

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4163748号
(P4163748)

(45) 発行日 平成20年10月8日 (2008. 10. 8)

(24) 登録日 平成20年8月1日 (2008. 8. 1)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 211/34 (2006. 01)

C O 7 D 211/34

A 6 1 K 31/4458 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4458

A 6 1 P 25/28 (2006. 01)

A 6 1 P 25/28

請求項の数 4 (全 5 頁)

(21) 出願番号	特願平9-526649	(73) 特許権者	メデバ・ユアラブ・リミテッド
(86) (22) 出願日	平成9年1月22日 (1997. 1. 22)		イギリス、エスダブリュー 1 エイ・ 1 イー
(65) 公表番号	特表2000-517288 (P2000-517288A)		エフ、ロンドン、セント・ジェームズズ・
(43) 公表日	平成12年12月26日 (2000. 12. 26)		ストリート 1 〇番
(86) 国際出願番号	PCT/GB1997/000185	(74) 代理人	弁理士 青山 稔
(87) 国際公開番号	W01997/027176	(74) 代理人	弁理士 北原 康廣
(87) 国際公開日	平成9年7月31日 (1997. 7. 31)	(72) 発明者	ハリス、マイケル・クリストファー・ジェ
審査請求日	平成16年1月8日 (2004. 1. 8)		ームズ
(31) 優先権主張番号	9601228. 1		イギリス、シービー 4・ 4 ダブリューイー
(32) 優先日	平成8年1月22日 (1996. 1. 22)		、ケンブリッジ、ミルトン・ロード、ケン
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		ブリッジ・サイエンス・パーク、カイロサ
(31) 優先権主張番号	PCT/GB97/00156		イエンス・リミテッド内
(32) 優先日	平成9年1月20日 (1997. 1. 20)		最終頁に続く
(33) 優先権主張国	オーストリア (AT)		

(54) 【発明の名称】 O、O' -ビスアロイル酒石酸類によるメチルフェニデートの光学分割

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

分割剤として D - または L - O , O' - ジトルオイル酒石酸 を用いる鏡像体混合物の分割を含む、実質的に単一の d - または l - トレオ - メチルフェニデート鏡像体の製法。

【請求項 2】

分割剤が D - O , O' - ジトルオイル酒石酸 であり、生成物が d - トレオ - メチルフェニデート である請求項 1 記載の製法。

【請求項 3】

請求項 1 記載の実質的に単一の d - トレオ - メチルフェニデート鏡像体の製法であって、下記の工程 1) ~ 3) を含む該製法：

1) トレオ - メチルフェニデートおよび 1 モル当量の D - O , O' - ジトルオイル酒石酸の混合物を不活性溶剤に溶解させた溶液を加熱した後、冷却させ、
 2) 得られた沈殿物を濾過した後、適当な溶媒で洗浄し、次いで
 3) 沈殿物を乾燥することによって、少なくとも 9 7 % e e の d - トレオ - メチルフェニデートに富む塩を直接的に得る。

【請求項 4】

更にアルカリ金属水酸化物水溶液を使用する塩分解を含む請求項 1 から 3 いずれかに記載の製法。

【発明の詳細な説明】

発明の分野

本発明はジアステレオマー塩類の結晶を介したトレオ - メチルフェニデートの分割、および特にそれにより得られた純粋な鏡像体に関する。

発明の背景

メチルフェニデートは注意欠陥機能亢進症の治療に広く使用されている処置剤である。これは一種の制御物質である。

メチルフェニデートはまずエリトロ - およびトレオ - ラセミ体の混合物として調製される。米国特許第 A 2 9 5 7 8 8 0 号明細書は 2 種類のラセミ体混合物に関する研究を開示されており、治療活性がトレオ - ジアステレオマーに存することが示されている。現在では好ましい治療活性を有するのは d - トレオ [または (R , R)] 鏡像体であると考えられている。この鏡像体の使用は P C T / G B 9 6 / 0 1 6 8 8 、 P C T / G B 9 6 / 0 1 6 8 9 および P C T / G B 9 6 / 0 1 6 9 0 に開示されており、その内容は本明細書の一部とする。

トレオ - メチルフェニデートの分割は高価な分割溶剤である 1 , 1 - ジナフチル - 2 , 2 ' - ジイルリン酸水素塩を用いて達成され、この方法はパトリックらのザ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピューティックス、2 4 1 : 1 5 2 - 1 5 8 (1 9 8 7) に報告されており、次いでこの分野の他の研究者により使用された (例えばアオヤマら、ジャーナル・オブ・クロマトグラフィー、4 9 4 : 4 2 0 (1 9 8 9)) 。これは、エリトロ - メチルフェニデートの相当するアミド (即ち、R - C O N ₂ M e よりもむしろ R - C O N R ₂) を、アミドの加水分解とベンジリック・センターにおける平衡に先立って酒石酸で分割し、次いで得られたトレオ酸をエステル化している、米国特許第 A 2 9 5 7 8 8 0 号明細書に記載された方法よりもより効率的な方法であると認められている。

