

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2015-166331

(P2015-166331A)

(43) 公開日 平成27年9月24日(2015.9.24)

(51) Int.Cl.
C07D 489/08 (2006.01)F I
C O 7 D 489/08 C S P

テーマコード (参考)

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L 公開請求 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願2014-100450 (P2014-100450)	(71) 出願人	514121192
(22) 出願日	平成26年5月14日 (2014.5.14)		遼東化学工業株式会社
			千葉県柏市高田1410
		(74) 代理人	110000590
			特許業務法人 小野国際特許事務所
		(72) 発明者	高橋 友加里
			千葉県柏市高田1410 遼東化学工業株式会社内

(54) 【発明の名称】 ナルフラフィンの結晶およびその製造方法

(57) 【要約】

【課題】これまで報告されていない、ナルフラフィン塩酸塩の原料となるナルフラフィンの純度を医薬原料として用いるのに問題がない純度にまで高めた結晶やその製造方法を提供する。

【解決手段】粉末X線回折像において、回折角 2θ が 15.4° 、 23.4° の位置（それぞれ $\pm 0.2^\circ$ の誤差を含む）に強度の大きい回折ピークを与えることを特徴とする17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β -[N-メチルトランス-3-(3-フリル)アクリルアミド]モルヒナンの結晶ならびに粉末X線回折像において、回折角 2θ が 5.9° 、 11.5° 、 15.7° 、 18.6° の位置（それぞれ $\pm 0.2^\circ$ の誤差を含む）に強度の大きい回折ピークを与えることを特徴とする17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β -[N-メチルトランス-3-(3-フリル)アクリルアミド]モルヒナンの結晶およびこれらの製造方法。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

粉末 X 線回折像において、回折角 2θ が 15.4° 、 23.4° の位置（それぞれ $\pm 0.2^\circ$ の誤差を含む）に強度の大きい回折ピークを与えることを特徴とする 17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β -[N-メチル-トランス-3-(3-フリル)アクリルアミド]モルヒナンの結晶。

【請求項 2】

17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β -[N-メチル-トランス-3-(3-フリル)アクリルアミド]モルヒナンを、テトラヒドロフランに溶解させた後、シクロヘキサンと混合することを特徴とする請求項 1 記載の結晶の製造方法。

10

【請求項 3】

17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β -[N-メチル-トランス-3-(3-フリル)アクリルアミド]モルヒナンを、テトラヒドロフランに溶解させる前に、n-ヘプタン、酢酸エチルおよびトリエチルアミンを体積比で 5:5:0.5 とした展開溶媒を用いたシリカゲルクロマトグラフィーに付すものである請求項 2 記載の結晶の製造方法。

【請求項 4】

粉末 X 線回折像において、回折角 2θ が 5.9° 、 11.5° 、 15.7° 、 18.6° の位置（それぞれ $\pm 0.2^\circ$ の誤差を含む）に強度の大きい回折ピークを与えることを特徴とする 17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β -[N-メチル-トランス-3-(3-フリル)アクリルアミド]モルヒナンの結晶。

20

【請求項 5】

17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β -[N-メチル-トランス-3-(3-フリル)アクリルアミド]モルヒナンを、イソプロパノールおよび／または酢酸エチルに溶解させた後、メチル-tert-ブチルエーテルおよび／または酢酸イソプロピルと混合することを特徴とする請求項 4 記載の結晶の製造方法。

【請求項 6】

17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β -[N-メチル-トランス-3-(3-フリル)アクリルアミド]モルヒナンを、イソプロパノールおよび／または酢酸エチルに溶解させる前に、n-ヘプタン、酢酸エチルおよびトリエチルアミンを体積比で 5:5:0.5 とした展開溶媒を用いたシリカゲルクロマトグラフィーに付すものである請求項 5 記載の結晶の製造方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、そう痒症改善薬等の有効成分であるナルフラフィン塩酸塩の前駆体となるナルフラフィンの結晶およびその製造方法に関する。

