

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5305248号
(P5305248)

(45) 発行日 平成25年10月2日(2013.10.2)

(24) 登録日 平成25年7月5日(2013.7.5)

(51) Int.Cl. F I
C O 7 C 233/63 (2006.01) C O 7 C 233/63
C O 7 C 231/24 (2006.01) C O 7 C 231/24 C S P

請求項の数 10 (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願2010-13135 (P2010-13135)	(73) 特許権者	000000066
(22) 出願日	平成22年1月25日 (2010.1.25)		味の素株式会社
(62) 分割の表示	特願2003-583995 (P2003-583995) の分割		東京都中央区京橋1丁目15番1号
原出願日	平成15年4月14日 (2003.4.14)	(74) 代理人	100082005
(65) 公開番号	特開2010-90174 (P2010-90174A)		弁理士 熊倉 禎男
(43) 公開日	平成22年4月22日 (2010.4.22)	(74) 代理人	100084009
審査請求日	平成22年1月26日 (2010.1.26)		弁理士 小川 信夫
(31) 優先権主張番号	特願2002-111963 (P2002-111963)	(74) 代理人	100084663
(32) 優先日	平成14年4月15日 (2002.4.15)		弁理士 箱田 篤
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治
		(72) 発明者	古口 良仁
			神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規ナテグリニド結晶

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

次の粉末X線回折ピークを有するナテグリニドA型結晶。

4.4°、5.2°、15.7°、18.5° (2)

【請求項2】

ナテグリニドH型結晶を、30において1重量%以上ナテグリニドを溶解するナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒に溶解後、30において0.01重量%未満ナテグリニドを溶解するナテグリニドに対し難溶性を示す溶媒を添加するか、又は、ナテグリニドに対し高い溶解性を示す前記溶媒及びナテグリニドに対し難溶性を示す前記溶媒の混合溶媒に溶解後、ナテグリニド溶液を冷却して結晶析出させ、濾過後30以上80以下で乾燥することを含む請求項1記載のA型結晶の製造方法。

10

【請求項3】

ナテグリニドH型結晶を、30において1重量%以上ナテグリニドを溶解するナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒及び30において0.01重量%未満ナテグリニドを溶解するナテグリニドに対し難溶性を示す溶媒の混合溶媒に室温で、又は加熱して溶解後、ナテグリニド溶液を10以下に冷却して結晶析出させ、濾過後30以上80以下で乾燥することを含む請求項1記載のA型結晶の製造方法。

【請求項4】

ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒が、エタノール、ジオキサン又はアセトンであり、難溶性を示す溶媒が水である請求項2又は3記載の製造方法。

20

【請求項 5】

ナテグリニドを、エタノール/水混合溶媒に溶解後、ナテグリニド溶液を 10 以下に冷却して結晶析出させ、濾過後 30 以上 80 以下で乾燥させる請求項 2 又は 3 記載の製造方法。

【請求項 6】

40 ~ 60 で乾燥する請求項 2 ~ 5 のいずれか 1 項記載の製造方法。

【請求項 7】

請求項 1 記載のナテグリニド A 型結晶を 60 以上で処理することを含むナテグリニド B 型結晶の製造方法。

【請求項 8】

乾燥温度が 70 以上である請求項 7 記載の製造方法。

【請求項 9】

乾燥温度が 80 以上である請求項 7 記載の製造方法。

【請求項 10】

減圧下で乾燥する請求項 7 記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

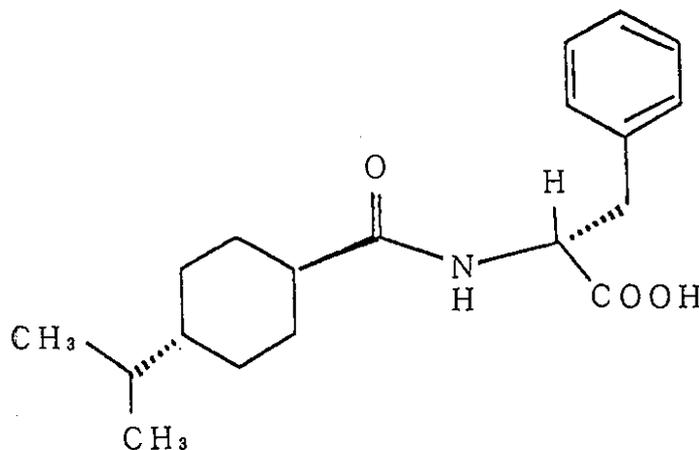
【0001】

本発明は、ナテグリニド（化学名 N - (トランス - 4 - イソプロピルシクロヘキシルカルボニル) - D - フェニルアラニン）の新規結晶、並びにそれらを用いたナテグリニド B 型結晶の製造方法に関する。さらに詳しくは、A 型結晶、M 型結晶、P 型結晶及びそれらの製造法、並びにこれらの結晶を用いた B 型結晶の製造方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

