

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5009280号
(P5009280)

(45) 発行日 平成24年8月22日 (2012. 8. 22)

(24) 登録日 平成24年6月8日 (2012. 6. 8)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 3 7

A 6 1 K 31/407 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 C S P

A 6 1 P 29/00 (2006. 01)

A 6 1 K 31/407

A 6 1 P 19/02 (2006. 01)

A 6 1 P 29/00 1 O 1

A 6 1 P 19/02

請求項の数 6 (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願2008-502304 (P2008-502304)
 (86) (22) 出願日 平成18年3月20日 (2006. 3. 20)
 (65) 公表番号 特表2008-535809 (P2008-535809A)
 (43) 公表日 平成20年9月4日 (2008. 9. 4)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2006/002539
 (87) 国際公開番号 W02006/100019
 (87) 国際公開日 平成18年9月28日 (2006. 9. 28)
 審査請求日 平成21年1月19日 (2009. 1. 19)
 (31) 優先権主張番号 102005012971.4
 (32) 優先日 平成17年3月21日 (2005. 3. 21)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 507288626
 メルクレ, ゲーエムベーハー
 ドイツ連邦共和国 8 9 0 7 9、ウルム、グ
 ラーファーアルコシュトラッセ 3
 (74) 代理人 100060368
 弁理士 赤岡 迪夫
 (74) 代理人 100124648
 弁理士 赤岡 和夫
 (72) 発明者 アルブレヒト, ウォルフガング
 ドイツ連邦共和国 8 9 0 7 5、ウルム、ア
 ルフレッドメンドラーウェグ 2 5 / 1
 (72) 発明者 カマーマイヤー, トーマス
 ドイツ連邦共和国 8 9 0 7 3、ウルム、シ
 ユウイルメンガッセ 7

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 6 - (4 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチルー 7 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロリジン - 1 - イル酢酸の結晶多形

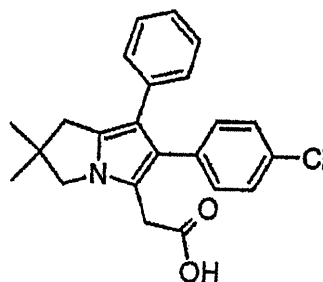
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

X線回折チャートにおいて、8. 2, 9. 7, 12. 8, 18. 8, および19. 3の
 特徴的ピーク (2 θ 値) を有する、

式：

【化 1】



の 6 - (4 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチルー 7 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロリジン - 5 - イル酢酸の結晶多形 B。

【請求項 2】

固相 ¹³C-NMR スペクトル (外部参照標準としてアダマンタン; CH 基 δ = 29. 4 5 p p m を使用) において、179. 8 ないし 180. 2 p p m の範囲にピークを有す

る請求項1の結晶多形B。

【請求項3】

固相¹³C-NMRスペクトル（外部参照標準としてアダマンタン；CH基 $\delta = 29.45$ ppmを使用）において、41.6, 44.1, 58.1, 117.6, 127.3, 136.4, 180.0のピーク（ppm）を有する請求項1または2の結晶多形B。

【請求項4】

固相¹³C-NMRスペクトル（外部参照標準としてアダマンタン；CH基 $\delta = 29.45$ ppmを使用）において、25.1, 29.0, 30.5, 41.6, 44.1, 58.1, 115.2, 117.6, 123.4, 124.3, 127.3, 128.0, 129.5, 132.7, 133.9, 136.4, 137.3, 180.0のピーク（ppm）を有する請求項1ないし3のいずれかの結晶多形B。

10

【請求項5】

薬学的に許容し得る補助剤と共に、請求項1ないし4のいずれかの結晶多形Bを含んでいる、錠剤、カプセル、再構成のための乾燥粉末、または水性もしくは油性の懸濁液の形の薬剤組成物。

【請求項6】

リュウマチ病の処置に使用のための請求項1ないし4のいずれかの結晶多形B。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

