

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3699680号
(P3699680)

(45) 発行日 平成17年9月28日(2005.9.28)

(24) 登録日 平成17年7月15日(2005.7.15)

(51) Int.Cl.⁷

F I

C O 7 D 471/14

C O 7 D 471/14 1 O 2

A 6 1 K 31/55

A 6 1 K 31/55

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 25/24

請求項の数 11 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2001-540093 (P2001-540093)	(73) 特許権者	000002093
(86) (22) 出願日	平成12年9月28日(2000.9.28)		住友化学株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2000/006687		東京都中央区新川二丁目27番1号
(87) 国際公開番号	W02001/038330	(74) 代理人	100095832
(87) 国際公開日	平成13年5月31日(2001.5.31)		弁理士 細田 芳徳
審査請求日	平成13年11月14日(2001.11.14)	(72) 発明者	井石 栄一
(31) 優先権主張番号	PCT/JP00/04835		日本国大阪府大阪市西淀川区歌島三丁目1番21号 住化ファインケム株式会社総合研究所内
(32) 優先日	平成12年7月19日(2000.7.19)	(72) 発明者	今宮 勝之
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		日本国大阪府大阪市西淀川区歌島三丁目1番21号 住化ファインケム株式会社総合研究所内
(31) 優先権主張番号	特願平11-333049		
(32) 優先日	平成11年11月24日(1999.11.24)		
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		
(31) 優先権主張番号	特願2000-67476 (P2000-67476)		
(32) 優先日	平成12年3月10日(2000.3.10)		
(33) 優先権主張国	日本国(JP)	審査官	渡辺 仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 無水ミルタザピン結晶およびその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

25℃および相対湿度75%の空气中で大気圧下、500時間保存したときの吸湿量が0.6重量%以下である低吸湿性無水ミルタザピン結晶。

【請求項2】

含水量が0.5重量%以下である請求項1記載の無水ミルタザピン結晶。

【請求項3】

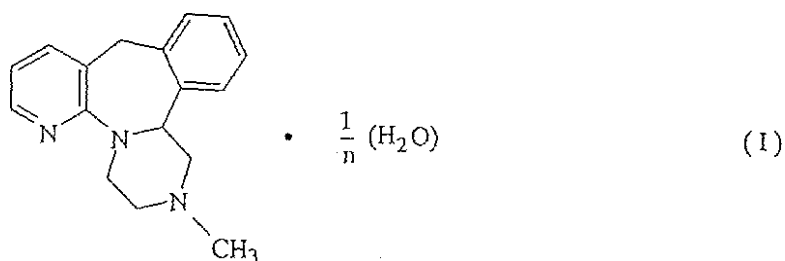
ミルタザピン水和物の結晶を乾燥させることを特徴とする25℃および相対湿度75%の空气中で大気圧下、500時間保存したときの吸湿量が0.6重量%以下である無水ミルタザピン結晶の製造方法。

【請求項4】

ミルタザピン水和物を粉碎した後に、乾燥する請求項3記載の無水ミルタザピン結晶の製造方法。

【請求項5】

ミルタザピン水和物の結晶が、式(I)：



(式中、nは1～5の整数を示す)

で表されるものである請求項3記載の無水ミルタザピン結晶の製造方法。

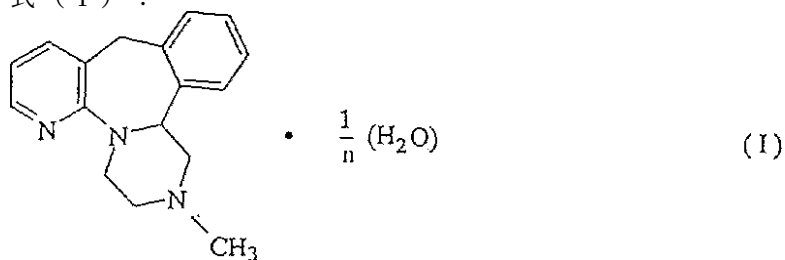
【請求項6】

10

ミルタザピン水和物の結晶を減圧下で加熱して乾燥させる請求項3または4記載の無水ミルタザピン結晶の製造方法。

【請求項7】

式(I)：



20

(式中、nは1～5の整数を示す)

で表されるミルタザピン水和物の結晶。

【請求項8】

水溶性有機溶媒および水を用いて粗製ミルタザピンを結晶化させることを特徴とするミルタザピン水和物の結晶の製造方法。

【請求項9】

水溶性有機溶媒と水との混合溶媒から粗製ミルタザピンを結晶化させる請求項8記載のミルタザピン水和物の結晶の製造方法。

【請求項10】

30

粗製ミルタザピンを水溶性有機溶媒に溶解させた後、水を添加する請求項8記載のミルタザピン水和物の結晶の製造方法。

【請求項11】

粗製ミルタザピンを水溶性有機溶媒に溶解させた溶液の温度を0～30℃に調整して水を添加する請求項10記載のミルタザピン水和物の結晶の製造方法。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、無水ミルタザピン結晶およびその製造方法、ならびにミルタザピン水和物の結晶およびその製造方法に関する。さらに詳しくは、抗鬱剤として有用な低吸湿性を有する無水ミルタザピン結晶およびその製造方法、ならびに該無水ミルタザピン結晶の製造中間体として有用なミルタザピン水和物の結晶およびその製造方法に関する。

40

背景技術

ミルタザピンの純度を高める方法としては、ミルタザピンを石油エーテルなどから再結晶させる方法が提案されている(米国特許第4,062,848号明細書)。

しかし、この方法に、純度が95～99%程度の粗製ミルタザピンを用いた場合には不純物が油状で析出するため、ミルタザピンの結晶化が阻害され、しかも高純度を有するミルタザピンを結晶化させることが困難となるという欠点がある。

また、このミルタザピンの結晶は、吸湿性を有するため、乾燥条件下でないと取扱いおよび保存ができないという欠点がある。

従って、粗製のミルタザピンから高純度を有するミルタザピンを効率よく製造することが

50

できる製法の開発、および吸湿性が低いミルタザピン結晶の開発が待ち望まれている。
本発明の目的は、前記従来技術に鑑みてなされたものであり、粗製ミルタザピンから高純度ミルタザピンを効率よく製造しうる方法、および低吸湿性を有する無水ミルタザピン結晶およびその製造方法、ならびに該無水ミルタザピン結晶の製造中間体として有用なミルタザピン水和物の結晶およびその製造方法を提供することである。

