

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3815064号

(P3815064)

(45) 発行日 平成18年8月30日(2006.8.30)

(24) 登録日 平成18年6月16日(2006.6.16)

(51) Int. Cl.

C07D 209/18 (2006.01)

F I

C O 7 D 209/18

請求項の数 5 (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願平10-201748	(73) 特許権者	000002093 住友化学株式会社 東京都中央区新川二丁目27番1号
(22) 出願日	平成10年7月16日(1998.7.16)	(74) 代理人	100093285 弁理士 久保山 隆
(65) 公開番号	特開2000-34280(P2000-34280A)	(72) 発明者	伊喜見 清志 大分県大分市大字鶴崎2200番地 住友 化学工業株式会社内
(43) 公開日	平成12年2月2日(2000.2.2)	(72) 発明者	新井 文安 大分県大分市大字鶴崎2200番地 住友 化学工業株式会社内
審査請求日	平成13年12月25日(2001.12.25)	(72) 発明者	泉 卓弘 大分県大分市大字鶴崎2200番地 住友 化学工業株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 1 - (4-クロロベンゾイル) - 5 - メトキシ - 2 - メチルインドール - 3 - 酢酸の精製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

粗 1 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - メトキシ - 2 - メチルインドール - 3 - 酢酸を、脂肪族ケトン系溶媒と脂肪族炭化水素系溶媒とからなる混合溶媒から再結晶させることを特徴とする 1 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - メトキシ - 2 - メチルインドール - 3 - 酢酸の精製方法。

【請求項2】

粗 1 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - メトキシ - 2 - メチルインドール - 3 - 酢酸の脂肪族ケトン系溶媒溶液に脂肪族炭化水素系溶媒を加えて再結晶化処理することを特徴とする 1 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - メトキシ - 2 - メチルインドール - 3 - 酢酸の精製方法。

10

【請求項3】

脂肪族ケトン系溶媒が、アセトン、メチルエチルケトンまたはメチルイソブチルケトンである請求項1または2に記載の1 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - メトキシ - 2 - メチルインドール - 3 - 酢酸の精製方法。

【請求項4】

脂肪族炭化水素系溶媒が、n - ペンタン、n - ヘキサン、n - ヘプタンまたはn - オクタンである請求項1または2に記載の1 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - メトキシ - 2 - メチルインドール - 3 - 酢酸の精製方法。

【請求項5】

20

脂肪族ケトン系溶媒が、アセトンもしくはメチルエチルケトンであって、脂肪族炭化水素系溶媒が、*n*-ヘプタンもしくは*n*-ヘキサンである請求項1または2に記載の1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチルインドール-3-酢酸の精製方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチルインドール-3-酢酸の精製方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチルインドール-3-酢酸(以下、インドメタシンと略記する。)は、消炎鎮痛剤として有用な医薬品として知られている。

通常製造された粗インドメタシンには、例えば原料由来のあるいはその製造過程で生じる微量の不純物や着色成分が含まれていることがあり、得られた粗インドメタシンを精製して、前記不純物等を除去することが必要となる。

【0003】

かかる精製方法としては、通常再結晶法が用いられ、例えばエタノール、*t*-ブタノール等のアルコール系溶媒やアセトン溶媒から再結晶させる方法が知られている。しかしながら、これらの方法には、溶媒に対するインドメタシンの溶解度が比較的高いため、精製収率が低いという問題があった。さらに、アルコール系溶媒を用いた場合には、アルコール系溶媒とインドメタシンが反応して、インドメタシンのエステル体が副生するという問題があり、またアセトン溶媒を用いた場合には、濾過性が非常に悪い結晶が得られるという問題があり、工業的な観点からは、必ずしも有利な方法とは言えなかった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

このようなことから、本発明者らは、粗インドメタシンの工業的に有利な精製方法について鋭意検討し、粗インドメタシンを、脂肪族ケトン系溶媒と脂肪族炭化水素系溶媒とからなる混合溶媒から再結晶させることにより、収率良く、濾過性の良い、高純度のインドメタシンの結晶が得られることを見出し、本発明に至った。

【0005】

【課題を解決するための手段】

すなわち、本発明は、粗1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチルインドール-3-酢酸を、脂肪族ケトン系溶媒と脂肪族炭化水素系溶媒とからなる混合溶媒から再結晶させることを特徴とする1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチルインドール-3-酢酸の精製方法を提供するものである。

【0006】

【発明の実施の形態】

本発明における1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチルインドール-3-酢酸(以下、インドメタシンと略記する。)の再結晶化方法としては、例えば粗インドメタシンを予め脂肪族ケトン系溶媒と脂肪族炭化水素系溶媒とからなる混合溶媒(以下、混合溶媒と略記する。)に溶解させ、これを冷却する方法、粗インドメタシンを予め脂肪族ケトン系溶媒に溶解させ、これに脂肪族炭化水素系溶媒を添加する方法、粗インドメタシンを予め混合溶媒に溶解させ、減圧下に脂肪族ケトン系溶媒を留去していく方法等が挙げられる。粗インドメタシンを予め該混合溶媒あるいは脂肪族ケトン系溶媒に溶解させる操作は、加圧下でおこなってもよい。