下記一般式 1 で示されるナテグリニドは血糖降下作用を有し、日本を始めとして欧米等において糖尿病薬として用いられている化合物であり、特許文献 1 に記載されている。この特許文献 1 および特許文献 2 によると該化合物は B 型および H 型の結晶形が存在することが知られている。B 型結晶は例えばメタノール - 水より結晶化、加熱乾燥することにより得られ、その融点は 129 - 130 と確認されている。一方、特許文献 2 には、ナテグリニドの H 型結晶が記載されており、その融点は 136 - 142 と確認されている。



【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献 1】特公平 4 - 15221 号

【特許文献 2】特許第 2508949 号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

20

30

40

50

【0004】

本発明は、ナテグリニドのB型結晶やH型結晶以外の有用な新規結晶形を提供することを目的とする。

本発明は、該結晶形の効率的な製造法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明者らは、ナテグリニドの結晶について鋭意研究を重ねた結果、B型結晶やH型結晶とは異なる、新規で有用な結晶形（以下、本結晶をA型結晶、M型結晶及びP型結晶と称する。）を見いだすとともに、これらの結晶型をある条件下で処理する事により、B型結晶に変換できることを見だし、これの知見に基づいて本発明を完成するに至った。

10

即ち、本発明は、新規ナテグリニドA型結晶、M型結晶及びP型結晶を提供する。

本発明は、又、ナテグリニドを、ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒に溶解後、ナテグリニドに対し難溶性を示す溶媒を添加するか、又は、ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒及びナテグリニドに対し難溶性を示す溶媒の混合溶媒に溶解後、ナテグリニド溶液を冷却して結晶析出させ、濾過後30以上80以下で乾燥することを含むA型結晶の製造方法を提供する。

【0006】

本発明は、又、ナテグリニドを、ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒に溶解後、ナテグリニドに対し難溶性を示す溶媒を添加し得られるゲル状物質を5以上30未満で乾燥することを含むM型結晶の製造方法を提供する。

20

本発明は、又、ナテグリニドを、ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒及びナテグリニドに対し難溶性を示す溶媒の混合溶媒に溶解後、上記ナテグリニド溶液に対し難溶性を示す溶媒と同一又は異なる難溶性溶液を添加して得られる結晶を単離することを含むP型結晶の製造方法を提供する。

本発明は、又、ナテグリニドA型、又はP型結晶の少なくとも一種の結晶を60以上で処理することを含むナテグリニドB型結晶の製造方法を提供する。

本発明は、又、ナテグリニドM結晶を40以上100未満、60%以上95%以下RHで処理することを含むナテグリニドB型結晶の製造方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0007】

30

【図1】ナテグリニドA型結晶の粉末X線回折パターンを示す。

【図2】ナテグリニドM型結晶の粉末X線回折パターンを示す。

【図3】ナテグリニドP型結晶の粉末X線回折パターンを示す。

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

本発明においてA型、M型及びP型を製造する為のナテグリニドは、特公平4-15221号や特許第2508949号公報に記載されている方法で入手できる。なお、その結晶型はB型、H型のいずれでもよく、また溶媒和物や不定形粉末でも構わず、特に限定はされない。溶媒和物としては水和物、メタノール和物、エタノール和物などが挙げられ、不定形粉末としては、例えば前記の溶媒和物が乾燥などにより結晶形を消失したようなものが挙げられる。また、本発明のA型、M型及びP型結晶を原料として、目的とする結晶形を得るために用いても何ら構わない。

40

本発明のナテグリニドA型、M型及びP型結晶の粉末X線回折パターンを図1～3に示す。

【0009】

本発明のナテグリニドA型、M型及びP型結晶の粉末X線回折パターンの主なピークは下記の通りである。

A型結晶	4.4°、5.2°、15.7°、18.5° (2)
M型結晶	6.0°、14.2°、15.2°、18.8° (2)
P型結晶	4.8°、5.3°、14.3°、15.2° (2)

50

また、本発明のナテグリニドA型、M型及びP型結晶のDSC（示差走査熱量測定）の主なピークは下記の通りである。

A型結晶	130	(°C)
M型結晶	120、126、128、137	(°C)
P型結晶	95、100、130	(°C)

【0010】

本発明のナテグリニドA型、M型及びP型結晶は次のようにして製造することができる。なお、本発明において以下に言うナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒とは、30において1重量%以上ナテグリニドを溶解させる溶媒であり、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、アセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等があげられ、また、ナテグリニドに対し難溶解性を示す溶媒とは、30において0.01重量%未満ナテグリニドを溶解させる溶媒であり、例えば水、ヘキサン、ジエチルエーテル等があげられる。