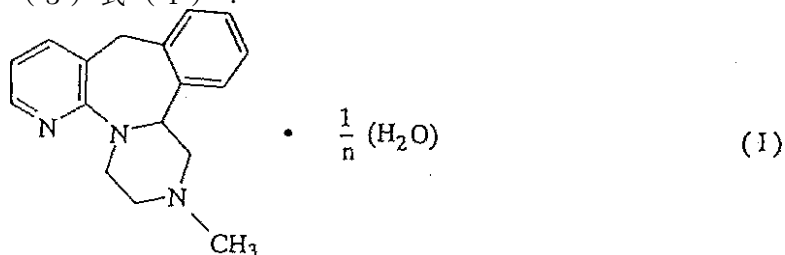
発明の開示

本発明によれば、

(1) 25℃および相対湿度75%の空气中で大気圧下、500時間保存したときの吸湿量が0.6重量%以下である低吸湿性無水ミルタザピン結晶、

(2) ミルタザピン水和物の結晶を乾燥させることを特徴とする25℃および相対湿度75%の空气中で大気圧下、500時間保存したときの吸湿量が0.6重量%以下である低吸湿性無水ミルタザピン結晶の製造方法、ならびに

(3) 式(I)：



(式中、nは1～5の整数を示す)

で表されるミルタザピン水和物の結晶およびその製造方法が提供される。

【図面の簡単な説明】

第1図は、本発明の実施例1で得られたミルタザピン水和物の結晶の赤外吸収スペクトルを示す図である。

第2図は、本発明の実施例7および比較例3で得られた無水ミルタザピン結晶の吸水量の経時変化を示す図である。

第3図は、本発明の実施例8で得られたミルタザピン水和物の結晶のX線回折図である。

第4図は、本発明の実施例8で得られたミルタザピン水和物の結晶の分子構造図である。

第5図は、本発明の実施例8で得られたミルタザピン水和物の結晶のa軸方向の結晶構造図である。

第6図は、本発明の実施例8で得られたミルタザピン水和物の結晶のb軸方向の結晶構造図である。

第7図は、本発明の実施例8で得られたミルタザピン水和物の結晶のc軸方向の結晶構造図である。

第8図は、本発明の実施例10で得られた無水ミルタザピン結晶のX線回折図である。

第9図は、本発明の実施例9で得られた無水ミルタザピン結晶を粉砕させたときの粒子の顕微鏡写真である。

第10図は、本発明の実施例9で得られた無水ミルタザピン結晶を粉砕させた後、乾燥させたときの粒子の顕微鏡写真である。

発明を実施するための最良の形態

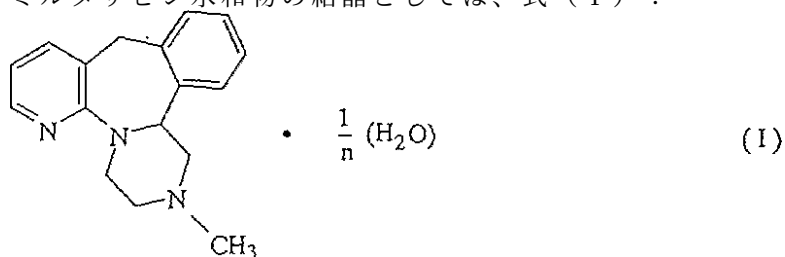
本明細書において、無水ミルタザピン結晶の「無水」とは、実質的にミルタザピン結晶が水分を含有していないことを意味する。より具体的には、無水ミルタザピン結晶の水分量は、0.5重量%以下、好ましくは0.3重量%以下であることが十分な低吸湿性を付与する観点から望ましい。

本発明の低吸湿性無水ミルタザピン結晶は、25℃および相対湿度75%の空气中で大気圧下、500時間保存したときの吸湿量が0.6重量%以下であるので、結晶の取扱い及び製剤化が容易になり、保存安定性が向上する。

無水ミルタザピン結晶の原料化合物としては、ミルタザピン水和物の結晶を用いることが

できる。

ミルタザピン水和物の結晶としては、式（I）：



（式中、nは1～5の整数を示す）

で表されるものが挙げられる。式中、nは2または3であることが好ましい。なかでも、nは2であること、即ち、ミルタザピン1／2水和物の結晶が、結晶性、取扱性および保存安定性の観点から好ましい。このミルタザピン1／2水和物の結晶は、X線回折において、回折角（2θ）が9．28、14．36、20．46および26．92であるときに、特有の回折ピークを有するものである。

ミルタザピン水和物の結晶は、例えば、粗製ミルタザピンを出発物質として使用することにより、以下のようにして容易に調製することができる。なお、粗製ミルタザピンは、純度が99％以下程度のものであり、例えば、米国特許第4,062,848号明細書に記載されている方法によって調製することができる。

より具体的には、本発明に用いられる粗製ミルタザピンとは、粗製ミルタザピン2 gをメタノール10 mLに溶解させ、10 mm石英セルにて波長600 nmにおける吸光度および波長400 nmにおける透過率を測定装置〔（株）島津製作所製、UV-2500PC〕で測定したときに、波長600 nmにおける吸光度が0．1以上であり、波長400 nmにおける透過率が30％以下であって、かつ色差計〔日本電色工業（株）製、色差計Z-300A〕で測定したときの色差計でのb値が10以上であるものをいう。

粗製ミルタザピンからミルタザピン水和物の結晶を製造するにあたって、まず、粗製ミルタザピンを溶媒に溶解させる。

溶媒としては、例えば、メタノール、エタノールなどの低級アルコール；ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル；アセトンなどのケトン；酢酸メチルなどのエステル；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性有機溶媒などの水溶性有機溶媒と、水との混合溶媒が挙げられる。水溶性有機溶媒のなかでは、メタノール、エタノールなどの低級アルコールが好ましい。なお、水溶性有機溶媒100重量部に対する水の量は、収率の向上ならびに純度および色相の改善の観点から、50～2000重量部、好ましくは80～1000重量部であることが望ましい。

溶媒の量は、収率の向上ならびに純度および色相の改善の観点から、通常、ミルタザピン100重量部に対して50～3000重量部、好ましくは50～2000重量部、より好ましくは100～1000重量部であることが望ましい。

粗製ミルタザピンを溶媒に溶解させる際の温度は、特に限定がないが、不純物を不溶物として析出させ、効率よく除去する観点から、通常、0～80℃、好ましくは0～60℃、さらに好ましくは0～10℃であることが望ましい。

なお、粗製ミルタザピンを60～80℃の温度で溶媒に溶解させた場合には、得られるミルタザピン水和物の純度を向上させる観点から、粗製ミルタザピンを溶媒に溶解させて得られた粗製ミルタザピン溶液に、水を添加することが好ましい。水の量は、純度および色相の改善の観点から、溶媒100重量部に対して10～100重量部程度であることが好ましい。

また、色相を改善するために、粗製ミルタザピン溶液に脱色炭を適宜添加してもよい。脱色炭の使用量は、純度及び色相の改善の観点から、粗製ミルタザピン100重量部に対して、0．5～10重量部程度であることが好ましい。

次に、色相を改善するために、この脱色炭を添加した粗製ミルタザピン溶液の液温を0～70℃、好ましくは0～30℃程度の温度で10～60分間攪拌することが好ましい。

次に、脱色炭を濾別し、該脱色炭をメタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトン、酢酸メチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの水溶性有機溶媒で洗浄し、結晶形を揃えるために、0～10℃程度の温度まで冷却することが好ましい。