本発明は、6-（4-クロロフェニル）-2, 2-ジメチル-7-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1-ピロリジン-1-イル酢酸（ML 3000）の結晶多形Bと称される新しい結晶多形と、そしてその製造に関する。

【背景技術】

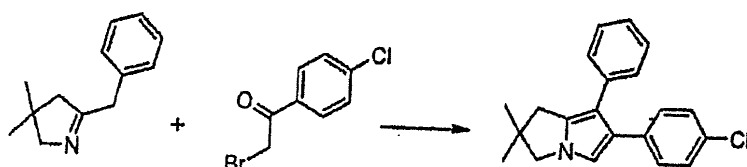
【0002】

ML 3000（INN名リコフェロン）は、シクロオキシゲナーゼおよび5-リポオキシゲナーゼの有望な阻害剤であり、そしてリュウマチ病の処置およびアレルギー誘発障害の予防的処置に適している。これに関しては、Drugs of Future 1995, 20(10):1007-1009を参照。可能な製造ルートもこの刊行物に見られる。さらなる可能な製造法は、EP-A-397175, WO95/32970, WO95/32971, WO95/32972, WO03/018583, Archiv der Pharmazie 312, 896-907(1979)および321, 159-162(1988), J. Med. Chem. 1994(37), 1894-1897, Arch. Pharm. Med. Chem. 330, 307-312(1997)にも見られる。すべてのこれら合成において、基本的なピロリジン構造は以下の反応式に示された方法によって合成される。

30

【0003】

【化1】



40

【0004】

次にジアゾ酢酸エステルまたはシュウ酸エステルクロライドとの反応、続いての加水分解、そしてヒドラジンを使用してケト基の還元によって5位の酢酸残基の導入が行われる。WO95/32970, WO95/32971およびWO95/32972は、これらピロリジン化合物をオキザリルクロライドまたはエチルオキザリルクロライドと反応させ

50

ることによってML 3000に構造的に関連した化合物へ酢酸残基の導入を記載している。ML 3000の工業的生産のためには、Arch. Pharm. 312, 896-907 (1979), WO95/32970, WO95/32971およびWO95/32972に記載されているように、オキザリクロライドでの酢酸残基の導入が好ましい。その後ヒドラジンと水酸化カリウムによる還元(Wolff-Kishner還元のMinlon変法)が続く。

【0005】

WO01/55149は、同様にオキザリクロライドと、次のヒドラジンと水酸化カリウムによる還元による酢酸残基の導入を記載する。反応終了後、そして水と非混和性または限られた混和性を有するエーテルを加えることにより、ML 3000がその中に存在する中間層を含む3相系が生成される。中間層の酸性化は結晶多形Aと呼ばれる結晶多形を生ずる。

【0006】

結晶多形Aはより大きい安定性および純度において前述の先行技術に従って得られたML 1000を上廻る利益を有する。しかしながら結晶多形Aは、バルクおよび流動性質および製剤への加工性に関してなお不満足である。結晶多形Aの結晶は、通常数100 μmの範囲の粒子寸法において広い変動を示す。均一な溶解および吸収性を持つ活性な薬物成分を得るためには、マイクロナイズによって粒子寸法の異なる得られた生産物バッチを均質化することが必要である。このことは余分の技術的複雑性を意味し、さらにマイクロナイズ後の生産物がさらなる処理を相当に妨害する強い静電荷を持つという不利益を伴う。

【0007】

それ故本発明は、バルクおよび流動性質と、加工性に関して改良されたML 3000のさらなる修飾を提供する目的を基本とする。

【発明の開示】

【0008】

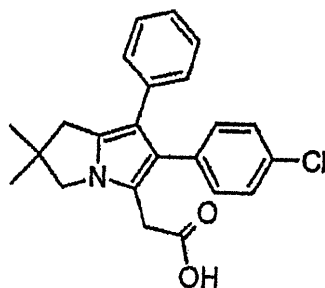
驚くべきことに、今や結晶多形Bと称されるML 3000の新しい修飾によってこの目的が達成されることが判明した。

