



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 10 734 T2** 2007.10.11

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 535 900 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 10 734.6**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 027 114.2**

(96) Europäischer Anmeldetag: **26.11.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **01.06.2005**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **27.12.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **11.10.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07C 231/22** (2006.01)

C07C 231/24 (2006.01)

C07C 233/63 (2006.01)

(73) Patentinhaber:

**A.M.S.A. Anonima Matèrie Sintètiche e Affini
S.p.A., Mailand/Milano, IT**

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITLÉ, 81925 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR**

(72) Erfinder:

**Vigano', Enrico, 22040 Lurago d'Erba, IT; Pizzatti,
Enrica, 23020 Poggiridenti, IT; Lanfranchi,
Simona, 22070 Montano Lucino, IT; Molteni,
Renato, 22044 Inverigo, IT; Landonio, Ernesto,
20027 Rescaldina, IT**

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung von Nateglinid in der B-Form**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Nateglinid in hohen Ausbeuten zur Verwendung als antidiabetisches Mittel und bevorzugt zur Herstellung von Nateglinid in der B-Form, das im Wesentlichen frei von Nateglinid in der H-Form ist.

Stand der Technik

[0002] Nateglinid, d.h. das N-(trans-4-Isopropylcyclohexylcarbonyl)-D-phenylalanin, ist für seine hypoglycämische Wirkung bekannt und wird daher zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen zur Behandlung von Diabetes verwendet.

[0003] Es ist bekannt dass bei der Herstellung von Nateglinid in industriellem Maßstab die Gefahr bestehen kann, dass das erhaltene kristalline Produkt mehr gemeinsam vorliegende polymorphe Kristalle, B-Form-Kristalle und H-Form-Kristalle, enthält.

[0004] Für pharmazeutische Anwendungen ist es erforderlich, über Nateglinid in einer einkristallinen Form zu verfügen, die nicht durch weitere Formen polymorpher Kristalle kontaminiert ist; viele Anstrengungen sind unternommen worden, über ein maßstäblich steuerbares Verfahren zu verfügen, das sich zur Herstellung einer einkristallinen Form von Nateglinid eignet.

[0005] EP 0 196 222 offenbart das erste Mal bestimmte D-Phenylalaninderivate mit hypoglycämischer Wirkung, einschließlich Nateglinid. Ein Verfahren zur Herstellung von Nateglinid ist darin beschrieben, umfassend die Kondensation mit Dicyclohexylcarbodiimid, um trans-4-Isopropylcyclohexancarbonsäure-N-hydroxysuccinimidester zu erhalten, der dann mit N-Phenylalaninmethylester-Hydrochlorid umgesetzt wird, um den Nateglinidmethylester zu erhalten. Ausgehend vom Methylester, wird Nateglinid-Natriumsalz in wässrigem Natriumhydroxid und Methanol gebildet, worauf Nateglinid durch Ansäuern mit Salzsäure ausgefällt und aus Methanol/Wasser umkristallisiert wird, um das Nateglinid zu ergeben. Neben der niedrigen Ausbeute eignet sich das Verfahren insbesondere wegen der Verwendung des teuren Kondensiermittels nicht zu einer Anwendung in größerem Maßstab. Außerdem gibt es, im Hinblick auf das Problem des Polymorphismus von kristallinem Nateglinid, in der EP 0 196 222 keinerlei Hinweise auf die Kristallform des so erhaltenen Nateglinid, aber gemäß den Aussagen in der späteren EP 0 526 171 ergibt die Anwendung der Mischung mit Methanol/Wasser ein Nateglinid in der B-Form. Allerdings wurde noch später herausgefunden (siehe EP 1 334 964), dass insbesondere beim Hochfahren auf einen industriellen Maßstab die so erhaltene B-Form oft durch die H-Form kontaminiert ist. Außerdem birgt die Synthese gemäß EP 0 196 222 die letzte Umkristallisationsstufe die Gefahr einer Umesterung des bereits erhaltenen Produkts in sich, so dass das aus dem Gesamtverfahren resultierende Nateglinid oft durch eine nicht vernachlässigbare Menge des Nateglinidmethylesters kontaminiert ist.

[0006] EP 1 334 962 betrifft stattdessen ein Verfahren zur Erzeugung von Nateglinid mit einer Schotten-Baumann-Reaktion, wobei Isopropylcyclohexylcarbonylchlorid mit Phenylalanin und Kaliumhydroxid in Wasser und in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel umgesetzt wird, um das Kaliumsalz von Nateglinid zu ergeben. Gemäß EP-A 1 334 962 wird Nateglinid frei von der sich bei dieser Reaktion gewöhnlich bildenden Verunreinigung, d.h. vom dimeren Produkt Isopropylcyclohexylphenylalaninphenylalanin (IPP), erhalten, unter der Voraussetzung, dass die Reaktionsbedingungen sehr sorgfältig gesteuert werden, wobei sich die Autoren der EP-A 1 334 962 über die Ausbeute und den allgemeineren Reinheitsgrad des Endprodukts ausschweigen. Tatsächlich ist das so erhaltene Nateglinid mit fast 10 Gew.-% Isopropylcyclohexylcarbonylsäure kontaminiert, und diese Verunreinigung stellt, neben deren mühsamer Beseitigung, auch eine Vorstufenverbindung von Nateglinid mit einer spezifischen isomeren Struktur, d.h. eine wertvolle Verbindung, dar, die nicht verworfen werden darf. Außerdem gibt es in EP-A 1 334 962 keinerlei Hinweis auf die tatsächlich erhaltene Kristallform von Nateglinid.

[0007] In EP 1 334 964 ist ein Verfahren zur Erzeugung von B-Form-Nateglinid-Kristallen, die frei von Kristallen der H-Form sind, offenbart, wobei solvatisierte nasse Kristalle von Nateglinid bei einer Temperatur unterhalb 50°C getrocknet werden, bis eine Lösungsmittelmenge von weniger als 5 zurückbleibt, und dann die solvatisierten noch etwas nassen Kristalle bei 60 bis 110°C zur Umwandlung aus der H- in die B-Form erhitzt werden. Die Ausbeute dieses Verfahrens ist dennoch sehr niedrig: im einzigen in EP 1 334 964 enthaltenen Beispiel ist die Ausbeute mit 54,3 % angegeben.

[0008] JP 2 969 397 offenbart ein Verfahren zur Herstellung N-langkettiger Acyl- β -alaninverbindungen, wobei das β -Alanin mit einem entsprechenden Fettsäurehalogenid und Kaliumhydroxid zum Erhalt des Kaliumsalzes des N-langkettigen Acyl- β -alanin umgesetzt wird, das dann mit einer starken Säure bei einer Temperatur von 60 bis 90°C behandelt wird, um das N-langkettige β -Alanin zu erhalten. Gemäß JP 2 969 397 ist die hohe Temperatur zur Behandlung mit der starken Säure wesentlich, um die Größe der Kristalle so zu steuern, dass eine einheitliche Größe gebildet wird und deren Filtration verbessert werden kann. Es wird kein Hinweis auf die Form der so erhaltenen Kristalle gegeben.

[0009] Im Lichte des oben Gesagten, besteht nach wie vor ein starker Bedarf für ein Verfahren zur Herstellung von Nateglinid in hohen Ausbeuten und mit hoher Reinheit, bevorzugt in der von Nateglinid in der H-Form freien B-Form, welches die oben dargelegten Nachteile der Verfahren des Standes der Technik weder zeigt noch ergibt. Insbesondere besteht der Bedarf für ein Verfahren, welches direkt und in guten Ausbeuten zu einem Nateglinid von pharmazeutischer Reinheit führt, ohne eine weitere chemische Reinigung erforderlich zu machen.

Zusammenfassung der Erfindung

[0010] Die Anmelderin hat nun ein Verfahren gefunden, das in technischem Maßstab durchführbar ist und in hohen Ausbeuten Nateglinid ergibt, das von im Stand der Technik gebildeten Nebenprodukten frei ist und vorzugsweise in der B-Form vorliegt, die nicht durch Nateglinid in der H-Form kontaminiert ist. Ganz wichtig, weisen die direkt aus dem von der Anmelderin erfundenen Verfahren resultierenden Nateglinid-Zubereitungen pharmazeutische Reinheit auf und brauchen daher nicht umkristallisiert zu werden. Dies stellt einen wichtigen Gesichtspunkt dar, da, wie oben bereits dargelegt, die bekannten Umkristallisationen von Nateglinid mit Wasser/Methanol-Mischungen eine messbare Kontamination mit dem entsprechenden Methylester mit sich bringen. Die Anmelderin hat tatsächlich herausgefunden, dass die Tendenz des Nateglinid zur Veresterung (eine Probe von Nateglinid wird bei Erwärmen am Rückfluss über 8 h in einer 1:1-Mischung aus Wasser und Methanol zu 9 % verestert) sogar bei deutlich niedrigeren Temperaturen nicht vernachlässigbar ist. Außerdem führt die Behandlung von Nateglinid mit verschiedenen Lösungsmitteln und verschiedenen Wasser/Lösungsmittel-Mischungen bei der Umkristallisation oft zu einer Gelbildung, die die Handhabung der Nateglinid-Zubereitungen bei der Umkristallisationsstufe, besonders in industriellem Maßstab, extrem schwierig und mühsam macht, wobei die so stark ausgeprägte Tendenz zur Gelbildung auch die quantitative Gewinnung des Produkts aus dem Reaktor beeinträchtigen kann. Dies deshalb, weil die Zugabe von einem geeigneten Lösungsmittel zu einer Nateglinid-Zubereitung oft deren Quellung/Gelierung in einer solchen Weise verursacht, dass erhöhte Volumina an Lösungsmitteln benötigt werden, um eine Nateglinid-Lösung mit geeigneter Viskosität zu ergeben. Wiederum zu ist zu bedenken, dass, je höher die Verdünnung der so erhaltenen Nateglinid-Lösungen ist, die Umkristallisierung des Produkts mit akzeptablen Ausbeuten umso schwieriger oder mühsamer wird. Es ist daher in hohem Maße wünschenswert, über ein Syntheseverfahren zu verfügen, das direkt zu einem Nateglinid pharmazeutischer Reinheit führt, ohne eine abschließende Umkristallisation des Endprodukts erforderlich zu machen.

[0011] Ein weiteres Problem, das aus der Umkristallisation von Nateglinid aus organischen Lösungsmitteln oder aus Mischungen organischer Lösungsmittel mit Wasser entsteht, stellt die stringente Steuerung der Bedingungen dar, die zwingend ist, um eine quantitative Bildung der gewünschten Kristallform zu erhalten. Tatsächlich erweist es sich, dass die gemäß EP 1 334 964 erhaltenen solvatisierten nassen Nateglinid-Kristalle, d.h. durch Auflösen von Nateglinid mit einem organischen Lösungsmittel oder mit wässrigen Verdünnungen organischer Lösungsmittel, mindestens 2 Maßnahmen erforderlich machen, um zum gewünschten Ergebnis zu gelangen, nämlich eine Abkühlung auf 10°C zum Erhalt sauber solvatisierter nasser Kristalle, die dann als Nächstes einem definierten Trocknungsprofil zu unterziehen sind. Gemäß dem in EP 1 334 964 Gesagten gilt dies sowohl für die Solvate mit Ethanol, erhalten aus 60 %igem wässrigen Ethanol mit 5 Gew.-% Nateglinid, als auch für die so genannten Hydrate, die stattdessen durch Zugabe von Wasser zu einer ethanolischen Lösung von Nateglinid erhalten werden.

[0012] Somit besteht im Stand der Technik ein starker Bedarf zur Entwicklung eines Verfahrens, mit dem die aus den bekannten Umkristallisationsverfahren entstehenden Probleme überwunden werden.

[0013] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von Nateglinid, das die folgenden Stufen umfasst

- i) Reaktion in einem ersten Lösungsmittel zwischen D-Phenylalaninmethylester oder einem Salz davon, trans-4-Isopropylcyclohexancarbonsäure und einem Acylchlorid oder Carbonyldiimidazol, um den Nateglinidmethylester zu erhalten;

- ia) gegebenenfalls Isolieren des so erhaltenen Nateglinidmethylesters und erneute Auflösung des Nateglinidmethylesters in einem zweiten organischen Lösungsmittel, um eine Lösung zu ergeben,
- ii) Zugabe von Wasser und Alkalihydroxid zur Reaktionsmischung aus Stufe i), ohne den Nateglinidmethylester zu isolieren, oder, gegebenenfalls, zur Lösung aus Stufe ia) und Abtrennung der wässrigen Phase, die das Alkalisalz von Nateglinid enthält;
- iii) Zugabe von Salzsäure zur wässrigen Phase aus Stufe ii), um Nateglinid zu erhalten, worin das in Stufe ii) tatsächlich angewandte organische Lösungsmittel ein mit Wasser nicht-mischbares Lösungsmittel ist.

[0014] Mit dem Verfahren der vorliegenden Erfindung ist es ermöglicht, Nateglinid in der B-Form, die im Wesentlichen frei von der H-Form ist, unter der Voraussetzung zu erhalten, dass die Ausfällung gemäß Stufe iii) bei Raumtemperatur und bevorzugter bei einer Temperatur von 5 bis 20°C durchgeführt wird.

