

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4424728号
(P4424728)

(45) 発行日 平成22年3月3日 (2010.3.3)

(24) 登録日 平成21年12月18日 (2009.12.18)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 235/60 (2006.01)

C O 7 C 235/60

A 6 1 K 31/195 (2006.01)

A 6 1 K 31/195

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C O 7 C 231/24 (2006.01)

C O 7 C 231/24

請求項の数 3 (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願2003-551104 (P2003-551104)
 (86) (22) 出願日 平成14年12月10日 (2002.12.10)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2002/012892
 (87) 国際公開番号 W02003/050077
 (87) 国際公開日 平成15年6月19日 (2003.6.19)
 審査請求日 平成17年12月2日 (2005.12.2)
 (31) 優先権主張番号 特願2001-377077 (P2001-377077)
 (32) 優先日 平成13年12月11日 (2001.12.11)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000001395
 杏林製薬株式会社
 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地
 (74) 代理人 100063484
 弁理士 箕浦 清
 (72) 発明者 織田 和雄
 埼玉県蓮田市西新宿3-38-3
 (72) 発明者 小池 知三
 栃木県下都賀郡野木町友沼5932

審査官 爾見 武志

(56) 参考文献 特開2001-55367 (JP, A)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換フェニルプロピオン酸誘導体の新規な安定結晶とその製法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

X線粉末回折において、少なくとも17.7°、19.0°及び24.1°に回折角度(2θ)を示すことを特徴とする(S)-2-[3-[N-[4[(4-フルオロフェノキシ)フェニル]メチル]カルバモイル]-4-メトキシフェニル]メチル]ブタン酸(化合物(I))の新型結晶。

【請求項2】

化合物(I)を低級アルコール又は水を含有する低級アルコールから再結晶した後、酸塩基処理することを特徴とする請求項1に記載の新型結晶の製造方法。

【請求項3】

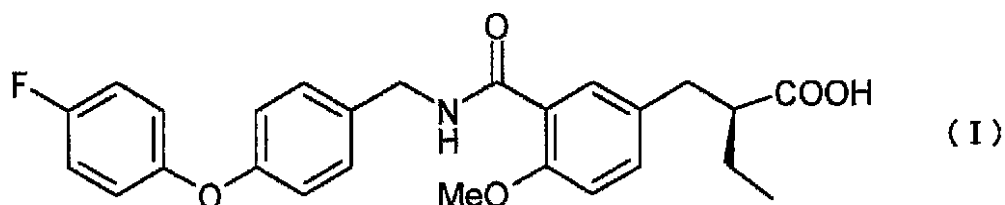
請求項1記載の結晶を含有してなる医薬。

10

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、式(I)



で表される(S)-2-[3-[N-[4-[4-フルオロフェノキシ)フェニル]

20

メチル]カルバモイル]-4-メトキシフェニル]メチル]ブタン酸(以下化合物(I)という。)の安定な結晶形とその製造方法に関する。

背景技術

化合物(I)はヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPAR)アゴニスト、特にヒトPPAR α アイソフォームに対するアゴニストとして脂質代謝異常の治療に有用な化合物であり、特開2000-55367に開示した方法によって製造されていた。

化合物(I)を医薬品として工業的スケールで製造するために、均質で安定性に優れた結晶を見出し、かつその製造方法を確立することにある。

発明の開示

化合物(I)の物性や製造方法の研究・開発を進めて来たところ、従来の方法(特開2000-55367)により得られる結晶(旧型結晶と言う)とは異なる、より安定で均質性に富む新型結晶が工業的スケールで得られることを見出し、本発明を完成させたものである。即ち、従来の方法に従って製造された化合物(I)の粗結晶を適切な溶媒で再結晶すると、旧型結晶より高融点を示す安定で均質な結晶(新型結晶と言う)が得られることが判明した。さらにこの新型結晶を酸塩基処理により精製を行うと、結晶中に残留溶媒を含まない状態の新型結晶を取り出せることが明らかとなった。また、従来法によって得られた旧型結晶をさらに上述のような適当な溶媒で再結晶を行うことにより、本発明の新型結晶に変換できることも確認された。このようにして医薬品原末としてより好ましい性状を有する化合物(I)の新型結晶とその製造法を見出し、本発明を完成させたものである。

