明　細　書

発明の名称 ： ザルトプロフェンおよびその誘導体の製造方法

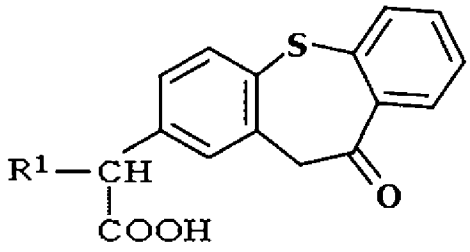
技術分野

[0001] 本発明はザルトプロフェンおよびその誘導体の新規な製造方法に関する。

背景技術

[0002] 下記式（A）で表される化合物（式中、R^1は低級アルキル基を表す）は、非ステロイド性鎮痛・消炎剤として優れた抗炎症作用と鎮痛作用を有することが知られている（特公昭６１－７１９９、特開２００５－２８９９４９）。

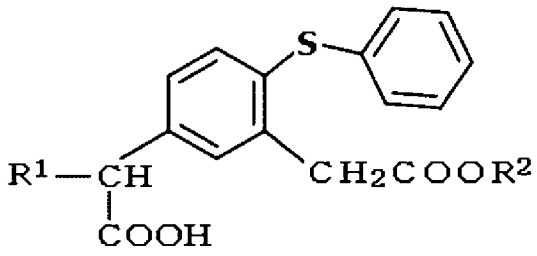
[化1]



(A)

[0003] 上記式（A）の化合物は、下記式（B）で表される化合物（式中R^1はおよびR^2は、それぞれ独立して低級アルキル基を表す）

[化2]



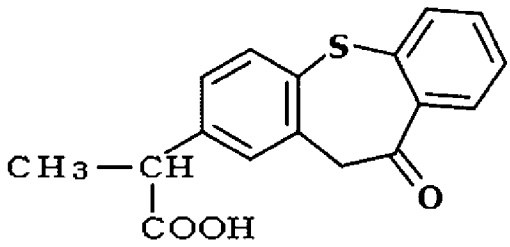
(B)

を出発原料として用いて、これをフリーデル・クラフツ反応型の分子内環化反応させることにより得ることができる（特公平１－２９７９３、特開２００５－２８９９４９）。

[0004] 上記式（A）の化合物のうち、特に、R^1がCH_3である化合物である、下記式（ＩＩＩ）で表される２－（１０，１１－ジヒドロ－１０－オキソジベン

ゾ［ｂ，ｆ］チエピン－２－イル）プロピオン酸は、一般名をザルトプロフェン（Ｚａｌｔｏｐｒｏｆｅｎ）といい、非ステロイド性鎮痛・消炎剤として、広く使用されている。

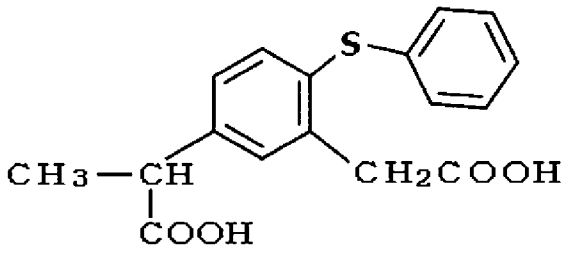
［化3］



（ＩＩＩ）

［0005］ ザルトプロフェンの製造方法としては、有機溶媒の非存在下で、下記式（ＩＶ）

［化4］



（ＩＶ）

で表される５－（１－カルボキシエチル）－２－フェニルチオフェニル酢酸の２個のカルボン酸基の一方のみをフリーデル・クラフツ反応型の分子内環化反応により閉環させることにより製造することができる（特公平１－２９７９３（実施例３））。

［0006］ そして、分子内環化反応の際の温度は、「高温で撹拌すると副反応が起るため、７０℃より高い温度は有利ではない」（特開昭５７－１７１９９１）との報告がある一方で、「好ましくは、使用する有機溶媒の沸点付近の温度に加熱することにより行うことができる」（特許４６０３２７６）との報告もなされていることから、沸点付近の温度が好適であるのか、低い温度が好適であるのかは、未だ不明である。

［0007］ 特公平０１－２９７９３の方法は、８４．８％と高い単離収率で目的化合物が得られる方法であるが、原料化合物に対して大過剰（例えば原料化合物

の２０重量倍）のポリリン酸を反応に用いる必要がある（特公平０１－２９７９３の実施例２）。しかし、縮合剤として使用したポリリン酸は回収して使用することができないため、反応廃棄物の処理に費用がかかる。また、ポリリン酸は極めて強い強酸であり、さらに分解処理による生じるリン酸廃液は海洋汚染の一原因であることから、廃棄処理にあたって、地球環境に与える影響は好ましいものでない。したがって、上記方法は原料費の増加の点、及び廃液処理の煩雑さの点で問題がある。

[0008] 有機溶媒の存在しない条件下でポリリン酸の使用量を抑える方法として、リン酸と五酸化二リンを混合してリン酸濃度が１１０～１３０重量％となるように調製したポリリン酸を用いる方法（特開２００５－２８９９４９）が提案されている。この方法は、有機溶媒を使用しないという利点はあるものの、ポリリン酸を用時調製する煩わしさがある上、リン酸および五酸化二リンの量を厳密に管理したうえで、ポリリン酸の温度を適温に保つことにより、ポリリン酸の粘度を低く保つ必要があるという難しさがある。五酸化二リンが水と接触した場合に強く発熱することを考えれば、温度管理はなおさら難しい。

[0009] 同様に、ポリリン酸の使用量を抑える方法として、反応をトルエン、キシレン、ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、ベンゼン等の有機溶媒の存在下で行なうことにより、ポリリン酸の使用量を原料の重量の４～６倍に減少させる方法が提案されている（特開昭５７－１７１９９１（第１表）、特公平５－４１１５２、特許第２６１２１６１、特許第２５４９９９７）。

[0010] さらに、ポリリン酸を使用しない方法として、式（ＩＶ）の化合物を、芳香族炭化水素系溶媒またはハロゲン化炭化水素系溶媒の存在下に、リン酸と加熱処理する方法（特許第４６０３２７６）が提案されている。

[0011] しかしながら、特公平０１－２９７９３（実施例３）または特開昭５７－１７１９９１（第１表）に記載されている方法でザルトプロフェンを製造すると、除去が困難な二量体と推定される微量の不純物が生成するため、医薬品として供給するには、さらにカラムクロマトグラフィー処理あるいは再結

晶を繰り返して純度を向上させる必要があるという問題がある（特開２００６－２７３７３１、特開２００５－２８９９４９）。同様に、特許第４６０３２７６の方法についても、同公報の明細書中に、得られたザルトプロフェンの純度や不純物の生成については記載がないものの、特許第４６０３２７６の方法では、ジクロロエタン中では１２０℃で５８時間、トルエン中では１２０℃で５０時間、クロロベンゼン中では１５０℃で３５時間、それぞれ反応させており、反応時間が３５～５８時間もの長時間に及ぶことから、かなりの量の不純物が生成することは避けられないと考えられる。

[0012] この問題を解決する方法として、水酸化アルミニウム等の無機塩基および／または塩化マグネシウム等の無機塩類の存在下、ポリリン酸中で環化反応を行うことにより、副産物の生成を抑える方法（特開２００６－２７３７３１）が提案されている。同様に、この問題を解決する方法として、微量の不純物を含むザルトプロフェン粗精製物に対して、当モルのジエチルアミン等の光学的に不活性な有機アミンを有機溶媒中で作用させて、有機アミンとの結晶性塩として晶析させる方法（特公平６－５１６９７）や、微量の不純物を含むザルトプロフェン粗精製物を、２－ブタノン、アセトン、４－メチル－２－ペンタノン等のケトン系溶媒中で晶析させる方法（特開２００６－２９０７５３）が提案されている。

[0013] しかしながら、特開２００６－２７３７３１の方法では、閉環反応に用いている有機溶媒は、環境負荷とヒトへの毒性の懸念から「特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律」により利用と廃棄が監視される物質であるジクロロメタンであるという問題点がある。さらに、得られたザルトプロフェンの純度は９８．０１％（実施例５）～９９．０１％（実施例１２）に過ぎず、無機塩基または無機塩類を加えなかった場合に得られるザルトプロフェンの純度である９５．１３％（比較例１）～９６．１４％（比較例２）に比べれば高い純度ではあるものの、医薬品として未だ十分な純度であるとは言えない。特に、特開２００６－２７３７３１の方法では除去が著しく困難な２量体を０．０２％（実施例１２）～０．１５

％（実施例３）含有していることは、工業的に生産する上での大きな問題である。加えて、特開２００６－２７３７３１の方法では、無機塩基または無機塩類がザルトプロフェンと塩を形成した場合には、フリー体または塩酸塩に変換しなければならず、工程数が増えてしまうという問題点もある。

