



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I554493 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 10 月 21 日

(21)申請案號：102113612

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 04 月 17 日

(51)Int. Cl. : C07C323/20 (2006.01)

C07C319/28 (2006.01)

B01D9/02 (2006.01)

(30)優先權：2012/04/18 日本

2012-094758

(71)申請人：杏林製藥股份有限公司 (日本) KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：津吹猛 TSUBUKI, TAKESHI (JP)；佐藤浩也 SATO, HIROYA (JP)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

TW 200944495A1

CN 1561331A

CN 101072752A

審查人員：林美君

申請專利範圍項數：11 項 圖式數：2 共 24 頁

(54)名稱

4-(3-苯甲氧苯硫)-2-氯-1-(3-硝基丙基)苯的結晶

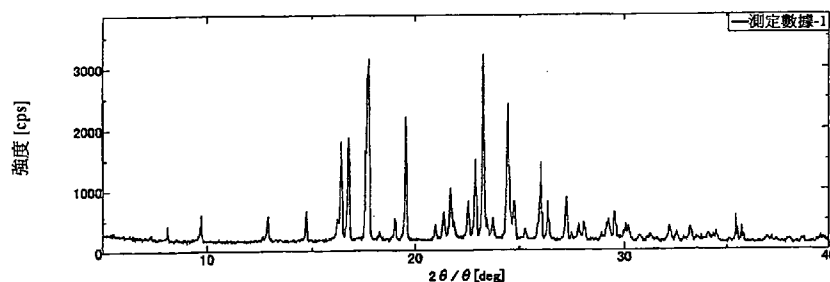
(57)摘要

本發明之 4-(3-苯甲氧苯硫)-2-氯-1-(3-硝基丙基)苯(化合物 1)，例如，為具有優異免疫抑制活性之 2-胺基-2-[2-[4-(3-苯甲氧苯硫)-2-氯苯基]乙基]-1,3-丙二醇鹽酸鹽之製造中間體。該化合物 1，由於以往係僅以作為油狀物而得，故操作及精製困難。

上述課題之解決手段在於製得化合物 1 之結晶。又，亦確立其之結晶方法。再者，亦發現藉由將其之結晶於溶劑中懸浮攪拌之簡便的精製方法。由於可作為結晶取出化合物 1，故操作變得容易，亦可長期保存。

指定代表圖：

圖 1



發明摘要

※申請案號：102113612

※申請日：102年04月17日

※IPC分類：

C07C 323/20 (2006.01)

C07C 319/28 (2006.01)

B01D 9/02 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

4-(3-苯甲氧苯硫)-2-氯-1-(3-硝基丙基)苯的結晶

【中文】

本發明之 4-(3-苯甲氧苯硫)-2-氯-1-(3-硝基丙基)苯(化合物 1)，例如，為具有優異免疫抑制活性之 2-胺基-2-[2-[4-(3-苯甲氧苯硫)-2-氯苯基]乙基]-1,3-丙二醇鹽酸鹽之製造中間體。該化合物 1，由於以往係僅以作為油狀物而得，故操作及精製困難。

上述課題之解決手段在於製得化合物 1 之結晶。又，亦確立其之結晶方法。再者，亦發現藉由將其之結晶於溶劑中懸浮攪拌之簡便的精製方法。由於可作為結晶取出化合物 1，故操作變得容易，亦可長期保存。

【英文】

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

4-(3-苯甲氧苯硫)-2-氯-1-(3-硝基丙基)苯的結晶

【技術領域】

本發明係關於例如作為 2-胺基-2-[2-[4-(3-苯甲氧苯硫)-2-氯苯基]乙基]-1,3-丙二醇鹽酸鹽之製造中間體所使用之 4-(3-苯甲氧苯硫)-2-氯-1-(3-硝基丙基)苯之結晶及其之結晶化方法。

【先前技術】

2-胺基-2-[2-[4-(3-苯甲氧苯硫)-2-氯苯基]乙基]-1,3-丙二醇之鹽酸鹽，係具有具優異之免疫抑制作用之取代二芳基硫構造之化合物，曾有報告指出對於慢性類風濕性關節炎等之自體免疫疾病的有效性(專利文獻 1)。該化合物之製造方法，如專利文獻 2 所記載之方法曾被報告出來。

專利文獻 1：國際公開第 03/029205 號手冊

專利文獻 2：國際公開第 06/041019 號

【發明內容】

[發明欲解決之課題]