次に、得られたミルタザピン溶液には、結晶析出の観点から、水を粗製ミルタザピン100重量部に対して100～1000重量部程度の量で滴下することが好ましい。その後、得られた溶液を0～5℃程度の温度に冷却し、結晶形を揃えるために、ミルタザピン水和物の結晶の種晶をその溶液に添加してもよい。この種晶の量は、特に限定されないが、組成ミルタザピン100重量部に対して0.05～1重量部程度であればよい。

なお、ミルタザピンを溶解し、晶析させる操作においては、窒素などの不活性ガス雰囲気で行なうことが着色を防ぐ観点から好ましい。 10

なお、得られたミルタザピン水和物の結晶を濾取した後は、必要により、例えば、メタノール、エタノールなどの水溶性有機溶媒、水、または該水溶性有機溶媒と水との混合溶媒で洗浄し、次いで乾燥させてもよい。かくしてミルタザピン水和物の結晶が得られる。得られたミルタザピン水和物の結晶の平均粒子径は、通常、60～150μmであるが、必要により、ハンマーミルなどの粉碎機で粉碎してもよい。

次に、前記ミルタザピン水和物の結晶から、無水ミルタザピン結晶を製造する方法について説明する。

低吸湿性の無水ミルタザピン結晶は、前記のようにして含水溶媒から結晶化させて得られたミルタザピン水和物の結晶を乾燥させることによって容易に製造することができる。この無水ミルタザピン結晶は、X線回折において、回折角(2θ)が9.14、9.38、14.16、18.46、18.56および20.56であるときに、特有の回折ピークを有するものである。 20

なお、ミルタザピン水和物の結晶を乾燥する前には、その乾燥を効率よく行なうことができるようにするために、ミルタザピン水和物の結晶を粉碎することが好ましい。この粉碎は、生成したミルタザピン水和物の結晶を濾過した後に行なうが、ミルタザピン水和物の結晶の粉碎を効率よく行なうために、該ミルタザピン水和物の結晶を予備乾燥させることが好ましい。予備乾燥は、ミルタザピン水和物の結晶を40～80℃の温度に1～6時間程度加熱することによって行なうことができる。

粉碎は、例えば、ハンマーミル、カッターミル、アトマイザーなどの粉碎機を用いて行なうことができる。粉碎は、粉碎後のミルタザピン水和物の結晶の平均粒子径が10～70μm、好ましくは20～60μm程度となるように行なうことが望ましい。なお、この平均粒子径の測定は、(株)島津製作所製、SALD1100を用い、媒体として水、また分散剤としてトリトンX-100(ローム・アンド・ハース社製、商品名)を用いて行なうことができる。 30

乾燥は、加熱下で行なうことが好ましい。この場合、加熱温度は、乾燥時間を短縮させる観点およびミルタザピン水和物の変質を回避する観点から、70～110℃、好ましくは85～110℃、より好ましくは90～105℃であることが望ましい。

乾燥を減圧下で行なうことにより、さらに乾燥時間を短縮させることができる。減圧度は、強力な真空ポンプを使用せずに、短時間で乾燥を行なう観点から、1.33～13300Pa、好ましくは10～6650Pa、より好ましくは100～1995Paであることが望ましい。 40

ミルタザピン水和物の結晶の乾燥は、得られる無水ミルタザピン結晶の水分量が0.5重量%以下、好ましくは0.3重量%以下となるまで行なうことが、得られる無水ミルタザピン結晶に、優れた低吸湿性を付与する観点から望ましい。

かくして得られるミルタザピン結晶は、25℃および相対湿度75%の空气中で大気圧下、500時間保存したときであっても、吸湿量が0.6重量%以下であるという格別顕著に優れた性質を発現するものである。

以上説明したように、本発明の製造方法によれば、ミルタザピン水和物の結晶を出発物質として、低吸湿性の無水ミルタザピン結晶を容易に工業的規模で製造することができる。 50

次に、本発明を実施例に基づいてさらに詳細に説明するが、本発明はかかる実施例のみに限定されるものではない。

調製例〔粗製ミルタザピンの製造〕

300 mL容のフラスコに、濃硫酸144 gを仕込んだ後、2-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-メタノール40 gを添加し、30～40℃で8時間攪拌した。

得られた反応混合物を、水258.8 gを仕込んだ1 L容のフラスコ内に滴下し、次いで水28.8 gでフラスコ内を洗浄した。次に、この反応混合物のpHを25%水酸化ナトリウム水溶液で約1.8とし、脱色炭1.9 gで脱色し、濾過し、水38 gで洗浄した。次に、この洗浄後の溶液にトルエン60 mLを添加し、次いで約50℃の25%水酸化ナトリウム水溶液を添加してこの溶液のpHを8.3とした。その後、この溶液を75～80℃で水層と有機層の二層に分液した。有機層に、55～60℃でヘプタン41 gを滴下した後、0～5℃に冷却した。同温度で、1時間攪拌し、濾過した。

得られた結晶を、トルエン40 gとヘプタン31 gの冷混合溶媒（約0～5℃）で洗浄し、60℃で減圧乾燥したところ、黄色の粗製ミルタザピン31.7 gが得られた。その収率は84.6%であり、高速液体クロマトグラフィーによる純度（以下、HPLC純度という）は97.5%であった。

実施例1

粗製ミルタザピン（HPLC純度：98.4%）76 gをエタノール186 gに60℃で溶解し、これに水228 gと脱色炭760 mgを添加し、70～75℃で30分間保温した。この溶液を濾過し、脱色炭をエタノール6.2 gで洗浄した後、得られた濾液および洗浄液を20～30℃に冷却した。

次に、この溶液に、水714 gを30分間かけて滴下し、0～5℃で1時間冷却し、結晶を濾過し、エタノール15 gと水80 gの冷混合溶媒（約0～5℃）で洗浄した。その後、この結晶を70℃で乾燥して、ミルタザピン水和物の結晶77.05 gを得た。得られたミルタザピン水和物の物性は、以下のとおりであった。

（1）水分量：2.3重量%

（2）HPLC純度：99.6%

（3）融点：121～123℃

（4）赤外吸収スペクトル：第1図に示す。

実施例2

実施例1で得られたミルタザピン水和物71 gをtert-ブチルメチルエーテル356 gに50℃で溶解し、常圧で55℃の温度で水とtert-ブチルメチルエーテルとを共沸脱水し、tert-ブチルメチルエーテル255.3 gを留去した。

次に、この溶液を0～5℃に冷却し、30分間熟成し、濾過した。得られた結晶を冷tert-ブチルメチルエーテル（約0～5℃）52 gで洗浄し、乾燥して白色のミルタザピン52 gを得た。このミルタザピンのHPLC純度は、99.9%であった。

実施例3

実施例1で得られたミルタザピン水和物5 gを減圧下で55℃で2時間予備乾燥させた。水分量は2.6重量%であった。

次に、この予備乾燥させたミルタザピン水和物を乳鉢で粉碎し、平均粒子径〔測定装置：（株）島津製作所製、SALD1100、媒体：水、分散剤：トリトンX-100（ローム・アンド・ハース社製、商品名）にて測定、以下同じ〕が20.97 μmの粉末を得た。

