

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07C 233/65 (2006.01)

C07C 231/24 (2006.01)



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01814653.8

[45] 授权公告日 2006年8月2日

[11] 授权公告号 CN 1267409C

[22] 申请日 2001.8.31 [21] 申请号 01814653.8

[30] 优先权

[32] 2000.9.1 [33] JP [31] 264733/00

[86] 国际申请 PCT/JP2001/007526 2001.8.31

[87] 国际公布 WO2002/018322 日 2002.3.7

[85] 进入国家阶段日期 2003.2.25

[71] 专利权人 东光药品工业株式会社

地址 日本东京都

共同专利权人 财团法人乙卯研究所

[72] 发明人 影近弘之 长野裕夫

审查员 刘文霞

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘元金 孟凡宏

权利要求书 1 页 说明书 6 页

[54] 发明名称

苯甲酸衍生物结晶的制造方法

[57] 摘要

在差示扫描热分析中在 233℃ 附近有单一吸热峰的 4 - [(5, 6, 7, 8 - 四氢 - 5, 5, 8, 8 - 四甲基 - 2 - 萘基)氨基甲酰基] 苯甲酸结晶的制造方法, 包含 4 - [(5, 6, 7, 8 - 四氢 - 5, 5, 8, 8 - 四甲基 - 2 - 萘基)氨基甲酰基] 苯甲酸的结晶用水与乙醇的混合物重结晶的步骤。由于能选择性地制造对物理冲击稳定的 II 型结晶, 而且所得到的结晶不含有毒性高的己烷作为残留溶剂, 因而可以较好地作为医药有效成分使用。

1. 在差示扫描热分析中在 233℃ 附近有单一吸热峰的 4-[(5, 6, 7, 8-四氢-5, 5, 8, 8-四甲基-2-萘基)氨基甲酰基]苯甲酸结晶的制造方法, 包含 4-[(5, 6, 7, 8-四氢-5, 5, 8, 8-四甲基-2-萘基)氨基甲酰基]苯甲酸的结晶用水和乙醇的混合物重结晶的步骤, 其中乙醇与水的体积比为 8:5 ~ 1:1.

## 苯甲酸衍生物结晶的制造方法

## 技术领域

- 5 本发明涉及选择性制造可作为医药有效成分使用的 4-[(5, 6, 7, 8-四氢-5, 5, 8, 8-四甲基-2-萘基)氨基甲酰基]苯甲酸的特定结晶的方法。

## 背景技术

- 10 4-[(5, 6, 7, 8-四氢-5, 5, 8, 8-四甲基-2-萘基)氨基甲酰基]苯甲酸有类视黄醇活性, 作为医药有效成分的利用是可期待的。先有技术上已知这种化合物有至少 2 种结晶多形, 即①在 193℃熔融者、和②在 233℃熔融者[①参照日本专利第 3001632 号公报, ②参照特开昭 61-76440 号公报; ③在 205.5 ~ 206.5℃熔融的结晶记载于  
15 Chem. Pharm. Bull, 32, p. 4209, 1984, 但后来有报告说这种结晶的熔点是 231 ~ 232℃, 并判明是与②相同的结晶: J. Cellular Physiology, 135, pp. 179-188, 1988]。

- 日本专利第 3001632 号公报中记载的在 193℃熔融的结晶可以用甲醇与水的混合物作为重结晶溶剂来制造, 在 233℃熔融的结晶可以  
20 用乙酸乙酯与己烷的混合物作为重结晶溶剂来制造。对于后一种结晶(熔点 233℃)来说, 结晶中乙酸乙酯和己烷的残留率分别为 1200 ppm 和 190 ppm, 有难以满足厚生省规定的残留溶剂基准值(乙酸乙酯: 5000 ppm 以下; 己烷: 290 ppm)这样的问题, 与此相反, 对于在 193℃熔融的结晶来说, 有可以使残留甲醇降到极低这样的特征。

