

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5914246号
(P5914246)

(45) 発行日 平成28年5月11日(2016.5.11)

(24) 登録日 平成28年4月8日(2016.4.8)

(51) Int.Cl. F I
C O 7 D 513/04 (2006.01) C O 7 D 513/04 3 7 1
 A 6 1 K 31/542 (2006.01) A 6 1 K 31/542
 A 6 1 P 27/06 (2006.01) A 6 1 P 27/06

請求項の数 3 (全 11 頁)

| | |
|--|---|
| <p>(21) 出願番号 特願2012-177972 (P2012-177972) (22) 出願日 平成24年8月10日 (2012.8.10) (65) 公開番号 特開2014-34566 (P2014-34566A) (43) 公開日 平成26年2月24日 (2014.2.24) 審査請求日 平成27年8月5日 (2015.8.5)</p> | <p>(73) 特許権者 000003182 株式会社トクヤマ 山口県周南市御影町1番1号 (72) 発明者 平澤 興一 山口県周南市御影町1番1号 株式会社トクヤマ内 (72) 発明者 大庭 芳樹 山口県周南市御影町1番1号 株式会社トクヤマ内 審査官 井上 千弥子</p> |
|--|---|

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プリンゾラミドの精製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(R) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - エチルアミノ - 2 - (3 - メトキシプロピル) - 2 H - チエノ [3, 2 - e] - 1, 2 - チアジン - 6 - スルホンアミド - 1, 1 - ジオキシドの粗体とエタノールとを混合し、当該粗体のエタノール溶液からなる第一溶液を調製する工程、前記第一溶液と活性炭とを、液温を 60 ~ 80 に保ちながら混合した後に活性炭を分離して第二溶液を得る活性炭処理工程、前記第二溶液から種晶を用いて (R) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - エチルアミノ - 2 - (3 - メトキシプロピル) - 2 H - チエノ [3, 2 - e] - 1, 2 - チアジン - 6 - スルホンアミド - 1, 1 - ジオキシドの結晶を析出させる結晶化工程を含んでなることを特徴とする、(R) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - エチルアミノ - 2 - (3 - メトキシプロピル) - 2 H - チエノ [3, 2 - e] - 1, 2 - チアジン - 6 - スルホンアミド - 1, 1 - ジオキシドの製造方法。

【請求項2】

前記結晶化工程を 2 ~ 4 回行う請求項 1 に記載の方法。

【請求項3】

前記結晶化工程において、45 ~ 55 にて種晶を加える請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、緑内障治療薬として有用なプリンゾラミド（化学名：（R）-3,4-ジヒドロ-4-エチルアミノ-2-(3-メトキシプロピル)-2H-チエノ[3,2-e]-1,2-チアジン-6-スルホンアミド-1,1-ジオキシド）の新規な製造方法に関する。

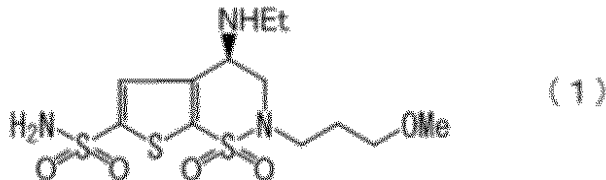
【背景技術】

【0002】

下記式（1）

【0003】

【化1】



10

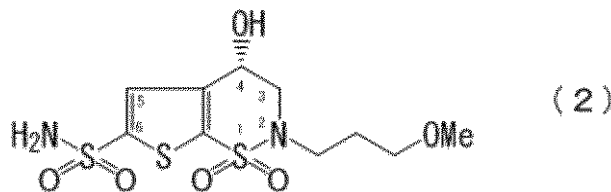
【0004】

で示されるプリンゾラミドは炭酸脱水素酵素阻害作用を持つ緑内障治療薬として用いられている。該プリンゾラミドの製造方法としては、下記式（2）

20

【0005】

【化2】



30

【0006】

で示される（S）-3,4-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2-(3-メトキシプロピル)-2H-チエノ[3,2-e]-1,2-チアジン-6-スルホンアミド-1,1-ジオキシド（以下、スルホンアミド体とも言う。）より製造する方法が一般的に知られている。