40

【背景技術】

【0002】

ナルフラフィン塩酸塩は、モルヒナン誘導体である 17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β -[N-メチル-トランス-3-(3-フリル)アクリルアミド]モルヒナンの塩酸塩であり、オピオイド系の医薬成分として期待されていて、実際にそう痒症改善薬として上市されている。このナルフラフィン塩酸塩の物性や製造方法は、特許文献 1 の実施例 68 に記載されている。

【0003】

特許文献 1 の実施例 68 で得られるナルフラフィン塩酸塩はアモルファスであり、ナルフラフィン塩酸塩を製品化した後に pH が一定にならない、最大不純物であるシス体の含

50

有率が極めて高い等の問題があった。この問題については、特許文献2において、ナルフラフィン塩酸塩を結晶として得ることにより解決されている。

【0004】

ところで、このナルフラフィン塩酸塩は、ナルフラフィンを前駆体とし、これを塩酸塩とするものであるが、そもそも特許文献1の実施例68に基づいて得られるナルフラフィンは医薬原料に用いるには純度が低いものであり、これを高める必要があることは全く知られていなかった。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

10

【特許文献1】特許第2525552号公報

【特許文献2】特許第5076498号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

従って、本発明の課題は、これまで報告されていない、ナルフラフィン塩酸塩の原料となるナルフラフィンの純度を医薬原料として用いるのに問題がない純度にまで高めた結晶やその製造方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0007】

20

本発明者は、上記課題を解決するために鋭意研究した結果、ナルフラフィンを特定の有機溶媒を用いて再結晶させることにより、ナルフラフィンの純度を医薬原料として用いるのに問題がない純度にまで高められた新たな結晶が得られることを見出した。また、本発明者は、再結晶の前に、ナルフラフィンを特定の展開溶媒を用いたシリカゲルクロマトグラフィーに付すことにより、ナルフラフィンの純度をより高めることができることを見出し、本発明を完成させた。

【0008】

すなわち、本発明は、以下の(1)～(6)である。

(1) 粉末X線回折像において、回折角 2θ が 15.4° 、 23.4° の位置（それぞれ $\pm 0.2^\circ$ の誤差を含む）に強度の大きい回折ピークを与えることを特徴とするナルフラフィンの結晶

30

(2) ナルフラフィンを、テトラヒドロフランに溶解させた後、シクロヘキサンと混合することを特徴とする上記(1)記載の結晶の製造方法

(3) ナルフラフィンを、テトラヒドロフランに溶解させる前に、*n*-ヘプタン、酢酸エチルおよびトリエチルアミンを体積比で5:5:0.5とした展開溶媒を用いたシリカゲルクロマトグラフィーに付すものである上記(2)記載の結晶の製造方法

(4) 粉末X線回折像において、回折角 2θ が 5.9° 、 11.5° 、 15.7° 、 18.6° の位置（それぞれ $\pm 0.2^\circ$ の誤差を含む）に強度の大きい回折ピークを与えることを特徴とするナルフラフィンの結晶

(5) ナルフラフィンを、イソプロパノールおよび／または酢酸エチルに溶解させた後、メチルーtertブチルエーテルおよび／または酢酸イソプロピルと混合することを特徴とする上記(4)記載の結晶の製造方法

40

(6) ナルフラフィンを、イソプロパノールおよび／または酢酸エチルに溶解させる前に、*n*-ヘプタン、酢酸エチルおよびトリエチルアミンを体積比で5:5:0.5とした展開溶媒を用いたシリカゲルクロマトグラフィーに付すものである上記(5)記載の結晶の製造方法

【発明の効果】

【0009】

本発明のナルフラフィンの結晶は、純度が高く、ナルフラフィン塩酸塩等の医薬原料として用いるのに好適である。

50

【0010】

また、本発明のナルフラフィンの結晶の製造方法は、再結晶や、必要によりシリカゲルクロマトグラフィーを行うだけであるため、操作が容易である。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】実施例2で得られたナルフラフィンの結晶Aの粉末X線回折像である。