【0009】

それ故本発明は、式Iの6-(4-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-7-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-5-イル酢酸の結晶多形Bに関する。

【0010】

【化2】



【0011】

固相¹³C-NMRスペクトルは、Bruker AV-600 スペクトロメーターにおいてプロトン振動数600 MHzおよびC13炭素振動数150 MHzにおいて記録された。スペクトルはマジックアングルスピニング(MAS)技術を使用し、そしてスピニングサイドバンドの抑制なしで15 kHzのスピニング速度で記録された。信号増幅は2 msの接触時間で線形傾斜クロスポーラリゼーション(CP)技術によって達成される。2パルス相変調(TPPM)デカップングがデータ取得に適用された。1024の個々のFIDSが結晶多形Aのスペクトルのために蓄積され、そして2048のFIDSが結

晶多形 B スペクトルのために蓄積された。両方の場合、パルスと 50 kHz のスペクトル幅の間の 3 秒の遅延時間が選ばれた。外部シフト参照標準としてアダマンタン (29.45 ppm) における CH 基) が採用された。

【0012】

結晶多形 B は、固相 ^{13}C -NMR スペクトルにおいて 179.8 ないし 180.2 ppm の範囲内のピークによって特徴付けられる。

【0013】

結晶多形 B は、好ましくは固相 ^{13}C -NMR スペクトルにおいて以下の信号位置 (ppm) において) を示す。

25.1, 29.0, 30.5, 41.6, 44.1, 58.1, 115.2, 117.6, 123.4, 124.3, 127.3, 128.0, 129.5, 132.7, 133.9, 136.4, 137.3, 180.0 10

【0014】

^{13}C -NMR スペクトルにおいて 180.0, 136.4, 127.3, 117.6, 58.1, 44.1, 41.6 の信号位置 (ppm) において) が特に結晶多形 B の典型である。

【0015】

結晶多形 A と差異を示すため、結晶多形 A および B の固相 ^{13}C -NMR スペクトルにおける特徴的ピークを以下の表 1 において比較する。

【0016】

【表 1】

多形A	多形B
*19.5	*18.3
*25.0	--
26.4	25.1
--	*27.9
28.9	29.0
29.4	30.5
*30.3	*34.4
*31.8	*37.0
*33.5	*37.9
*35.3	--
*37.7	--
42.7	41.6
--	44.1
57.6	58.1
115.2	115.2
118.9	117.6
123.1	123.4
124.4	124.3
---	127.3
128.5	128.0
129.7	129.5
131.2	---
132.9	132.7
134.7	133.9
135.3	136.4
137.0	137.3
178.8	180.0

固相 ^{13}C -NMR スペクトル信号位置。

【0017】

表1において、サイドバンド信号（スピニングサイドバンド）はアステリスク（*）（CPMAS測定技術の人工物）によって同定される。それらは多形帰属のためには使用できない。

【0018】

結晶多形BはX線回折像（粉末回折グラム）によっても特徴付けることができる。それは、Stoe, DarmstadtからのSTOE粉末回折システム粉末回折計で単光CuK α 1放射を使用して決定し、8.2, 9.7, 12.8, 18.8および19.3の特徴的な2 θ 値を有する。結晶多形Bは、好ましくは図2aおよび2bに示したX線回折像を有する。