- 25 然而, 在 193℃熔融的结晶容易因物理冲击而使晶形转化, 有极难以制备均一结晶这样的问题, 不太适合于作为大量制备均一规格医药品的原料。另一方面, 在 233℃熔融的结晶已经判明不仅对物理冲击、而且对热、温度、光等也是稳定性高的, 但先有技术上还不知道选择性制造这种结晶的方法。进而, 作为在 233℃熔融的结晶的制造  
30 方法, 已知有使用乙酸乙酯与己烷的混合物作为重结晶溶剂的方法, 但按照医药品的残留溶剂指导线, 己烷归入第 2 类, 是不希望在医药品中残留的溶剂, 因而迫切希望提供不含有己烷作为残留溶剂的结

晶。

### 发明内容

5 本发明的课题是提供选择性制造4-[(5,6,7,8-四氢-5,5,8,8-四甲基-2-萘基)氨基甲酰基]苯甲酸的结晶中在233℃熔融的结晶的方法,以及不含有己烷作为残留溶剂的所述结晶。

10 本发明者等人为了解决上述课题而进行锐意研究的结果,发现通过用乙醇与水的混合物进行重结晶就能选择性地制造在233℃熔融的结晶。先有技术上已知在193℃熔融的结晶可以用甲醇与水的混合物选择性地制造,但令人惊讶的是,用乙醇与水的混合物可以选择性地得到不同晶形的结晶。

15 即,本发明提供在差示扫描热分析中在233℃附近有单一吸热峰的4-[(5,6,7,8-四氢-5,5,8,8-四甲基-2-萘基)氨基甲酰基]苯甲酸结晶的制造方法,即包含4-[(5,6,7,8-四氢-5,5,8,8-四甲基-2-萘基)氨基甲酰基]苯甲酸的结晶用水与乙醇的混合物重结晶的步骤的方法。按照一种较好的形态,提供乙醇与水的体积比在8:5~1:1范围内的所述方法。

20 进而,本发明提供在差示扫描热分析中在233℃附近有单一吸热峰的4-[(5,6,7,8-四氢-5,5,8,8-四甲基-2-萘基)氨基甲酰基]苯甲酸结晶的制造方法,即包含使在差示扫描热分析中在193℃附近和在233℃附近有吸热峰的4-[(5,6,7,8-四氢-5,5,8,8-四甲基-2-萘基)氨基甲酰基]苯甲酸的结晶加热的步骤的方法。按照较好的形态,加热可以在200℃左右的温度进行。

25 从另一种观点来看,本发明提供在差示扫描热分析中在233℃附近有单一吸热峰的4-[(5,6,7,8-四氢-5,5,8,8-四甲基-2-萘基)氨基甲酰基]苯甲酸结晶,即以不含有己烷和/或乙酸乙酯作为残留溶剂为特征的结晶。进而,本发明提供在差示扫描热分析中在233℃附近有单一吸热峰的4-[(5,6,7,8-四氢-5,5,8,8-四甲基-2-萘基)氨基甲酰基]苯甲酸结晶,即以在减压下于110~120℃进行干燥后残留乙醇在2,000 ppm以下为特征的结晶、和在差示扫描热分析中在193℃附近与在233℃附近有吸热峰的4-[(5,6,7,8-四氢-5,5,8,8-四甲基-2-萘基)氨基甲酰基]苯甲酸的结晶。

进而，本发明提供在差示扫描热分析中在 233℃附近有一吸热峰的 4-[(5, 6, 7, 8-四氢-5, 5, 8, 8-四甲基-2-萘基)氨基甲酰基]苯甲酸结晶，即以不含有己烷和/或乙酸乙酯作为残留溶剂为特征的结晶用于医药制造的用途，和含有该结晶作为有效成分的医药。作为所述医药，可以列举急性前骨髓球性白血病治疗剂、干癣和掌跖脓胞症治疗剂等。