【図2】実施例3で得られたナルフラフィンの結晶Bの粉末X線回折像である。

【発明を実施するための形態】

【0012】

本発明のナルフラフィンの結晶は、結晶Aおよび結晶Bという2つの結晶形を有するが、これまでナルフラフィンの結晶形についての報告は一切ない。また、ナルフラフィンは、例えば、特許文献1の実施例68等の記載に基づいて得ることができる。

【0013】

本発明のナルフラフィンの結晶のうち、結晶Aは次の性質を有するものである。

(a1) 粉末X線回折像において、回折角 2θ が 15.4° 、 23.4° の位置（それぞれ $\pm 0.2^\circ$ の誤差を含む）に強度の大きい回折ピークを与える。

(b1) 粉末X線回折像において、回折角 2θ が 6.1° 、 6.9° 、 11.1° 、 11.6° 、 13.8° 、 14.2° 、 17.0° 、 18.7° 、 20.2° 、 21.6° 、 27.2° 、 28.5° の位置（それぞれ $\pm 0.2^\circ$ の誤差を含む）に上記以外の強度の小さい回折ピークを与える。

(c1) 融点が 207°C （ $\pm 1^\circ\text{C}$ の誤差を含む）である。

(d1) HPLCで測定されるナルフラフィンの純度が99.90%である。

【0014】

この結晶Aは、例えば、ナルフラフィンをテトラヒドロフランに溶解させた後、シクロヘキサンと混合する方法により得ることができる。

【0015】

上記において、ナルフラフィンを溶解させるテトラヒドロフランの量は特に限定されないが、例えば、ナルフラフィンの質量の20倍～60倍、好ましくは40倍である。また、ナルフラフィンを溶解させる際のテトラヒドロフランの温度は、ナルフラフィンを溶解できる温度であれば特に限定されず、例えば、 15°C 以上、好ましくは $20\sim 30^\circ\text{C}$ である。また、この溶解の際には攪拌機等で適宜攪拌を行ってもよい。

【0016】

なお、ナルフラフィンをテトラヒドロフランに溶解させる前に公知の手段で粗精製やシリカゲルクロマトグラフィーに付してもよく、特に、*n*-ヘプタン、酢酸エチルおよびトリエチルアミンを体積比で5:5:0.5とした展開溶媒を用いたシリカゲルクロマトグラフィーに付すことが、結晶におけるナルフラフィンの純度を高める点から好ましい。また、このシリカゲルクロマトグラフィーにおいては、上記展開溶媒を用いる以外は通常条件で行えばよい。また、シリカゲルクロマトグラフィーに付した後は、常法に従って、濃縮、乾燥等を行ってもよい。

【0017】

ナルフラフィンを溶解させたテトラヒドロフランは、次に、シクロヘキサンと混合する。この混合の際のシクロヘキサンの量は特に限定されないが、例えば、ナルフラフィンの質量の40倍～120倍、好ましくは80倍である。また、ナルフラフィンを溶解させたテトラヒドロフランとシクロヘキサンの混合方法は特に限定されず、例えば、ナルフラフィンを溶解させたテトラヒドロフランを $10\sim 30^\circ\text{C}$ にし、これにシクロヘキサンを滴下等して混合すればよい。また、この混合の際には攪拌機等で適宜攪拌を行ってもよい。

【0018】

ナルフラフィンを溶解させたテトラヒドロフランと、シクロヘキサンとを混合した後は、液温を $10\sim 30^\circ\text{C}$ にして5～70時間攪拌することにより結晶Aが析出する。析出した結晶Aは常法に従ってろ過、乾燥等することができる。

【0019】

一方、本発明のナルフラフィンの結晶のうち、結晶Bは次の性質を有するものである。

(a2) 粉末X線回折像において、回折角 2θ が 5.9° 、 11.5° 、 15.7° 、 18.6° の位置（それぞれ $\pm 0.2^\circ$ の誤差を含む）に強度の大きい回折ピークを与える。

(b2) 粉末X線回折像において、回折角 2θ が 7.9° 、 16.6° 、 18.9° 、 20.7° 、 21.4° 、 22.1° 、 23.9° 、 26.1° 、 26.5° の位置（それぞれ $\pm 0.2^\circ$ の誤差を含む）に上記以外の強度の小さい回折ピークを与える。