[0015] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Nateglinid in der B-Form, die im Wesentlichen frei von der H-Form ist, ausgehend von einem Nateglinid, das nicht in der reinen B-Form, z.B. in einer B-Form, vorliegt, die mit einem Nateglinid in der H-Form in verschiedenen Mengenanteilen kontaminiert ist.

[0016] Weitere Merkmale und Vorteile der vorliegenden Erfindung werden nun im Detail in der folgenden Beschreibung erläutert.

Beschreibung der Figuren

[0017] Die im Rahmen der vorliegenden Anmeldung beschriebene Erfindung wird noch besser unter Bezug auf die beigefügten Figuren verständlich, in denen das Folgende dargestellt ist:

[0018] [Fig. 1](#) ist ein HPLC-Chromatogramm des Nateglinidmethylesters,

[0019] [Fig. 2](#) ist ein HPLC-Chromatogramm des Phenylalaninmethylester-Hydrochlorids,

[0020] [Fig. 3](#) ist ein HPLC-Chromatogramm von Phenylalanin, Nateglinid, Phenylalaninmethylester und des Nateglinidmethylesters,

[0021] [Fig. 4](#), [Fig. 5](#) bzw. [Fig. 6](#) sind HPLC-Chromatogramme von mit dem Verfahren der vorliegenden Erfindung erhaltenen Nateglinid-Zubereitungen,

[0022] [Fig. 7](#), [Fig. 8](#), [Fig. 9](#) bzw. [Fig. 10](#) sind DSC-Kurven, die unterschiedliche Ernten der Nateglinid-B-Form darstellen, die bei unterschiedlichen Temperaturen und unterschiedlichen Verdünnungen aus der Mutterlauge ausgefällt wurden,

[0023] [Fig. 11](#) ist ein Röntgen-Pulverdiffraktogramm, aufgenommen an einer reinen Ausfällung der Nateglinid-B-Form, erhalten gemäß der vorliegenden Erfindung, wogegen

[0024] [Fig. 12](#) bzw. [Fig. 13](#) Vergleichs-Röntgen-Pulverdiffraktogramme einer Probe von Nateglinid in der H-Form bzw. einer Mischung aus der B- und H-Form sind.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0025] Wie hierin später dargelegt, sind die gemäß der vorliegenden Erfindung und insbesondere gemäß Anspruch 1 erhaltenen Nateglinid-Zubereitungen durch eine hohe chemische Ausbeute und eine hohe chemische Reinheit gekennzeichnet. Bevorzugt ist auch eine hohe polymorphe Reinheit erzielbar.

[0026] Gemäß der vorliegenden Erfindung liegt die Temperatur bei der Zugabe des Wassers und des Alkalihydroxids und bei der Abtrennung der wässrigen Phase, die das Alkalisalz von Nateglinid der Stufe ii) enthält, vorzugsweise im Bereich von 45 bis 55°C.

[0027] Auf der anderen Seite werden bei der Ausfällung in der anschließenden Stufe iii) polymorphe Mischungen der H- und B-Form erhalten, falls die Stufe iii) bei einer höheren Temperatur als der Raumtemperatur durchgeführt wird. Die so erhaltene polymorphe Mischung (die bereits die Vorteile aus der hohen chemischen Ausbeute und Reinheit in sich birgt) kann später in die reine B-Form mit dem hierin beschriebenen Verfahren, oder gewünschtenfalls, in jede weitere im Stand der Technik beschriebene polymorphe Form von Nateglinid

durch Anwendung von ebenfalls im Stand der Technik beschriebenen entsprechenden Maßnahmen überführt werden. Allerdings kann, falls bevorzugt, eine Zubereitung der reinen B-Form, die im Wesentlichen frei von der H-Form von Nateglinid ist, auch direkt mit dem Verfahren der vorliegenden Erfindung bereitgestellt werden, nämlich dann, wenn die Temperatur beim Ausfällen des Nateglinid mit Salzsäure in der Stufe iii) bei Raumtemperatur oder darunter, z.B. bei 5 bis 20, vorzugsweise 10 bis 20 und bevorzugter bei 15 bis 20°C, gehalten wird.

[0028] Das in Stufe i) angewandte erste organische Lösungsmittel kann ein mit Wasser mischbares oder nicht-mischbares organisches Lösungsmittel sein. In jedem Fall muss das erste organische Lösungsmittel mit der chemischen Reaktion der Stufe i) kompatibel sein, d.h., es muss inert sein. Gemäß der vorliegenden Erfindung ist das mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel ein Lösungsmittel, von dem 100 mL bei einer Temperatur von 20°C mindestens 0,5, bevorzugt mindestens 0,1 und bevorzugter mindestens 0,05 g Wasser oder umgekehrt zu lösen vermögen (d.h., 100 mL Wasser vermögen mindestens 0,5, bevorzugt 0,1 und noch bevorzugter mindestens 0,05 g Lösungsmittel zu lösen). Daher ist, gemäß der vorliegenden Erfindung, das mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel eines, das ganz oder teilweise mit Wasser bis zum oben definierten Ausmaß mischbar ist, wogegen das mit Wasser nicht-mischbare organische Lösungsmittel eines ist, worin dessen teilweise Mischbarkeit bei 20°C weniger als 0,5, bevorzugt weniger als 0,1 und noch bevorzugter weniger als 0,05 g Wasser in 100 mL Lösungsmittel und weniger als 0,5, bevorzugt weniger als 0,1 und noch bevorzugter weniger als 0,05 g Lösungsmittel in 100 mL Wasser beträgt. Beispiele der mit Wasser mischbaren Lösungsmittel sind gemäß der Erfindung aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus Aceton, DMF, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Glyme, Diglyme, THF und aus Dioxan. Beispiele der mit Wasser nicht-mischbaren organischen Lösungsmittel sind gemäß der vorliegenden Erfindung aromatische oder aliphatische Lösungsmittel, die halogeniert sein können oder nicht und z.B. aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus Toluol, Xylolen (d.h. der o-, m- und p-Isomeren), Benzol, Chlorbenzol, Methylenchlorid, Hexan, Heptan und aus Cyclohexan.

[0029] Ist, gemäß einer ersten Ausführungsform der Erfindung, das erste organische Lösungsmittel gemäß Stufe i) ein mit Wasser nicht-mischbares organisches Lösungsmittel, wird dann die gegebenenfalls stromabwärts vorgesehene Stufe ia) weggelassen, und die Reaktionsmischung aus Stufe i) wird direkt der Stufe ii) unterzogen, wobei sich eine wässrige Phase, enthaltend ein Alkalisalz von Nateglinid, ohne jede vorausgegangene Isolierung des in Stufe i) erhaltenen Nateglinidmethylesters bildet. Insbesondere kann, gemäß der ersten Ausführungsform, das in Stufe i) eingesetzte erste organische Lösungsmittel aus der Gruppe ausgewählt sein, bestehend aus aromatischen und aliphatischen Lösungsmitteln, die Halogen-substituiert sein können oder nicht, aber immer mit Wasser nicht-mischbar sind. Beispielsweise sind bevorzugte erste organische Lösungsmittel, die mit Wasser nicht-mischbar sind, aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus Toluol, Xylolen, Benzol, Chlorbenzol, Methylenchlorid, Hexan, Heptan und aus Cyclohexan. Das am meisten bevorzugte erste organische Lösungsmittel, das mit Wasser nicht-mischbar ist, ist Toluol. Die Menge des ersten organischen Lösungsmittels, das mit Wasser in Stufe i) nicht-mischbar ist, macht bevorzugt 3 bis 20 Volumina aus, bezogen auf das Gewicht der trans-4-Isopropylcyclohexancarbonsäure (d.h. mL Lösungsmittel pro g Säure).

[0030] Andererseits kann, gemäß einer zweiten Ausführungsform der Erfindung, das in Stufe i) verwendete erste organische Lösungsmittel aus der Gruppe aus mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmitteln, insbesondere aus der Gruppe, bestehend aus Aceton, DMF, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Glyme, Diglyme, THF und aus Dioxan, ausgewählt sein. Das bevorzugte mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel, das in Stufe i) als erstes Lösungsmittel der zweiten Ausführungsform der Erfindung eingesetzt wird, ist Aceton. Die Menge des in Stufe i) eingesetzten ersten mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels macht bevorzugt 5 bis 15 Volumina aus, bezogen auf das Gewicht der trans-4-Isopropylcyclohexancarbonsäure (d.h. mL Lösungsmittel pro g Säure). Bevorzugt werden, in der zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung, 10 mL mit Wasser mischbares Lösungsmittel pro g trans-4-Isopropylcyclohexancarbonsäure in Stufe i) angewandt. Immer wird gemäß der zweiten Ausführungsform der Erfindung, nach Verwendung des ersten mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels in Stufe i), die Stufe ia) durch Zugabe von Wasser zur Reaktionsmischung der Stufe i) durchgeführt, um dadurch den in Stufe i) gebildeten Nateglinidmethylester auszufällen. Der Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und getrocknet, worauf er in einem zweiten organischen Lösungsmittel wieder aufgelöst wird, das mit Wasser nicht-mischbar ist. Geeignete zweite organische Lösungsmittel, die mit Wasser nicht-mischbar sind und in Stufe ia) zur Anwendung gelangen, sind die gleichen, die in Stufe i) gemäß der ersten Ausführungsform des Verfahrens der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden, d.h., sie können aus der Gruppe ausgewählt sein, bestehend aus aromatischen und aliphatischen Lösungsmitteln, die Halogen-substituiert sein können oder nicht, aber immer mit Wasser nicht-mischbar sind. Beispielsweise sind bevorzugte zweite organische Lösungsmittel, die in Stufe ia) eingesetzt werden, aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus Toluol, Xylolen, Benzol, Chlorbenzol, Methylenchlorid, Hexan, Heptan und aus Cyclohexan. Das am meisten bevorzugte zweite organische Lösungsmittel, das mit Wasser nicht-mischbar

ist, ist Toluol. Die Menge des zweiten organischen Lösungsmittels, das mit Wasser nicht-mischbar ist, macht in Stufe ia) bevorzugt 2 bis 10 Volumina aus, bezogen auf das Gewicht des Nateglinidmethylesters (d.h. mL Lösungsmittel pro g Methylester). Bevorzugt werden, in der zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung, 5 mL organisches Lösungsmittel, das mit Wasser nicht-mischbar ist, pro g Nateglinidmethylester in Stufe ia) eingesetzt.

[0031] Als Acylchlorid ist in Stufe i) der vorliegenden Erfindung ein Acylchlorid bevorzugt, z.B. ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Pivaloylchlorid und Alkyl- oder Arylchlorformiaten. Besonders bevorzugt sind Pivaloylchlorid und Ethylchlorformiat. Ganz besonders bevorzugt ist Pivaloylchlorid.

[0032] In Stufe i) kann auch Carbonyldiimidazol angewandt werden, obwohl es weniger bevorzugt ist.

[0033] Wird ein D-Phenylalaninmethylestersalz in Stufe i) des vorliegenden Verfahrens verwendet, ist dieses bevorzugt das D-Phenylalaninmethylester-Hydrochlorid.

[0034] Gemäß einer besonderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung erfolgt die Zugabe des Wassers und Alkalihydroxids in Stufe ii) in der Gegenwart eines Phasentransfer-Katalysators, vorzugsweise in der Gegenwart von Tricaprylmethylammoniumchlorid.

[0035] Die Alkalihydroxide in Stufe ii) sind aus Lithium-, Kalium- und aus Natriumhydroxid ausgewählt. Kaliumhydroxid ist bevorzugt.

[0036] Gegebenenfalls kann, in der ersten Ausführungsform der Erfindung, die in Stufe i) erhaltene Reaktionsmischung mit entionisiertem Wasser oder mit einer 5 %igen Lösung von Alkalicarbonat vor Durchführung der Stufe ii) gewaschen werden.

[0037] Die Salzsäure wird in Stufe iii) in typischer Weise zur aus Stufe ii) gekommenen wässrigen Phase gegeben, bis ein pH-Wert von 2,0 bis 3,0 erreicht ist.

[0038] Durch die vorliegende Erfindung wird auch ein Verfahren zur Herstellung von Nateglinid in der B-Form, die im Wesentlichen frei von der H-Form ist, ausgehend aus einem Nateglinid, das nicht in der reinen B-Form, z.B. in einer B-Form, vorliegt, die mit Nateglinid in der H-Form in unterschiedlichen Mengen kontaminiert ist, oder ausgehend von jeder weiteren bekannten polymorphen Form von Nateglinid oder von Mischungen davon angegeben und zur Verfügung gestellt, wobei das genannte Verfahren Stufen umfasst, in denen Nateglinid in Wasser mit Alkalihydroxid zum Erhalt einer wässrigen Lösung des Alkalisalzes von Nateglinid aufgelöst und Salzsäure bei Raumtemperatur, vorzugsweise bei Temperatur von 5 bis 20, bevorzugter von 10 bis 20 und noch mehr bevorzugt von 15 bis 20°C, so zugegeben werden, dass Nateglinid in der reinen B-Form daraus ausfällt. Gemäß der vorliegenden Erfindung wird die Salzsäure zur wässrigen Lösung des Nateglinid-Alkalisalzes zugegeben, bis ein pH-Wert von 2,0 bis 3,0 erreicht ist.