專利文獻 2 之實施例中，係得到油狀物之 4-(3-苯甲

氧苯硫)-2-氯-1-(3-硝基丙基)苯。

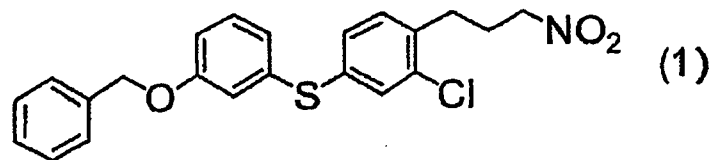
由保管及輸送之簡便性、長期保管時之安定性等之觀點考量，即使為製造中間體，亦以作為結晶得到為佳。

本發明之目的在於提供 4-(3-苯甲氧苯硫)-2-氯-1-(3-硝基丙基)苯的結晶。

[解決課題之手段]

本發明人等，針對上述課題努力探討的結果，偶然地發現下述式(1)所表示之 4-(3-苯甲氧苯硫)-2-氯-1-(3-硝基丙基)苯的結晶。

[化1]



亦探討其之結晶化方法的結果亦發現，藉由將 4-(3-苯甲氧苯硫)-2-氯-1-(3-硝基丙基)苯與醇類混合，可結晶化。

再者，關於其之結晶化方法進一步努力探討的結果發現，藉由將化合物 1 與醇類之混合物置於極低溫下可得之少量結晶作為結晶種使用，可更有效率地進行結晶化。

再者並發現，4-(3-苯甲氧苯硫)-2-氯-1-(3-硝基丙基)苯的結晶，藉由於對該結晶顯示難溶性之脂溶性溶劑中懸浮攪拌，可容易地進行精製。

亦即，本發明之要旨係如下所示。

[1] 一種 4- (3- 苯甲氧苯硫) - 2- 氯 - 1- (3- 硝基丙基) 苯的結晶，其使用 $\text{CuK}\alpha$ 輻射之繞射角為 2θ 之粉末 X 射線繞射中，可觀察到含有下述之 2θ 波峰之粉末 X 射線繞射圖。

2θ : 9.7、12.9、16.4、16.8、17.6、19.5、21.7、22.6、22.9、23.3、24.5、24.8、26.0、26.4、27.2。

[2] 一種 4- (3- 苯甲氧苯硫) - 2- 氯 - 1- (3- 硝基丙基) 苯的結晶，其藉由使用 $\text{CuK}\alpha$ 輻射之繞射角為 2θ 之粉末 X 射線繞射，可得實質上與圖 1 相同之粉末 X 射線繞射圖。

[3] 如 [1] 或 [2] 所記載之 4- (3- 苯甲氧苯硫) - 2- 氯 - 1- (3- 硝基丙基) 苯的結晶，其以加熱板法所測定之熔點為 46°C 至 49°C 。

[4] 如 [1] 至 [3] 中任一項所記載之 4- (3- 苯甲氧苯硫) - 2- 氯 - 1- (3- 硝基丙基) 苯的結晶，其於熱重 / 示差熱分析 (TG / DTA) 中，至 49°C 為止無法確認到重量的減少，並且，於 50°C 附近顯示單一之吸熱峰。

[5] 一種製造方法，其係如 [1] 至 [4] 中任一項所記載之結晶的製造方法，其含有將 4- (3- 苯甲氧苯硫) - 2- 氯 - 1- (3- 硝基丙基) 苯與醇類混合以使前述結晶析出之步驟。

[6] 如 [5] 所記載之製造方法，其係使 4- (3- 苯甲氧苯硫) - 2- 氯 - 1- (3- 硝基丙基) 苯溶解於該化合物之可溶性溶劑，藉由混合所得之前述 4- (3- 苯甲氧苯硫) - 2-

氯-1-(3-硝基丙基)苯之溶液與前述醇類，以使前述 4-(3-苯甲氧苯硫)-2-氯-1-(3-硝基丙基)苯與前述醇類混合。

[7] 如 [6] 所記載之製造方法，其中，前述可溶性溶劑為乙酸乙酯。

[8] 如 [5] 至 [7] 中任一項所記載之製造方法，其中，前述醇類，係甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、或該等之混合物。

[9] 如 [5] 至 [8] 中任一項所記載之製造方法，其含有：於含前述 4-(3-苯甲氧苯硫)-2-氯-1-(3-硝基丙基)苯與前述醇類之混合物再添加水之步驟。

[10] 如 [5] 至 [9] 中任一項所記載之製造方法，其係於將含前述 4-(3-苯甲氧苯硫)-2-氯-1-(3-硝基丙基)苯與前述醇類之混合物之溫度調節至 $-80^{\circ}\text{C} \sim +10^{\circ}\text{C}$ 之範圍之下，使結晶析出。