[0014] また、特公平６－５１６９７の方法では、再結晶を３回行う必要がある上、再結晶の後に有機アミンとの結晶性塩をフリー体または塩酸塩に変換しなければならないという問題がある。さらに、特公平６－５１６９７の方法の実施例においては、簡易測定法である薄層クロマトグラフィーによっては、再結晶によって得られた精製物に不純物のスポットが確認されなかったに過ぎず、不純物がなかったとは到底言えない。

[0015] 特開２００６－２９０７５３の方法では、粗精製物１０ｇを１００ｍｌのケトン系溶媒に溶解した後に２０ｍｌまで留去し、室温にして種晶を加え、５℃に冷却しながら１２時間撹拌し、次いで－３０℃まで冷却しながら１時間撹拌するという、煩雑な操作が必要であるとともに、－３０℃まで冷却しうる大掛りな設備が必要となるという問題がある。さらに、特開２００６－２９０７５３の方法では、０．０１％～０．１２％の２量体が依然として除ききれていないという問題点もある。

先行技術文献

特許文献

[0016] 特許文献1：特開昭５５－５３２８２号公報（特公昭６１－７１９９号公報）

特許文献2：特開昭５７－１０６６７８号公報（特公平０１－２９７９３号公報）

特許文献3：特開昭５７－１７１９９１号公報

特許文献4：特開昭６１－２５１６８２号公報（特公平５－４１１５２号公報）

特許文献5：特開昭６２－１０８８７７号公報（特公平６－５１６９７号公報）

特許文献6：特開昭６２－２９２７８０号公報（特許第２６１２１６１号公報

）

特許文献7：特開平８－９９９５３号公報（特許第２５４９９９７号公報）

特許文献8：特開２００５－２４７７７８号公報（特許第４６０３２７６号公報）

特許文献9：特開２００５－２８９９４９号公報

特許文献10：特開２００６－２７３７３１号公報

特許文献11：特開２００６－２９０７５３号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0017] このように、有機溶媒の存在下で、式（ＩＶ）の化合物をフリーデル・クラフツ反応型の分子内環化反応により、カルボン酸基の一方のみを閉環する方法が提案されている。

[0018] しかしながら、式（Ｂ）または式（ＩＶ）の化合物をフリーデル・クラフツ反応型の分子内環化反応により閉環する方法において、式（Ｂ）または式（ＩＶ）の化合物の６．５倍以下の量のポリリン酸を縮合剤として用いて、医薬の活性成分として使用するのに十分な純度で、検出可能な量の２量体等の不純物を生成せずに、かつ、工業的に利用可能な収率で、しかも簡便かつ経済的に、工業的スケールでザルトプロフェンまたはザルトプロフェン誘導体を製造する方法は知られていない。

[0019] したがって、式（ＩＩ）または式（ＩＶ）の化合物をフリーデル・クラフツ反応型の分子内環化反応により閉環する方法において、式（ＩＩ）または式（ＩＶ）の化合物の６．５倍以下の量のポリリン酸を縮合剤として用いて、医薬の活性成分として使用するのに十分な純度で、検出可能な量の２量体等の不純物を生成せずに、かつ、工業的に利用可能な収率で、簡便かつ経済的に、工業的スケールでザルトプロフェンまたはザルトプロフェン誘導体を製造する新規な製造方法が求められている。

[0020] 該方法において使用する溶媒は、十分に早い反応速度で、高い純度のザルトプロフェンまたはザルトプロフェン誘導体を製造し、簡便に単離・精製し

うる必要があり、そのためには、沸点が８０℃以上である水に難溶性または不溶性の溶媒であって、しかも「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて」においては、「医薬品添加物又は製剤の製造においては使用を避けるべき」とはされていない有機溶媒を用いて、ザルトプロフェンまたはザルトプロフェン誘導体を製造することが求められている。

[0021] ここで、式（ＩＩ）または式（ＩＶ）の化合物をフリーデル・クラフツ反応型の分子内環化反応により閉環する方法において使用可能な有機溶媒としては、それぞれ、特公昭６１－７１９９はベンゼン、トルエンおよびキシレンを記載し、特開昭５７－１７１９９１はジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、トルエン、キシレンおよびベンゼンを記載し、特公平５－４１１５２はジクロロメタン、トルエンおよびベンゼンを記載し、特公平６－５１６９７はジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンおよびキシレンを記載し、特許第２６１２１６１および特許２５４９９９７はジクロロメタンを記載し、特許第４６０３２７６はベンゼン、トルエン、ジクロルメタン、ジクロルエタン、トリクロルエタン、クロロベンゼンおよびジクロロベンゼンを記載し、特開２００５－２８９９４９、特開２００６－２７３７３１および特開２００６－２９０７５３は、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トルエン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン、ヘキサン、ヘプタン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルおよびジメチルカーボネートを記載している。

[0022] しかしながら、これらの有機溶媒のうちで、ヘプタンの存在下に式（ＩＶ）の化合物を閉環させる方法は、特開２００６－２７３７３１に例示されているものの、その効果は実施例によって実証されてはおらず、種々のヘプタンのうちでｎ－ヘプタンが使用可能であることについては具体的に明示されていない。

[0023] また、これらの有機溶媒のうちで、その効果が実証されている有機溶媒は、１，２－ジクロロエタン（特開昭５７－１７１９９１、特許４６０３２７６）、ジクロロメタン（特開昭５７－１７１９９１、特公平５－４１１５２

、特許第２６１２１６１、特許２５４９９９７および特開２００５－２８９９４９）、トルエン（特開昭５７－１７１９９１および特許第４６０３２７６）、キシレン（特開昭５７－１７１９９１）ならびにクロロベンゼン（特許第４６０３２７６）のみである。

[0024] その上、これらの有機溶媒は、いずれも、医薬品の工業的生産に使用するには問題が多い。

[0025] 例えば、ジクロロメタンは、難燃性ではあるものの、爆発の危険性があり、火災時には有害なホスゲン、塩化水素および塩素を発生する。また、「起こりうる有害な作用から患者を守るために、その残留量を規制すべき」とされるクラス２の有機溶媒であるとともに、環境負荷とヒトへの毒性の懸念から「特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律」により利用と廃棄が監視される物質でもあり、さらに、めまい、嗜眠、頭痛、吐き気、脱力感、意識喪失を生じるので、医薬品の製造においては使用を避けることが望ましい。

[0026] トルエンは、クラス２の有機溶媒であるとともに、常温で揮発性があり引火性を有し、蒸気と空気の混合気体は爆発性であるので、火災の危険性が高い。また、トルエンを吸入すると強い麻酔作用もしくは催眠作用があり、咳、咽頭痛、めまい、嗜眠、頭痛、吐き気、意識喪失を生じるので、医薬品の製造においては使用を避けることが望ましい。なお、トルエンは、水に難溶の有機溶媒であり、トルエンの沸点は、１１１℃である。

[0027] キシレンは、o-キシレン、m-キシレン、p-キシレンのいずれも、引火性を有し、32℃以上では、蒸気と空気の爆発性混合気体を生じることがあるので、火災の危険性が高い。また、キシレンは、クラス２の有機溶媒であるとともに、毒劇法および「特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律」により利用と廃棄が監視される物質でもあり、さらに、吸入すると強い麻酔作用もしくは催眠作用がある他、めまい、嗜眠、頭痛、吐き気を生ずるので、医薬品の製造においては使用を避けることが望ましい。なお、o-キシレン、m-キシレン、p-キシレンは、いずれも水に難溶の

有機溶媒であり、o-キシレン、m-キシレン、p-キシレンの沸点は、それぞれ、１４４℃、１３９℃、１３８℃である。

[0028] １，２－ジクロロエタンは、引火性が高く、蒸気と空気の混合気体は爆発性であり、塩素を含むので環境汚染の懸念および有害な塩化水素やホスゲンが発生する懸念がある。また、１，２－ジクロロエタンは、人体および環境に有害であることから、１９９８年に厚生省から通知された「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて」においては、「リスクーベネフィットの観点からの評価によって、妥当であることが明確に示されない限り、原薬、医薬品添加物又は製剤の製造においては使用を避けるべき」とされるクラス１の有機溶媒に分類されており、さらに、工場の作業員が吸入すると、腹痛、咳、めまい、嗜眠、頭痛、吐き気、咽頭痛、意識喪失、嘔吐を生じるので、医薬品の製造においてはその使用を避けることが望ましい。なお、１，２－ジクロロエタンは、水に難溶の有機溶媒であり、沸点は、８３．５℃である。

[0029] クロロベンゼンは、クラス２の有機溶媒であるとともに、引火性を有し、２７℃以上では、蒸気/空気の爆発性混合気体を生じることがあり、しかも、塩素を含むので環境汚染の懸念および有害な塩化水素やホスゲンが発生する懸念がある。さらに、クロロベンゼンを吸入すると、吸入　嗜眠、頭痛、吐き気、意識喪失を生じるので、医薬品の製造においては使用を避けることが望ましい。なお、クロロベンゼンは、水に難溶の有機溶媒であり、クロロベンゼンの沸点は、１３２℃である。