(c2) 融点が 226°C （ $\pm 1^\circ\text{C}$ の誤差を含む）である。

(d2) HPLCで測定されるナルフラフィンの純度が99.90%以上である。

【0020】

10

この結晶Bは、例えば、ナルフラフィンをイソプロパノールおよび／または酢酸エチルに溶解させた後、メチルートープチルエーテルおよび／または酢酸イソプロピルと混合する方法により得ることができる。

【0021】

20

上記において、ナルフラフィンを溶解させるイソプロパノールおよび／または酢酸エチルの量は特に限定されないが、例えば、イソプロパノールであればナルフラフィンの質量の20倍～40倍、好ましくは30倍であり、酢酸エチルであればナルフラフィンの質量の50倍～90倍、好ましくは70倍である。また、ナルフラフィンを溶解させるイソプロパノールおよび／または酢酸エチルの温度は、ナルフラフィンを溶解できる温度であれば特に限定されず、例えば、 $50\sim 70^\circ\text{C}$ であり、好ましくは 60°C である。また、この溶解の際には攪拌機等で適宜攪拌を行ってもよい。

【0022】

なお、ナルフラフィンをイソプロパノールおよび／または酢酸エチルに溶解させる前に公知の手段で粗精製やシリカゲルクロマトグラフィーに付してもよく、特に、*n*-ヘプタン、酢酸エチルおよびトリエチルアミンを体積比で5:5:0.5とした展開溶媒を用いたシリカゲルクロマトグラフィーに付すことが、結晶におけるナルフラフィンの純度を高める点から好ましい。また、このシリカゲルクロマトグラフィーにおいては、上記展開溶媒を用いる以外は通常の場合で行えばよい。また、シリカゲルクロマトグラフィーに付した後は、常法に従って、濃縮、乾燥等を行ってもよい。

【0023】

30

ナルフラフィンを溶解させたイソプロパノールおよび／または酢酸エチルは、次に、メチルートープチルエーテルおよび／または酢酸イソプロピルと混合する。この混合の際のメチルートープチルエーテルおよび／または酢酸イソプロピルの量は特に限定されないが、例えば、イソプロパノールに加える場合にはナルフラフィンの質量の5倍～20倍、好ましくは10倍であり、酢酸エチルに加える場合にはナルフラフィンの質量の10倍～30倍、好ましくは20倍である。また、メチルートープチルエーテルおよび／または酢酸イソプロピルの混合方法は特に限定されず、例えば、ナルフラフィンを完全に溶解させたイソプロパノールおよび／または酢酸エチルの温度を維持したまま、これにメチルートープチルエーテルおよび／または酢酸イソプロピルを滴下等すればよい。また、この混合の際には攪拌機等で適宜攪拌を行ってもよい。

40

【0024】

ナルフラフィンを溶解させたイソプロパノールおよび／または酢酸エチルと、メチルートープチルエーテルおよび／または酢酸イソプロピルとを混合した後は、液温を $10\sim 30^\circ\text{C}$ にして5～70時間攪拌することにより結晶Bが析出する。析出した結晶Bは常法に従ってろ過、乾燥等することができる。

【0025】

上記した結晶Bを得る方法のうち、好ましい態様は、ナルフラフィンをイソプロパノールに溶解させた後、メチルートープチルエーテルと混合する方法、ナルフラフィンを酢酸エチルに溶解させた後、メチルートープチルエーテルと混合する方法、ナルフラフィンを酢酸エチルに溶解させた後、酢酸イソプロピルと混合する方法である。

50

【0026】

以上説明したナルフラフィンの結晶は、ナルフラフィン塩酸塩の原料として、これを含む医薬品の製造に利用することができる。具体的には、ナルフラフィンの結晶を、特許文献1や特許文献2の記載に従って、適宜溶媒中で塩酸と反応させ、ナルフラフィン塩酸塩のアモルファスや結晶を得て、これを医薬品の製造に利用すればよい。