A型結晶はナテグリニドを、ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒に溶解後、ナテグリニドに対し難溶解性を示す溶媒を添加放置して結晶を析出させるか、又は、ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒及びナテグリニドに対し難溶解性を示す溶媒の混合溶媒に溶解後、ナテグリニド溶液を冷却して結晶析出させ、これらを濾過後30以上80以下で乾燥させることによって得ることができる。

【0011】

ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒に溶解後、ナテグリニドに対し難溶解性を示す溶媒を添加放置して結晶を析出させる場合の溶媒としては、上記のものを使うことができるが、高い溶解性を示す溶媒として、エタノール、ジオキサン、アセトンが、難溶解性を示す溶媒として水が好ましい。ここで、ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒100重量部当たり、難溶解性を示す溶媒1～100重量部を添加するのがよい。ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒への溶解は、0～40で行うのがよく、難溶解性を示す溶媒を添加後、-10～30で放置するのがよい。

また、混合溶媒としてはエタノール/水が好ましく、特にエタノール含有量が1～99重量%の水溶液を用いるのがよい。混合溶媒で溶解する場合、室温でも加熱しても良いが溶解後、結晶を析出させる時に冷却する温度は10未満が必要であり、例えば氷零下5まで冷却するのがよい。濾過を行って分離した結晶は上記温度で乾燥すれば良いが、好ましくは40～60である。このとき、減圧下に乾燥を行っても良い。

【0012】

M型結晶はナテグリニドを、ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒に溶解後、ナテグリニドに対し難溶解性を示す溶媒を添加し得られるゲル状物質を5以上30未満で乾燥させることによって得ることができる。ここで、ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒100重量部当たり、難溶解性を示す溶媒1～1000重量部を添加するのがよい。ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒への溶解は、10～40で行うのがよい。

ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒に溶解後、ナテグリニドに対し難溶解性を示す溶媒を添加放置して結晶を析出させる場合の溶媒としては、A型結晶同様、上記のものを使うことができるが、高い溶解性を示す溶媒として、ジクロロメタンが、難溶解性を示す溶媒としてヘキサンが好ましい。得られたゲル状物質は上記温度で乾燥すれば良いが、好ましくは20～25である。このとき、減圧下に乾燥を行っても良い。

【0013】

P型結晶は、ナテグリニドを、ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒及びナテグリニドに対し難溶解性を示す溶媒の混合溶媒に溶解後、上記ナテグリニド溶液に対し難溶解性を示す溶媒と同一又は異なる難溶性溶液を添加して得られる結晶を、濾過後5以上30未満で乾燥させることによって得ることができる。

混合溶媒としては、A型結晶同様、上記の溶媒を組み合わせたものを使うことができ、ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒100重量部当たり、難溶解性を示す溶媒10～500重量部を混合した混合溶媒を用いるのが好ましい。又、ここに添加する難溶解性を示

10

20

30

40

50

す溶媒は、添加後の溶媒中における難溶性を示す溶媒の含有量が20～80重量%となるようにするのがよい。

【0014】

尚、ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒及びナテグリニドに対し難溶性を示す溶媒の混合溶媒の好ましい例としてエタノール/水をあげることができる。特にエタノール含有量が20～80重量%の水溶液を用いるのがよい。また、溶解後に添加する難溶性を示す溶媒としてヘキサンや水が好ましい。得られた結晶は上記温度で乾燥すれば良いが、好ましくは20～25である。このとき、減圧下に乾燥を行っても良い。

上記、A型、M型又はP型結晶の製造において、その過程で目的とする種晶を加えると効果的に製造することができる。また、乾燥時間は濾過により得られた結晶の溶媒含量によって適宜調整することができる。

10

ナテグリニドB型結晶は上記の方法で得られたA型、又はP型結晶の少なくとも一つの結晶型を60以上で乾燥処理することにより製造する事ができる。このとき、減圧下に乾燥を行っても良い。乾燥温度は60以上であればよいが、好ましくは70、更に好ましくは80以上である。尚、乾燥温度の上限は100とするのが好ましい。

【0015】

また、ナテグリニドB型結晶はM結晶を40以上100未満、60%以上95%以下RHで処理することによっても製造することができる。

ナテグリニドを溶解するいずれの結晶型の製造方法においても濃度は0.1～20重量%であるのが好ましく、より好ましくは1～10重量%である。また析出した結晶は、溶液中から濾過の他、遠心分離などそのスケールによって適宜最適の方法を採用することによって溶媒と分離することができる。

20

次に、実施例によって本発明をさらに詳細に説明する。

【0016】

参考例1 (B型結晶の製造)

ナテグリニドH型結晶5gにエタノール(濃度97重量%)60ml、水40mlを加え、30にて溶解後、攪拌しながら5まで徐々に冷却した。析出した結晶を濾取し、得られた結晶を減圧下90にて一晩乾燥させてB型結晶を得た。