この粉末を90℃で1333 Paの減圧下で6時間乾燥したところ、水分量が0.4重量%となった。その乾燥後の粉末の平均粒子径を調べたところ、41.2 μmであった。

実施例4

実施例1で得られたミルタザピン水和物5 gを減圧下で55℃で2時間予備乾燥させた。水分量は2.8重量%であった。

次に、この予備乾燥させたミルタザピン水和物を乳鉢で粉碎し、平均粒子径が52.87

10

20

30

40

50

μmの粉末を得た。

この粉末を90℃で1333Paの減圧下で10時間乾燥したところ、水分量が0.25重量%となった。その乾燥後の粉末の平均粒子径を調べたところ、110.4μmであった。

実施例5

実施例1で得られたミルタザピン水和物5gを減圧下で55℃で2時間予備乾燥させた。水分量は2.7重量%であった。

次に、この予備乾燥させたミルタザピン水和物を乳鉢で粉碎し、平均粒子径が47.7μmの粉末を得た。

この粉末を90℃で1333Paの減圧下で4時間乾燥したところ水分量が0.4重量%となり、さらに3時間乾燥したところ水分量が0.27重量%となった。その乾燥後の粉末の平均粒子径を調べたところ、110.4μmであった。 10

比較例1

粗製ミルタザピン（HPLC純度：98.4%）10gをトルエン13gに75℃で加熱溶解させ、脱色炭500mgで脱色し、濾過した後、0～5℃に冷却して晶析させた。その後、濾過して結晶を回収し、乾燥してミルタザピン8.1gを得た。色相は淡黄色で、メタノールに溶解しない不溶物が含まれていた。このミルタザピンのHPLC純度は、98.8%であった。

比較例2

粗製ミルタザピン（HPLC純度：98.4%）10gをtert-ブチルメチルエーテル15gに55℃で溶解し、脱色炭500mgで脱色し、濾過し、0～5℃に冷却して晶析した。 20

得られた結晶を濾過し、乾燥してミルタザピン8.6gを得た。得られたミルタザピンの色相は淡黄色で、メタノールに溶解しない不溶物が含まれていた。このミルタザピンのHPLC純度は、98.2%であった。

製造例1

精製濃硫酸5027.9gを仕込んだ反応容器に、窒素雰囲気、米国特許第4,062,848号明細書に記載の方法に準じて調製した1-（3-ヒドロキシメチルピリジルー2-イル）-2-フェニルー4-メチルピペラジン1396.8gを攪拌下、0～30℃で分割して添加した。添加後、反応容器内の温度を30～40℃で8時間保温した。 30

次に、得られた生成物を高速液体クロマトグラフィー（以下、HPLCという）で分析した結果、反応溶液中にはミルタザピンが98.1%生成していた。

この反応溶液に、0～5℃で水8660gを滴下し、さらに水1397gを添加した。その後、この反応溶液に、水酸化ナトリウム3143gを水9428gに溶解させた溶液を30℃以下の温度で滴下し、pHを1～2に調整した。次に、その反応溶液に、20～30℃で脱色炭67gを添加して脱色し、濾過し、水1330gで脱色炭を洗浄した。濾液に、トルエン2095gを添加して洗浄し、トルエン層を分液し、水層にトルエン2095gを添加し、次いで水2810gに水酸化ナトリウム936を溶解させた溶液を50℃以下の温度で滴下し、pHを8以上とした。その後、75～80℃で分液し、有機層を分取した。 40

次に、この有機層に、50～60℃でヘプタン2095mLを滴下し、結晶を析出させ、0～5℃に冷却した後、1時間熟成した。濾過後、トルエン1600mLとヘプタン1600mLを混合して0～5℃に冷却した液で結晶を洗浄し、粗製ミルタザピン〔波長600nmにおける吸光度：2.4154、波長400nmにおける透過率：0.01%、色差計のb値：22.0〕1111.8gを得た。

得られた粗製ミルタザピンの収率は85%であり、HPLC純度は99.0%であった。

実施例6

製造例1で得られた粗製ミルタザピン120gをメタノール360mLに溶解させ、脱色炭1.2gを添加して脱色し、濾過した後、メタノール12mLで脱色炭を洗浄した。その後、20～30℃で、攪拌下、イオン交換水1116mLを滴下し、1時間熟成した。 50

次に、その溶液を0～5℃で1時間冷却し、濾過した後、メタノール43.2 mLとイオン交換水129.6 mLとを混合した液温が0～5℃の液で結晶を洗浄した。この結晶を60℃で乾燥してミルタザピン1/2水和物の結晶121.25 gを得た（収率97.7%）。

実施例7

実施例6で得られたミルタザピン1/2水和物の結晶を1330～1862 Paの減圧下で90～95℃で乾燥した。得られた無水ミルタザピン結晶の水分量をカール・フィッシャー法で測定したところ、0.1重量%であった。また、その融点は114～116℃であった。

比較例3

製造例1で得られた粗製ミルタザピンを米国特許第4,062,848号明細書に記載の方法に準じて再結晶させた。すなわち、製造例1で得られた粗製ミルタザピン20 gをtert-ブチルメチルエーテル140 mLに加熱溶解させ、脱色炭0.2 gおよびセライト0.2 gを添加して脱色濾過し、その溶液の量が41.2 gとなるまで濃縮し、これにtert-ブチルメチルエーテル5.4 gを添加し、3℃まで冷却して結晶化した。その後、濾過し、50℃で乾燥してミルタザピンの結晶16.5 gを得た。

次に、この結晶10 gを石油エーテル（沸点：40～60℃）200 mLに加熱溶解し、0～5℃に冷却してミルタザピンの結晶4 gを得た。

得られたミルタザピンの結晶を1330～1995 Paの減圧下、90～95℃で乾燥し、その水分量をカール・フィッシャー法で測定したところ、0.1重量%であった。

次に、実施例7および比較例3で得られたミルタザピンの結晶をシャーレに入れ、相対湿度が75%で室温が25℃の恒温室内に入れ、その結晶の吸湿量の変化を調べた。その結果を第2図に示す。なお、吸湿量は、式：

〔吸湿量（重量%）〕＝〔吸湿後の結晶の重量（g）－吸湿前の結晶の重量（g）〕÷〔吸湿前の結晶の重量（g）〕×100

によって求められる。

第2図に示された結果から、実施例7で得られた無水ミルタザピン結晶は、比較例3で得られたミルタザピン結晶と対比して、500時間経過後における吸湿量が非常に低く、低吸湿性に著しく優れていることがわかる。