[11] 一種 4-(3-苯甲氧苯硫)-2-氯-1-(3-硝基丙基)苯之精製方法，其係包含：將如 [1] 至 [4] 中任一項所記載之結晶，懸浮於對該結晶顯示難溶性之脂溶性溶劑並進行攪拌的步驟。

[12] 如 [11] 所記載之精製方法，其中，前述脂溶性溶劑，係己烷與二異丙醚之混合溶劑。

[發明的效果]

藉由本發明，可提供 4-(3-苯甲氧苯硫)-2-氯-1-

(3-硝基丙基) 苯的結晶。

【圖式簡單說明】

圖 1，係顯示實施例之 4-(3-苯甲氧苯硫)-2-氯-1-(3-硝基丙基) 苯的結晶之粉末 X 射線繞射測定結果之圖。

圖 2，係顯示實施例之 4-(3-苯甲氧苯硫)-2-氯-1-(3-硝基丙基) 苯的結晶之熱重 / 示差熱分析 (TG / DTA) 結果之圖。

【實施方式】

本實施樣態之「4-(3-苯甲氧苯硫)-2-氯-1-(3-硝基丙基) 苯」(以下，稱為化合物 1)，例如，可作為 2-胺基-2-[2-[4-(3-苯甲氧苯硫)-2-氯苯基] 乙基]-1,3-丙二醇鹽酸鹽之製造中間體。化合物 1，例如可藉專利文獻 2 所記載之方法，作為油狀物製造。

化合物 1 之結晶化方法

油狀物之化合物 1，藉由與醇類混合，可使該化合物 1 之結晶析出。醇類，可舉例如甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、或該等之混合物，較佳之醇類，可舉例如甲醇或乙醇。藉由使用甲醇或乙醇作為該混合所使用之醇類，可容易地使結晶析出。

由結晶化及結晶化操作容易度的觀點，化合物 1 與醇類之混合，較佳為，藉由使化合物 1 溶解於可溶性溶劑，

將所得之化合物 1 之溶液與醇類混合來進行。該混合，可將於可溶性溶劑溶解化合物 1 所得之溶液添加於醇類，亦可將醇類添加於將化合物 1 溶解於可溶性溶劑溶解所得之溶液。

又，爲了提升回收率，較佳爲於化合物 1 與醇類之混合物添加水。具體而言，例如，可於得到以可溶性溶劑作爲溶劑之化合物 1 之溶液與醇類之混合物的同時，於所得之該混合物添加水。

此處，本說明書中，所謂「可溶性溶劑」，係指可將化合物 1 於常溫下溶解之溶劑之意。又，本說明書中，所謂常溫，係指日本藥局方所定義之 15~25℃ 之意。

可溶性溶劑，可舉例如乙腈等腈系溶劑、丙酮、2-丁酮等酮系溶劑、乙酸乙酯、乙酸丁酯等酯系溶劑、四氫呋喃等醚系溶劑、甲苯等烴系溶劑、或該等之混合液等。又，二異丙醚與醇類之混合液亦可作爲該可溶性溶劑使用。再者，可溶性溶劑所含之醇類，亦可舉例如甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、或該等之混合物。

由結晶化及結晶化操作容易度的觀點，可溶性溶劑，較佳可舉例如二異丙醚與醇類之混合液、丙酮、或乙酸乙酯，特佳爲乙酸乙酯。

再者，由於容易使結晶析出，較佳爲，將該化合物 1 與醇類之混合物，例如於以冷卻等調節其之溫度之下使結晶析出。化合物 1 與醇類之混合物之溫度，可舉例如 -80℃ ~ +10℃、較佳可舉例如 -30℃ ~ 0℃、特佳可舉例如 -20℃

~-15°C。

又，藉由將溶解於可溶性溶劑與醇類之混合液之少量的化合物 1 冷卻至極低溫（例如 -78°C），可得少量之結晶。亦可藉由將該結晶添加於作為結晶種之化合物 1 之油狀物或溶液來進行結晶化。

所使用之溶劑量，可溶性溶劑可使用相對於該化合物 1 之 0.1 倍量至 20 倍量，較佳可使用 1 倍量至 5 倍量。

又，與化合物 1 混合之醇類可使用相對於化合物 1 之 1 倍量至 20 倍量、較佳可使用 5 倍量至 15 倍量。當於化合物 1 與醇類之混合物添加水使用時，可使用相對於化合物 1 之 1 倍量至 10 倍量之水、較佳為 3 倍量至 7 倍量。又，本說明書中，例如所謂「相對於化合物使用溶劑 10 倍量」，係使相對於化合物 1g 使用溶劑 10mL 之意。