【0019】

以下の表2は、結晶多形AおよびBのための粉末回折法データを比較する。

【0020】

【表2】

多形A			多形B		
2θ	d	relative Intensity	2θ	d	relative Intensity
7.5	11.9	100.00			
			8.2	10.8	60.0
			9.7	9.1	70.4
10.8	8.2	8.3			
11.2	7.9	18.6			
			12.8	6.9	40.6
13.8	6.4	12.6			
14.9	5.9	12.7			
15.4	5.8	24.2			
15.9	5.6	10.0			
16.8	5.3	23.4	16.7	5.3	51.0
18.1	5.0	20.1	17.4	5.1	26.9
18.2	4.9	20.1			
19.0	4.7	27.4	18.8	4.7	100.0
19.9	4.5	16.8	19.3	4.6	32.0
20.1	4.4	20.2			
			20.4	4.4	8.3
20.8	4.3	30.0			
21.2	4.2	68.5	20.9	4.3	66.4
			21.4	4.15	24.4
22.0	4.1	10.8	21.8	4.1	38.6
22.4	4.0	33.3			
22.8	3.9	12.5	22.9	3.9	22.8
23.7	3.7	11.9	23.4	3.8	13.9
24.4	3.6	7.7			
25.7	3.5	14.8			
26.4	3.4	6.0	25.8	3.4	15.6
27.2	3.3	11.8	27.9	3.2	8.2
27.7	3.2	17.0	27.2	3.3	14.8
28.4	3.1	20.2			
30.4	3.0	7.8	29.4	3.0	16.9
30.7	2.9	9.4	30.5	2.9	10.7
31.2	2.9	5.1	30.9	2.9	11.0
32.3	2.8	8.6			
32.5	2.7	10.2			
33.7	2.7	9.0	33.3	2.7	8.7
33.9	2.6	7.0			
			38.8	2.3	5.5

【0021】

二つの結晶多形AおよびBのための粉末回折計データ（2θおよび格子間隔d）

【0022】

結晶多形Bは狭い粒子寸法分布： $d_{10} - d_{90} = 1.8 \mu\text{m}$ を有する。平均粒子寸法は $6.7 \mu\text{m}$ である。粒子寸法測定は、Helios-Sympatec System: dry disperser RODOS；焦点距離50mmを用いてレーザー回折スペクトルによって実施された。

【0023】

以下の表3に、結晶多形Aと比較して結晶多形Bのいくつかの特徴的性質を示す。

【0024】

【表 3】

特徴的パラメータ	多形A	多形B
固相 ^{13}C -NMR (ppm)	179.2-179.5	180.5-180.9
X線回折 (d, 2 θ)	7.36	8.41
粒子寸法分布 平均粒子寸法	2-500 μm	0.5-70 μm 6.7 μm
結晶形	斜方晶	針状晶
結晶系	単斜晶系	単斜晶系
空間群	P 21/n	P 21/c
単位 セル:		
長さ (Å) a	14.018	10.482
b	10.543	17.727
c	14.710	10.966
角度 (度) α	90.0	90.0
β	111.5	90.7
γ	90.0	90.0

10

20

【0025】

結晶多形Bは結晶構造と高い純度を有する。結晶構造のため、結晶多形Bは乾燥および貯蔵の間安定である。相転移および二次的凝集は観察されない。

【0026】

結晶多形Bは比較的小さい表面積を持つコンパクトな結晶構造を示す。静電気帯電、接着、吸着等のような表面現象は、結晶多形Aと比較することによって明らかにより小さい程度に発生する。結晶構造はそのほかに高い化学的安定性をもたらす。結晶多形Aと比較して狭い粒子寸法分布のため、結晶多形Bを製剤の製造に直接採用することが可能である。追加粉碎工程は不必要である。

【0027】

結晶多形Bの製造は芳香族炭化水素とのML 3000のヘミ溶媒和物から出発する。好適な芳香族炭化水素は特にキシレン（異性体の混合物または個々の異性体の形として）、および好ましくはトルエンである。結晶多形Bは、上昇温度、特に30℃ないし80℃、好ましくは35℃ないし70℃の範囲内の温度において芳香族炭化水素で処理することによってヘミ溶媒和物から得られる。上昇温度における処理の時間は採用した温度に依存する。一般に処理時間は3時間から4日の範囲である。ヘミ溶媒和物の処理は好ましくは減圧下で、一般に1ミリバールから500ミリバール、特に5ミリバールから200ミリバールの範囲で行われる。

