(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4553490号
(P4553490)

(45)発行日　平成22年9月29日(2010.9.29)　(24)登録日　平成22年7月23日(2010.7.23)

(51)Int.Cl.　F I
C07D 211/90 (2006.01)　C07D 211/90
A61K 31/4422 (2006.01)　A61K 31/4422
A61P 9/12 (2006.01)　A61P 9/12

請求項の数 11　(全 6 頁)

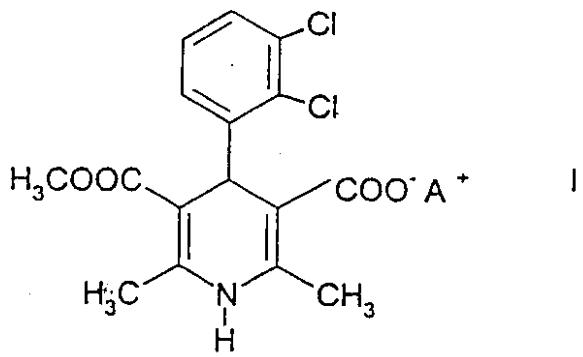
(21)出願番号　特願2000-583863 (P2000-583863)
(86)(22)出願日　平成11年11月22日 (1999.11.22)
(65)公表番号　特表2002-530376 (P2002-530376A)
(43)公表日　平成14年9月17日 (2002.9.17)
(86)国際出願番号　PCT/SE1999/002155
(87)国際公開番号　WO2000/031035
(87)国際公開日　平成12年6月2日 (2000.6.2)
審査請求日　平成18年10月4日 (2006.10.4)
(31)優先権主張番号　9804002-5
(32)優先日　平成10年11月23日 (1998.11.23)
(33)優先権主張国　スウェーデン(SE)

(73)特許権者　300022641
アストラゼネカ　アクチボラグ
スウェーデン国　１５１　８５　セーデルテルイェ（無番地）
(74)代理人　100089705
弁理士　社本　一夫
(74)代理人　100071124
弁理士　今井　庄亮
(74)代理人　100076691
弁理士　増井　忠弐
(74)代理人　100075270
弁理士　小林　泰
(74)代理人　100096013
弁理士　富田　博行

最終頁に続く

(54)【発明の名称】新規製造方法

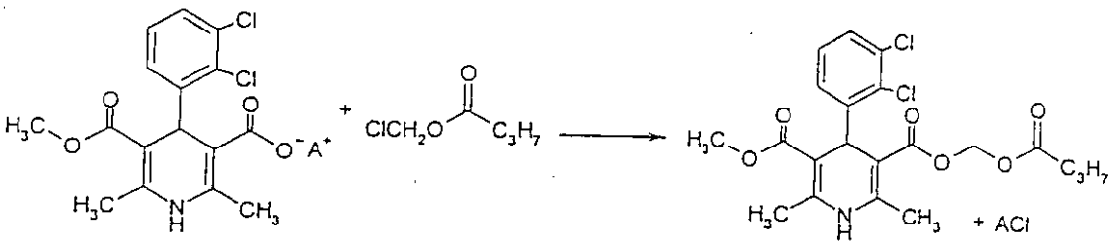
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉの化合物（式中A^+は無機陽イオンであり、化合物は塩の構造をとる）を溶媒に混合し、式Ｉの化合物と酪酸クロロメチルを反応させることを含むクレビジピン（ｃｌｅｖｉｄｉｐｉｎｅ）の製造方法。
【化１】