[0039] Das vorliegende Verfahren erfüllt die Erfordernisse zum Hochfahren auf einen industriellen Maßstab und zeigt und ergibt die folgenden beachtlichen Vorteile gegenüber den Verfahren des Standes der Technik: die Ausbeuten sind sehr hoch (höher als 90 % in den bevorzugten Ausgestaltungen), die bevorzugten Reaktanden für die Kondensationsstufe zwischen den 2 Vorstufenverbindungen sind billig, und das erhaltene Endprodukt ist vollkommen frei von Nebenprodukten, wie der oben genannten dimeren IPP-Form oder dem Nateglinidmethylester. Vorzugsweise liegt, wenn nämlich die Ausfällung in Stufe iii) bei Raumtemperatur, vorzugsweise im Temperaturbereich von 5 bis 20, bevorzugter von 10 bis 20 und ganz besonders bevorzugt von 15 bis 20°C, durchgeführt wird, das erhaltene Endnateglinid in der reinen B-Form vor, die im Wesentlichen frei von Nateglinidkristallen der H-Form ist. Demgemäß ist, nicht wie im Stand der Technik, wobei eine die Ausbeute verringernde Endaufarbeitung zwingend war, keine Umkristallisation des mit dem Verfahren der vorliegenden Erfindung erhaltenen Produkts notwendig, um die gleiche pharmazeutisch akzeptable Reinheit zu ergeben. Tatsächlich ist das mit der vorliegenden Erfindung erzeugte Produkt durch eine hohe Reinheit, unter sowohl dem chemischen als auch möglicherweise dem polymorphen Aspekt, gekennzeichnet. Die chemische Reinheit des Produkts ist mit HPLC-Verfahren dargelegt worden. Auf der anderen Seite ist der Grad der polymorphen Reinheit des mit dem vorliegenden Verfahren erhaltenen Produkts mit pSC-Analyse bewertet worden, wobei Kurven erhalten wurden, die nur einen einzigen Peak ergaben, der spezifisch für die B-Form von Nateglinid ist. Diese Ergebnisse sind auch IR-spektrometrisch und durch Röntgen-Pulverbeugungsanalyse bestätigt worden.

[0040] Die folgenden Beispiele sind angegeben, um eine nicht-einschränkende weitere Erläuterung der vorliegenden Erfindung zu liefern.

Beispiel 1

Herstellung des D-Phenylalaninmethylester-Hydrochlorids

[0041] 66,0 g (0,40 mol) D-Phenylalanin wurden bei Raumtemperatur in 400 mL Methanol in einem wasserfreien Kolben suspendiert. Die so erhaltene weiße Suspension wurde auf eine Temperatur von $0 \pm 5^\circ\text{C}$ abgekühlt, worauf 56,0 mL Thionylchlorid in ca. 2 h zugetropft wurden, wobei die Temperatur bei $0 \pm 5^\circ\text{C}$ gehalten wurde. Die Temperatur der so erhaltenen Suspension wurde auf $40 \pm 5^\circ\text{C}$ angehoben, dort 6 h lang gehalten und dann wieder auf Raumtemperatur abgesenkt.

[0042] Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann unter Vakuum so eingeengt, um das meiste Lösungsmittel zu entfernen; der Rückstand wurde in 200 mL Toluol aufgelöst, und die so erhaltene Mischung wurde unter Vakuum nochmals eingeengt, bis ein noch rührfähiger Rückstand erhalten wurde. Zu diesem Rückstand wurden 400 mL Aceton gegeben und die so erhaltene Suspension auf eine Temperatur von $0 \pm 5^\circ\text{C}$ 2 h lang abgekühlt.

[0043] Ein Feststoffprodukt wurde gebildet, das filtriert und mit Aceton (2×50 mL) gewaschen wurde, um so 83,34 g nasses weißes Produkt, entsprechend 81,09 g trockenem D-Phenylalaninmethylester-Hydrochlorid (Ausbeute = 94,1 %), zu erhalten.

Beispiel 2

Herstellung von Nateglinid gemäß der ersten Ausführungsform der Erfindung (d.h. unter Durchführung der Stufe i) in einem organischen mit Wasser nicht-mischbaren Lösungsmittel und Weglassen der nur gegebenenfalls vorgesehenen Stufe ia))

[0044] 15,0 g (0,0881 mol) trans-4-Isopropylcyclohexancarbonsäure wurden in einen wasserfreien Kolben unter einer Stickstoff-Atmosphäre zusammen mit 225 mL Toluol gegeben. Unter Rühren wurden 10,9 g (0,108 mol) Triethylamin dann zugegeben, um so eine dicke Suspension zu erhalten, die bei $0 \pm 5^\circ\text{C}$ unter weiterem Rühren gekühlt wurde.

[0045] Zu dieser Suspension wurden 11,7 g (0,0969 mol) Pivaloylchlorid getropft und die Temperatur bei $0 \pm 5^\circ\text{C}$ gehalten. Die Reaktionsmischung wurde 30 min lang bei $0 \pm 5^\circ\text{C}$ umgesetzt, worauf die Temperatur auf $20 \pm 5^\circ\text{C}$ angehoben und dort 2 h lang gehalten wurde.

[0046] 10,9 g (0,108 mol) Triethylamin und dann 19,05 g (0,0881 mol) D-Phenylalaninmethylester-Hydrochlorid, hergestellt wie oben in Beispiel 1, wurden zur Reaktionsmischung anteilweise in 30 min gegeben, die dann bei $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 18 h lang umgesetzt wurde.

[0047] Die Temperatur wurde auf $75 \pm 5^\circ\text{C}$ angehoben und in diesem Bereich gehalten, und es wurden 2 Wäschen mit einer 5 %igen wässrigen Lösung von Natriumcarbonat (2×175 mL) durchgeführt. Die organischen Phasen wurden zusammengefasst, und es wurden 225 mL entionisiertes Wasser, 13,5 g 30 %ige Natriumhydroxid-Lösung und 1 Tropfen Aliquat zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei $50 \pm 5^\circ\text{C}$ 5 h lang gerührt.

[0048] Nach Beendigung der Reaktion wurde die wässrige Phase abgetrennt, und es wurden 0,1 g LSM-Kohlenstoff zugegeben und an einem Dicalit-Panel filtriert. Das so erhaltene Filtrat wurde in einen Kolben gegeben, und es wurde bei einer Temperatur von $35/40^\circ\text{C}$ 10 %ige HCl bis $\text{pH} = 2,5 \pm 0,5$ zugegeben.

[0049] Die Suspension wurde bei 25 bis 30°C gekühlt, bei dieser Temperatur 1 h gehalten und dann filtriert und mit entionisiertem Wasser bis zum vollständigen Verschwinden der Chloride gewaschen. 62,1 g Nassprodukt bzw. 25,45 g Trockenprodukt wurden erhalten (Ausbeute = 91,0 %). Eine DSC-Analyse wurde am Trockenprodukt durchgeführt, um zu ergeben, dass eine Mischung aus der B- und H-Form erhalten worden war. Das Produkt wies allerdings eine hohe chemische Reinheit gemäß HPLC-Analyse auf. Das Produkt kann somit in die gewünschte reine polymorphe Form mit den hierin oder mit im Stand der Technik bekannten Verfahren überführt werden.

Beispiel 3

Herstellung von Nateglinid gemäß der ersten Ausführungsform der Erfindung (d.h. unter Durchführung der Stufe i) in einem organischen mit Wasser nicht-mischbaren Lösungsmittel und Weglassen der nur gegebenenfalls vorgesehenen Stufe ia))

[0050] Die oben in Beispiel 1 beschriebene Verfahrensweise wurde mit den gleichen Reagenzien und unter den gleichen Verfahrensbedingungen wiederholt, wobei aber die Menge von Toluol von 225 auf 150 mL verringert wurde, um so 24,2 g trockenes Endprodukt (Ausbeute = 86,6 %) zu erhalten. Eine DSC-Analyse ist am Trockenprodukt durchgeführt worden, um zu ergeben, dass eine Mischung aus der B- und H-Form erhalten worden war. Das Produkt wies allerdings eine hohe chemische Reinheit gemäß HPLC-Analyse auf. Das Produkt kann somit in die gewünschte reine polymorphe Form mit den hierin oder mit im Stand der Technik bekannten Verfahren überführt werden.

Beispiel 4

Herstellung von Nateglinid gemäß der ersten Ausführungsform der Erfindung (d.h. unter Durchführung der Stufe i) in einem organischen mit Wasser nicht-mischbaren Lösungsmittel und Weglassen der nur gegebenenfalls vorgesehenen Stufe ia))

[0051] Die oben in Beispiel 1 beschriebene Verfahrensweise wurde unter den gleichen Verfahrensbedingungen und mit den gleichen Reagenzien wiederholt, mit der Ausnahme, dass das Pivaloylchlorid durch Ethylchlorformiat ersetzt, wurde, um so 20,8 g trockenes Endprodukt zu erhalten (Ausbeute = 74,4 %). Eine DSC-Analyse ist am Trockenprodukt durchgeführt worden, um zu ergeben, dass eine Mischung der B- und H-Form erhalten worden war. Das Produkt wies allerdings eine hohe chemische Reinheit gemäß HPLC-Analyse auf. Das Produkt kann somit in die gewünschte reine polymorphe Form mit den hierin beschriebenen oder mit im Stand der Technik bekannten Verfahren überführt werden.

Beispiel 5

Herstellung von Nateglinin in der B-Form gemäß der zweiten Ausführungsform der Erfindung (d.h. unter Durchführung der Stufe i) in einem ersten organischen mit Wasser mischbaren Lösungsmittel und der Stufe ia) unter Auflösen in einem zweiten organischen mit Wasser nicht-mischbaren Lösungsmittel)

[0052] In einen 1 L-Kolben mit Innenthermometer, Rührer und Tropftrichter wurden bei Raumtemperatur unter Stickstoff trans-4-Isopropylcyclohexylcarbonsäure (30 g, 0,1762 mol) und 300 mL Aceton gegeben. Nach vollständiger Auflösung der Säure wurde Triethylamin (21,8 g, 0,2152 mol) zugegeben (keine Temperaturänderung wurde beobachtet). Die so erhaltene Lösung wurde dann auf $5 \pm 5^\circ\text{C}$ abgekühlt, und es wurde Pivaloylchlorid (23,4 g, 0,1938 mol) in 30 min ohne Überschreiten des Temperaturintervalls zugetropft. Wegen der Ausfällung von Triethylamin-Hydrochlorid wurde eine Suspension erhalten. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Temperatur bei $5 \pm 5^\circ\text{C}$ 30 min lang gehalten, worauf das Ganze stehen gelassen wurde, bis Raumtemperatur ($20 \pm 5^\circ\text{C}$) erreicht war (nach ca. 3 h). An diesem Punkt wurde ein zweites Mal Triethylamin (21,8 g, 0,2152 mol) zugegeben, und es wurde D-Phenylalaninmethylester-Hydrochlorid (38,1 g, 0,1762 mol) in kleinen Mengen unter Vermeidung einer übermäßigen exothermen Erwärmung der Reaktionsmischung (etwas anfängliche exotherme Erwärmung erfolgte wegen der Freisetzung von Base) zugegeben. Die so erhaltene Mischung verdickte sich spürbar wegen der Bildung eines weiteren Äquivalent Triethylamin-Hydrochlorid. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur ($20 \pm 5^\circ\text{C}$) über Nacht stehen gelassen.

[0053] Am nächsten Morgen wurde eine quantitative TLC durchgeführt, um so eventuelle Spuren von rückständigem, nicht abreagierten Phenylalaninmethylester aufzuspüren (nicht nachweisbar). Die Suspension war dick, konnte aber noch gerührt werden. Das so erhaltene Produkt wurde dann durch Zugabe von 300 mL entionisiertem Wasser zur Suspension ausgefällt. Die Suspension wurde dann mindestens 2 h lang bei $0 \pm 5^\circ\text{C}$ gekühlt, filtriert und 3 Mal mit 50 mL entionisiertem Wasser gewaschen, und es wurden 73,0 g Nassprodukt, entsprechend 52,6 g trockenem, weißen Zwischenprodukt (Nateglinidmethylester) erhalten (theoretische Ausbeute: 58,4 g, Effektivausbeute: 90,07 %).

[0054] Als Nächstes wurden in einen 2 L-Kolben bei Raumtemperatur 52,0 g Nateglinidmethylester, 260 mL Toluol, 520 mL entionisiertes Wasser, 1 Tropfen Aliquat[®] 336 (Tricaprylmethylammoniumchlorid) und 35,2 g wässriges Kaliumhydroxid (Lösung mit 50 Gew.-%) gegeben. Unter kräftigem Rühren wurde der Kolbeninhalt auf 45 bis 50°C erwärmt (die 2 Phasen waren noch klar); nach 5 h war die Hydrolyse des Methylesters vervoll-

ständig. Die 2 Phasen wurden somit bei 50°C getrennt und das Toluol (oben) verworfen, wogegen 1,0 g LSM-Kohlenstoff zur wässrigen Phase gegeben wurde, die dann durch ein Decalit-Panel filtriert wurde. Die so erhaltene klare und farblose Lösung wurde dann auf 15 bis 20°C abgekühlt. Nateglinid wurde dann aus der Lösung durch Zugabe von 120 mL wässriger HCl (10 %ig) zur entsprechenden Einstellung des pH-Wertes auf $2,5 \pm 0,5$ unter sorgfältiger Steuerung des Temperaturintervalls von 15 bis 20°C ohne Überschreitung desselben ausgefällt. Nach der Ausfällung wurde das Produkt filtriert und bis zum Verschwinden der Chloride gewaschen. 94,0 g Nassprodukt, äquivalent 48,3 g Trockenprodukt, der Nateglinid-B-Form wurden erhalten (theoretische Ausbeute: 49,8 g; Effektivausbeute: 57 %). Eine DSC-Analyse wurde am Trockenprodukt durchgeführt und ergab den Peak, der für das Nateglinid in der B-Form spezifisch ist (128,97°C).