【0007】

即ち、スルホンアミド体の6位置の炭素原子{以下、C(6)と略記する。}に結合したスルホンアミド官能基を保護してイミダート体とし(段階1)、イミダート体の4位置の炭素原子{以下、C(4)と略記する。}に結合した水酸基を活性化した後(段階2)、活性化したC(4)部位の水酸基をアミンでの置換、及びC(6)部位のスルホンアミド官能基から保護基を除去してプリンゾラミドを得る(段階3)、という方法が一般的に知られている(特許文献1および非特許文献1)。上記方法において、段階1の反応は、スルホンアミド体及び過剰のオルト酢酸トリメチル等のオルト酢酸低級アルキルのアセトニトリル溶液を12~48時間還流することにより行われる。また、段階2の活性化は、溶媒を除去した後、溶媒をテトラヒドロフランに置き換え、段階1で得られたイミダート体をピリジン、トリエチルアミンまたはジメチルアミノピリジン等の塩基の存在下に無水メタンスルホン酸または塩化p-トルエンスルホン、塩化p-プロモトルエンスルホン若しくは塩化p-ニトロトルエンスルホン等の塩化スルホンと反応させることにより行われるものであり、好ましくは、-10~15の温度で1~4時間、2.0~2.5当量の塩化p-トルエンスルホン及びトリエチルアミンを用いて行われる。さらに

40

50

、段階3では、10～40当量の適切なアミンを冷溶液に添加して8～60時間反応させた後、生成物を酸・塩基処理することによってプリンゾラミドを単離していた。

【0008】

一方、原薬として使用されるプリンゾラミドには、通常、純度が99.5%以上であり、融点が131 付近であることが求められている。そのため、上記方法にて得られたプリンゾラミド粗体は、高純度に精製される必要がある。特許文献1および非特許文献1には、単離されたプリンゾラミド粗体を2-プロパノールから結晶化させることによって精製する方法が記載されているが、該方法では、得られるプリンゾラミド結晶の純度は97.4%であり(非特許文献1)、融点は125～127 であり(特許文献1)、満足のいくものではなかった。

10

【0009】

また、他の精製方法として、特許文献2には、エタノールから再結晶させる方法が記載されている。しかしながら、本発明者らが検討したところ、エタノールから再結晶させる方法では、純度が99.5%以上のプリンゾラミド結晶が得られたが、その融点は125～127 であり、やはり満足のいくものは得られなかった。

【0010】

このようにして得られた融点が125～127 を示すプリンゾラミド結晶は、融点が約131 であるプリンゾラミド結晶と同じ結晶形を示すため、融点が低く測定されるのはプリンゾラミド結晶に含まれる不純物の影響があると考えられる。なお、上記方法にて得られたプリンゾラミド結晶の純度は99.5%以上と高いものではあるが、該純度の測定は液体クロマトグラフィーによるものであり、融点が低いという結果から考えると、このような純度測定方法では検出されない不純物が含まれていることが考えられた。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【特許文献1】特許第2854798号公報

【特許文献2】国際公開第2008/062463号

【非特許文献】

【0012】

【非特許文献1】Organic Process Research & Development (1999), 3(2), 114-120

30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

したがって、本発明の目的は、高純度のプリンゾラミドを製造する方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明者らは、前記課題を解決するために鋭意検討した。その結果、プリンゾラミドの粗体をエタノールから再結晶させる方法において、再結晶操作の前に活性炭処理を実施し、さらに結晶化させる際に種晶を加えることによって、効率的に不純物を除去することができるを見出した。

40

即ち、本発明は、(R)-3,4-ジヒドロ-4-エチルアミノ-2-(3-メトキシプロピル)-2H-チエノ[3,2-e]-1,2-チアジン-6-スルホンアミド-1,1-ジオキシド(プリンゾラミド)の粗体とエタノールとを混合し、当該粗体のエタノール溶液からなる第一溶液を調整する工程、前記第一溶液と活性炭とを、液温60～80に保ちながら混合した後に活性炭を分離して第二溶液を得る活性炭処理工程、前記第二溶液から種晶を用いて(R)-3,4-ジヒドロ-4-エチルアミノ-2-(3-メトキシプロピル)-2H-チエノ[3,2-e]-1,2-チアジン-6-スルホンアミド-1,1-ジオキシド(プリンゾラミド)の結晶を析出させる結晶化工程を含んでなることを