実施例1 (A型結晶の製造)

ナテグリニドH型結晶5gをエタノール/水(60/40(v/v))混合溶媒95g中に加え室温下攪拌溶解させた。この溶液を5/hrで5まで冷却する事により析出した結晶を濾過し、45にて8時間減圧乾燥してA型結晶を得た。

30

【0017】

実施例2 (M型結晶の製造)

ナテグリニドH型結晶0.3gに塩化メチレン1.5mlを加え、室温にて攪拌溶解させた。これにヘキサン6.2mlを加えて得られるゲル状物質を室温で12時間減圧乾燥してM型結晶を得た。

実施例3 (P型結晶の製造)

ナテグリニドH型結晶4gにエタノール50ml、水50mlを加え、47にて加熱溶解させた。これに、予め53に加温しておいた水25mlを50分かけて加え、析出した結晶を40で12時間攪拌して熟成させ、結晶を濾過してP型結晶を得た。

40

【0018】

実施例4 (A型、及びP型結晶よりB型結晶の製造)

ナテグリニドのA型結晶、及びP型結晶をそれぞれ90で、3時間減圧乾燥を行った。得られた結晶の粉末X線を測定したところ、B型のもものと一致した。

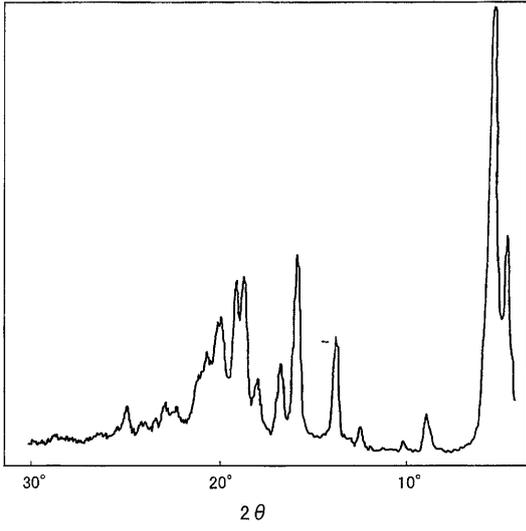
実施例5 (M結晶よりB型結晶の製造)

ナテグリニドのM型結晶を加温加湿下(60、85%RH)20日放置した。放置した結晶の粉末X線を測定したところ、B型のもものと一致した。

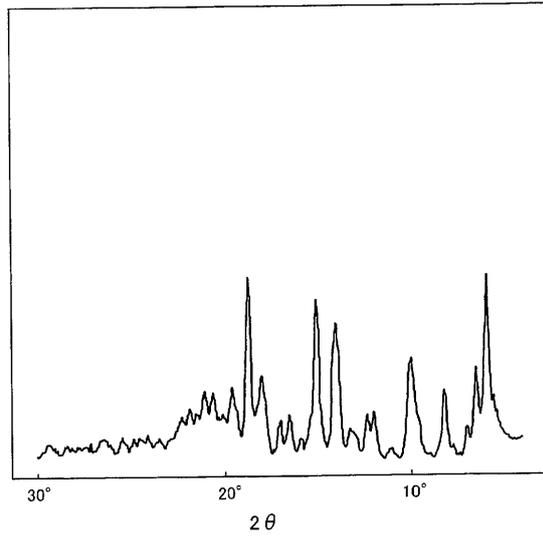
本発明のナテグリニドのA型、M型又はP型結晶は有用なB型結晶に容易に変換できる結晶であるため、産業上有用である。

50

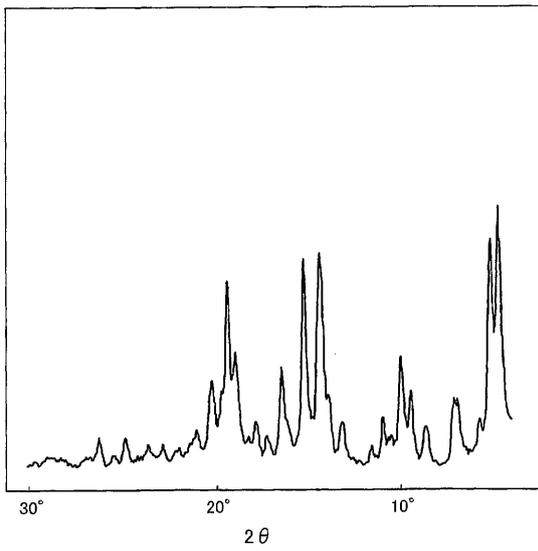
【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】



フロントページの続き

- (72)発明者 中尾 友子
神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内
- (72)発明者 澄川 通人
神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内

審査官 爾見 武志

- (56)参考文献 特開平05-208943(JP,A)
特許第4225057(JP,B2)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07C 233/63
C07C 231/24
CA/REGISTRY(STN)