【0007】

用いられる脂肪族ケトン系溶媒としては、例えばアセトン、メチルエチルケトン、メチルプロピルケトン、メチルイソプロピルケトン、メチルイソブチルケトン、ジエチルケトン、エチルプロピルケトン、ジプロピルケトン等が挙げられ、好ましくはアセトン、メチル

10

20

30

40

50

エチルケトン、メチルイソブチルケトンが挙げられる。かかる脂肪族ケトン系溶媒の使用量は、その種類にもよるが、粗インドメタシンに対して、通常2.5～10重量倍、好ましくは2.5～5重量倍である。10重量倍を越える量を用いても差し支えはないが、収率良くインドメタシンを結晶化させるには、脂肪族炭化水素系溶媒も大量に必要となるため、工業的な観点からは有利ではない。

【0008】

脂肪族炭化水素系溶媒としては、例えばn-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、n-オクタン、イソオクタン、n-ノナン、n-デカン等が挙げられ、好ましくはn-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、n-オクタンが挙げられる。かかる脂肪族炭化水素系溶媒の使用量は、用いた脂肪族ケトン系溶媒の使用量および該脂肪族ケトン系溶媒に対するインドメタシンの溶解度によって異なるが、用いた脂肪族ケトン系溶媒に対して、通常0.3～5重量倍、好ましくは0.35～3重量倍、より好ましくは0.4～2重量倍である。

10

【0009】

かかる脂肪族ケトン系溶媒と脂肪族炭化水素系溶媒は、いずれを組み合わせ用いてもよいが、脂肪族ケトン系溶媒が、アセトンもしくはメチルエチルケトンであり、脂肪族炭化水素系溶媒が、n-ヘプタンもしくはn-ヘキサンである組合せが実用的には好ましい。

【0010】

粗インドメタシンを予め脂肪族ケトン系溶媒と脂肪族炭化水素系溶媒とからなる混合溶媒もしくは脂肪族ケトン系溶媒に溶解させる温度は、インドメタシンの分解を考慮すると、通常80以下、好ましくは70以下である。

20

冷却温度は、用いる溶媒の種類等により適宜決められるが、通常-20程度まで冷却することができる。

【0011】

かくしてインドメタシンが結晶化し、これをそのまま取り出してもよいが、例えばさらに冷却するあるいはさらに脂肪族炭化水素系溶媒を追加することにより、さらに多くのインドメタシンを結晶化させて取り出す方が好ましい。

結晶化したインドメタシンは、濾過性に優れており、通常の濾過操作により容易に取り出すことができる。

また、インドメタシンの結晶が析出した時点で、保温、熟成させた後、さらに冷却するあるいはさらに脂肪族炭化水素系溶媒を追加することにより、より濾過性の良い結晶を得ることもできる。

30

【0012】

かかる処理により、粗インドメタシンを精製することができるが、粗インドメタシンをあらかじめ混合溶媒もしくは脂肪族ケトン系溶媒に溶解させた溶液を、例えば活性炭等で処理した後に、上記したインドメタシンの結晶化をおこなってもよい。活性炭の使用量は、少量でよく、粗インドメタシンに対して、通常0.005～0.1重量倍、好ましくは0.01～0.05重量倍である。

【0013】

なお、本発明に用いられる粗インドメタシンは、公知の方法により容易に製造される。

40

【0014】

【発明の効果】

本発明の方法によれば、粗インドメタシンを効率的に精製することができ、収率良く、濾過性の良い、高純度のインドメタシンを得ることができる。

【0015】

【実施例】

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれら実施例により何ら限定されるものではない。

なお、インドメタシンの純度は、高速液体クロマトグラフィ分析法により求めた。液色は、インドメタシン(約0.5g)、1N水酸化ナトリウム5mLおよびメタノールから調

50

製した溶液 (5 0 m L) の 4 0 0 n m における吸光度を測定し、次式により求めた。

液色 = (吸光度 * 1 0 0 0) / (試料量 (g) * 2)