化合物(I)の新型結晶はX線粉末回折において、少なくとも 17.7° 、 19.0° 及び 24.1° に回折角度(2θ)を示すことを特徴とする結晶である。また従来の結晶より、高融点を有するものである。

化合物(I)の新型結晶は、通常、反応終了後に得られた粗結晶を、適当な溶媒で再結晶した後、引き続いて酸塩基処理で精製すれば、再現性よく得ることができる。

再結晶に用いる溶媒としては、エタノール等の低級アルコール類、含水低級アルコール類があげられる。好ましい溶媒としては、含水エタノール又は含水イソプロピルアルコールであり、先にアルコールに溶解後、水を加えても良い。酸塩基処理としては、再結晶より得られた新型結晶を一般的な無機塩基、好ましくは水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム水溶液に溶解、加温下、好ましくは50前後に一般的な酸、好ましくは塩酸で中和、析出結晶を濾過、水洗することにより実施される。

本発明によって得られる新型結晶は吸湿性が無く、製造上で安定した供給が可能であり、かつ残留有機溶媒が無い。このような新型結晶は化合物(I)の工業的生産に極めて有利である。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を示して本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれら実施例によって何等の制限を受けるものではない。

<実施例1>

(S)-2-[3-[N-[4[(4-フルオロフェノキシ)フェニル]メチル]カルバモイル]-4-メトキシフェニル]メチル]ブタン酸(化合物(I))の新型結晶の製造

5-[3-[4-(R)-ベンジル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-2-(S)-エチル-3-オキソプロピル]-2-メトキシ安息香酸ベンジルエステル104g(0.207mol、特開2000-55367(実施例165))/酢酸エチル(AcOEt)728mLの溶液に、10%パラジウム炭素(Pd-C)(乾燥品)6.93gを加え、水素雰囲気下、内温35で5時間攪拌した。触媒をろ別後、反応液を減圧濃縮し、無色油状物の5-[3-[4-(R)-ベンジル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-2-(S)-エチル-3-オキソプロピル]-2-メトキシ安息香酸を得た。この油状物を脱水ジメチルホルムアミド(DMF)413mLに溶解、トリエチルアミン(Et₃N)62.9g(0.622mol)を加え、氷水冷下攪拌し

た。内温 5 でクロロギ酸エチル 22.5 g (0.207 mol) を滴下し (内温 8 に上昇)、その後 1 時間撹拌した。[4 - (4 - フルオロフェノキシ)フェニル]メチルアミン塩酸塩 55.2 g (0.218 mol) を内温 6 で投入し、1 時間撹拌した。反応液を水 826 mL に注ぎ、酢酸エチルで 2 回 (516 mL, 309 mL) 抽出した。

酢酸エチル層を合一し、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (NaOH aq.) 207 mL, 水 405 mL、飽和食塩水 36 mL で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。室温で 2 時間減圧乾燥 (真空ポンプ) し、N - [4 - (4 - フルオロフェノキシ)フェニル]メチル - 5 - [3 - [4 - (R) - ベンジル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2 - (S) - エチル - 3 - オキソプロピル] - 2 - メトキシベンズアミドの淡黄色油状物を 126 g 得た。この油状物をテトラヒドロフラン (THF) 806 mL に溶解、精製水 202 mL を加え、氷水冷下撹拌した。この溶液に内温 8 で 31% 過酸化水素水 (H_2O_2) 91 mL (0.829 mol) を 10 分間で滴下した。次いで、水酸化リチウム 1 水和物 ($LiOH \cdot H_2O$) 13.9 g (0.332 mol) / 精製水 556 mL 溶液を内温 8 ~ 10 で 80 分間で滴下、更に 1 時間撹拌した。亜硫酸水素ナトリウム ($NaHSO_3$) 86.2 g / 精製水 432 mL 溶液を 20 分間で滴下後、1 時間撹拌した。静置後水層を分取し、酢酸エチル 259 mL で抽出した (水層 pH 1.33 : pH メータ)。有機層を合一し、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチル 518 mL に溶かし、冷水 415 mL で洗浄後、氷水 570 mL と 1 mol/L NaOH aq. 570 mL で調製した冷アルカリ水溶液で 2 回抽出した。水層を合一し、6 mol/L 塩酸 (HCl aq.) 273 mL を加えた後、酢酸エチル 829 mL、311 mL で抽出した。酢酸エチル層を合一し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 270 mL (洗液の pH 7.38 : pH メータ)、飽和食塩水 41 mL で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物に酢酸エチル 207 mL、イソプロピルアルコール (IPA) 21 mL を加えて加熱溶解後、ヘキサン 311 mL を加えた。室温放冷下撹拌し、内温 30 で氷水冷撹拌した。内温 10 以下で 1 時間撹拌後、内温 6 で析出晶をろ取した。ヘキサン / 酢酸エチル (3 : 1) 混液 173 mL で洗浄後、50 で 3 時間送風乾燥し、化合物 (I) の粗結晶を 75.0 g 得た。粗結晶 75.0 g をエタノール (EtOH) 483 mL に加熱溶解後、精製水 257 mL を加えた。水冷撹拌後、内温 25 で氷水冷却し、内温 10 以下で 1 時間撹拌した。内温 4 で析出晶をろ取し、25% EtOH / 水 357 mL で洗浄後、1 時間通風乾燥した。50 で恒量になるまで乾燥し、本願化合物を 73.3 g (収率 78%) 得た。