50

特徴とする方法である。

また、本発明において、上記結晶化工程は2～4回行うことが好ましく、上記再結晶操作において、45～55にて種晶を加えることが好ましい。

【発明の効果】

【0015】

本発明によれば、プリンゾラミドの粗体を特定の方法で精製することによって、融点が約131で、純度が99.6%以上、さらには99.8%以上の高純度のプリンゾラミド結晶を安定的に製造することができる。

【発明を実施するための形態】

【0016】

本発明は、プリンゾラミドの粗体とエタノールとを混合し、当該粗体のエタノール溶液からなる第一溶液を調整する工程、前記第一溶液と活性炭とを、液温を60～80に保ちながら混合した後に活性炭を分離して第二溶液を得る活性炭処理工程、前記第二溶液から種晶を用いてプリンゾラミドの結晶を析出させる結晶化工程を含んでなることを特徴とする方法である。

以下、本発明の詳細について、順を追って説明する。

【0017】

(プリンゾラミド粗体)

本発明で使用するプリンゾラミド粗体は、特に制限されるものではなく、公知の方法、例えば特許文献1に記載の方法で製造されたものが使用され、下記製造方法で製造されたものを使用することもできる。下記製造方法では純度が97～99%のプリンゾラミドを安定して得ることができ、これを本発明のプリンゾラミド粗体として使用することによって、より高純度のプリンゾラミド結晶を安定して製造することができる。以下、該製造方法の詳細を説明する。

【0018】

(プリンゾラミド粗体の製造方法)

該製造方法において、プリンゾラミド粗体は、前記スルホンアミド体から、反応工程、分離工程、単離工程を経て製造される。以下、各工程の詳細を説明する。

【0019】

1. 反応工程

反応工程では、前記スルホンアミド体のC(4)部位に結合した水酸基を活性化した後エチルアミノ化して前記目的物を含む反応混合物を得る。すなわち、原料化合物のC(4)部位に結合した水酸基を活性化する活性化工程、活性化された水酸基をエチルアミンで置換して、目的化合物を生成するアミノ化工程を含んでなる方法により好適に行うことができる。また、必要に応じて活性化工程前に原料化合物のC(6)部位に結合したスルホンアミド基を保護して、保護された原料化合物を生成する保護工程を行っても良い。保護工程を行った場合、活性化工程実施後、アミノ化工程の前後いずれかに脱保護工程を入れても良い。

【0020】

上記保護工程における、前記原料化合物のC(6)部位に結合したスルホンアミド基の保護は、反応溶媒中で原料化合物と保護剤としてのオルト酢酸低級アルキルを加熱混合することにより好適に行うことができる。オルト酢酸低級アルキルとしては、反応で副生するアルコールの除去が容易であるという理由からオルト酢酸トリメチルを使用することが特に好ましい。また、反応溶媒は反応に関与しない不活性溶媒であれば特に制限されないが、反応温度の管理が容易であることから、酢酸エチル、アセトニトリルを用いるのが特に好ましい。反応条件は適宜決定すればよいが、通常、原料化合物、当該原料化合物1モルに対して1.0～1.5モルのオルト酢酸低級アルキル、及び原料化合物1質量部に対して1.5～10質量部の反応溶媒を混合し、還流下1～24時反応させればよい。このような反応を行うことにより、C(6)部位に結合したスルホンアミド基が保護された原料化合物(以下、イミダート体とも言う。)を得ることができる。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 1 】

上記活性化工程における水酸基の活性化は、例えば、上記保護工程終了後、溶媒を留去することによりイミダート体の濃縮物を得、これをテトラヒドロフラン等の有機溶媒に溶解させて得た溶液を冷却してから当該溶液にイミダート体1モルに対して1.0～1.5モルの塩化スルホニル化合物を添加し、-10～15の温度で1～4時間攪拌することによって行うことができる。このような操作により、C(4)部位がスルホニル化された原料化合物またはイミダート体(以下、スルホニル体とも言う。)を得ることができる。該化合物は反応液中に溶解しているので、アミノ化反応は該反応液にエチルアミンを加えることにより行うことができる。なお、塩化スルホニル化合物としては、引き続き行う脱離工程における反応時間が短縮でき、収率も向上するという理由から、塩化p-トルエン