[0030] クロロホルムは、クラス２の有機溶媒であるとともに、塩素を含むので環境汚染の懸念および有害な塩化水素やホスゲンが発生する懸念があることから、医薬品の製造においては使用を避けることが望ましい。さらに、クロロホルムを吸入すると、吸入　嗜眠、頭痛、吐き気、意識喪失を生じ、強い麻酔作用もしくは催眠作用を有する。なお、クロロホルムは、水に０．８２％まで溶ける有機溶媒であり、クロロホルムの沸点は、６１℃である。

[0031] このように、ジクロロメタン、トルエン、キシレン、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼンおよびクロロホルムは、医薬品の製造においては使用

を避けることが望ましい有機溶媒である。

課題を解決するための手段

[0032] これに対して、本願発明者は、式（ＩＩ）または式（ＩＶ）の化合物をフリーデル・クラフツ反応型の分子内環化反応により閉環することによりザルトプロフェンまたはザルトプロフェン誘導体を製造する方法において使用する有機溶媒として最適な有機溶媒を探索するという新たな課題をはじめて認識し、試行錯誤により種々の有機溶媒を検討した結果、１，１，２－トリクロロエテン、メチルシクロヘキサン、シクロヘキサン、ｎ－ヘプタン、アセトニトリル、１，２－ジメトキシエタン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、酢酸エチルおよびメチルエチルケトンからなる群から選択される１種以上の有機溶媒が適していること、なかでも、１，１，２－トリクロロエテン、メチルシクロヘキサン、シクロヘキサン、および、ｎ－ヘプタンからなる群から選択される１種以上の有機溶媒が特に最適であることを見出し、本発明を完成した。

[0033] すなわち、本発明は、１，１，２－トリクロロエテン、メチルシクロヘキサン、シクロヘキサン、ｎ－ヘプタン、アセトニトリル、１，２－ジメトキシエタン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、酢酸エチルおよびメチルエチルケトンからなる群から選択される１種以上の有機溶媒の存在下で、式（ＩＩ）または式（ＩＶ）の化合物をフリーデル・クラフツ反応型の分子内環化反応により閉環することを特徴とする、式（Ｉ）または式（ＩＩＩ）の化合物の合成方法である。

[0034] さらに、該閉環反応を行う際の加熱処理に好適な温度が不明であったところ、これらの有機溶媒を用いる場合には、使用する有機溶媒の沸点付近の温度が好適であることを見出し、本発明をさらに確固なものとした。具体的には、該閉環反応を行う際の加熱処理に適切な温度は、使用する有機溶媒の沸点を基準としてその＋２５℃～－２５℃の範囲の温度であり、好ましくは使用する有機溶媒の沸点の＋２０℃～－２０℃の範囲の温度であり、さらに好ましくは使用する有機溶媒の沸点の＋１５℃～－１５℃の範囲の温度であり

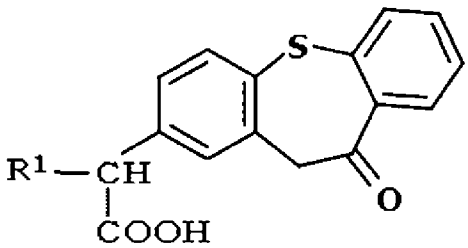
、よりさらに好ましくは使用する有機溶媒の沸点の＋１０℃～－１０℃の範囲の温度であり、最も好ましくは使用する有機溶媒の沸点の＋５℃～－５℃の範囲の温度である。

[0035] 本発明は、具体的には下記のとおりである。

[0036] [１]

次式（Ｉ）：

[化5]



（Ｉ）

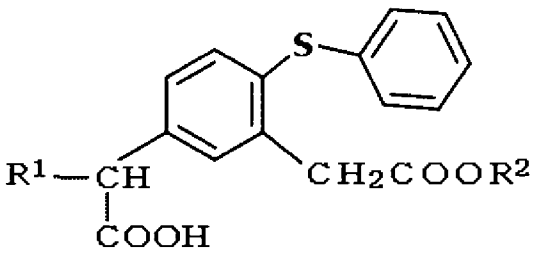
ここで、式（Ｉ）中、

Ｒ[1]は、Ｈまたは炭素数１～８の炭化水素基である；

で表される化合物の製造方法において、

次式（ＩＩ）：

[化6]



（ＩＩ）

ここで、式（ＩＩ）中、

Ｒ[1]は、Ｈまたは炭素数１～８の炭化水素基であり；

Ｒ[2]は、Ｈまたは炭素数１～８の炭化水素基である；

で表される化合物を、

１，１，２－トリクロロエテン、メチルシクロヘキサン、シクロヘキサン、ｎ－ヘプタン、アセトニトリル、１，２－ジメトキシエタン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、酢酸エチ

ル、および、メチルエチルケトンからなる群から選択される少なくとも一つの有機溶媒の存在下に、

ポリリン酸、オルトリン酸および濃硫酸からなる群から選択される少なくとも一つの縮合剤とともに加熱処理することにより閉環することを特徴とする方法。

[0037] ［２］

有機溶媒が、１，１，２－トリクロロエテン、メチルシクロヘキサン、シクロヘキサン、および、ｎ－ヘプタンからなる群から選択される少なくとも一つの有機溶媒である、［１］に記載の製造方法。

［３］

縮合剤が、ポリリン酸である、［１］または［２］に記載の製造方法。

［４］

加熱処理の温度が、使用する有機溶媒の沸点を基準としてその＋２５℃～－２５℃の範囲の温度で行われる、請求項［１］～［３］のいずれかに記載の製造方法。

[0038] ［５］

加熱処理の時間が、１～８時間である、［１］～［４］のいずれかに記載の製造方法。

［６］

縮合剤の重量が、式（ＩＩ）で表される化合物の好ましくは１～１０倍、より好ましくは１～６．５倍の重量である、［１］～［５］のいずれかに記載の製造方法。

［７］

有機溶媒の量が、式（ＩＩ）で表される化合物の量が５０ｇである場合に、５０～１００ｍＬの割合である、［１］～［６］のいずれかに記載の製造方法。

[0039] ［８］

R^1がメチル基である、［１］～［７］のいずれかに記載の製造方法。

［９］

R^2がＨまたはメチル基である、［１］～［８］のいずれかに記載の製造方法。

［１０］

１０５％以上の縮合率のポリリン酸を用いる、［１］～［９］のいずれかに記載の製造方法。

[0040] ［１１］

ザルトプロフェンまたはザルトプロフェン誘導体を、酢酸エチルを用いて抽出することをさらに含む、［１］～［１０］のいずれかに記載の製造方法。

［１２］

ザルトプロフェンまたはザルトプロフェン誘導体を、無水硫酸ナトリウムによって乾燥させることをさらに含む、［１］～［１１］のいずれかに記載の製造方法。

[0041] ［１３］

ザルトプロフェンまたはザルトプロフェン誘導体に、有機溶媒を加えて加温溶解し、不溶物を濾別することをさらに含む、［１］～［１２］のいずれかに記載の製造方法。

［１４］

ザルトプロフェンまたはザルトプロフェン誘導体を、有機溶媒を加えて加温溶解後に温度を下げて晶析させることをさらに含む、［１］～［１３］のいずれかに記載の製造方法。

発明の効果

[0042] 本発明の製造方法によれば、１，１，２－トリクロロエテン、メチルシクロヘキサン、シクロヘキサン、ｎ－ヘプタン、アセトニトリル、１，２－ジメトキシエタン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、酢酸エチルおよびメチルエチルケトンからなる群から選択される１種以上の有機溶媒の存在下で、式（ＩＩ）または式（ＩＶ）の化

合物をフリーデル・クラフツ反応型の分子内環化反応により閉環しているので、式（ＩＩ）または式（ＩＶ）の化合物の６．５倍以下の量のポリリン酸を縮合剤として用いて、９９％以上の純度で、かつ、６０％以上の収率でザルトプロフェンまたはザルトプロフェン誘導体を製造することができる。

[0043] 本発明の製造方法のうち、より好ましい有機溶媒として、メチルシクロヘキサン、シクロヘキサンおよびｎ－ヘプタンからなる群から選択される少なくとも一つの有機溶媒を用いる場合には、製造作業者が吸引しても強い麻酔作用もしくは催眠作用の懸念はなく、塩素を含まない有機溶媒であるので環境汚染の懸念がなく、万が一の場合でも有害な塩化水素やホスゲンが発生する懸念がない。

[0044] 本発明の製造方法によれば、沸点が８０℃以上の有機溶媒を使用するので、高い温度でフリーデル・クラフツ反応型の分子内環化反応を行うことができ、したがって、８時間以内の反応時間で、９９％以上の純度のザルトプロフェンまたはザルトプロフェン誘導体を、６０％以上の収率で製造することができる。特に、閉環反応に際して使用する溶媒としてメチルシクロヘキサン、シクロヘキサン、ｎ－ヘプタン、１，１，２－トリクロロエテンからなる群から選択される少なくとも一つの有機溶媒を使用する場合には、９９．５％以上または９９．８％以上の純度のザルトプロフェンまたはザルトプロフェン誘導体を製造することができる。