藉由將結晶化所得之化合物 1 之懸浮液於室溫條件下過濾，可得濕潤結晶。濕潤結晶可例如以 40°C 以下之溫度乾燥。

化合物 1 結晶之性狀

本實施形態之化合物 1 之結晶，係白色至淡黃色之結晶性的粉末。夾持於玻璃製蓋玻片，使用熱板法熔點法測定器所測定之本實施形態之化合物 1 之結晶的熔點為 46°C 至 49°C。又，本實施形態之化合物 1 之結晶，藉由使用 CuK α 輻射之繞射角為 2θ 之粉末 X 射線繞射法，可觀察到含有以下波峰之粉末 X 射線繞射圖。

2θ : 9.7、12.9、16.4、16.8、17.6、19.5、21.7、22.6、22.9、23.3、24.5、24.8、26.0、26.4、27.2

具體而言，例如，本實施形態之化合物 1 之結晶，藉由粉末 X 射線繞射，可得實質上與圖 1 相同之粉末 X 射線繞射圖。

又，粉末 X 射線繞射，例如，可以後述之試驗例 2 中所使用之裝置及操作條件來進行。

又，本實施形態之化合物 1 之結晶，於熱重 / 示差熱分析 (TG / DTA) 中，至與熔解有關之溫度之 49°C 為止無法確認到重量的減少，而於 50°C 附近顯示單一之吸熱峰。具體而言，例如，本實施形態之化合物 1 之結晶，於熱重 / 示差熱分析 (TG / DTA) 中，顯示實質上與圖 2 相同之圖型。

又，熱重 / 示差熱分析 (TG / DTA)，例如，可藉後述之試驗例 3 中所使用之裝置及操作條件來進行。

化合物 1 結晶之懸浮精製

本實施形態之化合物 1 之結晶，例如可藉由於對該結晶顯示難溶性之脂溶性溶劑中進行懸浮攪拌來精製。此處所謂「對化合物 1 之結晶顯示難溶性之脂溶性溶劑」，係指該結晶於溶劑之溫度為化合物 1 之熔點以下之溫度時可懸浮攪拌化合物 1 之結晶之脂溶性的溶劑之意。

對化合物 1 之結晶顯示難溶性之脂溶性溶劑，可舉例如己烷、環己烷、庚烷等脂肪族烴系溶劑、二異丙醚、甲

基-三級丁醚等醚系溶劑、或該等之混合液等。又，對化合物 1 之結晶顯示難溶性之脂溶性溶劑，只要具有化合物 1 之結晶為難溶性的性質，亦可含有上述可溶性溶劑。

由精製效率的觀點考量，對化合物 1 之結晶顯示難溶性之脂溶性溶劑，較佳為，使溶劑之溫度為 20°C 至 40°C 時可將化合物 1 之結晶懸浮攪拌的溶劑，更佳為，使溶劑之溫度為 25°C 至 35°C 時可將化合物 1 之結晶懸浮攪拌的溶劑。再更佳為，對化合物 1 之結晶顯示難溶性之脂溶性溶劑，可使用二異丙醚或己烷與二異丙醚之混合液。己烷與二異丙醚之混合比，以體積比計，相對於二異丙醚 1 份使己烷為 0~10 份，較佳為，相對於二異丙醚 1 份使己烷為 1 份。

攪拌溫度可為結晶不溶解之溫度，較佳為 20°C 至 40°C、更佳為 25°C 至 35°C。攪拌時間之長度並無特別限定，由提升結晶純度的觀點，例如，可為 1 小時至 100 小時，較佳為 20 小時至 40 小時。

化合物 1，於專利文獻 2 中，係得到高黏度之油狀物。本實施形態之化合物 1 之結晶，與習知之高黏度之油狀物相比，保管或輸送容易，保存安定性優異，並且其之精製亦容易。本實施形態之化合物 1 之結晶，例如，可成為 2-胺基-2-[2-[4-(3-苯甲氧苯硫)-2-氯苯基]乙基]-1,3-丙二醇鹽酸鹽之製造中，有利之中間體。

實施例

以下，以實施例具體說明本發明，但本發明並不限於以下之實施例。

(實施例 1)

化合物 1 之結晶化 (1)