10

【 0 0 2 2 】

脱保護工程における脱保護反応は活性化工程後ならば、アミノ化工程の前後どちらに実施しても良い。活性化基が脱保護材の影響を受けないことからアミノ化工程と同時またはアミノ化工程の後の実施した方が良い。脱保護の方法はオルト酢酸低級アルキルを脱保護する一般的な方法ならいかなる反応でも良いが、後述のエチル化反応と同時に実施できることから70%エチルアミン水溶液中の水を用いるのが特に好ましい。

【 0 0 2 3 】

前記アミノ化工程はスルホニル体とエチルアミンを反応させることから成る。用いるエチルアミンはどのような形態でも良いが、入手の容易さ、前述の脱保護工程をアミノ化と同時に実施できること、エチルアミンの濃度が高く反応効率が高いことから70%エチルアミン水溶液を用いるのが特に良い。スルホニル体とエチルアミンとの反応(アミノ化反応)は10以下に冷却された反応液にエチルアミンをスルホニル体1モルに対するエチルアミンの量が10～50モルとなるように添加し、冷却を維持したまま、所定時間反応させることによって好適に行うことができる。反応温度は10以下ならば特に問題無いが、低温では反応純度が向上することから5以下が良い。温度が低下すると全体の反応速度も低下することから0～5が特に良い。冷却は反応進行度が90%以上まで行うのが特に良いが、必要に応じて反応進行度に応じて加温しても良い。但し、10以上まで加熱する際の反応進行度が低い場合、得られる目的化合物の収量、純度の向上幅は小さくなる。なお、この場合反応進行度は目的化合物と保護化された目的化合物の合計を目的

20

30

【 0 0 2 4 】

2. 分離工程

分離工程では、前記工程で得られた反応混合物から前記目的化合物の粗体を分離する。ここでいう分離とは、反応混合物中の反応溶媒および水溶性不純物と、有機系不純物を含む目的化合物からなる粗体とを分離することを意味する。また、目的化合物の粗体とは、主たる不純物として有機系不純物(有機系副生物や残存有機溶媒など)を含む目的化合物を意味し、通常も目的化合物の純度が65～85%程度の固体状若しくは粘稠な液状のものを意味する。反応混合物からの粗体の分離は、反応混合物である反応溶液に炭酸水素ナトリウムなどの塩基を添加して中和した後に、酢酸エチルなどの有機溶媒(抽出溶媒)を用いて有機成分を分離し、必要に応じて水洗、乾燥(水分除去)を行い、抽出溶媒を留去して濃縮することにより好適に行うことができる。

40

【 0 0 2 5 】

3. 単離工程

単離工程では、得られた目的化合物を有機溶媒へ溶解させ該当混合溶液から目的化合物を結晶化させる。用いる溶媒は単一溶媒でも混合溶媒でも良いが、アルコールと非極性溶媒の混合溶液、またはアルコールが良い。得られる目的化合物の純度、収率が高くなることから2-プロパノールが特に好ましい。このとき使用する溶媒量は、通常、粗体1質量部に対して1～50質量部である。バッチ収量及びろ過工程の操作性向上を考慮すると2

50

～ 10 質量部が好ましい。このようにして調製された溶液から目的化合物を結晶化させるには、溶液を冷却すればよい。なお、溶液を調製する際の温度にもよるが、アルコールに粗体を溶解させてから非極性溶媒を添加する場合には、非極性溶媒の添加に伴い目的物の結晶化が起ることもある。通常は、粗体を含む溶液を 50 ～ 100 に加熱して粗体を完全に溶解せしめてから溶液を - 10 ～ 20 に冷却して結晶化を行うことが好ましい。

【 0 0 2 6 】

本発明では、上記プリンゾラミド粗体に本発明の操作を実施することによって、高純度のプリンゾラミド結晶を製造することが出来る。すなわち、本発明は、プリンゾラミド粗体とエタノールとを混合し、当該粗体のエタノール溶液からなる第一溶液を調整する工程、前記第一溶液と活性炭とを、液温を 60 ～ 80 に保ちながら混合した後に活性炭を分離して第二溶液を得る活性炭処理工程、前記第二溶液から種晶を用いてプリンゾラミドの結晶を析出させる結晶化工程を含んでなることを特徴とする方法である。以下、本発明の各操作の詳細について説明する。