実施例8

粗製ミルタザピン（HPLC純度：99.0%）1195.46 gをメタノール4728 gに0～5℃で溶解し、これに脱色炭12 gを添加し、5℃で15分間攪拌した。この溶液を0～5℃で濾過した後、イオン交換水4065 gを濾液に流入し、種晶100 mgを加えた。0～10℃でイオン交換水9707 gを滴下し、結晶化させた。0～5℃で1時間攪拌し、結晶を濾過し、メタノール340 gとイオン交換水1291 gの混合液（液温：0～5℃）で結晶を洗浄した。減圧下（4～5.3 kPa）、50～60℃で水分量が3.5重量%以下となるまで乾燥し、粉碎機（ハンマーミル）で粉碎し、平均粒子径が20 μmのミルタザピン水和物の結晶を得た。

粉碎前のミルタザピン水和物の結晶のX線回折を調べた。その結果を第3図に示す。また、X線回折の測定条件を以下に示す。

〔X線回折の測定条件〕

▲1▼測定装置：理学電機（株）製、A7RV

▲2▼照射X線：Cu Kα線

▲3▼加速電圧：30 kV

▲4▼加速電流：15 mA

X線回折の結果に基づいて、結晶パラメータを求めた。その結果は、以下のとおりである。

▲1▼結晶系：単斜晶系

▲2▼ブラベー格子：Primitive（単純）

▲3▼空間群：（P2₁/α）

10

20

30

40

50

▲4▼Z値：4

▲5▼格子パラメーター

a = 9.006 (1) Å

b = 17.309 (2) Å

c = 9.801 (1) Å

$\beta = 106.07 (1)^\circ$

V = 1468.1 (4) Å³

以上の結果に基づいて最小二乗法による精密化を行ない、原子座標、等方性温度因子(Beq)および占有率(occ)、異方性温度因子、原子間(結合)距離、結合角度、ならびにねじれ角を求めた。

原子座標、等方性温度因子および占有率を表1に、異方性温度因子を表2に、原子間(結合)距離を表3に、結合角度を表4、ねじれ角を表5に示す。

表1

原子	x	y	z	Beq	occ
O(1)	0.0169(7)	-0.0493(4)	-0.0037(8)	11.0(2)	0.5000
N(1)	0.1821(3)	0.0888(1)	0.6597(2)	4.48(5)	1.0000
N(2)	0.2627(3)	0.0830(1)	0.4534(2)	3.99(5)	1.0000
N(3)	0.2717(3)	-0.0037(1)	0.2097(2)	5.13(6)	1.0000
C(1)	0.2607(3)	0.1216(1)	0.5778(2)	3.62(5)	1.0000
C(2)	0.1886(4)	0.1227(2)	0.7839(3)	5.23(7)	1.0000
C(3)	0.2711(4)	0.1893(2)	0.8307(3)	5.27(7)	1.0000
C(4)	0.3545(3)	0.2211(2)	0.7466(3)	4.55(6)	1.0000
C(5)	0.3530(3)	0.1877(1)	0.6187(3)	3.69(5)	1.0000
C(6)	0.4462(3)	0.2180(1)	0.5253(3)	3.79(5)	1.0000
C(7)	0.3407(3)	0.2520(1)	0.3915(2)	3.39(5)	1.0000
C(8)	0.3471(3)	0.3302(1)	0.3632(3)	4.03(5)	1.0000
C(9)	0.2487(3)	0.3628(1)	0.2438(3)	4.70(6)	1.0000
C(10)	0.1400(3)	0.3174(2)	0.1527(3)	4.66(6)	1.0000
C(11)	0.1297(3)	0.2401(2)	0.1800(3)	4.05(5)	1.0000
C(12)	0.2307(3)	0.2057(1)	0.2992(2)	3.40(5)	1.0000
C(13)	0.2177(3)	0.1193(1)	0.3117(2)	3.54(5)	1.0000
C(14)	0.3099(3)	0.0784(2)	0.2233(3)	4.38(6)	1.0000
C(15)	0.2984(4)	-0.0392(2)	0.3476(3)	5.35(7)	1.0000
C(16)	0.2173(4)	0.0017(2)	0.4410(3)	5.18(7)	1.0000
C(17)	0.3634(6)	-0.0424(2)	0.1267(5)	8.6(1)	1.0000
H(1)	0.1832	0.0995	0.8425	6.2218	1.0000
H(2)	0.2681	0.2126	0.9175	6.1018	1.0000
H(3)	0.4157	0.2659	0.7783	5.2451	1.0000
H(4)	0.5126	0.2572	0.5753	4.4192	1.0000
H(5)	0.5031	0.1773	0.5017	4.4192	1.0000
H(6)	0.4208	0.3626	0.4274	4.5866	1.0000
H(7)	0.2566	0.4163	0.2249	5.4196	1.0000
H(8)	0.0714	0.3397	0.0707	5.3280	1.0000
H(9)	0.0528	0.2093	0.1173	4.6048	1.0000
H(10)	0.1128	0.1068	0.2702	3.9873	1.0000
H(11)	0.4170	0.0844	0.2674	4.9206	1.0000
H(12)	0.2851	0.1012	0.1309	4.9206	1.0000
H(13)	0.4053	-0.4053	0.3936	6.1278	1.0000
H(14)	0.2600	-0.2600	0.3349	6.1278	1.0000
H(15)	0.1086	-0.1086	0.4024	6.1871	1.0000
H(16)	0.2452	-0.2452	0.5337	6.1871	1.0000
H(17)	0.4643	-0.4643	0.1723	9.7575	1.0000
H(18)	0.3348	-0.3348	0.0348	9.7575	1.0000
H(19)	0.3277	-0.3277	0.1182	9.7575	1.0000

10

20

30

40

表 2

原子	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
O(1)	0.100(4)	0.145(6)	0.141(6)	-0.013(4)	-0.017(4)	-0.030(5)
N(1)	0.055(1)	0.065(1)	0.065(1)	-0.002(1)	0.0159(10)	0.012(1)
N(2)	0.064(1)	0.039(1)	0.051(1)	-0.0061(9)	0.0165(10)	0.0042(8)
N(3)	0.081(2)	0.050(1)	0.056(1)	0.013(1)	0.006(1)	-0.0108(10)
C(1)	0.044(1)	0.046(1)	0.046(1)	0.0027(10)	0.010(1)	0.0080(10)
C(2)	0.064(2)	0.089(2)	0.048(1)	0.009(2)	0.020(1)	0.017(1)
C(3)	0.070(2)	0.086(2)	0.042(1)	0.014(2)	0.012(1)	0.000(1)
C(4)	0.057(2)	0.061(2)	0.049(1)	0.004(1)	0.004(1)	-0.006(1)
C(5)	0.042(1)	0.045(1)	0.048(1)	0.0050(10)	0.0051(10)	0.006(1)
C(6)	0.041(1)	0.045(1)	0.055(1)	-0.0033(10)	0.008(1)	0.000(1)
C(7)	0.041(1)	0.042(1)	0.048(1)	0.0008(9)	0.0173(10)	0.0019(10)
C(8)	0.055(1)	0.043(1)	0.059(1)	-0.003(1)	0.021(1)	-0.001(1)
C(9)	0.072(2)	0.043(1)	0.068(2)	0.005(1)	0.026(1)	0.013(1)
C(10)	0.065(2)	0.058(2)	0.054(1)	0.010(1)	0.016(1)	0.014(1)
C(11)	0.054(1)	0.052(1)	0.047(1)	0.000(1)	0.013(1)	0.004(1)
C(12)	0.044(1)	0.044(1)	0.044(1)	0.0019(9)	0.0166(10)	0.0009(9)
C(13)	0.043(1)	0.043(1)	0.046(1)	-0.0006(10)	0.0096(10)	-0.0016(10)
C(14)	0.060(2)	0.055(2)	0.051(1)	0.009(1)	0.015(1)	-0.001(1)
C(15)	0.082(2)	0.041(1)	0.069(2)	0.003(1)	0.001(2)	-0.003(1)
C(16)	0.084(2)	0.041(1)	0.069(2)	-0.011(1)	0.018(2)	0.004(1)
C(17)	0.152(4)	0.086(3)	0.088(3)	0.043(3)	0.035(3)	-0.020(2)