30

【0028】

芳香族炭化水素とのML 3000のヘミ溶媒和物は適当な有機溶媒中のML 3000の溶液から出発する。特に好適な溶媒は、ジエチルエーテル、メチルtertブチルエーテル、テトラヒドロフランまたはジオキサンのようなエーテル、および酢酸エチルのようなエステルである。ヘミ溶媒和物は次に芳香族炭化水素を溶液へ加えることによって得られる。この点に関し過剰の芳香族炭化水素を加えることによってヘミ溶媒和物の沈澱を実施することが可能である。代りにヘミ溶媒和物が芳香族炭化水素と使用した溶媒との混合物から晶出するように、より少量の芳香族炭化水素を加えることができる。もし望むならば、芳香族炭化水素の添加前または添加後に溶媒の一部分を留去することができる。ヘミ溶媒和物の結晶化は0ないし10℃の範囲の温度で実施される。

40

【0029】

例えば、ML 3000はDSC（応差走査熱量分析）において95-97℃における

50

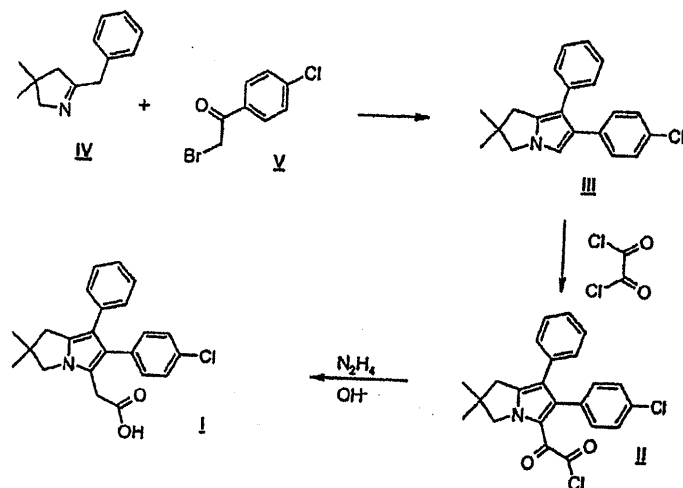
最高温度をもって90℃以上の温度範囲において脱溶媒和を示すヘミ溶媒和物をトルエンと形成する。さらなる吸熱は160～175℃の範囲に存在する。

【0030】

6-(4-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-7-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-5-イル酢酸(ML 3000)の製造は、以下の反応式に示した式I Vの化合物から出発して便利に行われる。

【0031】

【化3】



【0032】

この方法はWO 01/55149に詳しく説明されている。WO 01/55149の内容を参照としてここに取り入れる。製造のためのさらなる可能性は始めに引用した先行技術に記載されており、それらも同様に参照としてここに取り入れる。

【0033】

本発明化合物(結晶多形B)は強力なシクロオキシゲナーゼおよび/またはリポオキシゲナーゼ阻害剤であることが証明されている。それは強力な鎮痛効果および酵素シクロオキシゲナーゼ(CO)とリポオキシゲナーゼ(LO)に対して同様な阻害効果(IC₅₀ LO/IC₅₀ CO=約1)のために注目される。それ故それはアラキドン酸代謝における変化に伴う障害の処置に使用することができる。特にリュウマチ病およびアレルギー誘発障害に言及しなければならない。このように本発明化合物は効果的な抗炎症、鎮痛、解熱および抗アレルギー剤を代表し、そして抗気管支収縮活性を有し、そして追加的に血栓の予防およびアナフィラキシーおよび敗血症ショックの予防のため、さらに乾癬、じんま疹、アレルギー性および非アレルギー性発疹のような皮膚障害の処置のために使用することができる。

【0034】

本発明化合物は単一の治療的に活性成分として、または他の治療的活性成分との混合物として投与することができる。それはそのまま投与することができるが、しかし一般に製剤の形、すなわち薬学的に許容し得る補助剤、特に担体または希釈剤および/または添加剤と活性成分の混合物として投与される。化合物または製剤は経腸的に、例えば経口のまたは経直腸的に、または非経口的に、例えば皮下、静脈内または筋肉内投与されるが、しかしそれらは好ましくは経口投与形で投与される。