【 0 0 1 6 】

実施例 1

攪拌装置、冷却管を付した反応容器に、粗インドメタシン 5 7 . 8 g (純度 9 9 . 6 % 、液色 1 7) 、アセトン 1 5 0 g を加え、昇温し、3 時間攪拌、還流させた。その後、還流温度付近で濾過処理し、濾過残をアセトン 2 6 . 6 g で洗浄した。得られた濾液および洗浄液を混合し、内温 5 0 ~ 5 2 に調整した。これに、n - ヘプタン 9 0 g を 1 時間かけて滴下し、種晶 (精製インドメタシン) 0 . 0 1 g を加え、内温 5 0 ~ 5 2 で 2 時間攪拌、保持して、インドメタシンを結晶化させた。結晶化したマスに n - ヘプタン 1 8 8 g を 1 時間かけて滴下し、さらに内温 - 5 まで 1 2 時間で冷却した。内温 - 5 で 1 時間保持した後、結晶を濾過した。濾過性は非常によかった。得られた結晶を減圧下、5 0 で 1 2 時間乾燥し、インドメタシン 5 2 . 6 g (純度 9 9 . 9 % 、液色 6) を得た。精製収率 9 1 . 1 % 。

10

【 0 0 1 7 】

実施例 2

攪拌装置、冷却管を付した反応容器に、実施例 1 で用いたと同じ粗インドメタシン 5 7 . 8 g 、アセトン 1 5 0 g および活性炭 1 . 5 g を加え、昇温し、3 時間攪拌、還流させた。その後、還流温度付近で濾過処理し、濾過残をアセトン 2 6 . 6 g で洗浄した。得られた濾液および洗浄液を混合し、内温 5 0 ~ 5 2 に調整した。これに、n - ヘプタン 9 0 g を 1 時間かけて滴下し、種晶 0 . 0 1 g を加え、内温 5 0 ~ 5 2 で 2 時間攪拌、保持して、インドメタシンを結晶化させた。n - ヘプタン 1 8 8 g を 1 時間かけて滴下し、さらに内温 - 5 まで 1 2 時間で冷却した。内温 - 5 で 1 時間保持した後、結晶を濾過した。濾過性は非常によかった。得られた結晶を減圧下、5 0 で 1 2 時間乾燥し、インドメタシン 5 1 . 5 g (純度 9 9 . 9 % 、液色 6) を得た (実施例 1 で得られたインドメタシンよりも光沢のある結晶であった) 。精製収率 8 9 . 2 % 。

20

【 0 0 1 8 】

実施例 3

攪拌装置、冷却管を付した反応容器に、実施例 1 で用いたと同じ粗インドメタシン 4 6 g 、メチルエチルケトン 1 2 0 g および活性炭 1 . 6 g を加え、昇温し、内温 6 7 ~ 6 8 で 3 時間攪拌、保持した。6 7 付近で濾過処理し、メチルエチルケトン 3 4 g で濾過残を洗浄した。得られた濾液および洗浄液を混合し、内温 6 7 ~ 6 8 で、n - ヘプタン 1 8 0 g を添加した。種晶 0 . 0 1 g を加え、内温 0 まで 1 4 時間かけて冷却しながら、インドメタシンを結晶化させ、内温 0 で 1 時間保持した後、結晶を濾過した。濾過性は非常によかった。得られた結晶を減圧下、5 0 で 1 2 時間乾燥し、インドメタシン 4 1 . 9 g (純度 9 9 . 9 % 、液色 8) を得た。精製収率 9 1 . 2 % 。

30

【 0 0 1 9 】

実施例 4

実施例 2 において、n - ヘプタンに代えて、n - ヘキサンを用いる以外は実施例 2 と同様に操作して、インドメタシン 5 1 . 5 g (純度 9 9 . 9 % 、液色 6) を得た。精製収率 8 9 . 1 % 。

40

【 0 0 2 0 】

実施例 5

攪拌装置、冷却管を付した反応容器に、粗インドメタシンおよびアセトンを加え、昇温して、粗インドメタシンを溶解させる。これに、n - ヘプタンを滴下して、インドメタシンを結晶化させる。結晶を濾過し、得られる結晶を減圧下、乾燥することにより、純度の良いインドメタシンが得られる。

【 0 0 2 1 】

比較例 1

攪拌装置、冷却管を付した反応容器に、実施例 1 で用いたと同じ粗インドメタシン 5 7 .

50

8 g、アセトン 150 g を加え、昇温し、内温 67 ~ 68 で 3 時間攪拌、保持した。内温 44 まで冷却後、種晶 0.01 g を加え、インドメタシンを結晶化させた。内温 - 5 まで 12 時間かけて冷却したところ、攪拌が困難になり、結晶を濾過することができなかった。

フロントページの続き

審査官 中木 亜希

- (56)参考文献 Chem.Pharm.Bull. , 1968年, Vol.16, No.1, p.17-19
ACTA POLON.PHARM. , 1977年, Vol.34, No.5, p.521-525
化学同人編集部編, 続・実験を安全に行うために, (株)化学同人, 1981年 4月25日,
第56 - 58頁, 「13.1再結晶」の欄
穂積啓一著, 微量化学の手法, (株)化学同人, 1981年 9月10日, 第138 - 140頁, 「
11.1再結晶」及び「11.1.1溶媒の選択」の欄

- (58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C07D209/04-209/42

REGISTRY(STN)

CA(STN)