【 0 0 2 7 】

(第一溶液調整工程)

本発明では、まず、プリンゾラミド粗体とエタノールとを混合し、当該粗体のエタノール溶液からなる第一溶液を調整する。

本発明において、上記第一溶液を調整する方法は特に限定されず、具体的には、プリンゾラミド粗体とエタノールとを混合し、必要に応じて加熱することによって、当該粗体を溶解させて上記第一溶液を得ることができる。加熱する際の温度は、当該粗体が溶解する温度であれば特に限定されないが、60 ～ 80 とすることによって、次の活性炭処理工程をそのまま行うことができるため好ましい。

また、本発明で溶媒として使用されるエタノールの量は、精製能力、操作性等を考慮すると、プリンゾラミド粗体 1 質量部に対して、4 ～ 16 質量部であることが好ましく、8 ～ 12 質量部であることがより好ましい。

【 0 0 2 8 】

(活性炭処理工程)

本発明の活性炭処理工程は、前記第一溶液と活性炭とを、液温を 60 ～ 80 に保ちながら混合した後に活性炭を分離して第二溶液を得る工程である。本発明において、下記結晶化工程の前に当該工程を実施することによって、下記結晶化工程では除去されない不純物が効果的に除去され、さらに下記結晶化工程で種晶を使用することによって、融点が 131 で高純度のプリンゾラミド結晶を得ることができる。

本発明の活性炭処理工程では、具体的には、前記第一溶液と活性炭とを混合し、この混合液を熱時濾過することによって活性炭を除去して第二溶液を得る。当該工程においては、混合液を攪拌することが好ましい。また、除去された活性炭を 70 ～ 80 のエタノールで洗浄し、得られた洗浄液を、熱時濾過で得られた濾液とあわせて第二溶液とすることが好ましい。

【 0 0 2 9 】

当該活性炭処理工程において使用される活性炭の量は、活性炭処理により向上する純度および、それに続く結晶化での純度向上度、操作性、さらには副次的に得られる脱色効果等を考慮すると、プリンゾラミド粗体 1 質量部に対して、0.05 ～ 0.5 質量部であることが好ましく、0.1 ～ 0.3 重量部であることがより好ましい。また、当該工程において、洗浄で使用するエタノールの量は 1 ～ 4 質量部であることが好ましい。

さらに、当該活性炭処理工程は、長時間実施することによってプリンゾラミドが分解する恐れがあることから、第一溶液と活性炭とを混合して、5分～2時間攪拌することが好ましく、10～20分間攪拌することがさらに好ましい。

当該活性炭処理工程で得られた第二溶液を用い、そのまま次の結晶化工程を行うことができる。

【 0 0 3 0 】

(結晶化工程)

本発明の結晶化工程は、前記第二溶液から種晶を用いてプリンゾラミドの結晶を析出させる工程である。

本発明の結晶化工程は、具体的には、前記第二溶液を45～55℃まで冷却して種晶を添加し、プリンゾラミドの結晶を析出させる。また、種晶を添加した後、混合液を攪拌しながら毎時6～60分、好ましくは毎時25～35分にて溶液の温度を下げ、0～20℃さらに好ましくは0～5℃で1時間以上保持して、結晶を析出させることが好ましい。この混合液を濾過してエタノールを除去し、得られた結晶を0～25℃のエタノールで1～3回洗浄し、プリンゾラミド結晶を得ることができる。当該結晶化工程1回における収率は90～95%となる。

当該結晶化工程で使用される種晶は、プリンゾラミドの結晶であれば特に限定されず、使用される種晶の量は、プリンゾラミド粗体1質量部に対して、0.0001～0.001質量部であることが種晶の分散性等の点で好ましい。また、上記洗浄で使用されるエタノールの量は、0.8～2質量部であることが好ましい。

また、本発明においては、当該結晶化工程を2～4回行うことが好ましい。当該結晶化工程を2回行うことによって、プリンゾラミド結晶の純度を99.8%以上とすることができ、3～4回行うことによって純度を99.9%以上とすることができ、