Beispiel 6

Herstellung von Nateglinid gemäß der ersten Ausführungsform der Erfindung (d.h. unter Durchführung der Stufe i) in einem organischen mit Wasser nicht-mischbaren Lösungsmittel und Weglassen der nur gegebenenfalls vorgesehenen Stufe ia))

[0055] In einen 500 mL-Kolben wurden unter Stickstoff bei Raumtemperatur 150 mL Toluol, 15,7 g 1,1-Carbonyldiimidazol und 15,0 g trans-4-Isopropylcyclohexylcarbonsäure gegeben. Die so erhaltene Mischung wurde auf $45 \pm 5^\circ\text{C}$ erwärmt, worauf sie stehen gelassen und auf Raumtemperatur ($20 \pm 5^\circ\text{C}$) abgekühlt wurde, und es wurden 15 mL Triethylamin zugegeben. Danach wurden 19,05 g D-Phenylalaninmethylester-Hydrochlorid in kleinen Mengen zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Mischung am Rückfluss erhitzt (108°C) und dort 16 h lang gehalten. Eine TLC-Probe ergab, dass der noch nicht abreagierte D-Phenylalaninmethylester weniger als 2 ausmachte. Danach wurde die Reaktionsmischung auf $70 \pm 5^\circ\text{C}$ abgekühlt und 3 Mal mit 100 mL entionisiertem Wasser gewaschen. Zur gewaschenen organischen Lösung wurden 150 mL entionisiertes Wasser, 23,5 g 30 %ige NaOH und 1 Tropfen Aliquat[®]-Phasentransfer-Katalysator gegeben. Die so erhaltene zweiphasige Mischung wurde 4 h lang bei $45 \pm 5^\circ\text{C}$ erwärmt. Danach wurden die Phasen bei $70 \pm 5^\circ\text{C}$ getrennt und die wässrige Phase mit 75 mL entionisiertem Wasser verdünnt, und es wurden 0,3 g LSM-Kohlenstoff zugegeben und das Ganze an einem Decalit-Panel filtriert. Das Nateglinid wurde dann bei 45°C durch Zugabe einer 10 %igen wässrigen HCl-Lösung bis zu einem pH-Wert von $2,5 \pm 0,5$ ausgefällt. Der Niederschlag wurde bei RT (20°C) mit Wasser bis zum Verschwinden der Chloride gewaschen. 22,7 g getrocknetes Produkt wurden erhalten, entsprechend (gegenüber 27,96 g theoretischer Ausbeute) einer Effektivausbeute von 81,2 %. Das so erhaltene Produkt wurde mit DSC-Analyse getestet, die ergab, dass eine Mischung der B- und H-Form erhalten worden war. Das Produkt wies allerdings eine hohe Reinheit gemäß HPLC-Analyse auf. Das Produkt kann somit in die gewünschte reine polymorphe Form mit den hierin beschriebenen oder mit im Stand der Technik bekannten Verfahren überführt werden.

Beispiel 7

Herstellung von Nateglinid gemäß der ersten Ausführungsform der Erfindung (d.h. unter Durchführung der Stufe i) in einem organischen mit Wasser nicht-mischbaren Lösungsmittel und Weglassen der nur gegebenenfalls vorgesehenen Stufe ia))

[0056] Das Beispiel ist genau wie im obigen Beispiel 6 durchgeführt worden, mit der Ausnahme, dass die Kondensation des aus der Säure mit D-Phenylalaninmethylester-Hydrochlorid abgeleiteten Imidazolid bei 40 bis 45°C 36 h lang durchgeführt wurde (siehe oben, wo die Reaktion 16 h lang am Rückfluss durchgeführt wurde). Ebenso wurde mit diesen modifizierten Bedingungen eine Restmenge von nicht-abreagierten 2 % D-Phenylalaninmethylester erreicht (überprüft mit TLC).

[0057] Nach Aufarbeitung wie oben betrug die Effektivausbeute 85,83 %. Das so erhaltene Produkt wurde mit DSC-Analyse getestet, die ergab, dass eine Mischung der B- und H-Form erhalten worden war. Das Produkt wies allerdings eine hohe Reinheit gemäß HPLC-Analyse auf. Das Produkt kann somit in die gewünschte reine polymorphe Form mit den hierin beschriebenen oder mit im Stand der Technik bekannten Verfahren überführt werden.

Beispiel 8

Herstellung von Nateglinid in der B-Form gemäß der zweiten Ausführungsform der Erfindung (d.h. unter Durchführung der Stufe i) in einem ersten mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel und der Stufe ia) unter Auflösung in einem zweiten organischen mit Wasser nicht-mischbaren Lösungsmittel)

[0058] In einen 1 L-Kolben mit Innenthermometer, Rührer und Tropftrichter wurden bei Raumtemperatur unter Stickstoff trans-4-Isopropylcyclohexylcarbonsäure (30 g, 0,1762 mol) und 300 mL Aceton gegeben. Nach gesamter Auflösung der Säure wurde Triethylamin (21,8 g, 0,2152 mol) zugegeben (keine Temperaturänderung wurde beobachtet). Die so erhaltene Lösung wurde dann auf $0 \pm 5^\circ\text{C}$ abgekühlt, worauf Ethylchlorformiat (18,6 mL, 0,1938 mol) in 30 min ohne Überschreiten des Temperaturintervalls zugetropft wurde. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Mischung bis zum Erreichen der Raumtemperatur ($20 \pm 5^\circ\text{C}$) stehen gelassen und ca. 3 h lang gerührt. An diesem Punkt wurden ein zweites Mal Triethylamin (21,8 g, 0,2152 mol) und D-Phenylalaninmethylester-Hydrochlorid (38,1 g, 0,1762 mol) in kleinen Mengen unter Vermeidung einer übermäßigen exothermen Erwärmung der Reaktionsmischung zugegeben (etwas anfängliche exotherme Erwärmung erfolgte wegen der Freisetzung der Base). Die so erhaltene Mischung verdickte sich deutlich wegen der Bildung eines weiteren Äquivalent Triethylamin-Hydrochlorid. Die Reaktionsmischung wurde bei $25 \pm 5^\circ\text{C}$ über Nacht stehen gelassen.

[0059] Am nächsten Morgen wurde eine quantitative TLC durchgeführt, um so eventuelle Spuren von rückständigem nicht-abreagierten Phenylalaninmethylester aufzuspüren (weniger als 2 % – wobei angemerkt sei, dass dieser Wert, nicht wie im Fall der Verwendung von Pivaloylchlorid, angegeben im obigen Beispiel 5, der gleiche bleibt, auch wenn die Reaktionszeit über die hier angegebene Dauer hinaus verlängert wird). Die Suspension war dick, konnte aber noch gerührt werden. Das so erhaltene Produkt wurde dann durch Zugabe von 300 mL entionisiertem Wasser zur Suspension ausgefällt. Die Suspension wurde dann mindestens 2 h lang bei $0 \pm 5^\circ\text{C}$ gekühlt, filtriert und 3 Mal mit 50 mL entionisiertem Wasser gewaschen, und es wurden 66,0 g Nassprodukt, entsprechend 45,8 g trockenem, weißen Zwischenprodukt (Nateglinidmethylester) erhalten (theoretische Ausbeute: 58,4 g, Effektivausbeute: 78,42 %).

[0060] Als Nächstes wurden in einen 2 L-Kolben bei Raumtemperatur 45,8 g Nateglinidmethylester, 230 mL Toluol, 520 mL entionisiertes Wasser, 1 Tropfen Aliquat® 336 (Tricaprylmethylammoniumchlorid) und 35,2 g wässriges Kaliumhydroxid (Lösung von 50 Gew.-%) gegeben. Unter kräftigem Rühren wurde der Kolbeninhalt auf 45 bis 50°C erwärmt (die 2 Phasen waren noch klar); nach 5 h war die Hydrolyse des Methylesters vervollständig. Die 2 Phasen wurden somit bei 50°C getrennt und das Toluol (oben) verworfen, wogegen 1,0 g LSM-Kohlenstoff zur wässrigen Phase gegeben wurde, die dann durch ein Dicalit-Panel filtriert wurde. Die so erhaltene klare und farblose Lösung wurde dann auf 15 bis 20°C abgekühlt. Nateglinid wurde dann aus der Lösung durch Zugabe von 120 mL wässriger HCl (10 %ig) bis zur entsprechenden Einstellung des pH-Wertes auf $2,5 \pm 0,5$ unter sorgfältiger Steuerung des Temperaturintervalls von 15 bis 20°C ohne Überschreiten desselben ausgefällt. Nach der Ausfällung wurde das Produkt filtriert und bis zum Verschwinden der Chloride gewaschen. Nach Trocknung des Nassprodukts, äquivalent 43,25 g Trockenprodukt, wurde Nateglinid der B-Form entsprechend einer Effektivausbeute von 98,6 % für die alleinige Hydrolysestufe erhalten. Eine DSC-Analyse wurde am Trockenprodukt durchgeführt und ergab den Peak, der für das Nateglinid in der B-Form spezifisch ist (bei $130,44^\circ\text{C}$).

Beispiel 9

HPLC-Reinheitstest

[0061] Die chemische Reinheit des gemäß Beispiel 5 erhaltenen Nateglinid wurde an einer HPLC mit einer Spherisorb-ODS 1250 \times 4,6 mm-Säule und einem W-Detektor mit Acetonitril- 1 g/L Phosphorsäure als flüssiger Phase bewertet. Vorab wurden Vergleichschromatogramme von Nateglinidmethylester ([Fig. 1](#)), von Phenylalaninmethylester-Hydrochlorid ([Fig. 2](#)) und von Phenylalanin, Nateglinid, Phenylalaninmethylester und von Nateglinidmethylester gemeinsam ([Fig. 3](#)) aufgenommen, um die jeweiligen Retentionszeiten zu ermitteln. Es ist daher ersichtlich, dass die 3 Proben des mit dem Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung erhaltenen Nateglinid ([Fig. 4](#), [Fig. 5](#) bzw. [Fig. 6](#)) eine HPLC-Reinheit $> 99,9$ % ergeben.

Ausfällung der reinen B-Form bei verschiedenen Temperaturen und verschiedenen Konzentrationen

[0062] Verschiedene Ernten der reinen B-Form von Nateglinid wurden nach Wiederholung der in Beispiel 5 dargelegten Synthese aus unterschiedlichen Mengenanteilen von Mutterlauge unter Anwendung unterschiedlicher thermischer Bedingungen sowohl bei Standardbedingungen als auch nach zweimaligem Verdünnen der wässrigen Phase der Stufe ii) mit Wasser vor Durchführung der Ausfällung gemäß Stufe ii) erhalten.

– Insbesondere zeigt [Fig. 7](#) die DSC-Analyse von 2 Proben aus der gleichen Charge, worin die obere Kurve (bezeichnet mit Naty 62/03A) die DSC einer bei 20°C aus der Mutterlauge ausgefällten Probe (die angewandte Verdünnung ist diejenige des obigen Beispiel 5) zeigt, aufgenommen an einer DSC822-Mettler-Toledo-Ausrüstung mit einer Erwärmungsgeschwindigkeit von 10°C/min von 100 bis 200°C (1,25 mg sind zur Erstellung der Kurve eingesetzt und die Daten der Kurve mit der Ausrüstung wie folgt aufgetragen worden: Integral: -92,89 mJ; normalisiert: -74,31 J/g; Einsatz: 128,73°C; Peak: 130,05°C). Immer zeigt in [Fig. 7](#) die untere Kurve (bezeichnet mit Naty 62/03B) die DSC einer bei 20°C aus der Mutterlauge ausgefällten Probe (die angewandte Verdünnung beträgt das 2-Fache des obigen Beispiels 5), aufgenommen an einer DSC822-Mettler-Toledo-Ausrüstung mit einer Erwärmungsgeschwindigkeit von 10°C/min von 100 bis 200°C (wobei 1,12 mg zur Erstellung der Kurve eingesetzt und die Daten der Kurve durch die Ausrüstung wie folgt aufgetragen worden sind: Integral: -81,40 mJ; normalisiert: -72,68 J/g; Einsatz: 128,78°C; Peak: 130,03°C).

