたは活性炭のような固体精製補助剤 (solid purification aids) を混合物に加えてもよい。そのような場合、この固体物質を、結晶化工程の前に、たとえば加圧濾過によって熱溶液から除去する。所望により、溶媒の一部分を、結晶化の前に蒸留してもよい。

30

【 0 0 0 9 】

第一溶媒からの結晶化は、前記で使用した溶解温度より低い温度まで溶液を冷却することによって実施することが好適である。第一溶媒からの結晶化は、3 0 以下、好ましくは 2 0 以下、より好ましくは 1 0 以下、とくには 0 以下の温度まで溶液を冷却することによって実施されることが好適である。溶液を約 - 1 5 ~ 約 0、たとえば約 - 1 0 ~ 約 - 3 の温度まで冷却することによって、第一溶媒からの結晶化を実施することが、とくに好ましい。

【 0 0 1 0 】

冷却は、1 ~ 2 4 時間、典型的には 2 ~ 1 0 時間、たとえば 3 ~ 5 時間実施することが好ましい。溶液は、結晶温度において、好ましくは 1 ~ 5 時間、典型的には 1 . 5 ~ 2 . 5 時間攪拌することが好ましい。

40

【 0 0 1 1 】

トレミフェンの Z 異性体が増えた結晶生成物を、遠心または濾過のような従来の方法によって、溶液から回収することができる。所望により、洗浄した結晶生成物を、乾燥することができる。しかし、回収した結晶生成物を、直接以下に記載する次の処理工程に移すことが好ましい。

【 0 0 1 2 】

トレミフェンの Z 異性体が増えた回収結晶生成物を、続いて、適当な反応容器内で、アセトン、メチルエチルケトンまたは酢酸エチルを含む第二溶媒中に溶解する。

【 0 0 1 3 】

第二溶媒がアセトンを含む場合、少なくとも 8 0 重量%、好ましくは少なくとも 9 0 重

50

量%、より好ましくは少なくとも95重量%、とくには少なくとも99重量%がアセトンであることが好ましい。第二溶媒がメチルエチルケトンを含む場合、第二溶媒の少なくとも80重量%、好ましくは少なくとも90重量%、より好ましくは少なくとも95重量%、とくには少なくとも99重量%が、メチルエチルケトンであることが好ましい。第二溶媒が酢酸エチルを含む場合、第二溶媒の少なくとも80重量%、好ましくは少なくとも90重量%、より好ましくは少なくとも95重量%、とくには少なくとも99重量%が酢酸エチルであることが好ましい。アセトンが好ましい第二溶媒である。

【0014】

Z異性体の増えた結晶生成物を、加熱することによって第二溶媒に溶解することが好ましい。第二溶媒を、その沸点まで熱することがより好ましい。第二溶媒は、混合物のZおよびE異性体を溶解するのに十分な量使用する。第二溶媒は、混合物のZおよびE異性体が完全に溶解するまで還流することが好ましい。所望により、第二溶媒の一部を、結晶化の前に蒸留してもよい。

10

【0015】

第二溶媒からの結晶化は、前記で使用した溶解温度より低い温度まで溶液を冷却することによって実施することが好適である。第二溶媒からの結晶化は、30以下、好ましくは20以下、より好ましくは10以下、とくには0以下の温度まで溶液を冷却することによって実施することが好適である。溶液を約-20～約0、より好ましくは約-15～約-5、たとえば約-13～約-7の温度まで冷却することによって結晶化を実施することが、とくに好ましい。

20

【0016】

第二溶媒の冷却は、1～24時間、典型的には5～15時間、たとえば8～12時間実施することが好ましい。溶液は、結晶温度において、好ましくは1～5時間、典型的には1.5～2.5時間攪拌することが好ましい。

【0017】

結晶トレミフェン塩基(Z異性体)を、遠心または濾過のような従来の方法によって、溶液から回収することができる。この結晶生成物を洗浄して、乾燥させる。結晶生成物を、まず室温にて約0.5時間、ついで45～55にて約2時間乾燥させることが好適である。乾燥後、高純度の結晶トレミフェン塩基を室温まで冷却する。