【0031】

本発明において、2回目以降の結晶化工程では、前の結晶化工程で得られたプリンゾラミドの結晶とエタノールとを混合して第二溶液とし、前記第二溶液から種晶を用いてプリンゾラミドの結晶を析出させる。具体的には、前の結晶化工程で得られたプリンゾラミドの結晶とエタノールとを混合し、必要に応じて加熱して当該結晶のエタノール溶液からなる第二溶液とし、上記1回目の結晶化工程と同様の操作をすることによって結晶を析出させ、固液分離して結晶を得ることが好ましい。第二溶液を得る際に、加熱する場合の温度は、当該結晶が溶解する温度であれば特に限定されないが、種晶の添加温度である45～55℃より高温であれば特に限定されず、当該結晶が溶解する温度であればよい。また、2回目以降の結晶化工程において、溶媒として使用されるエタノールの量は、収率、純度、操作性等を考慮すると、プリンゾラミド1質量部に対してエタノール4～16質量部であることが好ましく、8～12質量部であることがより好ましい。

【0032】

本発明によれば、上記のとおり、活性炭処理操作に続いて、種晶を使用した再結晶操作を実施することによって、融点が約131℃で、純度が99.6%以上のプリンゾラミド結晶を安定的に製造することができる。さらに、再結晶操作を2～4回行うことによって、得られるプリンゾラミド結晶の純度を99.8%以上、さらには99.9%以上とすることができる。

【実施例】

【0033】

以下、実施例によって本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

なお、実施例、比較例で得られたプリンゾラミドの純度測定は、以下のように行った。

【0034】

<プリンゾラミドなどの純度の測定方法>

装置：WATERS社製 Alliance 型式e2695-2489

検出器：紫外吸光度計(測定波長：254nm)

カラム：ジーエルサイエンス株式会社製 商品名 Inertsil CN-3、粒径5μm、内径4.6mm、長さ25cm、

カラム温度：40℃ 一定温度

移動相：n-ヘキサン/エタノール=80/20

流量：1.0ml/分

測定時間：45分

10

20

30

40

50

【0035】

実施例 1

プリンゾラミド粗体（純度 98.25%）1 g にエタノール 8 g を加え 70 で加熱溶解して得られた第一溶液に、活性炭 0.2 g 加え 10 分間攪拌した後、濾過操作によって活性炭を除去し、70 のエタノール 4 g で活性炭を洗浄し、濾液と洗浄液を合わせて第二溶液を得た（活性炭処理工程）。第二溶液を攪拌しながら 50 まで徐冷し、種晶 0.001 g を添加した後、100 分間で 0 まで冷却して 1 時間攪拌した。析出結晶を濾過操作により取得し、0 のエタノール 0.8 g で 2 回洗浄し、プリンゾラミド結晶 0.9 g（純度 99.64%）を得た（結晶化工程 1 回目）。この結晶にエタノール 10.7 g を加え、70 で加熱溶解した。溶液を攪拌しながら 50 まで徐冷し、種晶 0.0009 g 添加した後 100 分間で 0 まで冷却して 1 時間攪拌した。析出結晶を濾過操作により取得し、0 のエタノール 0.71 g で 2 回洗浄し、プリンゾラミド結晶 0.82 g（純度 99.88%）を得た（結晶化工程 2 回目）。この結晶にエタノール 9.7 g を加え、70 で加熱溶解した。溶液を攪拌しながら 50 まで徐冷し、種晶 0.0008 g 添加した後 100 分間で 0 まで冷却して 1 時間攪拌した。析出結晶を濾過操作により取得し、0 のエタノール 0.65 g で 2 回洗浄し、乾燥後、プリンゾラミド結晶 0.75 g（純度 99.93%）を得た（結晶化工程 3 回目）。得られたプリンゾラミド結晶の融点は 131 であり、光学純度は 100.0% ee. であった。