更に、この結晶 73.3 g を精製水 344 mL にけん濁し、0.5 mol/L NaOH aq. 390 mL を加えて溶解後、ろ過した。ろ液を内温 45 ~ 50 に加熱し、0.5 mol/L HCl aq. 89 mL を加えた後、5 分間撹拌した。次いで、0.5 mol/L HCl aq. 444 mL を滴下し後、水冷して内温 25 とした。析出した結晶をろ過し、精製水 733 mL で洗浄後、65 で 8 時間送風乾燥し、白色結晶性粉末の化合物 (I) の新型結晶を 72.6 g (収率 78%) 得た。

融点 : 132 ~ 133 (熱板法)。

質量分析 : EI - MS (m/z) : 235, 451 (M^+ , base peak)。

旋光度 : $[\alpha]_D^{25} + 29^\circ$ (C = 1.0, MeCN)。

元素分析 : Anal. Calcd. for $C_{26}H_{26}FNO_5$ (MW 451.49) : C, 69.17; H, 5.80; N, 3.10。

Found : C, 69.03; H, 5.84; N, 3.11。

NMR スペクトル : 1H - NMR (DMSO - d_6 , ppm, 400 MHz) δ : 0.85 (3H, t, J = 7.8 Hz), 1.41 ~ 1.53 (2H, m), 2.38 ~ 2.45 (1H, m), 2.65 (1H, dd, J = 6.4, 13.7 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 8.3, 13.7 Hz), 3.85 (3H, s), 4.45 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.93 ~ 6.97 (2H, m), 7.01 ~ 7.05 (3H, m), 7.16 ~ 7.22 (2H, m), 7.27 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.4 Hz),

10

20

30

40

50

8.66 (1H, t, J = 6.4 Hz), 12.09 (1H, s).

純度試験：HPLC 相対純度；99.9% [HPLC 条件：測定波長；210 nm, カラム；Inertsil ODS-3 (4.6 mm ID × 250 mm), プレカラム；Inertsil ODS-3 (4.0 mm ID × 10 mm), 移動相；MeCN / 薄めたリン酸 (1 → 1000) = 60 : 40, カラム温度；30, 流量；1.0 mL / min, 注入量 (溶媒)；4 μg / 2 μL (MeCN)].

光学純度試験：HPLC 相対純度；100% ee [HPLC 条件：測定波長；210 nm, カラム；CHIRALPAK AD-RH (4.6 mm ID × 150 mm), プレカラム；Inertsil ODS-3 (4.0 mm ID × 10 mm), 移動相；薄めたリン酸 (1 → 1000) : アセトニトリル (MeCN) = 55 : 45, カラム温度；40, 流量；1.0 mL / min, 注入量 (溶媒)；4 μg / 2 μL (MeCN)].