表 3

原 子 間 距 離					
原子	原子	距離 (Å)	原子	原子	距離 (Å)
O(1)	O(1)	1.74(1)	N(1)	C(1)	1.334(3)
N(1)	C(2)	1.337(4)	N(2)	C(1)	1.395(3)
N(2)	C(13)	1.475(3)	N(2)	C(16)	1.460(3)
N(3)	C(14)	1.460(4)	N(3)	C(15)	1.442(4)
N(3)	C(17)	1.471(4)	C(1)	C(5)	1.406(3)
C(2)	C(3)	1.380(5)	C(3)	C(4)	1.375(4)
C(4)	C(5)	1.378(4)	C(5)	C(6)	1.498(3)
C(6)	C(7)	1.510(3)	C(7)	C(8)	1.385(3)
C(7)	C(12)	1.395(3)	C(8)	C(9)	1.378(4)
C(9)	C(10)	1.375(4)	C(10)	C(11)	1.373(4)
C(11)	C(12)	1.399(3)	C(12)	C(13)	1.508(3)
C(13)	C(14)	1.530(3)	C(15)	C(16)	1.497(4)

10

20

30

表 4

原子間の結合角度							
原子	原子	原子	角度 (°)	原子	原子	原子	角度 (°)
C (1)	N (1)	C (2)	117.7(2)	C (1)	N (2)	C (13)	123.5(2)
C (1)	N (2)	C (16)	117.6(2)	C (13)	N (2)	C (16)	109.5(2)
C (14)	N (3)	C (15)	110.8(2)	C (14)	N (3)	C (17)	109.8(3)
C (15)	N (3)	C (17)	110.6(3)	N (1)	C (1)	N (2)	117.4(2)
N (1)	C (1)	C (5)	123.0(2)	N (2)	C (1)	C (5)	119.3(2)
N (1)	C (2)	C (3)	123.6(3)	C (2)	C (3)	C (4)	117.9(3)
C (3)	C (4)	C (5)	120.5(3)	C (1)	C (5)	C (4)	117.2(2)
C (1)	C (5)	C (6)	119.9(2)	C (4)	C (5)	C (6)	122.9(2)
C (5)	C (6)	C (7)	110.1(2)	C (6)	C (7)	C (8)	120.2(2)
C (6)	C (7)	C (12)	120.2(2)	C (8)	C (7)	C (12)	119.5(2)
C (7)	C (8)	C (9)	121.2(2)	C (8)	C (9)	C (10)	119.5(2)
C (9)	C (10)	C (11)	120.3(2)	C (10)	C (11)	C (12)	120.9(2)
C (7)	C (12)	C (11)	118.6(2)	C (7)	C (12)	C (13)	125.1(2)
C (11)	C (12)	C (13)	116.3(2)	N (2)	C (13)	C (12)	119.5(2)
N (2)	C (13)	C (14)	106.6(2)	C (12)	C (13)	C (14)	110.3(2)
N (3)	C (14)	C (13)	110.6(2)	N (3)	C (15)	C (16)	112.8(2)
N (2)	C (16)	C (15)	109.5(2)				

表 5

原子間のねじれ角									
原子	原子	原子	原子	角度 (°)	原子	原子	原子	原子	角度 (°)
N (1)	C (1)	N (2)	C (13)	126.5(2)	N (1)	C (1)	N (2)	C (16)	-16.5(3)
N (1)	C (1)	C (5)	C (4)	-3.2(3)	N (1)	C (1)	C (5)	C (6)	175.9(2)
N (1)	C (2)	C (3)	C (4)	-2.0(5)	N (2)	C (1)	N (1)	C (2)	175.4(2)
N (2)	C (1)	C (5)	C (4)	-176.1(2)	N (2)	C (1)	C (5)	C (6)	3.0(3)
N (2)	C (13)	C (12)	C (7)	31.3(3)	N (2)	C (13)	C (12)	C (11)	-152.9(2)
N (2)	C (13)	C (14)	N (3)	61.2(2)	N (2)	C (16)	C (15)	N (3)	-55.6(3)
N (3)	C (14)	C (13)	C (12)	-167.8(2)	C (1)	N (1)	C (2)	C (3)	0.3(4)
C (1)	N (2)	C (13)	C (12)	25.5(3)	C (1)	N (2)	C (13)	C (14)	151.2(2)
C (1)	N (2)	C (16)	C (15)	-151.3(2)	C (1)	C (5)	C (4)	C (3)	1.5(4)
C (1)	C (5)	C (6)	C (7)	69.7(3)	C (2)	N (1)	C (1)	C (5)	2.4(4)
C (2)	C (3)	C (4)	C (5)	1.0(4)	C (3)	C (4)	C (5)	C (6)	-177.6(2)
C (4)	C (5)	C (6)	C (7)	-111.2(3)	C (5)	C (1)	N (2)	C (13)	-60.2(3)
C (5)	C (1)	N (2)	C (16)	156.8(2)	C (5)	C (6)	C (7)	C (8)	115.8(2)
C (5)	C (6)	C (7)	C (12)	-60.9(3)	C (6)	C (7)	C (8)	C (9)	-178.1(2)
C (6)	C (7)	C (12)	C (11)	176.8(2)	C (6)	C (7)	C (12)	C (13)	-7.6(3)
C (7)	C (8)	C (9)	C (10)	1.5(4)	C (7)	C (12)	C (11)	C (10)	1.2(3)
C (7)	C (12)	C (13)	C (14)	-92.6(3)	C (8)	C (7)	C (12)	C (11)	0.1(3)
C (8)	C (7)	C (12)	C (13)	175.7(2)	C (8)	C (9)	C (10)	C (11)	-0.2(4)
C (9)	C (8)	C (7)	C (12)	-1.4(2)	C (9)	C (10)	C (11)	C (12)	-1.1(4)
C (10)	C (11)	C (12)	C (13)	-174.9(2)	C (11)	C (12)	C (13)	C (14)	83.2(3)
C (12)	C (13)	N (2)	C (16)	170.9(2)	C (13)	N (2)	C (16)	C (15)	60.9(3)
C (13)	C (14)	N (3)	C (15)	-56.6(3)	C (13)	C (14)	N (3)	C (17)	-179.0(3)
C (14)	C (3)	C (15)	C (16)	53.6(3)	C (14)	C (13)	N (2)	C (16)	-63.4(3)
C (16)	C (15)	N (3)	C (17)	175.6(3)					