於 3L 四口燒瓶，投入油狀之化合物 1 (115g) 及乙酸乙酯 230mL，溶解化合物 1。於所得之化合物 1 之溶液加入甲醇 115mL 確認溶解後，進行冷卻。以 -18.9°C 確認結晶析出，攪拌 15 分鐘。以 $-19.6^{\circ}\text{C} \sim -16.6^{\circ}\text{C}$ 將甲醇 1035mL 滴下至懸浮液後，以 $-18.1^{\circ}\text{C} \sim -2.7^{\circ}\text{C}$ 滴下一般水 575mL。將懸浮液冷卻至 -20.0°C ，以 9.5cm 桐山漏斗 (濾紙 No.3) 將析出結晶過濾。將析出結晶以甲醇 518mL 及一般水 57.5mL 之混合液洗淨後，脫液 30 分鐘，得濕潤結晶 118g。使用送風乾燥機，設定為 35°C 乾燥 19 小時，製得白色粉末之化合物 1 之結晶 110g (回收率 95.8%)。

熔點： $47.3 \sim 47.8^{\circ}\text{C}$ (熱板法)

元素分析：計算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3\text{S}$ ：C, 63.84; H, 4.87; N, 3.38. 實測值：C, 63.78; H, 4.85; N, 3.24.

EI-MS：m/z 413 (M^+) .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ ：2.32 (2H, quin, $J=6.9\text{Hz}$) , 2.81 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$) , 4.40 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$) , 5.03 (2H, s) , 6.90-6.98 (3H, m) , 7.11-7.41 (9H, m) .

FT-IR (ATR)：2937, 1586, 1548, 1473cm^{-1} .

(實施例 2)

化合物 1 之結晶化 (2)

• 化合物 1 溶液製作步驟

於 50mL 三角燒瓶，投入化合物 1 (7.00g) 及乙酸乙酯 7.0mL，以 35°C 水浴加熱溶解。將所得之溶液以玻璃過濾器減壓過濾，將濾液以 200mL 三口燒瓶接受。以乙酸乙酯 7.0mL 清洗裝入 50mL 三角燒瓶內後，於濾液加入甲醇 7.0mL。

• 結晶種製作步驟

將該溶液 (化合物 1 之乙酸乙酯 (2 倍量) 及甲醇 (1 倍量) 溶液) 取樣 0.10mL，於其添加甲醇 0.20mL 使其呈白濁，以 -76°C 冷媒冷卻，使化合物 1 結晶化。將所得之結晶作為結晶種，使用於以下之再結晶化。

• 再結晶化步驟

將上述之步驟 (化合物 1 溶液製作步驟) 所得之化合物 1 之溶液冷卻攪拌，以 -18.5°C 加入上述步驟 (結晶種製作步驟) 所得之結晶種，確認結晶析出後，攪拌 10 分鐘。以 -19.8°C ~ -15.2°C 將甲醇 63.0mL 緩慢地滴下至懸浮液，之後，以 -19.9°C ~ -14.3°C 將精製水 35.0mL 緩慢地滴下。將懸浮液以 -20.2°C ~ -16.2°C 攪拌 10 分鐘後，以 6.5cm ϕ 玻璃過濾器將析出結晶過濾。將析出結晶以甲醇 31.5mL 及精製水 3.5mL 之混合液洗淨。脫液 1 小時，製得濕潤結晶 6.81g。以室溫減壓乾燥 3 小時 20 分鐘，製得白色粉末之化合物 1 之結晶 6.81g (回收率 97.2%)。

熔點：47.3~47.8°C（熱板法）。

（實施例 3）

化合物 1 之結晶之懸浮精製

於 200mL 三口燒瓶，投入實施例 1 所得之化合物 1 之結晶（7.00g）、己烷 28.0mL 及二異丙醚 28.0mL，以 30.0~35.0°C 攪拌 36 小時（9 小時／天，攪拌 4 天：夜間放置於室溫）。此時，作為懸浮精製之中途確認，由攪拌 1~3 天後之懸浮液取樣結晶之一部分。

懸浮精製結束後，以 20.2~20.4°C 攪拌 30 分鐘，以玻璃過濾器（17G3.5）過濾析出結晶。將析出結晶，以己烷 31.5mL 及二異丙醚 10.5mL 之混合物洗淨後，脫液 15 分鐘，得濕潤結晶 5.91g。以室溫減壓乾燥 4 小時 10 分鐘，製得白色粉末之化合物 1 之結晶 5.90g（收率 84.3%）。

熔點：47.4~47.7°C（熱板法）。

（實施例 4）

化合物 1 之結晶化（3）

將化合物 1、表 1 所示之溶劑 A 及溶劑 B 所構成之溶液冷卻至表 1 顯示為晶析溫度的溫度，於冷卻攪拌下使結晶析出。接著，於該懸浮液添加表 1 所示之溶劑 C 及溶劑 D，將懸浮液以表 1 顯示為過濾溫度的溫度將結晶過濾。