【0035】

薬剤組成物および薬剤担体または希釈剤の性格は所望の投与モードに依存する。経口組成物は例えば錠剤またはカプセルの形であることができ、そして結合剤(例えばシロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガントガムまたはポリビニルピロリドン)、フィラー(例えば乳糖、白糖、メイズデンプン、リン酸カルシウム、ソルビトールまたはグリシン)、滑沢剤(例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコー

10

20

30

40

50

ルまたは二酸化ケイ素)、崩壊剤(例えばデンプン)、または湿潤剤(例えばラウリル硫酸ナトリウム)のような慣用の補助剤を含むことができる。経口液剤は水性または油性の懸濁液、溶液、エマルジョン、シロップまたはエリキサー等の形であることができ、または水または他の適当な担体で再構成のための乾燥粉末の形でよい。そのような液状製品は慣用の添加剤、例えば懸濁剤、香味剤、希釈剤または乳化剤を含むことができる。慣用の薬剤担体での溶液または懸濁液は非経口投与のために使用することができる。

【0036】

本発明化合物による処置は、通常薬学的プラクティスに従って処方された化合物の有効量を処置すべき個体、好ましくは哺乳類、特にヒトに投与することによって行われる。そのような処置が指示されるかどうか、およびそれが行われる形は個々のケースに依存し、そして徴候、症状および／または存在する機能異常、および特定の徴候、症状および／または機能異常を考慮に入れた医学的評価(診断)および他の要因に従う。

10

【0037】

処置は、約10mgないし約200mg、特に10mgないし約100mgの毎日投与量が処置すべき個人へ提供されるように、適切な場合他の活性成分または活性成分含有製品と共にまたはそれに代って単一回または多数回毎日投与によって通常実施される。

【実施例】

【0038】

以下の実施例は限定なしで本発明を例証する。

20

実施例1

6-(4-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-7-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン

マグネシウム4.64kg(190.9mol)とジエチルエーテル18.8kgを250L反応器へ脱気およびN₂ガスの3回の導入後に次々に導入する。エーテルを還流へもたらす。攪拌機をスイッチオフし、ヨウ素0.03kgと塩化ベンジル0.5kg(4mol)を加える。その時ハライドとのマグネシウムの反応が直ちにスタートする(脱色および濁り)。攪拌機をスイッチオンし、ジエチルエーテル37.8kg中の塩化ベンジル23.5kg(185.6mol)の溶液を添加容器から2時間にわたって添加し、その間黒灰色混合物を強く還流する。添加終了後、グリニャー溶液をさらに2時間還流に保つ。次に還流温度においてジエチルエーテル48.5kg中の蒸留した4-クロロ-3,3-ジメチルブチロニトリル17.7kg(134.6mol)の溶液を添加容器から1.5時間にわたって加える。反応混合物をさらに2時間還流する。次にジエチルエーテルを大気圧下で淡灰色懸濁液から留去する。54-59kgの蒸留物が除去され(2時間を要する)、そのため反応混合物は攪拌可能であり続ける。

30

【0039】

残渣ヘトルエン106.3kgが加えられる。内温は43℃である。次にエーテル/トルエン混合物が内温85~90℃に達するまで留出される(蒸留物約36~40kg)。

【0040】

残渣は濃厚な、しかし皮なしのなお攪拌可能な懸濁液である。この懸濁液は前もって氷76.7kgと32%塩酸38.5kgを導入して置いた反応器へ移される。導入の間相の内温は0℃から23℃へ上昇する。水相のpHは0.5と1.5の間(pH=1.0)でなければならない。反応器を内温40~45℃へ加熱した後、相を1.75~2時間攪拌することによって激しく混合する。次にこの温度で静置しそして攪拌機を10~15分スイッチオフすることによって相分離が行われる。生成物を含有する水相(147kg)が分離される。

40

【0041】

抽出装置内でこの水相を-8~0℃へ冷却し、次に24%アンモニア水33.2kgで、内温が最高5℃をこえないようにアンモニアの添加速度をコントロールしながらアルカリ性にする。pHは10.5~11である。