[0045] 本発明の製造方法によれば、水に難溶または不溶である有機溶媒を使用するので、生成したザルトプロフェンまたはザルトプロフェン誘導体の単離及び精製が容易である。

[0046] 本発明の製造方法によれば、十分に経済的な価格で反応に使用する有機溶媒を入手できる。

[0047] 本発明の製造方法によれば、「医薬品の残留溶媒ガイドライン」において「リスクーベネフィットの観点からの評価によって、妥当であることが明確に示されない限り、原薬、医薬品添加物又は製剤の製造においては使用を避けるべき」とされるクラス１の有機溶媒の使用を避けることができる。

[0048] 本発明の製造方法によれば、少ない工程数で、９９％以上の純度のザルトプロフェンまたはザルトプロフェン誘導体を製造することができ、２量体の生成は検出されない。

[0049] 本発明の製造方法によれば、簡便かつ経済的に、工業的スケールで、ザルトプロフェンまたはザルトプロフェン誘導体を製造することができる。

[0050] また、本発明の製造方法によれば、製造工程数を減らすことができる。

[0051] さらにまた、本発明の製造方法によれば、製造現場の作業者にとって健康被害の懸念も少なく、作業する上でも扱いやすい有機溶媒を用いて、ザザルトプロフェンまたはザルトプロフェン誘導体を製造することができる。

図面の簡単な説明

[0052] [図1]メチルシクロヘキサン存在下での閉環により製造されたザルトプロフェンの高速液体クロマトグラフィーのチャートである。図中の縦方向の数字は、保持時間（ＲＴ）を分単位で示す。図中の横方向のピークは、２４０ｎｍの波長における紫外吸光度を示す。高速液体クロマトグラフィーチャートの下にある表中で、ＮＯ．はピークナンバーを、ＲＴは保持時間を、「Ａ　ＯＲ　Ｈ」は、ピーク面積を、ＣＯＮＣはピーク面積の全体に占める比を、それぞれ示す（実施例１）。チャート上で確認するかぎり、ザルトプロフェンのピーク以外のピークは見られない。なお、高速液体クロマトグラフィーの条件は、ＹＭＣ社製のＯＤＳカラム，Ａ３０２（内径４．６ｍｍ，カラム長１５ｃｍ，）を用い、移動相はCH_3CN／H_2O／ＡｃＯＨ＝３００：２００：１、流速は１ｍＬ／ｍｉｎ、検出は２４０ｎｍの波長の紫外吸光であった。図中で、ＨＰＬＣチャートの保持時間（Ｒ．Ｔ．）の単位は、分である。

[0053] [図2]ｎ－ヘプタン存在下での閉環により製造されたザルトプロフェンの高速液体クロマトグラフィーチャートである（実施例２）。高速液体クロマトグラフィーの条件、および、図中の表示の意味は、図１と同じである。チャート上で確認するかぎり、ザルトプロフェンのピーク以外のピークは見られない。

[0054] [図3]１，１，２－トリクロロエテン存在下での閉環により製造されたザルトプロフェンの高速液体クロマトグラフィーチャートである（実施例３）。高速液体クロマトグラフィーの条件、および、図中の表示の意味は、図１と同じである。チャート上で確認するかぎり、ザルトプロフェンのピーク以外のピークは見られない。

[0055] [図4]シクロヘキサン存在下での閉環により製造されたザルトプロフェンの高速液体クロマトグラフィーチャートである（実施例４）。高速液体クロマトグラフィーの条件、および、図中の表示の意味は、図１と同じである。チャート上で確認するかぎり、ザルトプロフェンのピーク以外のピークは見られない。

[0056] [図5]アセトニトリル存在下での閉環反応による生成物の薄層クロマトグラフィー展開像のスケッチである（実施例５）。薄層クロマトグラフィーは、メルク社製のSilicagel 60F254に反応産物のサンプルをスポットし、ＣＨＣｌ$_3$：ＭｅＯＨ：ＡｃＯＨ＝１００：１０：１の溶媒により展開して、２５４ｎｍの波長における紫外吸収で展開後のスポットを検出した。図中の点線は溶媒先端の位置を示す。ザルトプロフェンの生成が確認されたが、同時に未反応の式（ＩＶ）の化合物、および、原点付近に少量の不純物が確認された。

[0057] [図6]ジメトキシエタン存在下での閉環反応による生成物の薄層クロマトグラフィー展開像のスケッチである（実施例６）。薄層クロマトグラフィーの条件、および、図中の表示の意味は、図５と同じである。ザルトプロフェンの生成が主要なスポットとして確認されたが、同時に未反応の式（ＩＶ）の化合物、少量の不純物（原点付近のスポット）および不明な不純物（溶媒先端付近のスポット）が確認された。

[0058] [図7]テトラヒドロフラン存在下での閉環反応による生成物の薄層クロマトグラフィー展開像のスケッチである（実施例８）。薄層クロマトグラフィーの条件、および、図中の表示の意味は、図５と同じである。ザルトプロフェンの生成が明確に確認されると同時に、未反応の式（ＩＶ）の化合物、および、少量の不純物（原点付近のスポット）が確認された。

[0059] [図8]酢酸エチル存在下での閉環反応による生成物の薄層クロマトグラフィー展開像のスケッチである（実施例１０）。薄層クロマトグラフィーの条件、および、図中の表示の意味は、図５と同じである。ザルトプロフェンが主要な生成物であることが確認されると同時に、未反応の式（ＩＶ）の化合物、および、分解産物と思われる不純物（溶媒先端付近のスポット）が確認された。

[0060] [図9]メチルエチルケトン存在下での閉環反応による生成物の薄層クロマトグラフィー展開像のスケッチである（実施例１１）。薄層クロマトグラフィーの条件、および、図中の表示の意味は、図５と同じである。ザルトプロフェンの生成が確認されると同時に、未反応の式（ＩＶ）の化合物、および、分解産物と思われる４種類の不純物（ザルトプロフェンのスポットと溶媒先端の間のスポット）が確認された。

[0061] [図10]キシレン存在下での閉環により製造されたザルトプロフェンの高速液体クロマトグラフィーチャートである（比較例１）。高速液体クロマトグラフィーの条件、および、図中の表示の意味は、図１と同じである。チャート上で確認するかぎり、ザルトプロフェンのピーク以外のピークは見られない。

[0062] [図11]１，２－ジクロロエタン存在下での閉環により製造されたザルトプロフェンの高速液体クロマトグラフィーチャートである（比較例２）。高速液体クロマトグラフィーの条件、および、図中の表示の意味は、図１と同じである。チャート上で確認するかぎり、ザルトプロフェンのピーク以外のピークは見られない。

[0063] [図12]トルエン存在下での閉環により製造されたザルトプロフェンの高速液体クロマトグラフィーチャートである（比較例３）。高速液体クロマトグラフィーの条件、および、図中の表示の意味は、図１と同じである。ザルトプロフェンのピーク以外に、いくつかの小さなピークが確認できる。

[0064] [図13]クロロホルム存在下での閉環により製造されたザルトプロフェンの高速液体クロマトグラフィーチャートである（比較例４）。高速液体クロマト

グラフィーの条件、および、図中の表示の意味は、図１と同じである。ザルトプロフェンのピーク以外に、いくつかの小さなピークが確認できる。

発明を実施するための形態

[0065] 有機溶媒

本発明において使用する有機溶媒は、メチルシクロヘキサン、シクロヘキサン、ｎ－ヘプタン、１，１，２－トリクロロエテン、アセトニトリル、ジメトキシエタン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、および、メチルエチルケトンからなる群から選択される１種以上の有機溶媒である。本発明において使用する好ましい有機溶媒は、メチルシクロヘキサン、シクロヘキサン、ｎ－ヘプタンおよび１，１，２－トリクロロエテンからなる群から選択される１種以上の有機溶媒であり、本発明において使用するより好ましい有機溶媒は、メチルシクロヘキサン、シクロヘキサンおよびｎ－ヘプタン、からなる群から選択される１種以上の有機溶媒であり、さらに好ましい有機溶媒は、メチルシクロヘキサンおよびｎ－ヘプタンからなる群から選択される１種以上の有機溶媒である。

[0066] 本発明の製造方法に用いる有機溶媒のうち、例えば、メチルシクロヘキサンは、水に不溶の有機溶媒であり、沸点は１０１℃である。メチルシクロヘキサンは、有機溶媒である以上、わずかな麻酔性はあるものの、強い麻酔性は有しておらず、「医薬品の残留溶媒ガイドライン」においては「起こりうる有害な作用から患者を守るために、その残留量を規制すべき」とされるクラス２の有機溶媒に分類されているが、使用を避けるべき有機溶媒ではない。

[0067] 本発明の製造方法に用いる有機溶媒のうち、ｎ－ヘプタンは、水に不溶の有機溶媒であり、沸点は９８．４℃である。ｎ－ヘプタンは、有機溶媒である以上、わずかな麻酔性はあるものの、強い麻酔性は有しておらず、「医薬品の残留溶媒ガイドライン」においては、「用いるべき」、「低毒性の溶媒」とされるクラス３の有機溶媒に分類されている。