< 実施例 2 >

(S)-2-[3-[N-[4[(4-フルオロフェノキシ)フェニル]メチル]カルバモイル]-4-メトキシフェニル]メチル]ブタン酸 (化合物 (I)) の新型結晶の製造

5-[3-[4-(R)-ベンジル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-2-(S)-エチル-3-オキソプロピル]-2-メトキシ安息香酸ベンジルエステル 50.2 g (100 mmol, 特開 2000-55367 実施例 165) / 酢酸エチル (AcOEt) 351 mL の溶液に、10% パラジウム炭素 (Pd-C) (乾燥品) 3.34 g を加え、水素雰囲気下、35 で 2 時間撹拌した。触媒をろ別した後、反応液を減圧濃縮し、無色油状物 (41.2 g) を得た。得られた油状物 (41.2 g) の脱水 N,N-ジメチルホルムアミド 200 mL 溶液にトリエチルアミン (30.4 g, 300 mmol) を加え、氷水冷却下、内温 5 でクロロギ酸エチル (10.0 mL, 105 mmol) を加えた後、1 時間撹拌した。混合物に [4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]メチルアミン塩酸塩 (26.6 g, 105 mmol) を投入し、1 時間撹拌した。反応液に水 400 mL を加えた後、混合物を酢酸エチル (200 mL × 2 回) で抽出し、酢酸エチル層を 1 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL)、水 (200 mL)、飽和食塩水 (100 mL) で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、黄色油状物 (61.1 g) を得た。

得られた油状物 (61.1 g) のテトラヒドロフラン - 水 (4 : 1) 混液 488 mL 溶液に、氷水冷却下、内温 8 で 31% 過酸化水素水 (43.9 mL, 400 mmol) を加えた後、水酸化リチウム 1 水和物 (6.71 g, 160 mmol) の水 268 mL 溶液を内温 8 で 20 分間で滴下し、その後 2 時間撹拌した。反応液に亜硫酸水素ナトリウム (41.6 g) の水 (208 mL) 溶液を滴下し、1 時間撹拌した後、静置した。有機層を分取し、減圧濃縮した後、残留物を酢酸エチル (500 mL) に溶解し、0.5 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液 (550 mL × 2 回) で抽出した。水層を合わせ、6 mol / L 塩酸 (125 mL) を加え (pH 1.91)、酢酸エチル (400 mL, 150 mL) で抽出した。酢酸エチル層を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (127 mL、洗液の pH 6.95)、飽和食塩水 (200 mL) で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた固体 (50.2 g) に酢酸エチル (50 mL)、IPA (5 mL) を加え、加熱還流して溶解させた後、ヘキサン (76 mL) を加え内温 65 とした。室温放冷下で撹拌し (内温 59 で晶析開始)、その後内温 30 で氷水冷却し、内温 10 以下で 1 時間撹拌した。析出晶をろ取し (内温 6)、ヘキサン / 酢酸エチル (3 : 1) 混液 (126 mL) で洗浄後、50 で 5 時間送風乾燥し、化合物 (I) の粗結晶を 35.0 g 得た。得られた粗結晶 35.0 g にエタノール (228 mL) を加え、加熱溶解した (内温 50) 後、ろ過し、ろ液に精製水 (121 mL) を加え、水冷撹拌した (内温 38 で晶析開始)。晶析後、1 時間撹拌し、内温 25 で氷水冷却し、内温 10 以下で 1 時間撹拌した。析出晶をろ取し (内温 6)、25% エタノール水 (126 mL) で洗浄後、50 で 13.5 時間送風乾燥し、白色針状の化合物 (I) の新型結晶を 34.7 g (77%) 得た。

10

20

30

40

50

mp 131 (熱板法) .

$[\alpha]_D^{24} = +30^\circ$ (c = 1.0, アセトニトリル) .

Anal. Calcd $C_{26}H_{26}FNO_5$ (MW 451.49) : C, 69.17 ; H, 5.80 ; N, 3.10 .

Found : C, 69.19 ; H, 5.64 ; N, 3.34 .

EI-MS m/z : 235, 451 $[M^+]$.

1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 0.86 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.42 - 1.54 (2H, m), 2.39 - 2.46 (1H, m), 2.65 (1H, dd, J = 5.9 Hz, 13.7 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 8.3 Hz, 13.7 Hz), 3.85 (3H, s), 4.45 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.95 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.00 - 7.05 (3H, m), 7.17 - 7.23 (2H, m), 7.27 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.3 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.66 (1H, t, J = 5.9 Hz), 12.08 (1H, s) .