以上の結果に基づいて、実施例 8 で得られたミルタザピン水和物の分子構造図を第 4 図に示す。

また、実施例 8 で得られたミルタザピン水和物の a 軸方向、b 軸方向および c 軸方向の結晶構造図をそれぞれ第 5 図、第 6 図および第 7 図に示す。

なお、各図中、水素原子は幾何学的に計算したものである。また、水分子の水素原子位置は、電子密度からは決定することができなかった。

以上の結果から、実施例 8 で得られたミルタザピン水和物の結晶の空間群は $P 2_1 a$ であり、対称中心を有し、ラセミ体で存在していることがわかる。

10

20

30

40

50

なお、水分子の酸素原子位置は、電子密度分布から推定した。電子密度分布を調べたところ、対称中心の近傍の2カ所に存在確率の高い位置があることがわかった。この距離は1.75 Åであり、酸素原子のファンデルワールス半径1.4 Åとの比較から考えると、2個の酸素原子が1.75 Åの距離で存在しているものとは考えられがたい。したがって、水分子の酸素原子は、これら2カ所に1個ずつ同時に存在しているのではなく、無秩序（おそらく時間的）に2カ所のいずれかに存在しているものと推定される。

そこで、これら2カ所に酸素が存在していると仮定し、その占有率をパラメータとして変化させて精密化を行った。その結果、占有率は0.5付近で集束した。

このことから、1個の酸素原子がこれら2カ所に無秩序な状態で存在していると考えられる。最終的には、占有率を0.5に固定し、他のパラメータを精密化した。

また、水分子の占有率が0.5であることから、結晶中のミルタザピン分子と水分子のモル比は2:1となった。

また、結晶中では、ミルタザピン分子の窒素原子と水分子の酸素原子との間に水素結合が形成されていた（図中において、破線で示される結合）。その結合距離は、以下のとおりであった。なお、O(1)*は、O(1)を対称操作で移動させた原子である。

N(1)・・・O(1): 2.752(7) Å

N(1)・・・O(1)*: 2.968(7) Å

実施例 9

実施例 8 で得られたミルタザピン水和物を50～60℃の雰囲気中で17時間乾燥させたところ、その含水率が2.2%となった。さらに、85～95℃の雰囲気中で23時間乾燥させると、含水率が0.58%の無水ミルタザピン結晶（平均粒子径: 118 μm）が得られた。

次に、この無水ミルタザピン結晶を粉碎し、平均粒子径59 μmの結晶を得た。得られた結晶の顕微鏡写真（倍率×200）を第9図に示す。

次に、得られた結晶を85～95℃の雰囲気中で6時間乾燥させたところ、含水率が0.14%となり、さらに95～105℃の雰囲気中で7時間乾燥させると、含水率が0.050%となった。その無水ミルタザピン結晶を平均粒子径は、130 μmであった。得られた乾燥後の結晶の顕微鏡写真（倍率×200）を第10図に示す。

以上の結果から、破碎した無水ミルタザピンの結晶は、乾燥させることにより、成長したことがわかる。

実施例 10

実施例 8 で得られたミルタザピン水和物の結晶を600～1333 Paの減圧下、85～105℃の温度で乾燥したところ、乾燥開始から6時間後の含水量が0.46重量%、10時間後の含水量が0.3重量%である無水ミルタザピン結晶999.5 gを得た。得られた無水ミルタザピン結晶の物性は、以下のとおりである。

(1) 水分量: 0.3重量%

(2) HPLC純度: 99.8%

(3) 粉末X線回折（理学電気（株）製、商品名: ミニフレックス、Cu Kα線、30 kV、15 mV）: 結果を第8図に示す。

実施例 11

窒素雰囲気下、メタノール332 kgに粗製ミルタザピン（HPLC純度98.8%）84 kgを2～4℃で、35分間攪拌し、溶解させ、これに脱色炭1 kgを添加し、2～4℃で30分間攪拌した。0～2℃で濾過した後、イオン交換水285 kgを30分間で濾液に流入し、種晶80 gを加えた。5～7℃でイオン交換水682 kgを滴下し、結晶化させた。1～5℃で65分間攪拌し、結晶を濾過し、メタノール24 kgとイオン交換水90.8 kgの混合液（液温0～5℃）で結晶を洗浄した。その結果、湿結晶93.3 kgが得られた。その乾燥重量は80.5 kgであった。

メタノール297.1 kgに窒素雰囲気下で湿結晶87 kgを加え、2.8℃で攪拌し、さらにメタノール24 kgを加え、攪拌し、溶解させ、これに脱色炭1 kgを添加し、3.3℃で15分間攪拌した。3.4℃で濾過した後、イオン交換水255 kgを45分間

10

20

30

40

50

で濾液に滴下し、種晶 80 g を加えた。5～7. 8℃でイオン交換水 666 kg を 75 分間かけて滴下し、2. 6～5℃で 40 分間攪拌した後、濾過した。得られた結晶をメタノール 21. 6 kg とイオン交換水 81. 2 kg の混合液（液温 2. 6℃）で洗浄し、湿結晶 83. 9 kg を得た。266～533 Pa の減圧下、60～95℃で 11 時間乾燥し、ミルタザピン水和物 72. 5 kg を得た。その収率は 89. 5% であった。

次に、得られた結晶をアトマイザーで粉碎した。粉碎した結晶 54. 3 kg をさらに 133～400 Pa の減圧下で 90～95℃で 7 時間乾燥し、無水ミルタザピン 52. 5 kg を得た。その無水ミルタザピンの結晶の純度は 99. 997% であった。得られた結晶の平均粒子径は、25. 5 μm であり、嵩密度は動が 0. 27 g/mL であり、静が 0. 51 g/mL であった。また、波長 600 nm における吸光度は 0. 0048 であり、波長 400 nm における透過率は 98. 84% であり、色差計の b 値は 2. 42 であった。