[0068] 本発明の製造方法に用いる有機溶媒のうち、シクロヘキサンは、水に不溶の有機溶媒であり、沸点は８１．４℃である。シクロヘキサンは、有機溶媒である以上、わずかな麻酔性はあるものの、強い麻酔性は有しておらず、「医薬品の残留溶媒ガイドライン」においては「起こりうる有害な作用から患者を守るために、その残留量を規制すべき」とされるクラス２の有機溶媒に分類されているが、使用を避けるべき有機溶媒ではない。

[0069] 本発明の製造方法に用いる有機溶媒のうち、１，１，２－トリクロロエテンは、水に難溶の有機溶媒であり、沸点は８７．２℃である。１，１，２－トリクロロエテンは、強い麻酔性は有しているとともに、塩素を含む有機溶媒であるので、環境汚染の懸念および有害な塩化水素やホスゲンが発生する懸念がある。１，１，２－トリクロロエテンは、「医薬品の残留溶媒ガイドライン」においては「起こりうる有害な作用から患者を守るために、その残留量を規制すべき」とされるクラス２の有機溶媒に分類されているが、使用を避けるべき有機溶媒ではない。

[0070] 本発明の製造方法に用いる有機溶媒のうち、アセトニトリルは、水に極めて溶けやすい有機溶媒であり、沸点は８２℃である。アセトニトリルは、有機溶媒である以上、わずかな麻酔性はあるものの、強い麻酔性は有しておらず、「医薬品の残留溶媒ガイドライン」においては「起こりうる有害な作用から患者を守るために、その残留量を規制すべき」とされるクラス２の有機溶媒に分類されているが、使用を避けるべき有機溶媒ではない。

[0071] 本発明の製造方法に用いる有機溶媒のうち、１，２－ジメトキシエタンは、水に極めて溶けやすい有機溶媒であり、沸点は８２℃である。１，２－ジメトキシエタンは、有機溶媒である以上、わずかな麻酔性はあるものの、強い麻酔性は有しておらず、「医薬品の残留溶媒ガイドライン」においては「起こりうる有害な作用から患者を守るために、その残留量を規制すべき」とされるクラス２の有機溶媒に分類されているが、使用を避けるべき有機溶媒ではない。

[0072] 本発明の製造方法に用いる有機溶媒のうち、１，４－ジオキサンは、水と

混和する有機溶媒であり、沸点は１０１℃である。１，４－ジオキサンは、有機溶媒である以上、わずかな麻酔性はあるものの、強い麻酔性は有しておらず、「医薬品の残留溶媒ガイドライン」においては「起こりうる有害な作用から患者を守るために、その残留量を規制すべき」とされるクラス２の有機溶媒に分類されているが、使用を避けるべき有機溶媒ではない。

[0073] 本発明の製造方法に用いる有機溶媒のうち、テトラヒドロフランは、水と混和する有機溶媒であり、沸点は６６℃である。テトラヒドロフランは、有機溶媒である以上、わずかな麻酔性はあるものの、強い麻酔性は有しておらず、「医薬品の残留溶媒ガイドライン」においては「起こりうる有害な作用から患者を守るために、その残留量を規制すべき」とされるクラス２の有機溶媒に分類されているが、使用を避けるべき有機溶媒ではない。

[0074] 本発明の製造方法に用いる有機溶媒のうち、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドは、水と混和する有機溶媒であり、沸点は１５３℃である。Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドは、有機溶媒である以上、若干の麻酔性はあるものの、強い麻酔性は有しておらず、「医薬品の残留溶媒ガイドライン」においては「起こりうる有害な作用から患者を守るために、その残留量を規制すべき」とされるクラス２の有機溶媒に分類されているが、使用を避けるべき有機溶媒ではない。

[0075] 本発明の製造方法に用いる有機溶媒のうち、酢酸エチルは、水に８．３ｇ／１００ｍＬまで溶ける有機溶媒であり、沸点は７７．２℃である。酢酸エチルは、有機溶媒である以上、若干の麻酔性はあるものの、強い麻酔性は有しておらず、「医薬品の残留溶媒ガイドライン」においては、「用いるべき」、「低毒性の溶媒」とされるクラス３の有機溶媒に分類されている。

[0076] 本発明の製造方法に用いる有機溶媒のうち、メチルエチルケトンは、水に２９ｇ／１００ｍＬまで溶ける有機溶媒であり、沸点は７９．６℃である。メチルエチルケトンは、有機溶媒である以上、若干の麻酔性はあるものの、強い麻酔性は有しておらず、「医薬品の残留溶媒ガイドライン」においては、「用いるべき」、「低毒性の溶媒」とされるクラス３の有機溶媒に分類さ

れている。

[0077] 縮合剤

本発明において使用可能な縮合剤は、ポリリン酸、ポリリン酸エステル、リン酸、硫酸、塩化アルミニウム、三フツ化ホウ素、塩化スズである。本発明において使用する縮合剤は、好ましくは、ポリリン酸である。

[0078] 本発明において使用するポリリン酸は、オルトリン酸の脱水縮合によって生じる直鎖状高分子リン酸である。式（HPO_3）$_n$を有するメタリン酸もポリリン酸に含まれる。ポリリン酸は、一般式$H_{n+2}P_nO_{3n+1}$（ｎは２以上の整数）によって示される。ポリリン酸の例としては、二リン酸、三リン酸、四リン酸、五リン酸などが挙げられる。本発明において使用するポリリン酸は、上記のポリリン酸の混合物であってもよい。ポリリン酸は、例えば、（１）H_3PO_4を加熱して水を除去する方法、または（２）H_3PO_4を充分な量の五酸化二リン（P_4O_{10}；無水リン酸）を添加する方法によって製造することができる。一般に、それぞれのポリリン酸を純品として製造することは困難であるので、種々の重合度のポリリン酸の混合物が市販されている。ポリリン酸の水溶液は容易に加水分解して低分子量のポリリン酸を経て、最終的にはオルトリン酸になる。本発明で使用されるポリリン酸の重合度は、好ましくは２以上であり、より好ましくは５以上である。本発明で使用されるポリリン酸の重合度は、好ましくは２０以下であり、より好ましくは１２以下である。

[0079] ポリリン酸の重合度は、（１）酸滴定によるP_2O_5換算の分析値、または、（２）ポリリン酸の縮合率、すなわち、ポリリン酸の重量に対する、当該ポリリン酸の加水分解によって生じるオルトリン酸の重量の割合によって表され、いずれの場合でも、数値が大きいほど重合度が高い。

[0080] 本発明において使用するポリリン酸は、市販されているものを使用でき、例えば酸滴定によるP_2O_5換算の分析値が少なくとも７６％以上であり、好ましくは８１％以上、より好ましくは８３％以上である。あるいは、本発明において使用するポリリン酸は、ポリリン酸の縮合率が少なくとも１０５％以

上であり、好ましくは１１１％以上、より好ましくは１１５％以上である。通常、縮合率が８５％～１２０％のポリリン酸が使用される。

またリン酸と無水リン酸（５酸化二リン）を混合して得られる粘度が７００～１０００ｍＰａ・ｓでリン酸濃度が１１０～１３０％のものも使用することができる。（特開２００５－２８９９４９）

[0081] 本発明において使用するポリリン酸は、例えば、Riedel-de Haen社から入手可能な、市販のポリリン酸である。

加熱処理

[0082] 本発明における加熱処理の温度は、迅速に閉環反応が進行し、かつ、不純物の生成が最小限に抑えられる温度を用いて加熱処理することが望ましい。

したがって、本発明における加熱処理の温度は、使用する有機溶媒の沸点付近の温度が好ましい。

ここで、閉環反応の反応液は、閉環前の化合物である式（ＩＩ）もしくは式（ＩＶ）の化合物に対してポリリン酸および使用する有機溶媒を加えた混合液であるので、本発明における加熱処理の温度は、使用する有機溶媒の沸点以上の温度とすることもできる。

[0083] 具体的には、本発明において適切な加熱処理の温度は、使用する有機溶媒の沸点を基準としてその＋２５℃～－２５℃の範囲の温度である。ここで、本発明において使用する有機溶媒の沸点は、それぞれ、１，１，２－トリクロロエテン（トリクロロエチレン）が８７℃、メチルシクロヘキサンが１０１℃、シクロヘキサンが８１℃、ｎ－ヘプタンが９８℃、アセトニトリルが８２℃、１，２－ジメトキシエタンが８２℃、１，４－ジオキサンが１０１℃、テトラヒドロフランが６６℃、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドが１５３℃、酢酸エチルが７７℃、メチルエチルケトンが８０℃であることから、本発明において適切な加熱処理の温度は、それぞれ、１，１，２－トリクロロエテン（トリクロロエチレン）を用いる場合は６２～１１２℃、メチルシクロヘキサンを用いる場合は７６～１２６℃、シクロヘキサンを用いる場合は５６～１０６℃、ｎ－ヘプタンを用いる場合は７３～１２３℃、アセトニト