– Ferner zeigt [Fig. 8](#) die DSC-Analyse von 2 Proben aus der gleichen Charge, worin die obere Kurve (bezeichnet mit Naty 62/03C) die DSC einer bei 5 bis 10°C aus der Mutterlauge ausgefällten Probe zeigt (wobei die angewandte Verdünnung diejenige der obigen Beispiels 5 ist), aufgenommen an einer DSC822-Mettler-Toledo-Ausrüstung mit einer Erwärmungsgeschwindigkeit von 10°C/min von 100 bis 200°C (wobei 1,18 mg zur Erstellung der Kurve eingesetzt und die Daten der Kurve mit der Ausrüstung wie folgt aufgenommen worden sind: Integral: -93,28 mJ; normalisiert: -79,05 J/g; Einsatz: 128,56°C; Peak: 129,85°C). Immer zeigt in [Fig. 8](#) die untere Kurve (bezeichnet mit Naty 62/03D) die DSC einer bei 5 bis 10°C aus der Mutterlauge ausgefällten Probe (wobei die angewandte Verdünnung das 2-Fache derjenigen des obigen Beispiels 5 ist), aufgenommen an einer DSC822-Mettler-Toledo-Ausrüstung mit einer Erwärmungsgeschwindigkeit von 10°C/min von 100 bis 200°C (wobei 0,92 mg zur Erstellung der Kurve eingesetzt und die Daten der Kurve mit der Ausrüstung wie folgt aufgenommen worden sind: Integral: -74,17 mJ; normalisiert: -80,62 J/g; Einsatz: 128,92°C; Peak: 130,25°C).

– Ferner zeigt [Fig. 9](#) die DSC-Analyse von 2 Proben aus der gleichen Charge, worin die obere Kurve (bezeichnet mit Naty 63/03E) die DSC einer bei 15°C aus der Mutterlauge ausgefällten Probe zeigt (wobei die angewandte Verdünnung diejenige des obigen Beispiels 5 ist), aufgenommen mit einer DSC822-Mettler-Toledo-Ausrüstung mit einer Erwärmungsgeschwindigkeit von 10°C/min von 100 bis 200°C (wobei 0,97 mg zur Erstellung der Kurve eingesetzt und die Daten der Kurve mit der Ausrüstung wie folgt aufgenommen worden sind: Integral: -78,47 mJ; normalisiert: -80,89 J/g; Einsatz: 128,59°C; Peak: 130,03°C). Immer zeigt in [Fig. 9](#) die untere Kurve (bezeichnet mit Naty 62/03 F) die DSC einer bei 15°C aus der Mutterlauge ausgefällten Probe (wobei die angewandte Verdünnung das 2-Fache derjenigen des obigen Beispiels 5 beträgt), aufgenommen an einer DSC822-Mettler-Toledo-Ausrüstung mit einer Erwärmungsgeschwindigkeit von 10°C/min von 100 bis 200°C (wobei 1,57 mg zur Erstellung der Kurve eingesetzt und die Daten der Kurve mit der Ausrüstung wie folgt aufgenommen worden sind: Integral: -119,63 mJ; normalisiert: -76,20 J/g; Einsatz: 129,01°C; Peak: 130,56°C).

– Schließlich wurde für Bestätigungszwecke eine zweite Probe, bezeichnet mit Naty 62/03/G, genau wie die Probe Naty 62/03/A behandelt (Verdünnung wie in Beispiel 5, Ausfällung bei 20°C), und die jeweilige DSC-Kurve, dargestellt in [Fig. 10](#), wurde an einer DSC822-Mettler-Toledo-Ausrüstung mit einer Erwärmungsgeschwindigkeit von 10°C/min von 100 bis 200°C aufgenommen (wobei 1,5100 mg zur Erstellung der Kurve eingesetzt und die Daten der Kurve mit der Ausrüstung wie folgt aufgenommen worden sind: Integral: -118,51 mJ; normalisiert: -78,48 J/g; Einsatz: 127,94°C; Peak: 130,74°C).

[0063] Die hierin erstellten DSC-Kurven wurden mit Doppel-Check mit IR-Analyse überprüft, und es wurde die hohe polymorphe Reinheit der mit den Verfahren der vorliegenden Erfindung erhaltenen B-Form-Zubereitungen vollkommen bestätigt.

Beispiel 11

Aufnahme der Röntgen-Pulverbeugungsdaten der mit dem Verfahren der vorliegenden Erfindung erhaltenen reinen B-Form

[0064] [Fig. 11](#) zeigt das Röntgen-Pulverdiffraktogramm der an einem Philips-Diffraktometer PW 1710 aufgenommenen Probe 62/03A. Wie aus [Fig. 11](#) ersichtlich, entspricht das Röntgen-Pulverdiffraktogramm völlig der bekannten B-Form, dargestellt in EP 0 526 171 bzw. US 5,488,150 (siehe [Fig. 1](#) darin). Angemerkt sei, dass nicht nur die Peakpositionen (2θ), sondern auch die relativen Peakintensitäten im Wesentlichen den im Stand der Technik angegebenen Daten entsprechen. Insbesondere gibt es in [Fig. 11](#) keine Beugungspeaks, deren Auftreten für die alleinige H-Form von Nateglinid charakteristisch wäre, wie es sich in deren Pulverdiffraktogramm aus [Fig. 3](#) der EP 0 526 171 bzw.

[0065] US 5,488,150 zeigt. Somit kann gefolgert werden, dass die B-Form von Nateglinid die mit den Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung erhältlich ist, im Wesentlichen frei von der H-Form ist.

[0066] Insbesondere ist die reine B-Form, die mit den Verfahren der vorliegenden Verfahren der vorliegenden Erfindung erhalten wird, durch ein Pulver-Röntgendiffraktogramm, umfassend Reflexionspeaks bei $4,8 \pm 1^\circ 2\theta$, $5,1 \pm 1^\circ 2\theta$, $13,8 \pm 1^\circ 2\theta$, $14,0 \pm 1^\circ 2\theta$ und $17,7 \pm 1^\circ 2\theta$, gekennzeichnet. Im Folgenden Anhang 1 sind die analytischen Daten dargelegt, aufgenommen mit dem Philips PW 1710-Diffraktometer für die Probe 62/03A, betreffend [Fig. 11](#).

[0067] [Fig. 12](#) zeigt für Vergleichszwecke ein Röntgen-Pulverdiffraktogramm der reinen H-Form von Nateglinid (Probe 71/03) zum Beleg und Doppel-Check der hierin beschriebenen analytischen Daten, aus denen ersichtlich ist, dass die Peakpositionen (2θ) denen des Diffraktogramms gemäß [Fig. 3](#) der EP 0 526 171 bzw. US 5,488,150 entsprechen. Während es einige Unterschiede bei den relativen Intensitäten gibt, können diese Unterschiede Effekten zugeschrieben werden, die mit bevorzugten Kristallorientierungen einhergehen.

[0068] Im folgenden Anhang 2 sind die analytischen Daten dargelegt, aufgenommen mit dem Philips PW 1710-Diffraktometer für die Probe 71/03, betreffend [Fig. 12](#).

[0069] [Fig. 13](#) zeigt für Vergleichszwecke ein Röntgen-Pulverdiffraktogramm einer Mischung der B- und H-Form von Nateglinid (der Probe 70/03B), woraus ersichtlich ist, dass die Peakpositionen (2θ) beiden Diffraktogrammen gemäß [Fig. 1](#) und [Fig. 3](#) der EP 0 526 171 bzw. US 5,488,150 entsprechen.

[0070] Im folgenden Anhang 3 sind die analytischen Daten dargelegt, aufgenommen mit dem Philips PW 1710-Diffraktometer für Probe 70/03B, betreffend [Fig. 13](#).

Anhang 1

Fall: NATY-B.DI

18. Nov. 2003 12:10

=====

PHILIPS ANALYTICAL

PC-APD, Beugungssoftware

Probenidentifikation: NATY B 62/03 A

Daten, gemessen am 12. Nov. 2003 11:44:00

Diffraktometer-Typ:	PW 1710 BASIERT
Röhrenanode:	Cu
Generatorspannung [kV]:	40
Generatorstrom [mA]:	30
Wellenlänge Alpha1 [Å]:	1,54060
Wellenlänge Alpha2 [Å]:	1,54439
Intensitätsverhältnis [alpha2/alpha1]:	0,500
Divergenzspalt:	1/2°
Aufnahmespalt:	0,1
Verwendeter Monochromator:	NEIN
Startwinkel [°2θ]:	2,010
Endwinkel [°2θ]:	39,990
Stufengröße [°2θ]:	0,020
Maximalintensität:	1998,090
Zeit pro Stufe [s]:	1,250
Raster-Typ:	KONTINUIERLICH
Minimale Peakspitzenbreite:	0,05
Maximale Peakspitzenbreite:	1,00
Peakbasisbreite:	2,00
Minimale Signifikanz:	0,75
Anzahl der Peaks:	33

DE 603 10 734 T2 2007.10.11

Winkel [°2 θ]	d-Wert α_1 [Å]	d-Wert α_2 [Å]	Peakbreite [°2 θ]	Peakint. [Zähl- werte]	Rück.- Int. [Zähl- werte]	Rel. Int. (%)	Signif.
3,830	23,0513	23,1080	0,140	708	151	35,4	6,32
4,835	18,2619	18,3068	0,140	1998	137	100,0	9,33
5,120	17,2459	17,2884	0,120	1170	137	58,5	5,99
5,500	16,0552	16,0947	0,100	253	130	12,7	1,07
6,100	14,4773	14,5129	0,080	437	123	21,9	1,01
6,515	13,5560	13,5894	0,120	279	117	14,0	2,27
7,065	12,5019	12,5326	0,080	114	108	5,7	0,85
9,155	9,6520	9,6757	0,060	110	86	5,5	0,85
10,210	8,6569	8,6782	0,280	119	85	5,9	6,45
11,390	7,7625	7,7816	0,120	50	83	2,5	1,09
11,850	7,4622	7,4806	0,120	41	81	2,0	0,82
12,595	7,0225	7,0397	0,200	114	81	5,7	1,83
13,790	6,4165	6,4323	0,120	829	79	41,5	1,10
14,040	6,3028	6,3183	0,120	756	79	37,8	3,40
14,495	6,1059	6,1210	0,160	106	79	5,3	1,36
16,460	5,3812	5,3944	0,560	250	77	12,5	9,96
17,695	5,0083	5,0206	0,440	475	77	23,8	12,06
18,960	4,6769	4,6884	0,240	388	76	19,4	4,33
20,155	4,402	4,4130	0,160	600	74	30,0	1,86
21,075	4,2121	4,224	0,200	313	74	15,7	1,51
21,735	4,0856	4,0957	0,200	196	74	9,8	1,13
22,285	3,9860	3,9958	0,160	174	72	8,7	1,30
23,070	3,8521	3,8616	0,640	125	72	6,3	4,63
23,850	3,7279	3,7371	0,480	137	71	6,9	2,40
25,470	3,4943	3,5029	0,240	66	69	3,3	1,42
26,920	3,3093	3,3175	0,280	61	69	3,0	1,76
27,570	3,2328	3,2407	0,280	79	67	4,0	2,05
29,175	3,0585	3,0660	0,320	41	67	2,0	1,29
30,980	2,8843	2,8914	0,200	50	64	2,5	0,93
33,185	2,6975	2,7041	0,480	29	62	1,5	1,48
34,485	2,5987	2,6051	0,560	36	62	1,8	3,17
35,325	2,5388	2,5451	0,240	29	61	1,5	1,26
37,110	2,4207	2,4266	0,400	21	59	1,1	0,81

Anhang 2

Fall: NATY-H.DI

18. Nov. 2003 12:07

=====

PHILIPS ANALYTICAL

PC-APD, Beugungssoftware

Probenidentifikation: NATY H 71/03

Daten, gemessen am 12. Nov. 2003 10:50:00

Diffraktometer-Typ:	PW 1710 BASIERT
Röhrenanode:	Cu
Generatorspannung [kV]:	40
Generatorstrom [mA]:	30
Wellenlänge Alpha1 [Å]:	1,54060
Wellenlänge Alpha2 [Å]:	1,54439
Intensitätsverhältnis [alpha2/alpha1]:	0,500
Divergenzspalt:	1/2°
Aufnahmespalt:	0,1
Verwendeter Monochromator:	NEIN

Startwinkel [°2θ]:	2,010
Endwinkel [°2θ]:	39,990
Stufengröße [°2θ]:	0,020
Maximalintensität:	1656,490
Zeit pro Stufe [s]:	1,250
Raster-Typ:	KONTINUIERLICH

Minimale Peakspitzenbreite:	0,05
Maximale Peakspitzenbreite:	1,00
Peakbasisbreite:	2,00
Minimale Signifikanz:	0,75
Anzahl der Peaks:	38