【0018】

高純度のトレミフェンの薬学的に許容可能な塩は、米国特許第4,696,949号で記述された手順を用いて、前記で得られたトレミフェン塩基を適当な溶媒中で選択された塩と接触させることによって製造することができる。混合物を、全ての固体が溶解するまで熱し、ついで冷却して、結晶塩を回収、乾燥する。好ましい塩の例は、塩酸、臭化水素酸または硝酸のような無機酸との塩、およびメタンスルホン酸、クエン酸または酒石酸のような有機酸との塩である。クエン酸トレミフェンが好ましい塩である。

30

【0019】

一般的に、本発明による方法は、1重量%以下、好ましくは0.5重量%以下、より好ましくは0.2重量%以下、とくには0.15重量%以下のE異性体を含むトレミフェンまたはその薬学的に許容可能な塩を合成するために使用することができる。

40

【実施例】**【0020】**

実施例1

1-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]-1,2-ジフェニルブタン-1,4-ジオール65gを、トルエン515mlに加えた。トルエン40mlを、常圧にて混合液より蒸留した。ついで、この混合液を -7 ± 3 まで冷却した。混合液を -7 ± 3 に維持しながら、塩化チオニル35mlを 5 ± 1 時間かけて加えた。混合液を、 -2 ± 3 にて1時間攪拌し、ついで3時間かけて80まで加熱した。ついで、この温度で4時間攪拌し続けた。混合液を 50 ± 5 まで冷却し、水125mlおよび50%NaOH75mlを加えた。層を分離し、水層を捨てた。トルエン層を水80mlで洗浄した。

50

トルエン層を冷却し、吸引下で蒸留した。メタノール(65 ml)を残渣に加え、吸引下で蒸留した。蒸留残渣は、トレミフェン塩基およびそれに対応するE-異性体の混合物を含んでいた。メタノール195 ml、セライト1 gおよび活性炭1 gを残渣に加え、メタノール15 mlをこの混合液から蒸留した。熱混合液を加圧フィルター中で濾過し、セライト/チャコールケーキを沸騰メタノール10 mlで洗浄した。洗浄メタノールおよび濾液をあわせ、沸騰するまで加熱した。この溶液を4時間かけて -7 ± 3 まで冷却し、3~5時間攪拌した。沈殿物を濾過し、メタノール50 mlで洗浄した。部分的に精製されたトレミフェン塩基を含む沈殿物を、沸騰するまで加熱することによりアセトン95 mlに溶解した。この混合液を10時間かけて -10 ± 3 まで冷却して、生成物を結晶化した。結晶トレミフェン塩基を濾過し、アセトン30 mlで洗浄した。生成物を50で、吸引にて乾燥させた。収量26.08 g(40%)。

10

【0021】

実施例2

実施例1にて記載したように、メタノール結晶化により得られた部分的に精製されたトレミフェン塩基(5.0 g)を、沸騰するまで加熱して、アセトン、メチルエチルケトンまたは酢酸エチル20 mlに溶解し、実施例1の手順を用いて、13時間かけて -10 まで冷却して結晶化した。結晶化トレミフェン塩基生成物の純度および色を以下に要約する。

【0022】

【表1】

20

最初にメタノール、ついでアセトン、メチルエチルケトンまたは酢酸エチルから結晶化したトレミフェン塩基生成物の純度(E-異性体の%)

第二溶媒	E-異性体不純物(%)	純度/HPLC(%)
アセトン	0.13	99.4
メチルエチルケトン	0.22	99.3
酢酸エチル	0.17	99.3

30

【0023】

各結晶生成物の色は良好であった。The Degree of Coloration of Liquids, Ph.Eur.2.2.2 Fourth Ed., (2002) にしたがって実施した解析では、溶液中の各生成物の色合い(coloration)は、本方法の標準溶液BY3の色合いより抑えられていた。

フロントページの続き

(72)発明者 フーフタネン、ツオマス

フィンランド共和国、エフィー - 3 7 5 6 0 レムペーレ、イーサキンチエ 1 3 アー

審査官 野口 勝彦

(56)参考文献 特開昭58 - 2 1 6 1 2 9 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)

C07C 213/10

C07C 217/20

C07C 209/84

CA(STN)

REGISTRY(STN)