例如，關於 Run2 係以如下之順序進行操作。

Run2 之操作：將化合物 1（104mg）、IPE

(0.50mL) 、 甲 醇 (0.10mL) 之 混 合 物 加 熱 溶 解 ， 冷 卻 至 -20 °C 添 加 甲 醇 (0.20mL) 。 確 認 結 晶 析 出 後 (-20 °C) ， 加 熱 至 28 °C ， 使 結 晶 的 大 部 分 溶 解 (殘 存 一 部 分 之 結 晶) 。 以 27 °C 添 加 甲 醇 (0.70mL) 於 其 ， 之 後 ， 以 27 °C 添 加 水 (0.50mL) 。 冷 卻 至 0 °C 後 ， 將 結 晶 過 濾 取 出 ， 進 行 乾 燥 ， 以 收 率 86.9% 製 得 化 合 物 1 (90.4mg) 。

Run1、Run3~16 亦 進 行 同 樣 的 操 作 ， 但 僅 Run16 於 添 加 甲 醇 的 同 時 進 行 結 晶 種 (重 量 未 測 定) 之 添 加 。

將 結 果 示 於 表 1 。 又 ， 於 表 1 中 ， IPE 係 二 異 丙 醚 之 意 、 IPA 係 2-丙 醇 之 意 。

〔表 1〕

Run	化合物 1 使用量	溶劑 A (使用量)	溶劑 B (使用量)	溶劑 C (使用量)	溶劑 D (使用量)	晶析溫度 ^{a)} (過濾溫度)	回收率	熔點 (熱板法)
1	103mg	IPE (0.50mL)	甲醇 (0.20mL)	甲醇 (0.30mL)	-	-20°C (-18°C)	66.5%	46~47°C
2	104mg	IPE (0.50mL)	甲醇 (0.30mL)	甲醇 (0.70mL)	水 (0.50mL)	-20°C (0°C)	86.9%	46~47°C
3	113mg	IPE (0.50mL)	乙醇 (0.20mL)	-	-	-15°C (-15°C)	61.9%	46~47°C
4	106mg	IPE (0.50mL)	乙醇 (0.20mL)	-	-	-10°C (-10°C)	71.7%	46~47°C
5	102mg	IPE (0.50mL)	乙醇 (0.20mL)	-	-	-21°C (-21°C)	68.6%	46~47°C
6	100mg	IPE (0.50mL)	乙醇 (0.50mL)	-	-	-20°C (-20°C)	76.0%	46~47°C
7	116mg	IPE (0.23mL)	乙醇 (0.23mL)	乙醇 (0.46mL)	-	-20°C (-20°C)	77.6%	46~47°C
8	107mg	IPE (0.50mL)	乙醇 (0.15mL)	乙醇 (0.25mL)	水 (0.10mL)	-20°C (-20°C)	80.4%	46~47°C
9	102mg	IPE (0.40mL)	乙醇 (0.30mL)	乙醇 (0.50mL)	水 (0.40mL)	-19°C (-19°C)	81.4%	46~47°C
10	112mg	乙酸乙酯 (0.20mL)	甲醇 (0.10mL)	甲醇 (0.90mL)	-	-21°C (-21°C)	83.9%	47~48°C
11	102mg	乙酸乙酯 (0.20mL)	甲醇 (0.40mL)	甲醇 (0.60mL)	水 (0.50mL)	-16°C (0°C)	88.4%	47°C
12	112mg	乙酸乙酯 (0.20mL)	乙醇 (0.20mL)	乙醇 (0.80mL)	-	-20°C (-20°C)	83.9%	46~47°C
13	107mg	乙酸乙酯 (0.20mL)	1-丙醇 (0.60mL)	1-丙醇 (0.40mL)	-	-21°C (-21°C)	75.7%	46~47°C
14	105mg	乙酸乙酯 (0.20mL)	IPA (0.20mL)	IPA (0.80mL)	-	-20°C (-20°C)	80.0%	46~47°C
15	102mg	丙酮 (0.20mL)	甲醇 (0.10mL)	甲醇 (0.90mL)	-	-19°C (-17°C)	82.5%	46~47°C
16	102mg	IPE (1mL)	甲醇 (5mL)	-	-	0°C ^{b)} (-20°C)	69.9%	46~47°C

a) 將溶液冷卻，晶析開始之時間點的溫度

b) 添加結晶種以使晶析開始之時間點的溫度

(試驗例 1)

實施例 3 中之化合物 1 懸浮精製之效果 (HPLC 相對純度)