リルを用いる場合は５７～１０７℃、１，２－ジメトキシエタンを用いる場合は５７～１０７℃、１，４－ジオキサンを用いる場合は７６～１２６℃、テトラヒドロフランを用いる場合は４１～９１℃、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドを用いる場合は１２８～１７８℃、酢酸エチルを用いる場合は５２～１０２℃、メチルエチルケトンを用いる場合は５５～１０５℃である。

[0084] さらに、本発明において適切な加熱処理の温度は、好ましくは使用する有機溶媒の沸点の＋２０℃～－２０℃の範囲の温度であり、さらに好ましくは使用する有機溶媒の沸点の＋１５℃～－１５℃の範囲の温度であり、よりさらに好ましくは使用する有機溶媒の沸点の＋１０℃～－１０℃の範囲の温度であり、最も好ましくは使用する有機溶媒の沸点の＋５℃～－５℃の範囲の温度である。これらの場合、それぞれの有機溶媒における好ましい加熱処理の温度は、同様に、それぞれの有機溶媒の沸点を基準として、それぞれの好ましい温度範囲に応じて定まる。

[0085] 本発明における加熱処理の時間は、短すぎると、ザルトプロフェンまたはザルトプロフェン誘導体の生成が十分ではなく、長すぎると、不純物の量が増える。

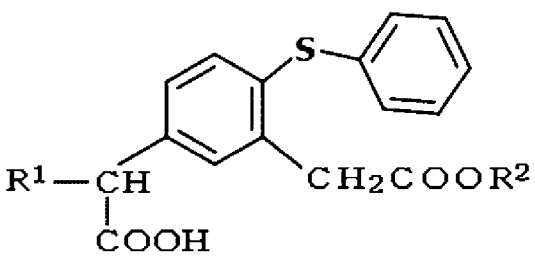
[0086] したがって、本発明における加熱処理時間は、高い収率が得られ、かつ、不純物の生成が最小限に抑えられる加熱処理時間であることが望ましい。

本発明において好ましい加熱処理の温度は、１～８時間、より好ましくは３～６時間、さらに好ましくは３．５～４．５時間である。

出発原料

[0087] 本発明において使用する出発原料は、下記式（ＩＩ）で表される化合物であって、

[化7]



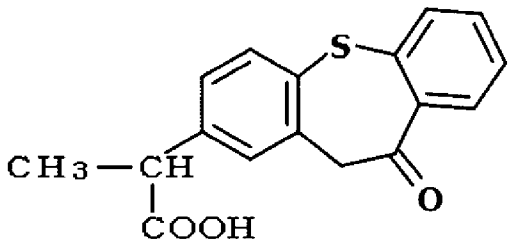
（ＩＩ）

ここで、式中Ｒ[1]およびＲ[2]は、それぞれ独立してＨもしくは炭素数１～８の炭化水素基を表し、好ましくはそれぞれ独立してＨもしくは炭素数１～４の低級アルキル基であり、より好ましくはＲ[1]がメチル基で、Ｒ[2]がHまたはメチル基である化合物である。

ザルトプロフェンまたはザルトプロフェン誘導体

[0088] 本発明においてザルトプロフェンとは、下記式（ＩＩＩ）で表される化合物である。

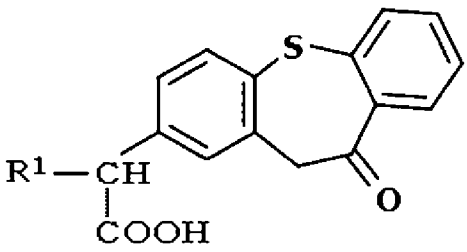
[化8]



（ＩＩＩ）

[0089] 本発明においてザルトプロフェン誘導体とは、下記式（Ｉ）で表される化合物であって、

[化9]



（Ｉ）

式中Ｒ[1]はHまたは炭素数２～８の炭化水素基である化合物である。ここで、炭素数２～８の炭化水素基としては炭素数２～８の低級アルキルが好ましく、さらに好ましくは炭素数２～４の低級アルキルである。

ザルトプロフェンまたはザルトプロフェン誘導体の抽出

[0090] 本発明の製造方法によって製造されたザルトプロフェンまたはザルトプロフェン誘導体は、酢酸エチル等の任意の有機溶媒によって抽出することによって収率を上げることができる。また、本発明の製造方法によって製造されたザルトプロフェンまたはザルトプロフェン誘導体を含む有機溶媒は、無水

硫酸ナトリウム等によって乾燥させることができる。また、一般に、目的物を生成させる反応の後または乾燥後に、目的物の単離・精製を目的として再結晶させることができる。抽出及び再結晶に適した溶媒としては、目的物が溶解する溶媒であれば特に限定されないが、一般的に有機化学で使用可能な溶媒である、水、メタノール、エタノール、アセトン、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、酢酸エチル、イソプロピルエーテル、これらの混合溶媒から最適なものを選択して用いることができる。

ザルトプロフェンまたはザルトプロフェン誘導体の単離・精製

[0091] 本発明の製造方法によって製造されたザルトプロフェンまたはザルトプロフェン誘導体は、そのままでも医薬品として使用し得るが、アセトン等の有機溶媒を加えて加温溶解後に不溶物を濾別してもよい。また、本発明の製造方法によって製造されたザルトプロフェンまたはザルトプロフェン誘導体は、アセトン等の有機溶媒を加えて加温溶解後に温度を下げて結晶として析出させることもできる。

本発明の製造方法には、任意の公知技術を付加してさらに改良することも可能である。例えば、一般に、製造規模および温度が結晶の生成に影響し得ることは経験的に知られた事実であるので、製造規模および温度を制御することで、目的の結晶を効率よく得ることができる。また例えば、一つの化合物に複数の結晶形が存在することも、頻繁に経験することであり、この場合、設定する温度、冷却速度などの温度制御によって得られる結晶形を選別できる場合があることが知られている（ＰＨＡＲＭ　ＴＥＣＨ　ＪＡＰＡＮ　ｖｏｌ．１７　ＮＯ．１２（２００１）ｐ２７－３８，特開２００６－１６０７６６）。また、一般に、種結晶として接種することにより、効率よく目的の結晶を得ることができることも良く知られた事実である。

実施例

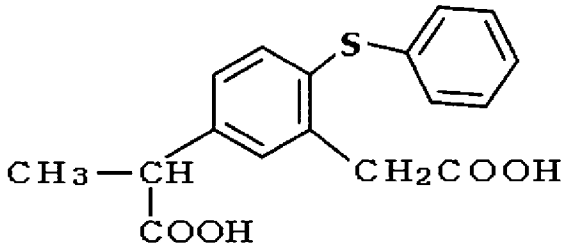
[0092] 次に実施例、比較例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

[0093] メチルシクロヘキサン存在下での閉環によるザルトプロフェンの製造

５０ｇ（０．１５８ｍｏｌ）の下記式（ＩＶ）

[化10]



（ＩＶ）

で表される５－（１－カルボキシエチル）－２－フェニルチオフェニル酢酸に縮合度１０５％のポリリン酸を２５０ｇとメチルシクロヘキサンを６０ｍＬ加え、徐々に加温しながら、９０～９５℃の内温で３．５時間撹拌した。その後、加熱を止め、内温が４５℃になった時点で２５０ｍＬの水と２５０ｍＬの酢酸エチルを同時に滴下し、有機溶媒層を分取した。水層は１５０ｍＬの酢酸エチルで抽出し、分離した酢酸エチルと上記有機溶媒層を合わせて、２００ｍＬの水と２００ｍＬの食塩水を加えた後に有機溶媒層を分取することにより洗浄した。分取した有機層に５０ｇの無水硫酸ナトリウムを加えて脱水した後、減圧下に有機溶媒を留去して橙色固形物（５４．７ｇ）を得た。

[0094] この橙色固形物（５４．７ｇ）を１００ｍＬのアセトンを加えて溶解し、アセトンを分取してドライアップした後、再度２４０ｍＬのアセトンを加えて５０℃に加温して溶解し、不溶物を濾別した。得られたアセトン溶液の約１／２量を留去して残った約１２０ｍＬの溶液を減圧下に撹拌しながら室温で２２時間留去した後、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶を２０ｍＬの冷アセトンで洗浄後、風乾して３５．９５ｇのザルトプロフェンを白色結晶として得た（収率７６．２％）。高速液体クロマトグラフィーにより、この白色結晶は、純度９９．９％であることが確認された。また、高速液体クロマトグラフィーのチャート上で確認する限り、ザルトプロフェンのピーク

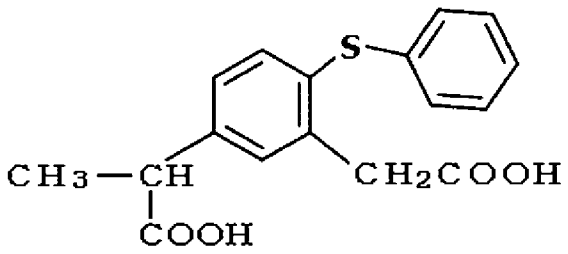
以外のピークは見られなかった。なお、高速液体クロマトグラフィーの条件は、室温で、ＹＭＣ社製のＯＤＳカラム，Ａ３０２（内径４．６ｍｍ，カラム長１５ｃｍ，）に対して、CH_3CN／H_2O／ＡｃＯＨ＝３００：２００：１の移動相を１ｍＬ／ｍｉｎの流速で用い、２４０ｎｍの紫外吸光により検出した。尚、ＨＰＬＣチャートの保持時間（Ｒ．Ｔ．）の単位は、分である。（図１）