発明の要約

本発明はトレオ - メチルフェニデートのラセミ体が安価なカルボン酸、特に、O , O ' - ジアロイル酒石酸類を用いることにより、驚くべき効率で分割出来ることを見出したことに基づく。本発明の一態様では D - または L - O , O ' - ジトルオイル酒石酸がトレオ - メチルフェニデートとジアステレオマー塩を形成し、それらの塩が非常に簡単に分離できる。

この発見の重要な結果は所望のエナンチオマーが従来の方法に比べて化学的により高純度で得られるということである。即ち、パトリックらの方法では所望の生成物が分割剤で汚染され、この汚染物はエステルの加水分解を引き起こす繰り返し抽出でしか除去できず、汚染物質としてリタリン酸を残す。

言うまでも無く、人への投与を目的とする物質は出来るだけ純粋であるべきである。驚くべきことにこの発明の方法は非常に高い化学的純度で、および鏡像異性体純度で所望の鏡像体を与える。特に、生成物は実質的に分割剤および / またはリタリン酸 (および / またはその反対のエナンチオマー) を含まない。この純度は少なくとも 9 8 % 、好ましくは少なくとも 9 9 % 、より好ましくは少なくとも 9 9 . 5 % 、および最も好ましくは少なくとも 9 9 . 9 % である。生成物は遊離塩基形であっても良く、あるいは医薬用に許容し得る塩、たとえば、塩酸塩であってもよい。

発明の説明

本発明の方法は古典的な塩分割方法の分野において通常知られている条件で実施しても良い。例えば、トレオ - メチルフェニデートと D - O , O ' - ジトルオイル酒石酸 1 モル当量の混合物を不活性溶媒中で加熱し、次いで冷却し、得られた沈殿を濾過し、適当な溶媒で洗浄し、乾燥して、少なくとも 9 7 % e e の d - トレオ - メチルフェニデートに富んだ、即ち、1 . 5 % より少ない反対の鏡像体を含む塩を直接得た。より高い e e 、例えば少なくとも 9 9 % の富化は新しい溶媒中で再スラリー化し、濾過することにより簡単に達成できる。これは、パトリックらの文献に記載された 1 , 1 ' - ピナフチル - 2 , 2 ' - ジイルリン酸水素塩を用いる方法 (この方法では第 1 の結晶化で 8 5 - 9 0 % e e 物質に相当する塩が得られ、この e e 物質を 9 5 - 9 7 % に高めるためには更に再結晶が必要である) を著しく改良するものである。本発明では 1 回の結晶化で後のレベルの光学的純度がよ

り高い収率で達成される。したがって、本発明の方法はパトリックらの方法に比べて、より効率的であり、かつ、より経済的である。

メチルフェニデートは最初、分割剤の塩として得ても良い。これを直接塩酸塩に変換し、あるいは塩交換反応によって、他の医薬的に許容し得る他の塩に変えても良い。塩分解により、遊離の塩基を解離させるのが好ましい。所望ならば、次いで遊離の塩基は塩に変えても良い。これらの全ての方法は当業者によく知られている。

本発明の別の利点は以下の通りである。

(i) 水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH 9 - 10 で塩分解を行う。これに対し、より塩基不安定な 1, 1' - ビナフチル - 2, 2' - ジイル水素燐酸塩の塩の場合は稀炭酸ナトリウム水溶液が必要であり、従って、本新規発明はより容積効率が高い。

10

(ii) (i) における水性媒体の容積が小さいことは、メチルフェニデート遊離塩基を単離するための有機溶剤（ジエチルエーテルよりむしろ T B M E）への抽出量がより少なくなることを意味する。

(iii) D T T A の対薬品性によりクリーンで効率的な回収が可能となる。メチルフェニデートのどちらの異性体も、例えば必要とされるジアロイル酒石酸誘導体の D - または L - 異性体を単に使用することにより、本発明方法により容易に得ることができる。

本発明のメチルフェニデート単一異性体、特に純粋な d - トレオ - メチルフェニデートはそのラセミ体と同じ目的、例えば A D H D またはナルコレプシーの治療に使用することができる。この化合物はこの技術分野における通常の知識を有する者にとって自明の、あらゆる適当なキャリアーと適当な投与量において配合できる。この点に関し、上述の 3 件の P C T 出願はいずれも参照して良い。