< 実施例 3 > 結晶形の変換

従来法 (特開 2000-1576000 号の実施例 174) により得た化合物 (I) の旧型結晶 (融点 : 95 ~ 96) 1.53 g をエタノール 9.9 mL に加熱溶解 (45) した。水 5.4 mL を加え、放冷、次いで氷水にて冷却後 (5)、析出結晶を濾過、25 % エタノール水 7.5 mL で洗浄した。これを 50 で 2 時間減圧乾燥し、化合物 (I) の新型結晶 1.48 g (96.7 %) を得た。

融点 : 132 ~ 133 (熱板法)

< 試験例 1 > 粉末 X 線回折測定

粉末 X 線回折は理学社製 X 線回折装置 RINT 2200 広角ゴニオメータを用い、Cu K α 線により測定した。本実施例化合物の結晶における回折角度 (2 θ) 及び相対強度 (cps) は図 1 に示した。従来の方で得られた結晶 (旧型結晶) の粉末 X 線回折パターンは図 2 に示した。この結果、本発明の実施例で得られた結晶は少なくとも 2 θ = 17.7 $^\circ$ 、19.0 $^\circ$ 及び 24.1 $^\circ$ に特徴的な回折パターンを示し、従来結晶とは異なるものであった。

< 試験例 2 > 示差熱分析 (DTA) 及び熱重量測定 (TG)

結晶の熱的安定性を熱分析装置 (SII : TG/DTA 6200) を用いて比較した。図 3 は化合物 (I) の新型結晶の、図 4 は旧型結晶の熱分析チャート及び熱重量測定である。新型結晶では 131.4 から転移による吸熱現象が見られ、132.0 に融解による吸熱ピークを示した。一方、旧型結晶では 109.7 に吸熱ピークを示した。またいずれも重量変化は、認められなかった。このことから、新型結晶は熱的に安定した結晶であることが明らかとなった。

産業上利用可能性

従来の方により得られる化合物 (I) の結晶を、低級アルコール系の適切な溶媒で再結晶して新型結晶を得、更に酸塩基処理することにより、残留有機溶媒の無く、安定で均質な新型結晶を得ることができる。本発明により提供される均質で安定な新型結晶は吸湿性が無く、製造上で安定した供給が可能であり、化合物 (I) の工業的生産に極めて有利である。