10

【0036】

実施例 2

プリンゾラミド粗体（純度 98.66%）38.02 g にエタノール 300 g を加え 70 で加熱溶解して得られた第一溶液に、活性炭 7.6 g 加え 10 分間攪拌した後、濾過操作によって活性炭を除去し、70 のエタノール 150 g で活性炭を洗浄し、濾液と洗浄液を合わせて第二溶液を得た（活性炭処理工程）。第二溶液を攪拌しながら 50 まで徐冷し、種晶 0.038 g を添加した後、100 分間で 0 まで冷却して 1 時間攪拌した。析出結晶を濾過操作により取得し、0 のエタノール 30 g で 2 回洗浄し、プリンゾラミド結晶 34.2 g（純度 99.68%）を得た（結晶化工程 1 回目）。この結晶にエタノール 405 g を加え、70 で加熱溶解した。溶液を攪拌しながら 50 まで徐冷し、種晶 0.034 g 添加した後 100 分間で 0 まで冷却して 1 時間攪拌した。析出結晶を濾過操作により取得し、0 のエタノール 27 g で 2 回洗浄し、プリンゾラミド結晶 31.5 g（純度 99.81%）を得た（結晶化工程 2 回目）。この結晶にエタノール 249 g を加え、70 で加熱溶解した。溶液を攪拌しながら 50 まで徐冷し、種晶 0.031 g 添加した後 100 分間で 0 まで冷却して 1 時間攪拌した。析出結晶を濾過操作により取得し、0 のエタノール 25 g で 2 回洗浄し、乾燥後、プリンゾラミド結晶 29.0 g（純度 99.95%）を得た（結晶化工程 3 回目）。得られたプリンゾラミド結晶の融点は 131 であり、光学純度は 100.0% ee. であった。

20

30

【0037】

比較例 1（活性炭処理工程なし、種晶未使用）

プリンゾラミド粗体（純度 98.25%）1 g にエタノール 12 g を加え 70 で加熱溶解して得られた第一溶液を、攪拌しながら徐冷し、0 まで冷却して 1 時間攪拌した。析出結晶を濾過操作により取得し、0 のエタノール 0.8 g で 2 回洗浄し、プリンゾラミド結晶 0.9 g（純度 99.51%）を得た。得られたプリンゾラミド結晶の融点は 127 であり、光学純度は 99.9% ee. であった。

40

【0038】

比較例 2（種晶未使用）

プリンゾラミド粗体（純度 98.24%）15.07 g にエタノール 40 g を加え 70 で加熱溶解して得られた第一溶液に、活性炭 1.3 g 加え 10 分間攪拌した後、濾過操作によって活性炭を除去し、70 のエタノール 10 g で活性炭を洗浄し、濾液と洗浄液を合わせて第二溶液を得た（活性炭処理工程）。第二溶液を攪拌しながら 0 まで冷却して 1 時間攪拌した。析出結晶を濾過操作により取得し、0 のエタノール 10 g で 2 回洗

50

浄し、プリンゾラミド結晶 12.83 g (純度 99.34%) を得た (結晶化工程 1 回目)。この結晶にエタノール 45 g を加え、70 で加熱溶解した。0 まで冷却して 1 時間攪拌した。析出結晶を濾過操作により取得し、0 のエタノール 9.5 g で 2 回洗浄し、プリンゾラミド結晶 11.2 g (純度 99.57%) を得た (結晶化工程 2 回目)。この結晶にエタノール 44 g を加え、70 で加熱溶解した。0 まで冷却して 1 時間攪拌した。析出結晶を濾過操作により取得し、0 のエタノール 9 g で 2 回洗浄し、プリンゾラミド結晶 10.7 g (純度 99.79%) を得た (結晶化工程 3 回目)。得られたプリンゾラミド結晶の融点は 129 であり、光学純度は 99.9% ee. であった。

【0039】

比較例 3 (活性炭処理工程なし)