【0042】

50

アルカリ性水相は10～25℃において30～40分攪拌することによってジエチルエーテル106.3kgと完全に混合され、次に相分離のため25～30分静置される。透明な淡黄色水相(170kg)を分離し、捨てる。透明な黄緑色エーテル相を減圧下(0.7～0.8ミリバール)完全に濃縮し、エーテル蒸留物95kgを得る(1.40時間)。蒸留から得られた残渣は、2-ベンジル-4,4-ジメチル-1-ピロリン86.7%を含む淡緑色オイル20.6kgである。反応器(500L)へ、2-ベンジル-4,4-ジメチル-1-ピロリン17.9kg(95.5モル)に相当する残渣(純度86.7%)20.6kgと、ω-ブromo-4-クロロアセトフェノン29.7kg(127.2モル、1.33当量)と、メタノール226.6kgを導入する。重炭酸ナトリウム12.7kg(151.2モル、1.58当量)の添加が遮光して17～24℃において攪拌することによって続き、ベージュ色の懸濁液が生成する。混合物中に残っているピロリン化合物の含量が<5%になるまで反応を継続する。17時間後、サンプルを採取し、ピロリン化合物の含量についてガスクロマトグラフィーによって検査する。この分析は2%の含量を明らかにした。次に懸濁液を18～22℃の内温において遠心し、遠心によって得られた固体を2度に分けたメタノール14.4kgで洗浄する。なお湿った淡黄色粉末は25.8kgの重量である。

【0043】

未だ湿っている粗生成物(25.8kg)を水150kgに懸濁し、次に15分を要して内温50～60℃へ加熱し、そして同温度で40分攪拌する。40℃へ冷却(40分)した懸濁液を遠心し、遠心によって得た淡黄色結晶を水27kgで2度に分けて洗浄する。製品を減圧下50～60℃で12～24時間乾燥する。灰分0.33%と、5-(4-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-7-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン異性体含量1.0%の6-(4-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-7-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン18.6kgが得られる。

【0044】

実施例2

6-(4-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-7-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-5-イル酢酸・1/2トルエンの製造

6-(4-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-7-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-5-イル酢酸(4g)を還流下(60℃)ジエチルエーテルとトルエンの1:1よりなる溶媒混合物(40ml)に溶解する。淡黄色の飽和溶液が得られ、これを熱い間に圧力下で速やかに濾過し、次に還流冷却器を35℃に平衡化した油浴中に浸漬してかきまぜながらゆっくり冷却し、そして最後に攪拌機を止めて室温へ6時間を要して冷却する。次にこれを冷蔵庫中4℃に6時間貯える。母液から結晶を窒素圧力下G4フィルターを通して濾過し、付着している母液は粉末のベッドに空気を10分間通すことによって除去する。トルエン溶媒和物が微細な白色結晶として収率70%で得られる。純度99.83%

【0045】

実施例3

6-(4-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-7-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-5-イル酢酸の結晶多形Bの酢酸エチル/トルエンからの結晶化による製造

酢酸エチル(125L)中の粗製6-(4-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-7-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-5-イル酢酸(12kg)の溶液から減圧下40～50℃において酢酸エチル30Lを留去し、トルエン30Lで置換する。次に酢酸エチル30Lをさらに混合物から減圧下留去する。この間生成する結晶を遠心により分離し、トルエン(2L)で洗い、トルエン(11L)に再懸濁し、再び遠心する。トルエン(1L)で洗った後、多数のバッチからの結晶(トルエン溶媒和物)を集め、窒素下酢酸エチル(45L)に再懸濁し、0～5℃で2時間攪拌し、その後遠心する。遠心ケーキを酢酸エチル(2×8L)で洗い、0～5℃でメタノール(60L)に3時間再懸