Ｉ

【請求項２】
当該反応をA^+HCO_3（A^+は無機陽イオンである）の存在下で行う請求項１記載の方法。

【請求項３】
当該反応をアセトニトリル中で行う請求項１又は２に記載の方法。
【請求項４】
当該反応をアセトニトリルの還流下で行う請求項３記載の方法。
【請求項５】
A^+がカリウムまたはナトリウムイオンである請求項１－４のいずれかに記載の方法。
【請求項６】
A^+がカリウムイオンである請求項５記載の方法。
【請求項７】
A^+がカリウムイオンであり、かつその対応する炭酸水素塩が炭酸水素カリウムである請求項２及び６記載の方法。
【請求項８】
得られたクレビジピンを結晶化により精製する請求項１－７のいずれかに記載の方法。
【請求項９】
得られたクレビジピンにイソプロパノールと水を加え、その後冷却することにより結晶化する請求項８記載の方法。
【請求項１０】
最初の反応混合物中の式Ｉの化合物と酪酸クロロメチルのモル比が１：１．２－２．８である請求項１－９のいずれかに記載の方法。
【請求項１１】
クレビジピンを請求項１－１０のいずれかに記載の方法により製造した後、精製クレビジピンに添加剤、希釈剤もしくは基剤を加え医薬用に調製する、医薬用製剤としてのクレビジピンの製造方法。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
技術分野
本発明は４－（２’，３’－ジクロロフェニル）－１，４－ジヒドロ－５－メトキシカルボニル－２，６－ジメチル－３－ピリジンカルボン酸と、酪酸クロロメチルを反応させる工程による、クレビジピン（ブチロキシメチルメチル４－（２’，３’－ジクロロフェニル）－２，６－ジメチル－１，４－ジヒドロピリジン－３，５－ジカルボキシラート）の製造法の改良に関するものである。
【０００２】
従来技術
ＷＯ９５／１２５７８は反応物として４－（２’，３’－ジクロロフェニル）－１，４－ジヒドロ－５－メトキシカルボニル－２，６－ジメチル－３－ピリジンカルボン酸を用いるクレビジピンの製造法を公開している。この公開された方法にはいくつかの欠点がある。
【０００３】
発明の開示
クレビジピンは短時間作用性のカルシウムチャンネルブロッカーであるが、ＷＯ９５／１２５７８に公開された製造方法と比較して、この化合物をより速く、副生成物の量を抑え、環境的にもより良好で、収率のより高い方法で製造できることが判明した。またこの方法は中間物質の一つの安定性を増加させ、乾燥せずに単離、保存することを可能にした。
【０００４】
本発明による方法は中性型のカルボン酸の代わりに無機塩を用いる。
下記に概略の反応スキームを示したこの方法は、化合物Ａ（式中A^+はプラスに荷電した無機イオンである）と酪酸クロロメチルとの反応によりクレビジピンを得ることを特徴とする。
【０００５】
【化２】



化合物Ａ　　酪酸クロロメチル　　クレビジピン

【０００６】

化合物Ａはアセトニトリルの還流下で酪酸クロロメチルと反応させるが、対応する炭酸水素塩（好ましくは$KHCO_3$）を選択的に加えてもよい。A^+はカリウムまたはナトリウムが望ましいが、カリウムが最も望ましい。望ましくは無機塩を濾過除去し、生成物を結晶化させる。結晶化はたとえばイソプロパノールと水を添加後冷却することにより、行うことができる。また溶媒をアセトニトリルからアルコール（たとえばエタノールまたはイソプロパノール、望ましくはエタノール）と水との混和液に代え、繰り返し蒸発させることにより結晶化することもできる。生成物をさらに精製するために、結晶を水とエタノールもしくはイソプロパノールの混和液で洗浄する。

【０００７】

生成物はイソプロパノール還流下で溶解し、冷却により結晶化し、濾過して単離し、最後に水とイソプロパノールの混和液で洗浄して得られる。

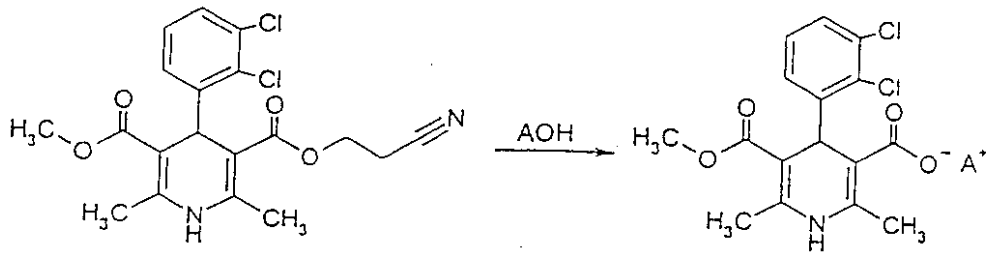
望ましい態様では、化合物Ａは酪酸クロロメチル（１．２－２．８当量、望ましくは１．４－１．６当量）と反応させる。反応物に炭酸水素カリウム（１．５－０．４当量、望ましくは０．８－０．６当量）と溶媒アセトニトリル（３－１２ｍｌ／ｇ化合物Ａ）を合わせて加える。