プリンゾラミド粗体 (純度 98.24%) 12.49 g にエタノール 197 g を加え 70 で加熱溶解して得られた第一溶液を、攪拌しながら 50 まで徐冷し、種晶 0.012 g を添加した後、100 分間で 0 まで冷却して 1 時間攪拌した。析出結晶を濾過操作により取得し、0 のエタノール 9.9 g で 2 回洗浄し、プリンゾラミド結晶 11.24 g (純度 98.46%) を得た (結晶化工程 1 回目)。この結晶にエタノール 177 g を加え、70 で加熱溶解した。溶液を攪拌しながら 50 まで徐冷し、種晶 0.011 g 添加した後 100 分間で 0 まで冷却して 1 時間攪拌した。析出結晶を濾過操作により取得し、0 のエタノール 8.9 g で 2 回洗浄し、プリンゾラミド結晶 10.15 g (純度 99.25%) を得た (結晶化工程 2 回目)。この結晶にエタノール 130 g を加え、70 で加熱溶解した。溶液を攪拌しながら 50 まで徐冷し、種晶 0.010 g 添加した後 100 分間で 0 まで冷却して 1 時間攪拌した。析出結晶を濾過操作により取得し、0 のエタノール 8 g で 2 回洗浄し、乾燥後、プリンゾラミド結晶 9.14 g (純度 99.39%) を得た (結晶化工程 3 回目)。得られたプリンゾラミド結晶の融点は 128 であり、光学純度は 99.8% ee. であった。

【0040】

比較例 4 (活性炭処理工程なし、2 - プロパノールによる結晶化工程)

プリンゾラミド粗体 (純度 98.64%) 17.12 g に 2 - プロパノール 135 g を加え 70 で加熱溶解して得られた第一溶液を、攪拌しながら 0 まで冷却して 1 時間攪拌した。析出結晶を濾過操作により取得し、0 の 2 - プロパノール 14 g で 2 回洗浄し、プリンゾラミド結晶 16.75 g (純度 98.95%) を得た (結晶化工程 1 回目)。この結晶に 2 - プロパノール 107 g を加え、70 で加熱溶解した。溶液を攪拌しながら 0 まで冷却して 1 時間攪拌した。析出結晶を濾過操作により取得し、0 の 2 - プロパノール 11 g で 2 回洗浄し、プリンゾラミド結晶 15.61 g (純度 99.02%) を得た (結晶化工程 2 回目)。この結晶に 2 - プロパノール 98 g を加え、70 で加熱溶解した。溶液を攪拌しながら 0 まで冷却して 1 時間攪拌した。析出結晶を濾過操作により取得し、0 の 2 - プロパノール 12 g で 2 回洗浄し、プリンゾラミド結晶 15.53 g (純度 99.21%) を得た (結晶化工程 3 回目)。得られたプリンゾラミド結晶の融点は 125 であり、光学純度は 99.8% ee. であった。

【0041】

比較例 5 (2 - プロパノールによる結晶化工程)

プリンゾラミド粗体 (純度 99.21%) 15.53 g に 2 - プロパノール 100 g を加え 70 で加熱溶解して得られた第一溶液に活性炭 5 g 加え 10 分間攪拌した後、濾過操作によって活性炭を除去し、70 の 2 - プロパノール 20 g で活性炭を洗浄し、濾液と洗浄液を合わせて第二溶液を得た (活性炭処理工程)。第二溶液を攪拌しながら 0 まで冷却して 1 時間攪拌した。析出結晶を濾過操作により取得し、0 の 2 - プロパノール 12 g で 2 回洗浄し、プリンゾラミド結晶 10.19 g (純度 99.84%) を得た (結晶化工程 1 回目)。この結晶に 2 - プロパノール 120 g を加え、70 で加熱溶解した。溶液を攪拌しながら 0 まで冷却して 1 時間攪拌した。析出結晶を濾過操作により取得し、0 の 2 - プロパノール 13 g で 2 回洗浄し、プリンゾラミド結晶 8.09 g (純度 99.86%) を得た (結晶化工程 2 回目)。この結晶に 2 - プロパノール 99 g を加え

10

20

30

40

50

、70 で加熱溶解した。溶液を攪拌しながら0 まで冷却して1時間攪拌した。析出結晶を濾過操作により取得し、0 の2 - プロパノール9 gで2回洗浄し、プリンゾラミド結晶7.44 g (純度99.88%)を得た(結晶化工程3回目)。得られたプリンゾラミド結晶の融点は127 であり、光学純度は99.9% ee.であった。

フロントページの続き

(56)参考文献 特表2012-553471(JP,A)
特開平10-306079(JP,A)
特開平7-291966(JP,A)
米国特許第5153192(US,A)
米国特許出願公開第2005/0079589(US,A1)
特開2008-31042(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 513/04
A61K
A61P
CAplus/REGISTRY(STN)