実施例 2

[0095] nーヘプタン存在下での閉環によるザルトプロフェンの製造

１００ｇ（０．３１６ｍｏｌ）の下記式（ＩＶ）

[化11]



（ＩＶ）

で表される５－（１－カルボキシエチル）－２－フェニルチオフェニル酢酸に縮合度１０５％のポリリン酸を５００ｇとｎーヘプタンを１２０ｍＬ加え、徐々に加温しながら、９８℃の内温で４．５時間撹拌した。その後、加熱を止め、内温が４５℃になった時点で５００ｍＬの水と５００ｍＬの酢酸エチルを内温６０℃を上限として同時に滴下し、有機溶媒層を分取した。水層は３００ｍＬの酢酸エチルで抽出し、上記有機溶媒層を合わせて、５００ｍＬの水と５００ｍＬの食塩水を加えた後に有機溶媒層を分取することにより洗浄した。分取した有機層に５０ｇの無水硫酸ナトリウムを加えて脱水した後、減圧下に有機溶媒を留去して固形物（８９．９ｇ）を得た。

[0096] この固形物（８９．９ｇ）を４５０ｍＬのアセトンを加えて５０℃の水浴上で溶解した後、不溶物を濾別した。得られたアセトン溶液の約１／２量を留去して残った溶液を室温で一夜攪拌した後、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶を、アセトンで洗浄後、風乾して６４．７ｇのザルトプロフェン

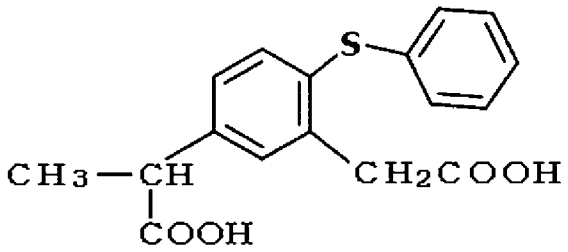
を白色結晶として得た（収率７２．０％）。実施例１と同条件の高速液体クロマトグラフィーにより、この白色結晶は、純度９９．８％であることが確認された。また、高速液体クロマトグラフィーのチャート上で確認する限り、ザルトプロフェンのピーク以外のピークは見られなかった。（図２）

実施例 3

[0097] １，１，２－トリクロロエテン存在下での閉環によるザルトプロフェンの製造

５．２０ｇ（１６．４ｍｍｏｌ）の下記式（ＩＶ）

[化12]



（ＩＶ）

で表される５－（１－カルボキシエチル）－２－フェニルチオフェニル酢酸に縮合度１０５％のポリリン酸を３３．５ｇと１，１，２－トリクロロエテンを８．０ｍＬ加え、徐々に加温しながら、８９℃の内温で３時間撹拌した。その後、加熱を止め、内温が４０℃になった時点で２５ｍＬの水と２５ｍＬの酢酸エチルを内温６０℃を上限として同時に滴下し、有機溶媒層を分取した。水層は１５ｍＬの酢酸エチルで抽出し、分離した酢酸エチルと上記有機溶媒層を合わせて、ザルトプロフェン分画を得た。ザルトプロフェン分画に３０ｍＬの水と３０ｍＬの食塩水を加えた後に有機溶媒層を分取することにより洗浄した。分取した有機層に５ｇの無水硫酸ナトリウムを加えて脱水した後、減圧下に有機溶媒を留去して固形物（４．８ｇ）を得た。

[0098] この固形物（４．８ｇ）を２５ｍＬのアセトンを加えて５０℃の水浴上で溶解した後、不溶物を濾別した。得られたアセトン溶液の約１／２量を留去して残った溶液を室温で一夜攪拌した後、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶を、５ｍＬのアセトンで洗浄後、風乾して３．２０ｇのザルトプロフ

ェンを白色結晶として得た（収率６５．３％）。実施例１と同条件の高速液体クロマトグラフィーにより、この白色結晶は、純度９９．９％であることが確認された。また、高速液体クロマトグラフィーのチャート上で確認する限り、ザルトプロフェンのピーク以外のピークは見られなかった（図３）。

実施例 4

[0099] シクロヘキサン存在下に閉環した実施例

実施例１と同様の条件で、式（ＩＶ）の化合物を閉環させることによりザルトプロフェンを製造し、実施例１と同一の条件のＨＰＬＣにより純度を確認した。ただし、閉環の際の溶媒はシクロヘキサンを使用し、閉環の際の加熱処理温度は９５～１００℃、閉環の際の加熱処理時間は１時間であった。最終的に純度９９．８％のザルトプロフェンを白色結晶として得たことを、実施例１と同条件の高速液体クロマトグラフィーにより確認した（収率６３．７％）。また、高速液体クロマトグラフィーのチャート上で確認する限り、ザルトプロフェンのピーク以外のピークは見られなかった。（図４）。

実施例 5

[0100] アセトニトリル（CH_3CN）存在下に閉環した実施例

実施例１と同様の条件で、式（ＩＶ）の化合物を閉環させることによりザルトプロフェンを製造した。ただし、閉環の際の有機溶媒はアセトニトリルを使用し、閉環の際の加熱処理温度は１００℃、閉環の際の加熱処理時間は１時間であった。薄層クロマトグラフィー（$CHCl_3$：ＭｅＯＨ：ＡｃＯＨ＝１００：１０：１、２５４ｎｍの波長における紫外吸収で検出）により、純度を確認したところ、ザルトプロフェンの生成が確認されたが、同時に未反応の式（ＩＶ）の化合物、および、原点付近に少量の不純物が確認された（図５）。

実施例 6

[0101] １，２－ジメトキシエタン存在下に閉環した実施例

実施例１と同様の条件で、式（ＩＶ）の化合物を閉環させることによりザルトプロフェンを製造した。ただし、閉環の際の有機溶媒は１，２－ジメト

キシエタンを使用し、閉環の際の加熱処理温度は９５～１００℃、閉環の際の加熱処理時間は５時間であった。薄層クロマトグラフィー（ＣＨＣｌ$_3$：ＭｅＯＨ：ＡｃＯＨ＝１００：１０：１、２５４ｎｍの波長における紫外吸収で検出）により、純度を確認したところ、ザルトプロフェンの生成が主要なスポットとして確認されたが、同時に未反応の式（ＩＶ）の化合物、少量の不純物（原点付近のスポット）および不明な不純物（溶媒先端付近のスポット）が確認された（図６）。

実施例 7

[0102] １，４－ジオキサン存在下に閉環した実施例

実施例１と同様の条件で、式（ＩＶ）の化合物を閉環させることによりザルトプロフェンを製造した。ただし、閉環の際の有機溶媒は１，４－ジオキサンを使用し、閉環の際の加熱処理温度は１００～１１５℃、閉環の際の加熱処理時間は５時間であった。薄層クロマトグラフィー（ＣＨＣｌ$_3$：ＭｅＯＨ：ＡｃＯＨ＝１００：１０：１、２５４ｎｍの波長における紫外吸収で検出）により、少量のザルトプロフェンに生成が確認されたが、未反応の式（ＩＶ）の化合物が多量に存在することが確認された。

実施例 8

[0103] テトラヒドロフラン存在下に閉環した実施例

実施例１と同様の条件で、式（ＩＶ）の化合物を閉環させることによりザルトプロフェンを製造した。ただし、閉環の際の有機溶媒はテトラヒドロフランを使用し、閉環の際の加熱処理温度は１００℃、閉環の際の加熱処理時間は５時間であった。薄層クロマトグラフィー（ＣＨＣｌ$_3$：ＭｅＯＨ：ＡｃＯＨ＝１００：１０：１、２５４ｎｍの波長における紫外吸収で検出）により、純度を確認したところ、ザルトプロフェンの生成が明確に確認されると同時に、未反応の式（ＩＶ）の化合物、および、少量の不純物（原点付近のスポット）が確認された（図７）。

実施例 9

[0104] Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド存在下に閉環した実施例

実施例１と同様の条件で、式（ＩＶ）の化合物を閉環させることによりザルトプロフェンを製造した。ただし、閉環の際の有機溶媒はＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドを使用し、閉環の際の加熱処理温度は１１５℃、閉環の際の加熱処理時間は６時間であった。薄層クロマトグラフィー（$CHCl_3$：ＭｅＯＨ：ＡｃＯＨ＝１００：１０：１、２５４ｎｍの波長における紫外吸収で検出）により純度を確認したところ、ザルトプロフェンの生成はほとんど確認されなかった。