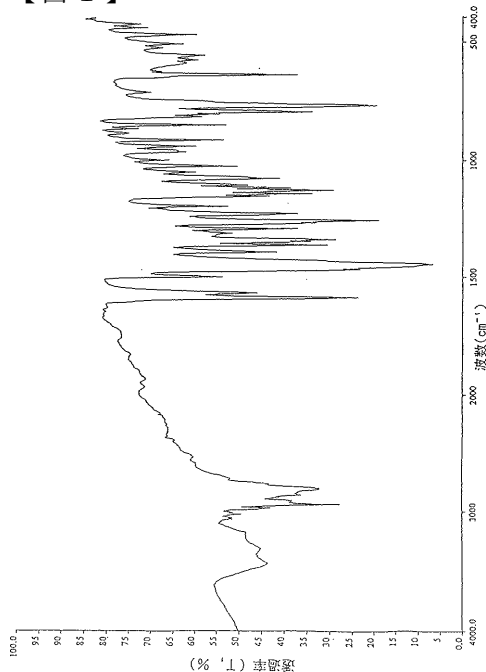
10

産業上の利用可能性

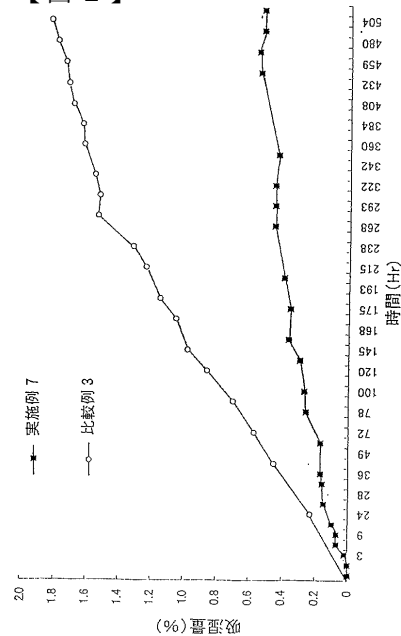
本発明の製造方法によれば、吸湿性がほとんどない安定な無水ミルタザピン結晶を簡便な工業的方法により製造することができるという効果が奏される。

また、本発明の無水ミルタザピン結晶は、優れた低吸湿性を有するものである。例えば、抗鬱剤として好適に使用しうるものである。

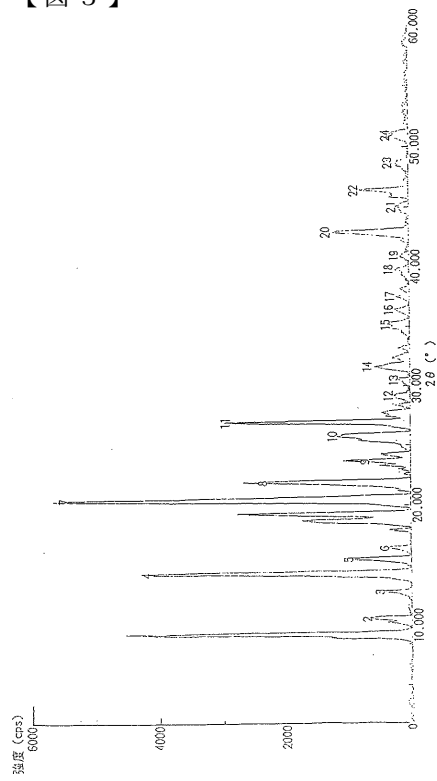
【図 1】



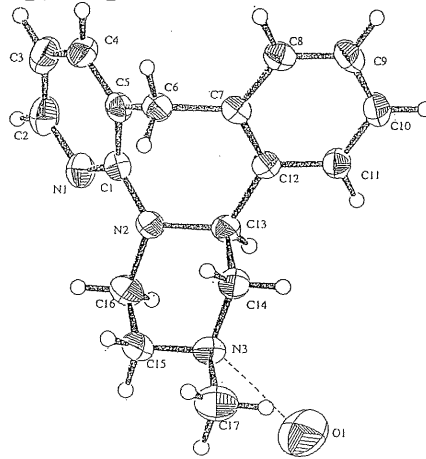
【図 2】



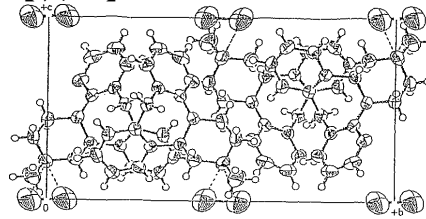
【図 3】



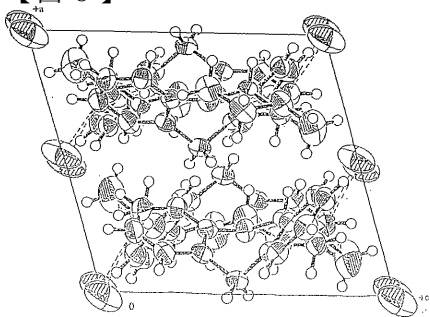
【図 4】



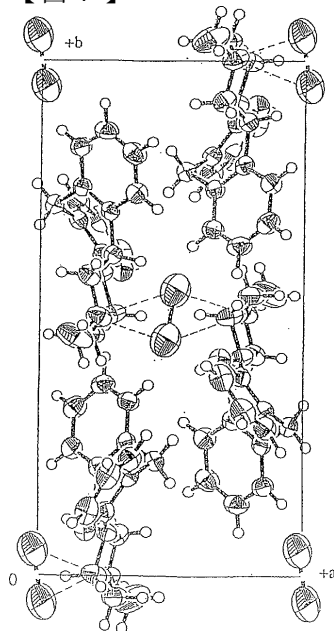
【図 5】



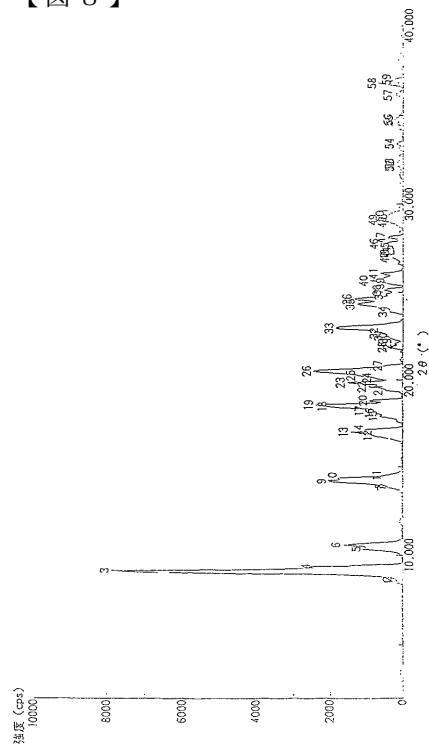
【図 6】



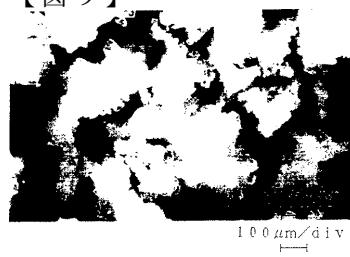
【図 7】



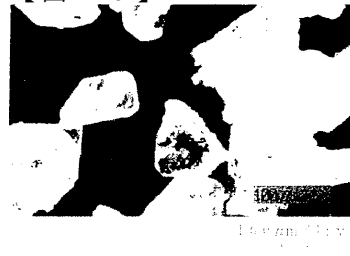
【図 8】



【図 9】



【図 10】



フロントページの続き

(56)参考文献 特表2004-500324 (JP, A)
特開平7-247286 (JP, A)
米国特許第4062848 (US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)
C07D471/14 102
A61K 31/55
A61P 25/24
CAPLUS(STN)
REGISTRY(STN)