【実施例】

【0027】

以下、本発明を実施例等を挙げて詳細に説明するが、本発明はこれら実施例等に何ら限定されるものではない。

【0028】

参 考 例 1

ナルフラフィンの合成及び粗精製：

17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシ-6 β -(N-メチルアミノ)モルヒナン・フタル酸塩2.11g(4.04mmol)を水11mlに溶解し、テトラヒドロフラン11mlと炭酸ナトリウム0.875g(8.08mmol)を加えた後、反応系をアルゴン置換した。そこへ、テトラヒドロフラン4.0mlに溶解させたトランス-3-(3-フリル)アクリロイルクロリド0.696g(4.44mmol)を滴下して30分攪拌後、メタノール4.0mlと3Nの水酸化ナトリウム水溶液5.4mlを加えて1時間攪拌した。反応系に酢酸エチル35mlと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液25mlを加えて分液し、水層は酢酸エチル10mlにて再抽出した。得られた有機層は飽和食塩水20mlで洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮してナルフラフィンの粗製物を得た。このナルフラフィンの粗製物におけるナルフラフィンの純度(以下、「HPLC純度」という)を以下の条件のHPLCで測定した。その結果、HPLC純度は71.07%であった。

【0029】

<測定条件>

カラム：YMC-PACK ProC18 AS-302 (YMC製)

カラムサイズ：直径4.6mm、長さ150mm

カラム温度：40℃

流速：1.0ml/min

検出波長：225nm

試料溶液濃度：1.0mg/ml

試料溶媒：アセトニトリル/水=50/50

注入量：10 μ l

測定時間：50min

<移動層>

A液：0.1%リン酸水溶液

B液：アセトニトリル

<移動層のB液組成>

0~30分：10%→50%

30~40分：50%→80%

40~50分：80%→80%

【0030】

実 施 例 1

ナルフラフィンのカラム精製：

参考例1で得られたナルフラフィンの粗製物11.1gをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Wakogel(登録商標) C-300：和光純薬工業製)に付し、(展開溶媒：n-ヘプタン、酢酸エチルおよびトリエチルアミンを体積比で5：5：0.5)、溶出画分を濃縮乾燥し、ナルフラフィン精製物を8.50g得た(HPLC純度：98.33%)。

【0031】

実施例 2

ナルフラフィン結晶 A の製造：

実施例 1 で得られたナルフラフィン精製物 500 mg をテトラヒドロフラン 20.0 ml に 20℃ で溶解させた後、20℃ でシクロヘキサン 40.0 ml を滴下した。20℃ でそのまま 12 時間攪拌し、得られた結晶をろ過、乾燥し、ナルフラフィンの結晶を 425 mg 得た（HPLC 純度：99.96%）。

【0032】

この結晶の融点をキャピラリー融点測定器（BUCHI 510：ビュッヒ製）で測定したところ 207℃ であった。また、この結晶について粉末 X 線回折測定（ $2\theta/\theta$ ）を行ったところ（図 1）、回折角 2θ が 15.4°、23.4° に強度の大きい（23.4° のピークの強度を 100% とした時の相対強度が 50% 以上のもの）回折ピークおよび 6.1°、6.9°、11.1°、11.6°、13.8°、14.2°、17.0°、18.7°、20.2°、21.6°、27.2°、28.5° に強度の小さい（23.4° のピークの強度を 100% とした時の相対強度が 10% 以上 50% 未満のもの）回折ピークが認められた。これらのことよりこの実施例では、ナルフラフィンの新たな結晶 A が得られた。

10

【0033】

実施例 3

ナルフラフィン結晶 B の製造：

実施例 1 で得られたナルフラフィン精製物 750 mg にイソプロパノール 22.5 ml を加えて加熱攪拌により完全に溶解させた後、50～60℃ を維持しながらメチルtertブチルエーテル 7.50 ml を滴下した。これを 20℃ に戻して 12 時間攪拌後、得られた結晶をろ過、乾燥し、ナルフラフィンの結晶を 592 mg 得た（HPLC 純度：99.95%）。