実施例 10

[0105] 酢酸エチル存在下に閉環した実施例

実施例１と同様の条件で、式（ＩＶ）の化合物を閉環させることによりザルトプロフェンを製造した。ただし、閉環の際の有機溶媒は酢酸エチルを使用し、閉環の際の加熱処理温度は１００℃、閉環の際の加熱処理時間は６時間であった。薄層クロマトグラフィー（$CHCl_3$：ＭｅＯＨ：ＡｃＯＨ＝１００：１０：１、２５４ｎｍの波長における紫外吸収で検出）により、純度を確認したところ、ザルトプロフェンが主要な生成物であることが確認されると同時に、未反応の式（ＩＶ）の化合物、および、分解産物と思われる不純物（溶媒先端付近のスポット）が確認された（図８）。

実施例 11

[0106] メチルエチルケトン存在下に閉環した実施例

実施例１と同様の条件で、式（ＩＶ）の化合物を閉環させることによりザルトプロフェンを製造した。ただし、閉環の際の有機溶媒はメチルエチルケトンを使用し、閉環の際の加熱処理温度は９５～１０１℃、閉環の際の加熱処理時間は２時間であった。薄層クロマトグラフィー（$CHCl_3$：ＭｅＯＨ：ＡｃＯＨ＝１００：１０：１、２５４ｎｍの波長における紫外吸収で検出）により、純度を確認したところ、ザルトプロフェンの生成が確認されると同時に、未反応の式（ＩＶ）の化合物、および、分解産物と思われる４種類のの不純物（ザルトプロフェンのスポットと溶媒先端の間のスポット）が確認された（図９）。

比較例１

[0107] キシレン存在下に閉環した実施例

実施例１と同様の条件で、式（ＩＶ）の化合物を閉環させることによりザルトプロフェンを製造した。ただし、閉環の際の有機溶媒はキシレンを使用し、閉環の際の加熱処理温度は９７～１００℃、閉環の際の加熱処理時間は２時間であった。最終的に純度９９．８％のザルトプロフェンを白色結晶として得たことを、実施例１と同条件の高速液体クロマトグラフィーにより確認した（収率５７．８％）。また、高速液体クロマトグラフィーのチャート上で確認する限り、ザルトプロフェンのピーク以外のピークは見られなかった。（図１０）。

比較例２

[0108] １，２－ジクロロエタン存在下に閉環した実施例

実施例１と同様の条件で、式（ＩＶ）の化合物を閉環させることによりザルトプロフェンを製造し、実施例１と同一の条件のＨＰＬＣにより純度を確認した。ただし、閉環の際の有機溶媒は１，２－ジクロロエタンを使用し、閉環の際の加熱処理温度は８５～９５℃、閉環の際の加熱処理時間は４．５時間であった。最終的に純度９９．９％のザルトプロフェンを白色結晶として得たことを、実施例１と同条件の高速液体クロマトグラフィーにより確認した（収率６７．２％）。また、高速液体クロマトグラフィーのチャート上で確認する限り、ザルトプロフェンのピーク以外のピークは見られなかった。（図１１）

比較例３

[0109] トルエン存在下に閉環した実施例

実施例１と同様の条件で、式（ＩＶ）の化合物を閉環させることによりザルトプロフェンを製造し、実施例１と同一の条件のＨＰＬＣにより純度を確認した。ただし、閉環の際の有機溶媒はトルエンを使用し、閉環の際の加熱処理温度は９７℃、閉環の際の加熱処理時間は３時間であった。最終的に純度９９．１％のザルトプロフェンを淡黄色結晶として得たことを、実施例１

と同条件の高速液体クロマトグラフィーにより確認した（図１２）。

比較例４

[0110] クロロホルム存在下に閉環した実施例

実施例１と同様の条件で、式（ＩＶ）の化合物を閉環させることによりザルトプロフェンを製造し、実施例１と同一の条件のＨＰＬＣにより純度を確認した。ただし、閉環の際の有機溶媒はクロロホルムを使用し、閉環の際の加熱処理温度は９８℃、閉環の際の加熱処理時間は４時間であった。最終的に純度９９．５％のザルトプロフェンを白色結晶として得たことを、実施例１と同条件の高速液体クロマトグラフィーにより確認した（図１３）。

産業上の利用可能性

[0111] 本発明の製造方法は、ザルトプロフェンおよびザルトプロフェンの誘導体を、式（ＩＩ）または式（ＩＶ）の化合物の６．５倍以下の量のポリリン酸を縮合剤として用いて、９９％以上の純度で、かつ、６０％以上の収率でザルトプロフェンまたはザルトプロフェン誘導体を製造することができるので、産業上有用である。

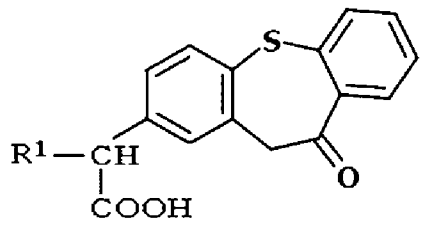
[0112] 本発明の製造方法によれば、製造現場の作業者にとって健康被害の懸念も少なく、作業する上でも扱いやすい有機溶媒を用いて、ザルトプロフェンおよびザルトプロフェン誘導体を製造することができるので、工業的生産に適している。

[0113] 本発明の製造方法によれば、簡便かつ経済的に、工業的スケールで、ザルトプロフェンおよびザルトプロフェン誘導体を製造することができるので、広い国と地域において消炎および鎮痛のために用いられているザルトプロフェンの工業的生産のための実用化が大いに期待される。

請求の範囲

［請求項1］ 次式（Ｉ）：

［化1］



（Ｉ）

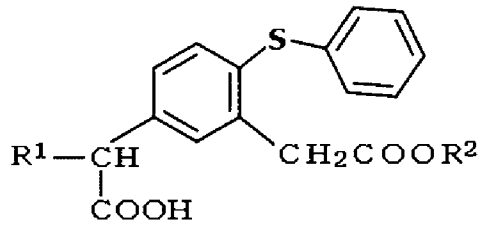
ここで、式（Ｉ）中、

Ｒ[1]は、Ｈまたは炭素数１～８の炭化水素基である；

で表される化合物の製造方法において、

次式（ＩＩ）：

［化2］



（ＩＩ）

ここで、式（ＩＩ）中、

Ｒ[1]は、Ｈまたは炭素数１～８の炭化水素基であり；

Ｒ[2]は、Ｈまたは炭素数１～８の炭化水素基である；

で表される化合物を、

１，１，２－トリクロロエテン、メチルシクロヘキサン、シクロヘキサン、ｎ－ヘプタン、アセトニトリル、１，２－ジメトキシエタン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、および、メチルエチルケトンからなる群から選択される少なくとも一つの有機溶媒の存在下に、

ポリリン酸、オルトリン酸および濃硫酸からなる群から選択される少なくとも一つの縮合剤とともに加熱処理することにより閉環するこ

とを特徴とする方法。

[請求項2] 有機溶媒が、１，１，２－トリクロロエテン、メチルシクロヘキサン、シクロヘキサン、および、ｎ－ヘプタンからなる群から選択される少なくとも一つの有機溶媒である、請求項１に記載の製造方法。

[請求項3] 縮合剤が、ポリリン酸である、請求項１または２に記載の製造方法。

[請求項4] 加熱処理の温度が、使用する有機溶媒の沸点を基準としてその＋２５℃～－２５℃の範囲の温度で行われる、請求項１～３のいずれか一項に記載の製造方法。

[請求項5] 加熱処理の時間が、１～８時間である、請求項１～４のいずれか一項に記載の製造方法。

[請求項6] 縮合剤の重量が、式（ＩＩ）で表される化合物の重量の１～１０倍の重量である、請求項１～５のいずれか一項に記載の製造方法。

[請求項7] 有機溶媒の量が、式（ＩＩ）で表される化合物の量が５０ｇである場合に、５０～１００ｍＬの割合である、請求項１～６のいずれか一項に記載の製造方法。

[請求項8] R^1がメチル基である、請求項１～７のいずれか一項に記載の製造方法。

[請求項9] R^2がＨまたはメチル基である、請求項１～８のいずれか一項に記載の製造方法。

[請求項10] １０５％以上の縮合率のポリリン酸を用いる、請求項１～９のいずれか一項に記載の製造方法。

[請求項11] ザルトプロフェンまたはザルトプロフェン誘導体を、酢酸エチルを用いて抽出することをさらに含む、請求項１～１０のいずれか一項に記載の製造方法。

[請求項12] ザルトプロフェンまたはザルトプロフェン誘導体を、無水硫酸ナトリウムによって乾燥させることをさらに含む、請求項１～１１のいずれか一項に記載の製造方法。

[請求項13] ザルトプロフェンまたはザルトプロフェン誘導体に、有機溶媒を加えて加温溶解し、不溶物を濾別することをさらに含む、請求項１～１２のいずれか一項に記載の製造方法。

[請求項14] ザルトプロフェンまたはザルトプロフェン誘導体を、有機溶媒を加えて加温溶解後に温度を下げて晶析させることをさらに含む、請求項１～１３のいずれか一項に記載の製造方法。