濁し、最後に遠心する。遠心ケーキをメタノール（４Ｌ）で洗い、そして生成物を２０ミリバールの減圧下５０℃で２日乾燥する。６－（４－クロロフェニル）－２，２－ジメチル－７－フェニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－５－イル酢酸の結晶多形Ｂが純度９９．６９％で得られる。

【００４６】

固相 ^{13}C -NMR スペクトルおよび X 線回折図が図 ２ a および ２ b と、そして図 ３ にそれぞれ示されている。

【図面の簡単な説明】

【００４７】

【図 １ a】 結晶多形 A の粉末回折図。

10

【図 １ b】 図 １ a の拡大図。

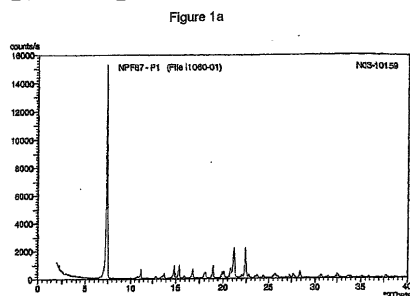
【図 ２ a】 結晶多形 B の粉末回折図。

【図 ２ b】 図 ２ a の拡大図。

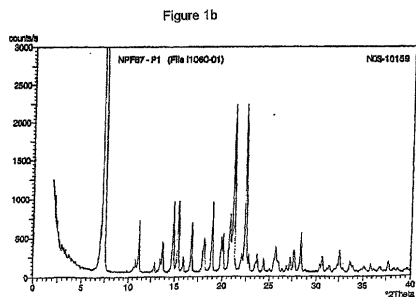
【図 ３】 結晶多形 B の固相 ^{13}C -NMR スペクトル。

【図 ４】 結晶多形 A の固相 ^{13}C -NMR スペクトル。

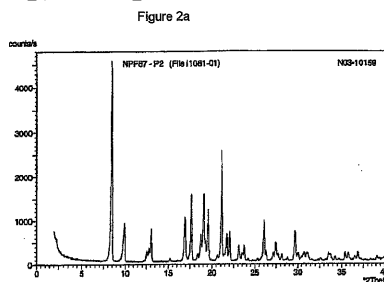
【図 １ a】



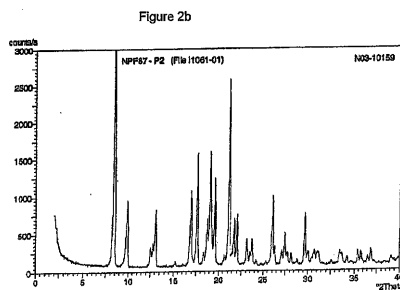
【図 １ b】



【図 ２ a】

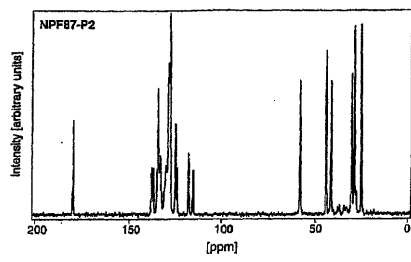


【図 ２ b】



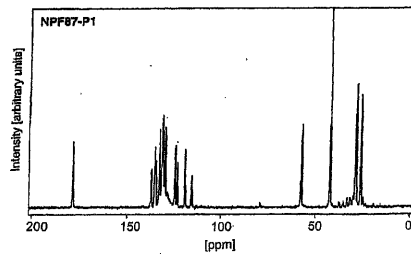
【図 3】

Figure 3



【図 4】

Figure 4



フロントページの続き

- (72)発明者 シュトリーゲル, ハンスーギュンター
ドイツ連邦共和国89143、ブラウボイレン、ライヘルウェッグ6
- (72)発明者 メルクレ, フィリップ
ドイツ連邦共和国89143、ブラウボイレンーワイラー、ワイラーハルデ39
- (72)発明者 ラウファー, シュテファン
ドイツ連邦共和国72070、チュービンゲン、オットーエルベウエッグ86

審査官 大野 晃

- (56)参考文献 特表2004-517799 (JP, A)
特開平03-005455 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 487/04
A61K 31/407
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)