DE 603 10 734 T2 2007.10.11

Winkel [°2 θ]	d-Wert α_1 [Å]	d-Wert α_2 [Å]	Peakbreite [°2 θ]	Peakint. [Zähl- werte]	Rück.- Int. [Zähl- werte]	Rel. Int. (%)	Signif.
2,815	31,3601	31,4373	0,240	69	106	4,2	1,06
3,815	23,1419	23,1988	0,080	276	106	16,6	0,83
4,840	18,2430	18,2879	0,060	306	106	18,5	1,39
5,440	16,2322	16,2721	0,120	918	106	55,4	5,29
6,490	13,6082	13,6417	0,240	90	106	5,4	1,20
8,090	10,9201	10,9469	0,080	454	106	27,4	0,83
8,985	9,8342	9,8584	0,200	151	106	9,1	2,66
10,370	8,5237	8,5446	0,240	100	106	6,0	1,34
11,040	8,0078	8,0275	0,280	299	106	18,1	4,43
11,495	7,6919	7,7108	0,120	317	106	19,1	3,11
11,905	7,4279	7,4461	0,200	125	106	7,6	2,82
13,105	6,7503	6,7669	0,200	396	106	23,9	8,76
13,915	6,3591	6,3748	0,240	81	106	4,9	2,03
15,120	3,8549	5,8693	0,140	562	106	33,9	2,79
15,955	5,5503	5,5640	0,180	740	106	44,7	7,32
16,340	5,4204	5,4338	0,160	357	106	21,6	1,86
17,235	5,1409	5,1536	0,120	121	106	7,3	1,20
18,170	4,8784	4,8904	0,160	467	106	28,2	0,81
18,855	4,7027	4,7143	0,140	790	106	47,7	3,61
19,395	4,5730	4,5842	0,140	1568	106	94,7	2,75
19,625	4,5199	4,5310	0,240	1656	106	100,0	4,76
20,125	4,4087	4,4196	0,120	630	106	38,0	2,18
20,990	4,2289	4,2393	0,100	702	106	42,4	1,23
22,265	3,9896	3,9994	0,240	121	106	7,3	1,09
23,075	3,8513	3,8608	0,320	269	106	16,2	5,73
23,495	3,7834	3,7927	0,200	266	106	16,0	2,34
24,305	3,6591	3,6681	0,200	231	106	13,9	2,60
25,950	3,4308	3,4392	0,200	180	106	10,8	1,43
26,935	3,3075	3,3157	0,240	56	106	3,4	1,28
28,365	3,1439	3,1517	0,200	69	106	4,2	0,96
29,700	3,0056	3,0130	0,320	81	106	4,9	1,96
30,860	2,8952	2,9023	0,320	37	106	2,2	0,85
31,980	2,7963	2,8032	0,320	29	106	1,8	1,00
32,680	2,7380	2,7447	0,240	34	106	2,0	2,47
33,455	2,6763	2,6829	0,320	16	106	1,0	0,77
34,765	2,5784	2,5848	0,800	24	106	1,4	1,58
36,295	2,4732	2,4792	0,640	28	106	1,7	1,30
38,195	2,3544	2,3602	0,560	45	106	2,7	3,42

Anhang 3

Fall: NATY-HB.DI

18. Nov. 2003 12:13

=====

PHILIPS ANALYTICAL

PC-APD, Beugungssoftware

Probenidentifikation: NATY MIX H+B 70/03B

Daten, gemessen am 12. Nov. 2003 12:50:00

Diffraktometer-Typ:	PW 1710 BASIERT
Röhrenanode:	Cu
Generatorspannung [kV]:	40
Generatorstrom [mA]:	30
Wellenlänge Alpha1 [Å]:	1,54060
Wellenlänge Alpha2 [Å]:	1,54439
Intensitätsverhältnis [alpha2/alpha1]:	0,500
Divergenzspalt:	1/2°
Aufnahmespalt:	0,1
Verwendeter Monochromator:	NEIN
Startwinkel [°2θ]:	2,010
Endwinkel [°2θ]:	39,990
Stufengröße [°2θ]:	0,020
Maximalintensität:	936,3600
Zeit pro Stufe [s]:	1,250
Raster-Typ:	KONTINUIERLICH
Minimale Peakspitzenbreite:	0,05
Maximale Peakspitzenbreite:	1,00
Peakbasisbreite:	2,00
Minimale Signifikanz:	0,75
Anzahl der Peaks:	38

Winkel [°2θ]	d-Wert α1 [Å]	d-Wert α2 [Å]	Peakbreite [°2θ]	Peakint. [Zähl- werte]	Rück.- Int. [Zähl- werte]	Rel. Int. (%)	Signif.
3,860	22,8722	22,9284	0,120	454	166	48,5	4,26
4,820	18,3187	18,3637	0,180	936	154	100,0	9,45
5,115	17,2628	17,3053	0,100	692	154	73,9	2,34
5,485	16,0991	16,1387	0,140	762	146	81,4	7,72
6,065	14,5608	14,5966	0,120	250	139	26,7	2,28
6,505	13,5768	13,6102	0,100	154	132	16,4	1,59
7,025	12,5730	12,6039	0,120	64	128	6,8	1,11
8,175	10,8067	10,8333	0,160	182	114	19,5	3,73
9,010	9,8070	9,8311	0,280	83	100	8,8	3,39
10,225	8,6442	8,6655	0,120	90	94	9,6	1,11
10,965	8,0624	8,0823	0,240	216	94	23,1	2,24
11,515	7,6786	7,6974	0,080	228	94	24,4	0,95
11,990	7,3754	7,3936	0,120	85	94	9,0	1,72
12,935	6,8386	6,8554	0,320	169	92	18,0	1,36
13,165	6,7197	6,7362	0,080	282	92	30,1	1,31
13,790	6,4165	6,4323	0,100	350	92	37,3	0,77
14,010	6,3162	6,3318	0,100	369	92	39,4	1,07
14,415	6,1397	6,1548	0,120	119	92	12,7	1,05
15,215	5,8186	5,8329	0,080	388	92	41,4	1,04
16,025	5,5263	5,5399	0,140	524	90	56,0	3,11
16,390	5,4040	5,4173	0,200	296	90	31,6	1,87
17,785	4,9831	4,9954	0,240	234	90	25,0	1,35
18,285	4,8480	4,8599	0,240	313	90	33,5	1,08
18,795	4,7176	4,7292	0,160	400	88	42,7	2,29
19,435	4,5636	4,5749	0,240	790	88	84,3	2,94
19,680	4,5074	4,5185	0,160	778	88	83,1	1,03
21,010	4,2250	4,2354	0,200	384	88	41,0	2,33
22,360	3,9728	3,9826	0,200	102	86	10,9	0,78
23,040	3,8571	3,8666	0,200	154	86	16,4	1,25
23,600	3,7668	3,7761	0,120	166	86	17,8	0,79
24,250	3,6673	3,6773	0,160	123	86	13,2	0,96
25,970	3,4282	3,4366	0,480	69	85	7,4	1,85
26,905	3,3111	3,3193	0,240	36	85	3,8	0,96
27,690	3,2190	3,2269	0,320	46	85	4,9	1,01
29,730	3,0026	3,0100	0,200	38	83	4,1	0,80
30,995	2,8829	2,8900	0,320	35	81	3,7	1,18
34,540	2,5947	2,6011	0,480	20	83	2,2	2,11
38,060	2,3624	2,3682	0,480	12	77	1,2	0,99

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Nateglinid, umfassend die folgenden Schritte:

i) Reaktion in einem ersten organischen Lösungsmittel zwischen D-Phenylalaninmethylester oder einem Salz davon, trans-4-Isopropylcyclohexancarbonsäure und einem Acylchlorid oder Carbonyldiimidazol zum Erhalt des Nateglinidmethylesters;

ia) gegebenenfalls Isolieren des so erhaltenen Nateglinidmethylesters und erneutes Lösen des Nateglinidmethylesters in einem zweiten organischen Lösungsmittel zum Erhalt einer Lösung,

ii) Zugabe von Wasser und Alkalihydroxid zur Reaktionsmischung aus Schritt i) ohne Isolation des Nateglinidmethylesters, oder, falls zutreffend, zur Lösung von Schritt ia), und Abtrennen der wässrigen Phase, die das Alkalisalz von Nateglinid enthält;

iii) Zugabe von Salzsäure zur wässrigen Phase aus Schritt ii) zum Erhalt von Nateglinid, worin das in Schritt ii) tatsächlich verwendete organische Lösungsmittel ein mit Wasser nicht mischbares Lösungsmittel ist.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, worin das in Schritt i) verwendete erste organische Lösungsmittel ein mit Wasser mischbares organisches Lösungsmittel ist, und worin die Isolation von Nateglinidmethylester gemäß

Schritt ia) durch die Zugabe von Wasser zur Reaktionsmischung, die aus Schritt i) resultiert, durchgeführt wird, und ferner, worin das in Schritt ia) zum erneuten Lösen des Nateglinidmethylesters verwendete zweite organische Lösungsmittel mit Wasser nicht mischbar ist.

3. Verfahren gemäß Anspruch 1, worin das in Schritt i) verwendete erste organische Lösungsmittel mit Wasser nicht mischbar ist, und worin Schritt ia) weggelassen wird.

4. Verfahren gemäß Ansprüchen 1 und 2, worin das mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Aceton, DMF, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Glyme, Diglyme, THF und Dioxan.

5. Verfahren gemäß Anspruch 4, worin das mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel Aceton ist.

6. Verfahren gemäß Ansprüchen 1 bis 3, worin das mit Wasser nicht mischbare organische Lösungsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Toluol, Xylolen, Benzol, Chlorbenzol, Methylenchlorid, Hexan, Heptan und Cyclohexan.

7. Verfahren gemäß Anspruch 6, worin das mit Wasser nicht mischbare organische Lösungsmittel Toluol ist.

8. Verfahren gemäß Ansprüchen 1 bis 7 zur Herstellung von Nateglinid in B-Form, das im wesentlichen frei an Nateglinid in H-Form ist, worin die Zugabe von Salzsäure in Schritt iii) bei einer Temperatur im Bereich von 5 bis 20°C durchgeführt wird.

9. Verfahren gemäß Anspruch 8, worin die Zugabe von Salzsäure in Schritt iii) bei einer Temperatur im Bereich von 10 bis 20°C, vorzugsweise 15 bis 20°C durchgeführt wird.

10. Verfahren gemäß Anspruch 1, worin das Acylchlorid in Schritt i) ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Pivaloylchlorid und Ethylchlorformiat.

11. Verfahren gemäß Anspruch 10, worin das Acylchlorid in Schritt i) Pivaloylchlorid ist.

12. Verfahren gemäß Anspruch 1, worin die Zugabe von Wasser und Alkalihydroxid in Schritt ii) in der Gegenwart eines Phasentransferkatalysators durchgeführt wird.

13. Verfahren gemäß Anspruch 12, worin der Phasentransferkatalysator ein quaternäres Ammoniumsalz, vorzugsweise Tricaprylmethylammoniumchlorid, ist.

14. Verfahren gemäß Ansprüchen 1 bis 13, worin die Zugabe von Wasser und Alkalihydroxid und die Abtrennung der wässrigen Phase, die das Alkalisalz von Nateglinid enthält, in Schritt ii) bei einer Temperatur im Bereich von 45 bis 55°C durchgeführt wird.

15. Verfahren gemäß Ansprüchen 1 bis 14, worin die Salzsäure in Schritt iii) zur wässrigen Phase aus Schritt ii) gegeben wird, bis ein pH von 2,0 bis 3,0 erhalten wird.

16. Verfahren gemäß Ansprüchen 1 bis 15, worin das D-Phenylalaninmethylestersalz in Schritt i) das D-Phenylalaninmethylesterhydrochlorid ist.

17. Verfahren zur Herstellung von Nateglinid in B-Form, das im wesentlichen frei an H-Form ist, ausgehend von Nateglinid, das nicht in der reinen B-Form ist, umfassend das Lösen von Nateglinid in Wasser mit Alkalihydroxid zum Erhalt einer wässrigen Lösung, und Zugabe von Salzsäure bei einer Temperatur im Bereich von 5 bis 20°C.

18. Verfahren gemäß Anspruch 17, worin die Zugabe von Salzsäure bei einer Temperatur im Bereich von 10 bis 20°C, vorzugsweise 15 bis 20°C, durchgeführt wird.

19. Verfahren gemäß Anspruch 17 oder 18, worin die Salzsäure zur wässrigen Lösung von Nateglinid-Alkalisalz gegeben wird, bis ein pH von 2,0 bis 3,0 erhalten wird.

20. Verfahren gemäß einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, worin das Alkalihydroxid aus-

gewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid und Natriumhydroxid.