【図面の簡単な説明】

図 1 本発明の新型結晶の粉末 X 線回折図。

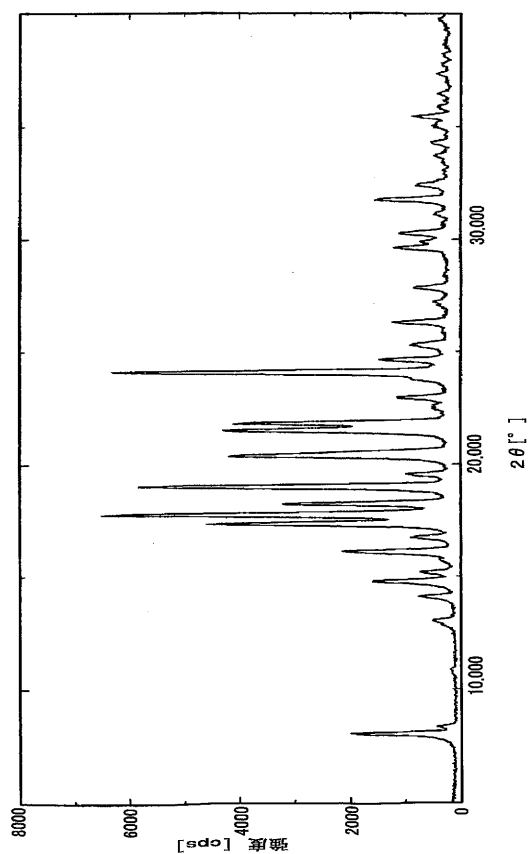
図 2 旧型結晶の粉末 X 線回折図。

図 3 本発明の新型結晶の熱分析図。

図 4 旧型結晶の熱分析図。

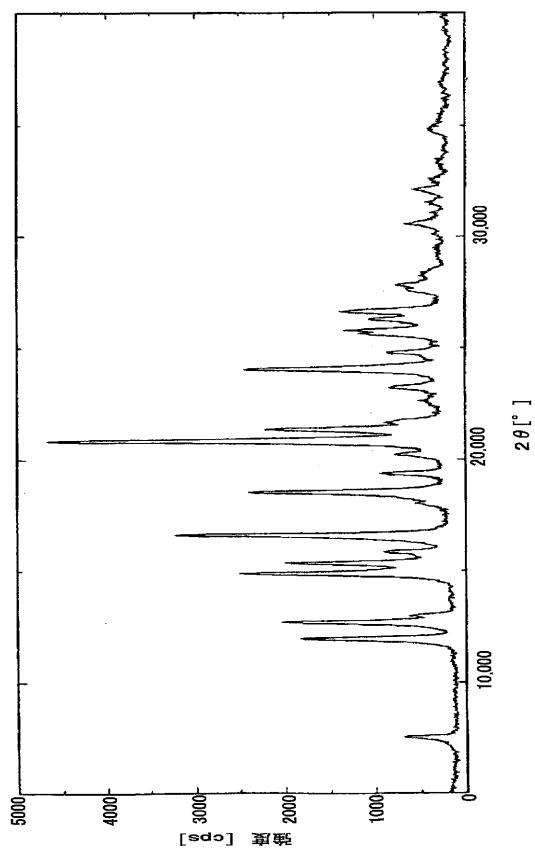
【図 1】

図 1



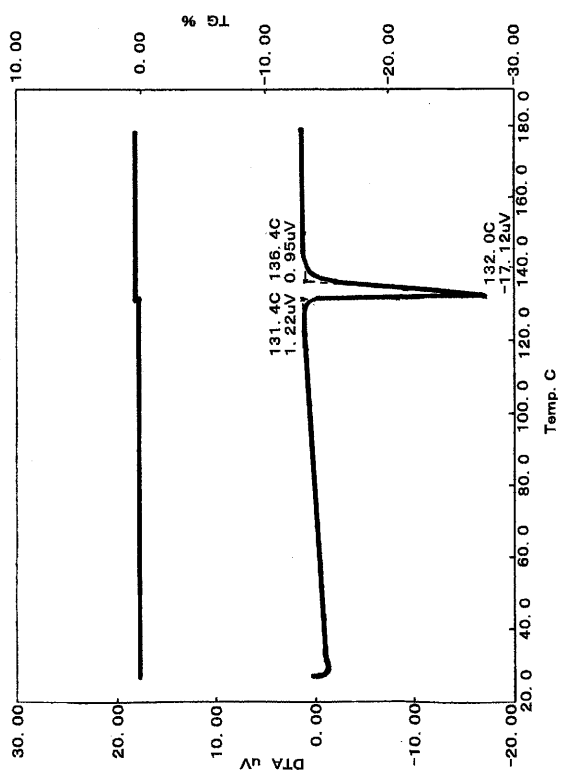
【図 2】

図 2



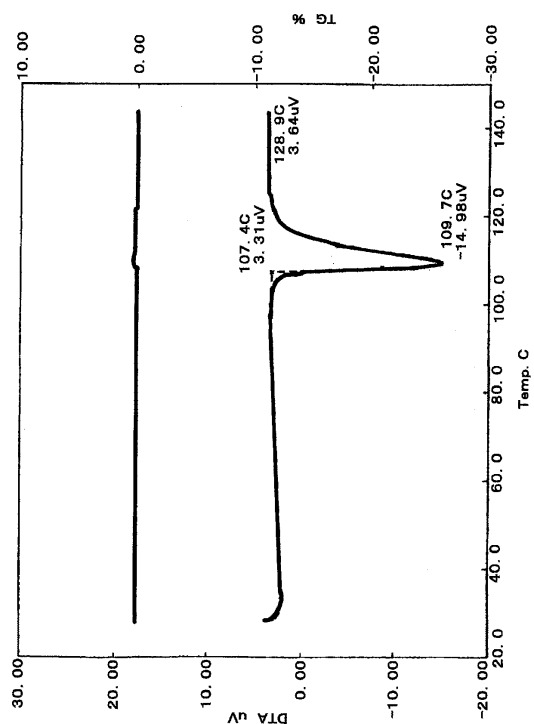
【図 3】

図 3



【図 4】

図 4



フロントページの続き

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07C 235/60

C07C 231/24

A61K 31/195

A61P 3/06

CA/REGISTRY(STN)