### 具体实施方式

本发明方法中可作为原料使用的 4-[(5, 6, 7, 8-四氢-5, 5, 8, 8-四甲基-2-萘基)氨基甲酰基]苯甲酸结晶的种类没有特别限定，除在 193℃熔融的结晶（上述①）外，还可以使用任意结晶。按照本发明者等人的研究，日本专利第 3001632 号公报中记载的在 193℃熔融的结晶（称为“I 型结晶”）在差示扫描热分析（DSC）中在 194℃附近给出单一的吸热峰。进而，特开昭 61-76440 号公报中记载的在 233℃熔融的结晶（称为“II 型结晶”）在差示扫描热分析中在 233℃附近给出单一的吸热峰。除这些外，本发明者还确认在差示扫描热分析中在与在 193℃附近给出吸热峰的同时发生发热转移从而在 233℃附近也给出吸热峰的结晶（称为“III 型结晶”）的存在（参照本说明书的实施例 3）。这种结晶在本说明书中定义为在差示扫描热分析中在 193℃附近和在 233℃附近有吸热峰的 4-[(5, 6, 7, 8-四氢-5, 5, 8, 8-四甲基-2-萘基)氨基甲酰基]苯甲酸的结晶。上述任何一种结晶均可用来作为本发明方法的原料。

结晶形的确认，除差示扫描热分析外，还可以通过进行粉末 X 射线衍射测定确实地进行。上述 I 型结晶和 II 型结晶的粉末 X 射线衍射图分别记载于日本专利第 3001632 号公报的图 5 和图 6 中，业内人士可以容易地确认。进而，上述 I 型结晶和 II 型结晶的热分析结果分别记载于上述专利公报的图 3 和图 4 中。要说明的是，熔点测定或差示扫描热分析等中的实验误差是数℃左右，通常在 2℃以内，较好在 1℃以内，更好在 0.5℃以内。

本发明方法的特征在于用乙醇和水的混合物作为 4-[(5, 6, 7, 8-四氢-5, 5, 8, 8-四甲基-2-萘基)氨基甲酰基]苯甲酸的重结晶溶剂。晶析时乙醇和水的混合比例没有特别限定，但较好在例如乙醇：水

=8:5~1:1左右的范围内。乙醇的比例若高于上述范围,则有时会得到I型结晶和II型结晶的混合物。

重结晶的方法没有特别限定,可以用通常的重结晶操作进行。例如,可以在原料4-[(5,6,7,8-四氢-5,5,8,8-四甲基-2-萘基)氨基甲酰基]苯甲酸结晶在乙醇和水的混合物中完全溶解后徐徐冷却、滤取所析出的结晶,也可以在原料结晶在乙醇中加热溶解后添加适量温水以调整预定比例的乙醇-水混合物、使目的物晶析。为了使目的物高效率地晶析,也可以添加晶种。晶种数量没有特别限定,但相对于作为原料使用的结晶的重量而言,是1/1,000~1/1,000,000左右、较好是约1/80,000。所滤取的结晶通常在减压下在110~120℃左右的加热下进行干燥,就能脱除重结晶溶剂。

进而,对于加热在差示扫描热分析中在193℃附近和在233℃附近有吸热峰的4-[(5,6,7,8-四氢-5,5,8,8-四甲基-2-萘基)氨基甲酰基]苯甲酸的结晶而得到的在差示扫描热分析中在233℃附近有单一吸热峰的4-[(5,6,7,8-四氢-5,5,8,8-四甲基-2-萘基)氨基甲酰基]苯甲酸结晶,加热温度通常在180℃以上、较好在200℃以上、特别好的是200~210℃左右。

按照本发明制造的4-[(5,6,7,8-四氢-5,5,8,8-四甲基-2-萘基)氨基甲酰基]苯甲酸的结晶,由于不使用含有己烷的重结晶溶剂进行制造,因而其特征在于实质上不含有己烷作为残留溶剂。例如,在30mmHg以下的减压下、在110~120℃的加热下、进行22小时干燥后所述结晶中含有的残留乙醇通常在2,000ppm以下、较好在1,000ppm以下、更好在500ppm以下。乙醇是厚生省规定的医药品残留溶剂中归入第3类的低毒溶剂,因而本发明的结晶可以较好地作为医药有效成分使用。