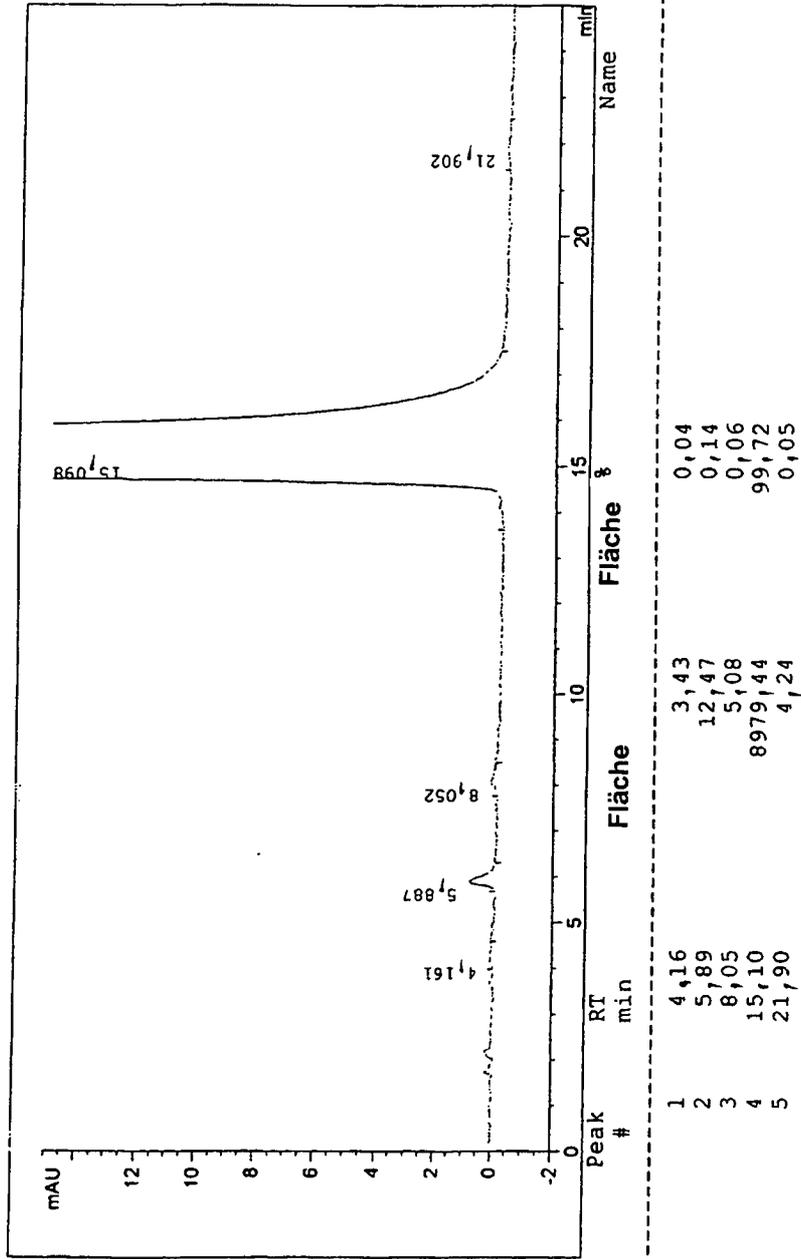
21. Verfahren gemäß Anspruch 20, worin das Alkalihydroxid Kaliumhydroxid ist.

Es folgen 13 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

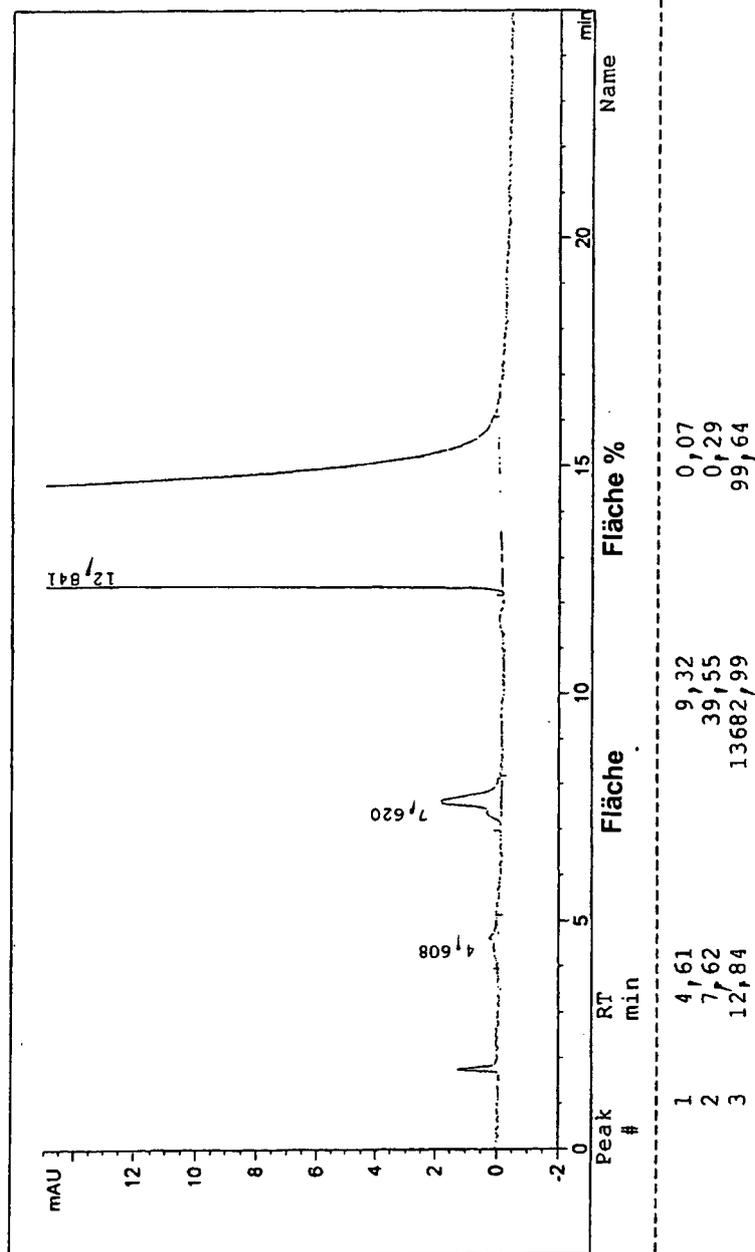
Nateglinidmethylester

Sperisorb ODS-1 250 x 4,6 mm
Acetonitril - 1 g/L Phosphorsäure



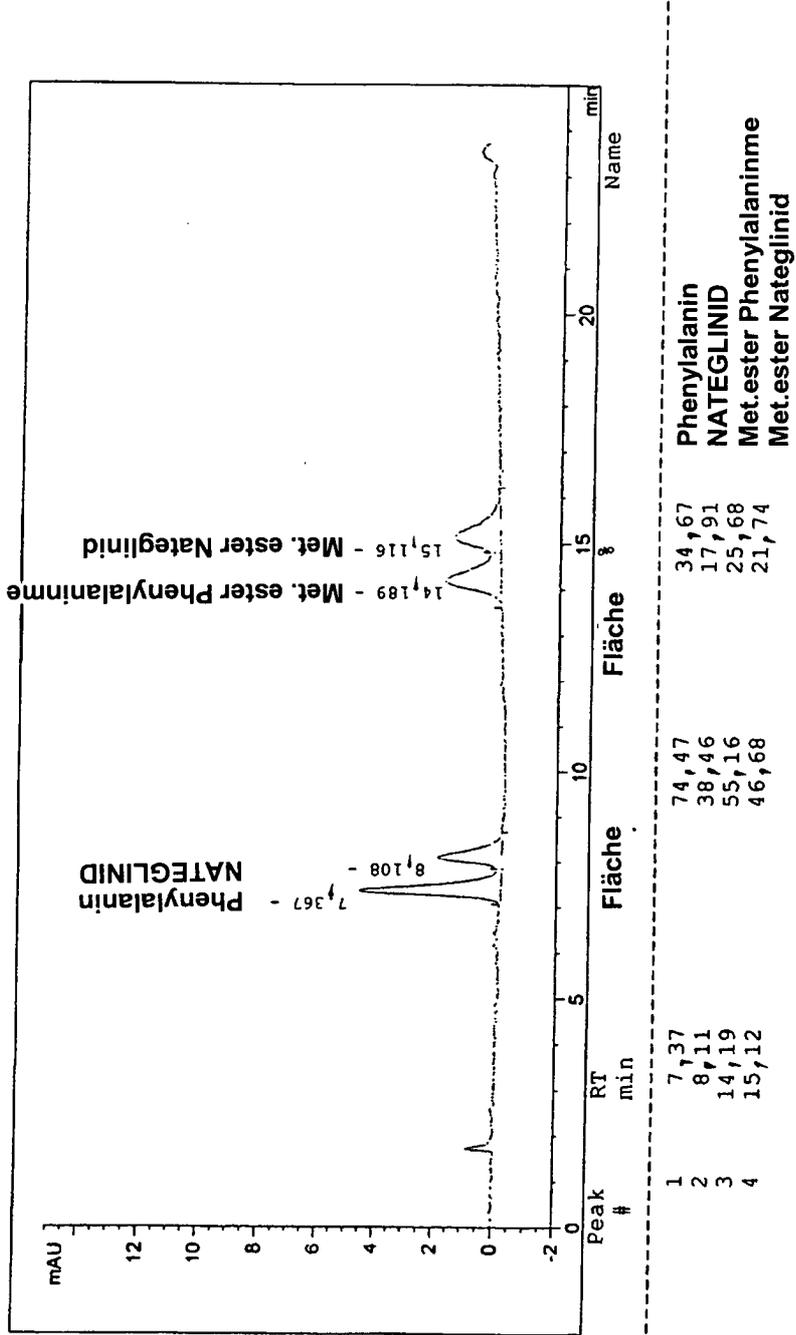
FIGUR 1

Phenylalaninmethylester x HCl
 Sperisorb ODS-1 250 x 4,6 mm
 Acetonitril - 1 g/1 L Phosphorsäure



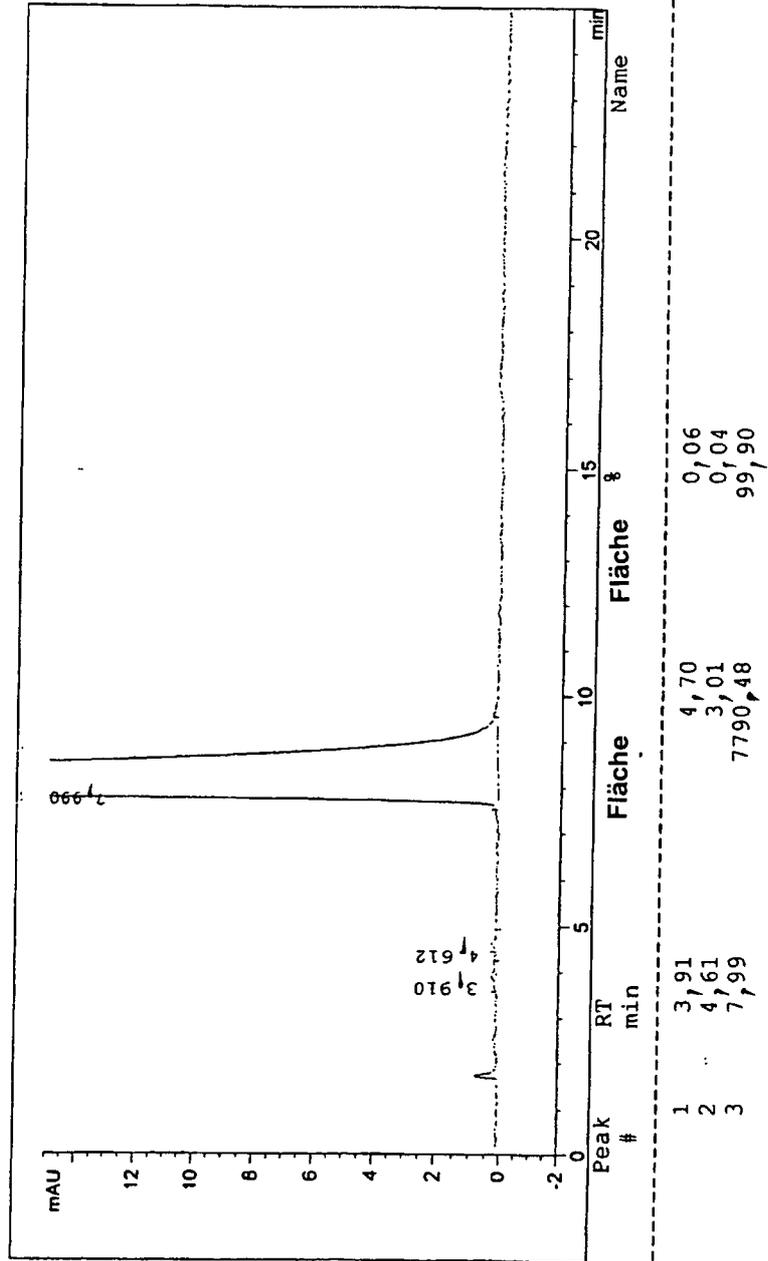
FIGUR 2

MIX 0,005 mg/mL
 Spherisorb ODS-1 250x4,6 mm
 Acetonitril - 1 g/L Phosphorsäure



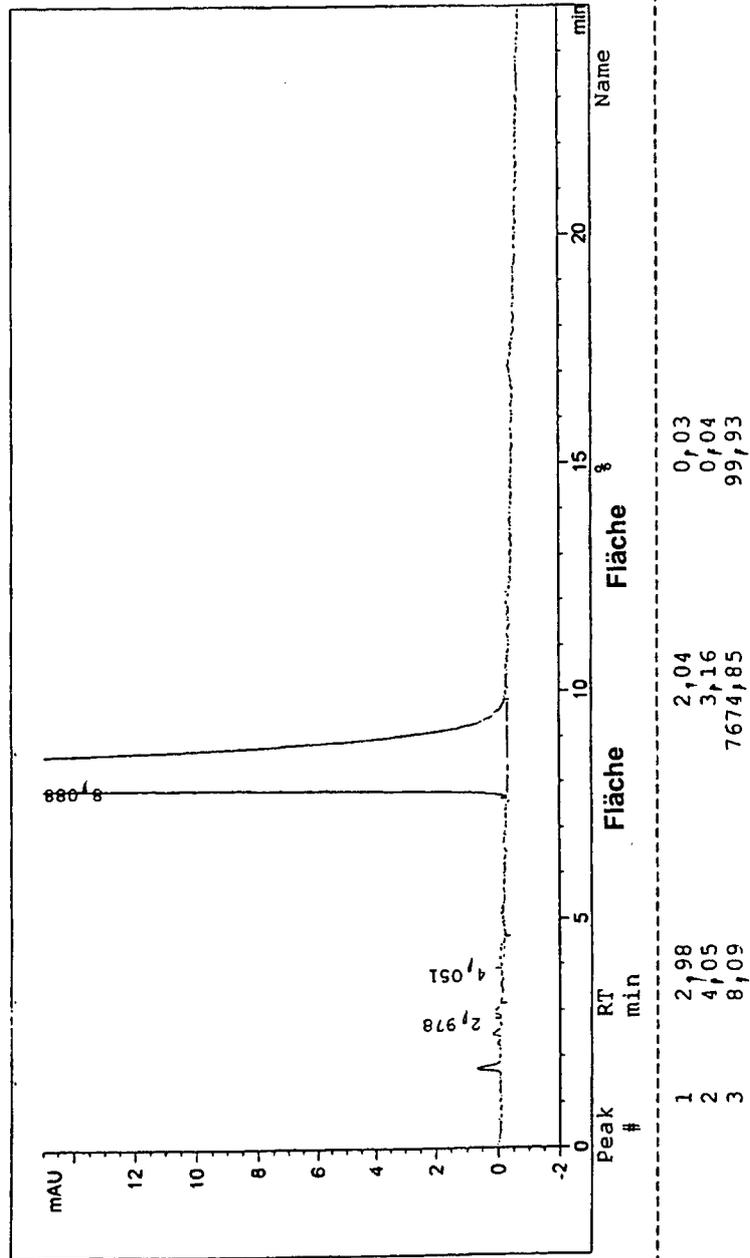
FIGUR 3

NATEGLIND Probe A 1 mg/mL
 Sperisorb ODS-1 250 x 4,6 mm
 Acetonitril - 1 g/L Phosphorsäure