【０００８】

最初の材料物質である化合物Ａの製造

【０００９】

【化３】



化合物Ａ

【００１０】

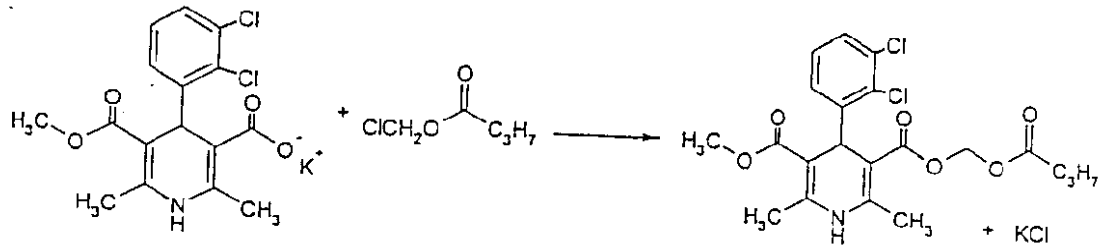
シアノエチルメチル４－（２’，３’－ジクロロフェニル）－２，６－ジメチル－１，４－ジヒドロピリジン－３，５－ジカルボキシラートを、水酸化カリウムまたは他の適当な水酸化物、たとえば水酸化ナトリウム、とイソプロパノール中でオーバーナイト、室温で反応させる。収量を上げるため溶媒を一部蒸発させることもできるが、あるいは全く蒸発させずに直接生成物を単離しイソプロパノールで洗浄する。

実施例

実施例１

【００１１】

【化４】



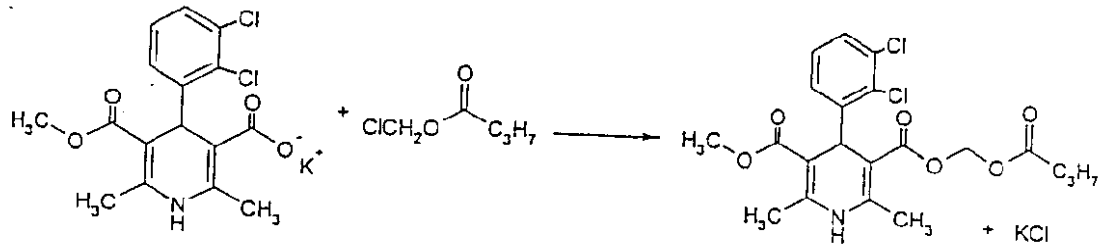
酪酸クロロメチル　　クレビジピン

【００１２】
４－（２’，３’－ジクロロフェニル）－１，４－ジヒドロ－５－メトキシカルボニル－２，６－ジメチル－３－ピリジンカルボン酸カリウム（１０．６ｋｇ、２７ｍｏｌ；１当量）、アセトニトリル（６３Ｌ）および酪酸クロロメチル（５．８ｋｇ、４２ｍｏｌ；１．６当量）を加熱、還流した。３．５時間の還流後，無機塩を濾過して分離し、加温したアセトニトリル（２５Ｌ）で洗浄した。溶液の温度を５０℃に調整した後、この溶液に２－プロパノール
（１７ｋｇ）と水（１１０ｋｇ）を加えた。このスラリー（混濁液）を２５℃でオーバーナイト（８．５時間）放置後、生成物を単離し、２－プロパノール（１６ｋｇ）と水（２８ｋｇ）の混和液で洗浄した。これにより粗製クレビジピン（１１．０ｋｇ、９０％）が、白色からわずかに黄みがかった固体として得られた。