於實施例 3 之懸浮精製法中，每攪拌 1 天 (9 小時)，由懸浮液取樣微量之結晶進行 HPLC 測定。將其之結果示於表 3。又，保持時間為 10.7 分附近之波峰為化合物 1 之波峰。

HPLC 測定方法

對取樣之結晶所調製之 0.5mg/mL 溶液 10 μ L，以以下之條件以液相層析法進行試驗。

稀釋溶劑：液相層析用乙腈 / 水混合液 (17 : 3)

檢測器：紫外線吸收光度計 (測定波長：220nm)

管柱：使用於內徑 4.6mm、長度 15cm 之不鏽鋼管充填有 5 μ m 之液相層析用十八烷基矽烷化氧化矽凝膠的逆相管柱 (GL Sciences 製，Inertsil ODS-3)。

管柱溫度：30°C 附近之固定溫度

移動相 A：稀釋之磷酸 (1 → 1000)

移動相 B：液相層析用乙腈

移動相之輸送：將移動相 A 及移動相 B 之混合液比以如表 2 控制。

此處，所謂稀釋之磷酸 (1 → 1000)，係將磷酸 1mL 溶解於水 1000mL 之意。

〔表 2〕

注入後之時間 (分)	移動相 A(vol%)	移動相 B(vol%)
0~15	20	80
15~30	20→5	80→95
30~60	5	95

流量：每分 1.0mL

面積測定範圍：60 分鐘

〔表 3〕

	保持時間 (分)	懸浮精製前 面積百分率 (%)	懸浮品之面積百分率(%)			
			1 日後 (9 小時)	2 日後 (18 小時)	3 日後 (27 小時)	4 日後 (36 小時)
化合物 1	10.629	97.55	98.39	98.49	98.56	98.59
雜質 1	11.662	0.90	0.57	0.55	0.54	0.52
雜質 2	23.617	0.49	0.30	0.29	0.29	0.28
雜質 3	41.862	0.35	0.30	0.28	0.28	0.27

由表 3 可明白，化合物 1 製造時主要之雜質之雜質 1（保持時間約 11.7（分））、雜質 2（保持時間約 23.6（分））、及雜質 3（保持時間約 41.9（分）），僅藉由將化合物 1 之結晶於溶劑中懸浮攪拌即可除去。

（試驗例 2）

化合物 1 結晶之粉末 X 射線繞射

將實施例 1 所得之化合物 1 之結晶，充填於玻璃製之平板試樣架的充填部以成形，以以下之操作條件以粉末 X 射線繞射測定法進行測定。將測定結果示於圖 1。又，將

主要波峰之 2θ (deg) 值示於表 4。

使用機器

SmartLab (理科製)

操作條件

管電流：30mA

管電壓：40kV

掃描速度：每分 2°

光源準直狹縫： 1°

接收準直狹縫：0.15mm

散射狹縫： 1°

對陰極：銅

掃描範圍： $5\sim 40^\circ$

波長：CuK α / 1.541867Å

[表 4]

2θ (deg)
9.736
12.913
16.423
16.771
17.596
19.543
21.699
22.553
22.903
23.272
24.461
24.785
26.023
26.363
27.227

(試驗例 3)

化合物 1 結晶之熱重 / 示差熱分析 (TG / DTA)

對實施例 1 所得之化合物 1 之結晶，依熱分析法第 1 法 (示差熱分析法 : DTA) 、第 2 法 (熱質量測定法 : TG) 進行試驗。將測定結果示於圖 2。

使用機器

精工儀器製 EXSTAR6000 型

操作條件

試樣採取量 : 10mg

試樣容器 : 鋁盤 (開放)

加熱速度 : 每分 5°C

測定溫度範圍 : 30~200°C

環境氣氛氣體 : 乾燥氮

環境氣氛氣體之流量 : 每分 100mL

(試驗例 4)

安定性試驗

對實施例 1 所得之化合物 1 之結晶，於加速條件下 (40°C / 75%RH) 及長期保存條件下 (25°C / 60%RH) 實施安定性試驗。兩條件皆由試驗開始經 6 個月後，結晶之外觀皆無變化、且亦無生成分解物。

如此，本實施形態之化合物 1 之結晶，熔點皆為 46~49°C 之非常低者，並且，不僅長期保存條件下、加速條件下皆非常安定，性狀亦無變化。

化合物 1，可成爲具有優異免疫抑制活性之 2-胺基-2-[2-[4-(3-苯甲氧苯硫) -2-氯苯基] 乙基] -1,3-丙二醇鹽酸鹽之製造中間體。化合物 1，可作成結晶取出，故操作容易，可長期保存。又，本實施形態之結晶，可簡便地除去雜質。由以上的觀點，本發明可利用於產業上。