### 实施例

以下用实施例更具体地说明本发明,但本发明的范围不局限于下列实施例。

#### 实施例1

将4-[(5,6,7,8-四氢-5,5,8,8-四甲基-2-萘基)氨基甲酰基]苯

甲酸 10.0 g 加入乙醇 130 ml 和水 120 ml 的混合液中，加温溶解后徐徐冷却，滤取析出的结晶。所得到的湿结晶在减压下于 110~120℃干燥，得到结晶。对这种结晶进行差示扫描热分析时，在 233℃附近给出单一的吸热峰。进而，这种结晶的粉末 X 射线衍射图与日本专利第 3001632 号公报的图 6 所示粉末 X 射线衍射图一致，可以确认是 II 型结晶。

#### 实施例 2

除重结晶溶剂换成乙醇 150 ml 和水 100 ml 的混合液外，同实施例 1 一样进行，得到结晶。对这种结晶进行差示扫描热分析时，在 233℃附近给出单一的吸热峰。进而，这种结晶的粉末 X 射线衍射图与日本专利第 3001632 号公报的图 6 所示粉末 X 射线衍射图一致，可以确认是 II 型结晶。

#### 实施例 3

除重结晶溶剂换成乙醇 170 ml 和水 80 ml 的混合液外，同实施例 1 一样进行，得到结晶。对这种结晶进行差示扫描热分析时，在 193℃附近和在 233℃附近给出两个吸热峰。这种结晶命名为 III 型结晶。

#### 实施例 4

实施例 3 得到的 III 型结晶在减压下于 200~205℃加热 2 小时。对所得到的结晶进行差示扫描热分析时，在 233℃附近给出单一的吸热峰。进而，这种结晶的粉末 X 射线衍射图与日本专利第 3001632 号公报的图 6 所示粉末 X 射线衍射图一致，可以确认是 II 型结晶。

#### 比较例 1

4-[(5, 6, 7, 8-四氢-5, 5, 8, 8-四甲基-2-萘基)氨基甲酰基]苯甲酸 20.0 g 加入甲醇 200 ml 和水 20 ml 的混合液中，加温溶解后冷却到室温。向这种溶液中徐徐滴加水 40 ml，滤取所析出的结晶，在减压下于 110~120℃干燥，得到结晶。对这种结晶进行差示扫描热分析时，在 193℃附近给出单一的吸热峰。进而，这种结晶的粉末 X 射线

衍射图与日本专利第 3001632 号公报的图 5 所示粉末 X 射线衍射图一致，可以确认是 I 型结晶。

### 试验例 1

- 5 测定实施例 1 和比较例 1 得到的结晶的粒度分布。用激光式粒度分布仪 (Microtrack FRA)，向 1% Soprophor FL (罗奴普兰公司制) 水溶液 3 ml 中加水 15 ml，在其中适量分散实施例 1 或比较例 1 得到的结晶，配制成试样液。结果列于表 1 中。此结果表明，用本发明的方法得到的结晶是平均粒径偏差小、适用于均一片剂的制造的。

10

表 1

平均粒径	甲醇/水	乙醇/水
10% ( $\mu\text{m}$ )	42.74	16.38
50% ( $\mu\text{m}$ )	96.29	39.74
90% ( $\mu\text{m}$ )	268.75	86.92

### 产业上的利用可能性

- 15 按照本发明的方法，可以选择性地制造即使对物理冲击也是稳定的 II 型结晶，所得到的结晶不含有毒性高的己烷作为残留溶剂，因而可以较好地作为医药有效成分使用。进而，用本发明方法得到的结晶有平均粒径的偏差小、压片时可以制备含量均一的片剂。