【００１３】
液体クロマトグラフィーによる純度９９．５８％、液体クロマトグラフィーによる分析９８．９３％（ｗ／ｗ）

実施例２

【００１４】
【化５】



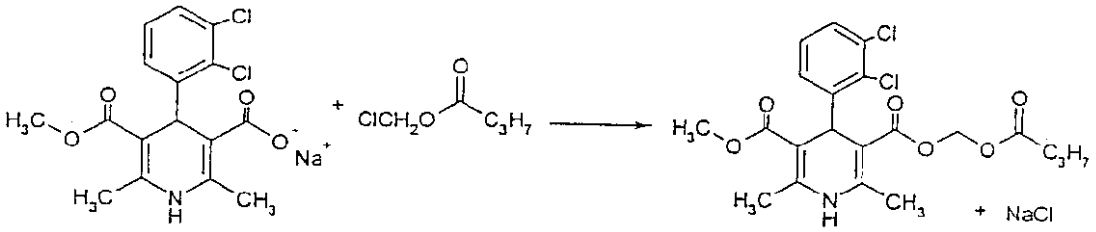
酪酸クロロメチル　　クレビジピン

【００１５】
４－(２’，３’－ジクロロフェニル)－１，４－ジヒドロ－５－メトキシカルボニル－２，６－ジメチル－３－ピリジンカルボン酸カリウム(６．７g、１５ｍｍｏｌ；１当量)、$KHCO_3$（０．９ｇ、９ｍｍｏｌ；０．６当量）、アセトニトリル（５０ｍｌ）および酪酸クロロメチル（２．７ｍｌ、２１ｍｍｏｌ；１．４当量）を加熱，還流した。４．５時間の還流後、無機塩を濾過して分離し、加温したアセトニトリル（２０ml）で洗浄した。溶媒をアセトニトリルからエタノール：水(～３５ｍｌ、２：１)に代えた。溶液を周囲温度でオーバーナイト(１７時間)放置した後、生成物を単離し、エタノール：水(3*5ｇ、３：１)の混和液で洗浄した。これにより粗製クレビジピン（５．２ｇ、７６％）が、白色からわずかに黄みがかった固体として得られた。

【００１６】
液体クロマトグラフィーによる純度９９．２％

実施例３

【００１７】
【化６】



酪酸クロロメチル　　クレビジピン

【００１８】

４－(２’，３’－ジクロロフェニル)－１，４－ジヒドロ－５－メトキシカルボニル－２，６－ジメチル－３－ピリジンカルボン酸ナトリウム(７．０g、１５mmｏｌ；１当量)、$NaHCO_3$（０．８ｇ、９mmｏｌ；０．６当量）、アセトニトリル（５０ｍｌ）および酪酸クロロメチル（２．７ｍｌ、２１mmｏｌ；１．４当量）を加熱、還流した。５時間の還流後、無機塩を濾過して分離し、加温したアセトニトリル（２０ml）で洗浄した。溶媒をアセトニトリルからエタノール：水(～３５ｍｌ、２：１)に代えた。溶液を周囲温度でオーバーナイト(１７時間)放置した後、生成物を単離し、エタノール：水(3*５ｇ、３：１)の混和液で洗浄した。これにより粗製クレビジピン（５．１ｇ、７４％）が、白色からわずかに黄みがかった固体として得られた。

【００１９】

液体クロマトグラフィーによる純度９８．８％

実施例４

粗製クレビジピン（７．５ｇ、１６mmｏｌ）および２－プロパノール（３８ｇ）を加熱、還流した。温度を４０℃に調整し、水（４８ｇ）を加えた。溶液を周囲温度でオーバーナイト放置した後、生成物を単離して２－プロパノール：水（2*１０ｇ（４５：５５％ｗ/ｗ））の混和液で洗浄した。これによりクレビピジン（７．２ｇ、９６％）が白色からわずかにオフホワイトの固体として得られた。液体クロマトグラフィーによる純度９９．９％

フロントページの続き

(74)代理人 100091638
弁理士 江尻 ひろ子
(72)発明者 マットソン，アンダース
スウェーデン国エス－１５１ ８５ セーデルテルイェ
(72)発明者 スヴェンソン，カリナ
スウェーデン国エス－１５１ ８５ セーデルテルイェ
(72)発明者 テルンブロム，カリン
スウェーデン国エス－１５１ ８５ セーデルテルイェ
(72)発明者 エドマン，クリスティナ
スウェーデン国エス－１５１ ８５ セーデルテルイェ

審査官 瀬下 浩一

(56)参考文献 特表平０９－５０４５４２（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D 211/90
A61K 31/4422
A61P 9/12
CAplus/REGISTRY(STN)