20

【0034】

この結晶について融点をキャピラリー融点測定器（BUCHI 510：ビュッヒ製）で測定したところ 226℃ であることから結晶 A とは結晶形が異なる可能性が示された。そこでこの結晶について粉末 X 線回折測定（ $2\theta/\theta$ ）を行ったところ（図 2）、実施例 2 で得られた結晶 A とピーク位置は一致せず、回折角 2θ が 5.9°、11.5°、15.7°、18.6° に強度の大きい（5.9° のピークの強度を 100% とした時の相対強度が 50% 以上のもの）回折ピークおよび 7.9°、16.6°、18.9°、20.7°、21.4°、22.1°、23.9°、26.1°、26.5° に強度の小さい（5.9° のピークの強度を 100% とした時の相対強度が 10% 以上 50% 未満のもの）回折ピークが認められた。これらのことよりこの実施例で得られたナルフラフィンの結晶は、結晶 A とは異なる結晶 B であることがわかった。

30

【0035】

実施例 4

ナルフラフィン結晶 B の製造：

実施例 1 で得られたナルフラフィン精製物 8.50 g に酢酸エチル 595 ml を加えて加熱攪拌により完全に溶解させた後、50～60℃ を維持しながらメチルtertブチルエーテル 170 ml を滴下した。これを 20℃ に戻して 12 時間攪拌後、得られた結晶をろ過、乾燥し、ナルフラフィンの結晶を 5.88 g 得た（HPLC 純度：99.97%）。

40

【0036】

この結晶の融点をキャピラリー融点測定器（BUCHI 510：ビュッヒ製）で測定したところ 226℃ であったため、結晶 B と同じ結晶形と考えられ、実際にこの結晶について粉末 X 線回折測定（ $2\theta/\theta$ ）を行ったところ、実施例 3 で得られた結晶 B とピーク位置が完全に一致した。そのため、この実施例で得られた結晶は結晶 B であった。

【0037】

実施例 5

ナルフラフィン結晶 B の製造：

50

実施例 1 で得られたナルフラフィン精製物 500 mg に酢酸エチル 35.0 ml を加えて加熱攪拌により完全に溶解させた後、50～60℃を維持しながら酢酸イソプロピル 10.0 ml を滴下した。これを 20℃に戻して 12 時間攪拌後、得られた結晶をろ過、乾燥し、ナルフラフィンの結晶を 370 mg 得た（HPLC 純度：99.95%）。

【0038】

この結晶の融点をキャピラリー融点測定器（BUCHI 510：ビュッヒ製）で測定したところ 226℃であったため、結晶 B と同じ結晶形と考えられ、実際にこの結晶について粉末 X 線回折測定（ $2\theta/\theta$ ）を行ったところ、実施例 3 で得られた結晶 B とピーク位置が完全に一致した。そのため、この実施例で得られた結晶は結晶 B であった。

【0039】

比較例 1

ナルフラフィンの再結晶：

実施例 1 で得られたナルフラフィンの精製物の再結晶をメタノール、メタノールおよびメチルーtertブチルエーテル、エタノール、エタノールおよびトルエン、エタノールおよびメチルーtertブチルエーテル、アセトニトリルおよびトルエン、アセトンおよび水、メチルエチルケトンおよび酢酸エチルを溶媒として用い、20～60℃の温度範囲で試みたが、結晶を得ることはできなかった。

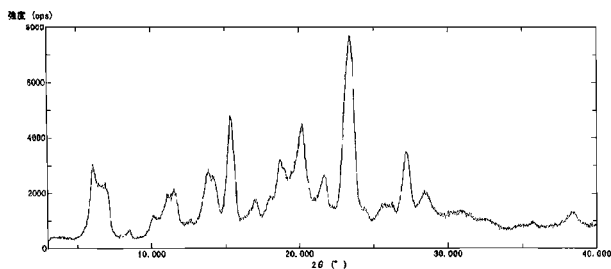
【産業上の利用可能性】

【0040】

本発明のナルフラフィンの結晶は、ナルフラフィンの純度が高いため、ナルフラフィン塩酸塩の原料として、これを含む医薬品の製造に利用することができる。

以 上

【図 1】



【図 2】