20

以下の実施例により本発明を説明する。

実施例

ジトルオイル - D - 酒石酸 (5 . 0 3 3 g 、 1 2 . 4 m m o l) を 2 % メタノール含有アセトン (1 0 m l) 溶液に懸濁し、トレオ - メチルフェニデート (2 . 9 g 、 1 2 . 4 m m o l) をと同じ溶媒 (1 0 m l) に溶解した溶液に加えた。この溶液を緩やかに加温して、環流させ、試薬の全てを溶解させた。溶液を速やかに冷却すると、結晶が析出し始めた。溶液を 4 で 1 7 時間放置し、次いで濾過した。結晶をアセトン (3 x 1 5 m l) で洗浄し、真空中で乾燥し、d - トレオ - メチルフェニデートのジトルオイル - D - 酒石酸塩 (3 . 5 1 6 g 、 4 4 . 3 重量 % ; 塩分解後、キラル H P L C により測定したとき 9 7 % e e d - トレオ - メチルフェニデートに相当) を得た。母液を真空中で乾燥し、l - トレオ - メチルフェニデートのジトルオイル - D - 酒石酸塩を固体の乾燥体 (4 . 5 0 8 g 、 収率 5 0 . 5 % 、 8 8 % e e) として得た。

30

上述のごとくして得た d - トレオ - メチルフェニデートのジトルオイル - D - 酒石酸塩 (3 . 4 8 6 g) を 2 % メタノール含有アセトン中に懸濁し、c . 4 0 に加温し、冷却した。これは、室温で 2 4 時間攪拌したが、この固体は溶解しなかった。懸濁液を濾過し、固体をアセトン (1 0 m l) で洗浄し、真空中で乾燥し、ジアステレオイソマー純物質 (3 . 2 0 9 g 、 回収率 9 2 % 、 > 9 9 % e e d - トレオ - メチルフェニデートに相当) を得た。

溶媒としてイソプロパノール：メタノールを用いこの方法を繰り返し、最初の結晶化で、少なくとも 9 8 % に増加した同じ塩を得た。再スラリー化によりこれが増加した。

40

比較のため、U S P グレードの d l - トレオ - メチルフェニデート塩酸塩 (3 . 3 6 g) 炭酸ナトリウム水溶液 (4 5 m l 、 2 w / v %) に溶解し、この透明溶液をジエチルエーテル (3 x 5 0 m l) で抽出した。エーテル層を合わせ、M g S O₄ で乾燥し、濾過し、蒸留して、乾燥させた。得られた淡黄色油状物質を (R) - (-) - 1, 1' - ビナフチル - 2, 2' - ジイル水素燐酸塩 (3 . 3 6 g) と共に、加熱アセトン / メタノール (9 5 : 5) 混合溶媒に溶解した。溶液をゆっくりと攪拌し、5 に冷却し、1 2 時間維持した。得られた白色結晶 (2 . 9 8 g) を濾過により単離し、アセトン / メタノール (9 8 : 2) から再結晶した。この生成物を次いで炭酸ナトリウム 2 % 水溶液で処理し、ジエチルエーテルで抽出した (4 x 5 0 m l) 。エーテル層を合わせ、M g S O₄ で乾燥し、濾

50

過した。塩化水素過飽和エーテル溶液を加え、得られた塩酸塩を濾過し、エーテルですすぎ、メタノール／エーテルから再結晶した。得られた白色結晶生成物をHPLCおよびプロトンNMRで分析した。

% w / w 1 - トレオ : 3 . 7 %

e . e . : 9 2 . 6 %

リタリン酸 : 痕跡量、但しHPLCまたはNMRによって定量しなかった。

分割剤 : NMRにより約 4 %

フロントページの続き

(72)発明者 ザバレー, フーシャン・シャーリアリ
イギリス、シーピー４・４ダブリューイー、ケンブリッジ、ミルトン・ロード、ケンブリッジ・サイエンス・パーク、カイロサイエンス・リミテッド内

審査官 齋藤 恵

(56)参考文献 米国特許第 0 2 9 5 7 8 8 0 (U S , A)
国際公開第 9 5 / 0 3 1 4 3 6 (W O , A 1)
PATRICK, K.S. et al., Pharmacology of the Enantiomers of the threo-methylphenidate, The Journal Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1 9 8 7 年, Vol.241, No.1, p.152-158
DING, Y.-S. et al., SYNTHESIS OF THE RACEMATE AND INDIVIDUAL ENANTIOMERS OF [11C]METHYLPHENIDATE FOR STUDYING PRESUNAPTIC DOPAMINERGIC NEURON WITH POSITION EMISSION TOMOGRAPHY, Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, Vol.XXXIV, No.10, p.989-997

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C07D211/00 - 34
CAplus(STN)