申請專利範圍

1. 一種 4- (3-苯甲氧苯硫) -2-氯-1- (3-硝基丙基) 苯的結晶，其使用 $\text{CuK}\alpha$ 輻射之繞射角為 2θ 之粉末 X 射線繞射中，可觀察到含有下述之 2θ 波峰之粉末 X 射線繞射圖，

2θ : 9.7、12.9、16.4、16.8、17.6、19.5、21.7、22.6、22.9、23.3、24.5、24.8、26.0、26.4、27.2。

2. 如申請專利範圍第 1 項之 4- (3-苯甲氧苯硫) -2-氯-1- (3-硝基丙基) 苯的結晶，其以加熱板法所測定之熔點為 46°C 至 49°C 。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之 4- (3-苯甲氧苯硫) -2-氯-1- (3-硝基丙基) 苯的結晶，其於熱重 / 示差熱分析 (TG / DTA) 中，至 49°C 為止無法確認到重量的減少，並且，於 50°C 附近顯示單一之吸熱峰。

4. 一種製造方法，其係如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之結晶的製造方法，其含有將 4- (3-苯甲氧苯硫) -2-氯-1- (3-硝基丙基) 苯與醇類混合以使前述結晶析出之步驟。

5. 如申請專利範圍第 4 項之製造方法，其係使 4- (3-苯甲氧苯硫) -2-氯-1- (3-硝基丙基) 苯溶解於該化合物之可溶性溶劑，藉由混合所得之前述 4- (3-苯甲氧苯硫) -2-氯-1- (3-硝基丙基) 苯之溶液與前述醇類，以使前述 4- (3-苯甲氧苯硫) -2-氯-1- (3-硝基丙基) 苯與前述醇類混合。

6. 如申請專利範圍第 5 項之製造方法，其中，前述可溶性溶劑為乙酸乙酯。

7. 如申請專利範圍第 4 至 6 項中任一項之製造方法，其中，前述醇類，係甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、或該等之混合物。

8. 如申請專利範圍第 4 至 6 項中任一項之製造方法，其含有：於含前述 4-(3-苯甲氧苯硫)-2-氯-1-(3-硝基丙基)苯與前述醇類之混合物再添加水之步驟。

9. 如申請專利範圍第 4 至 6 項中任一項之製造方法，其係於將含前述 4-(3-苯甲氧苯硫)-2-氯-1-(3-硝基丙基)苯與前述醇類之混合物之溫度調節至 $-80^{\circ}\text{C} \sim +10^{\circ}\text{C}$ 之範圍之內，使結晶析出。

10. 一種 4-(3-苯甲氧苯硫)-2-氯-1-(3-硝基丙基)苯之精製方法，其係包含：將如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之結晶，懸浮於對該結晶顯示難溶性之脂溶性溶劑並進行攪拌的步驟。

11. 如申請專利範圍第 10 項之精製方法，其中，前述脂溶性溶劑，係己烷與二異丙醚之混合溶劑。

圖式

圖 1

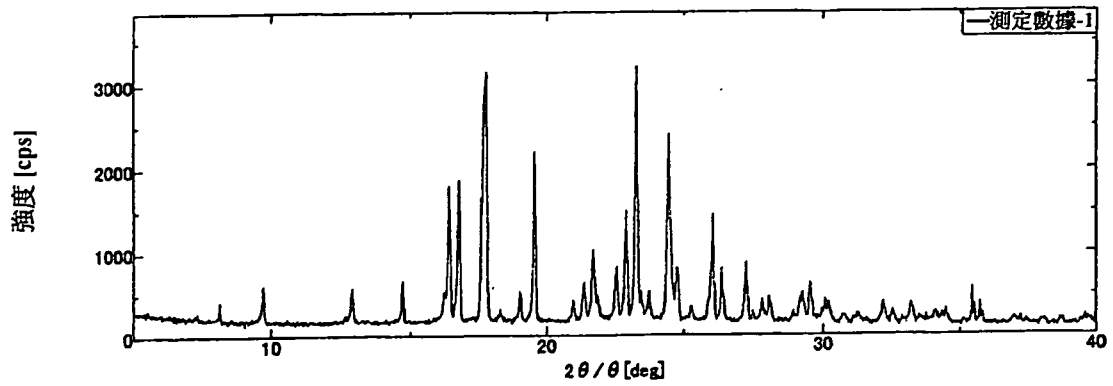


圖 2