FIGUR 4

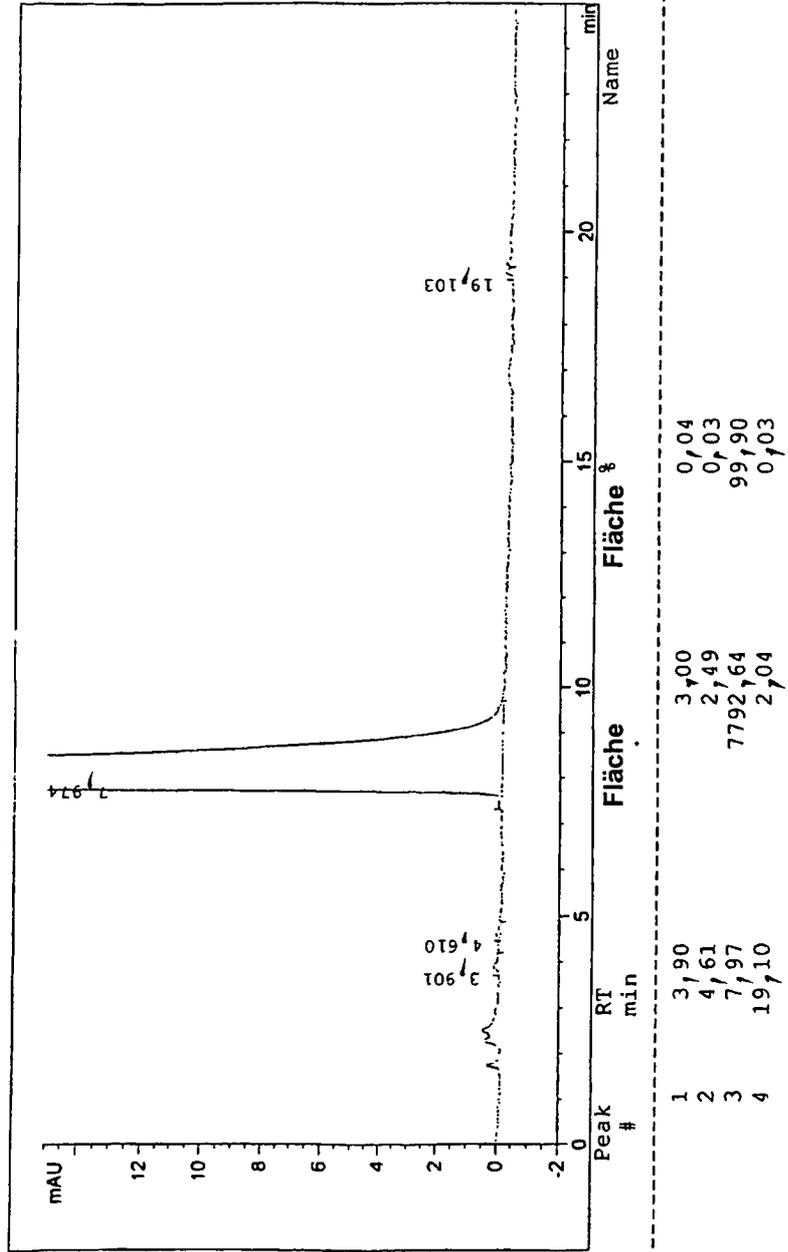
NATEGLINID Probe B 1 mg/mL
 Sperisorb ODS-1 250 x 4,6 mm
 Acetonitril - 1 g/L Phosphorsäure



FIGUR 5

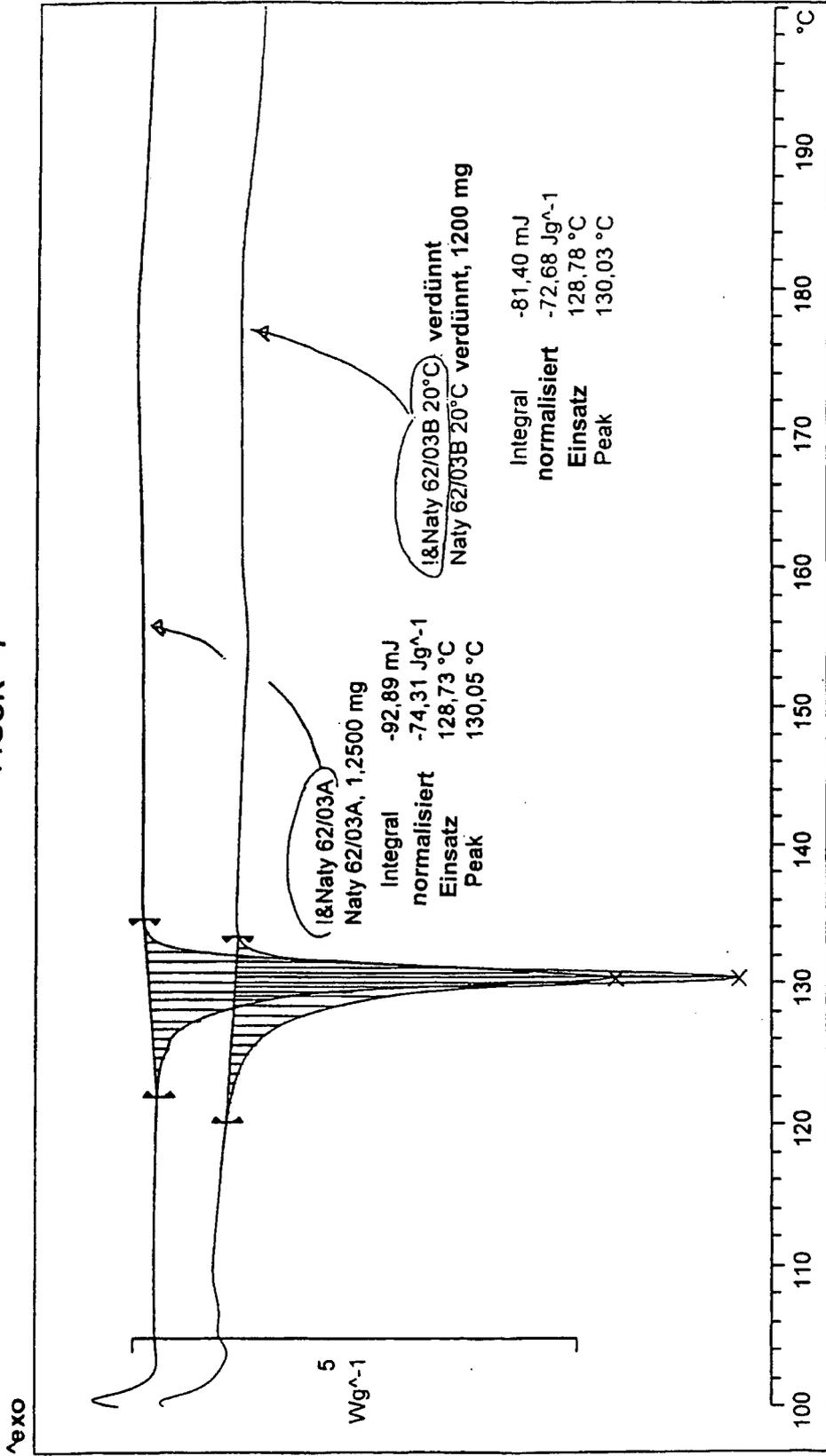
NATEGLINID Probe C 1 mg/mL

Sperisorb =DS-1 250 x 4,6 mm
Acetonitril - 1 g/L Phosphorsäure



FIGUR 6

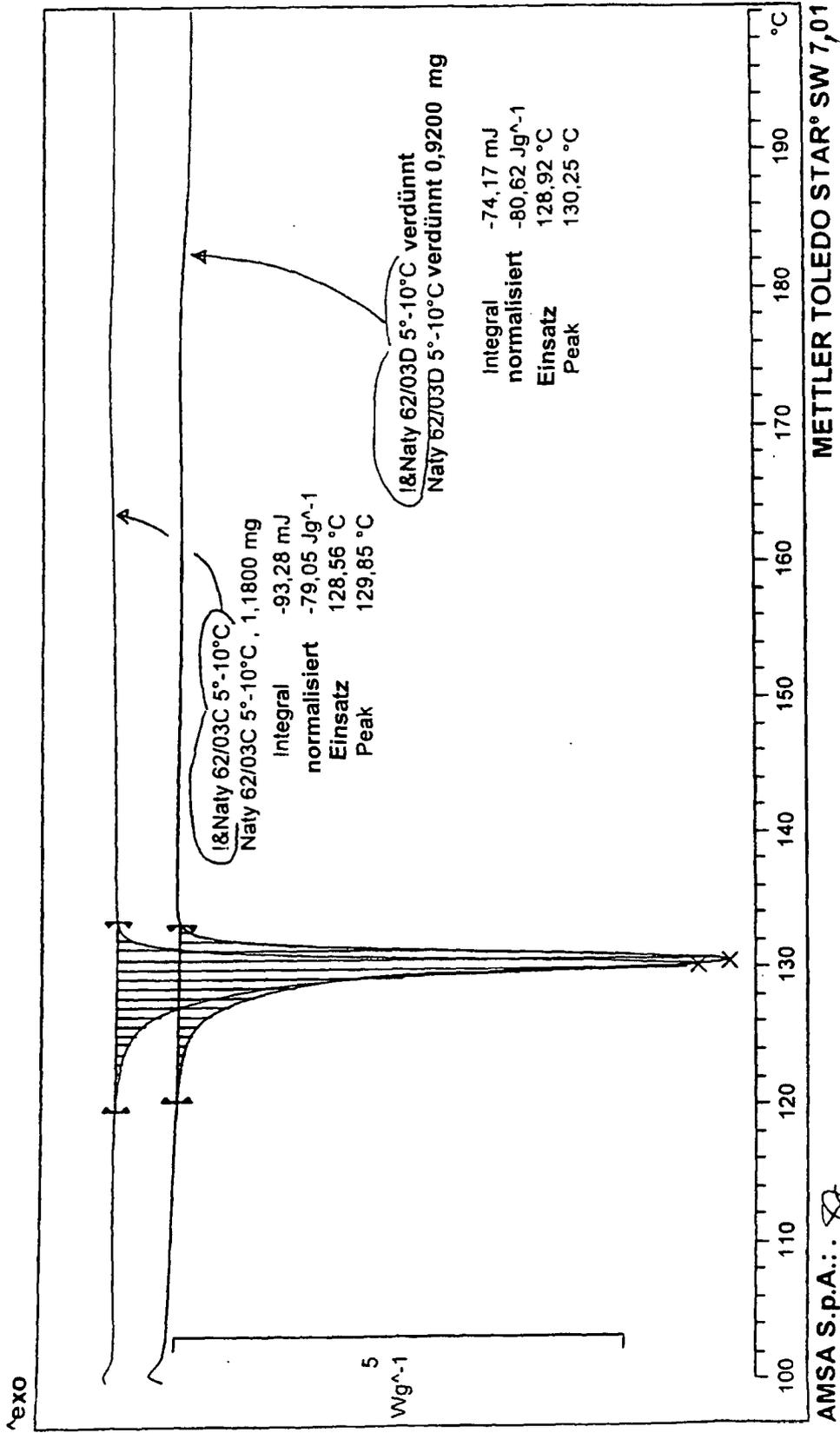
FIGUR 7



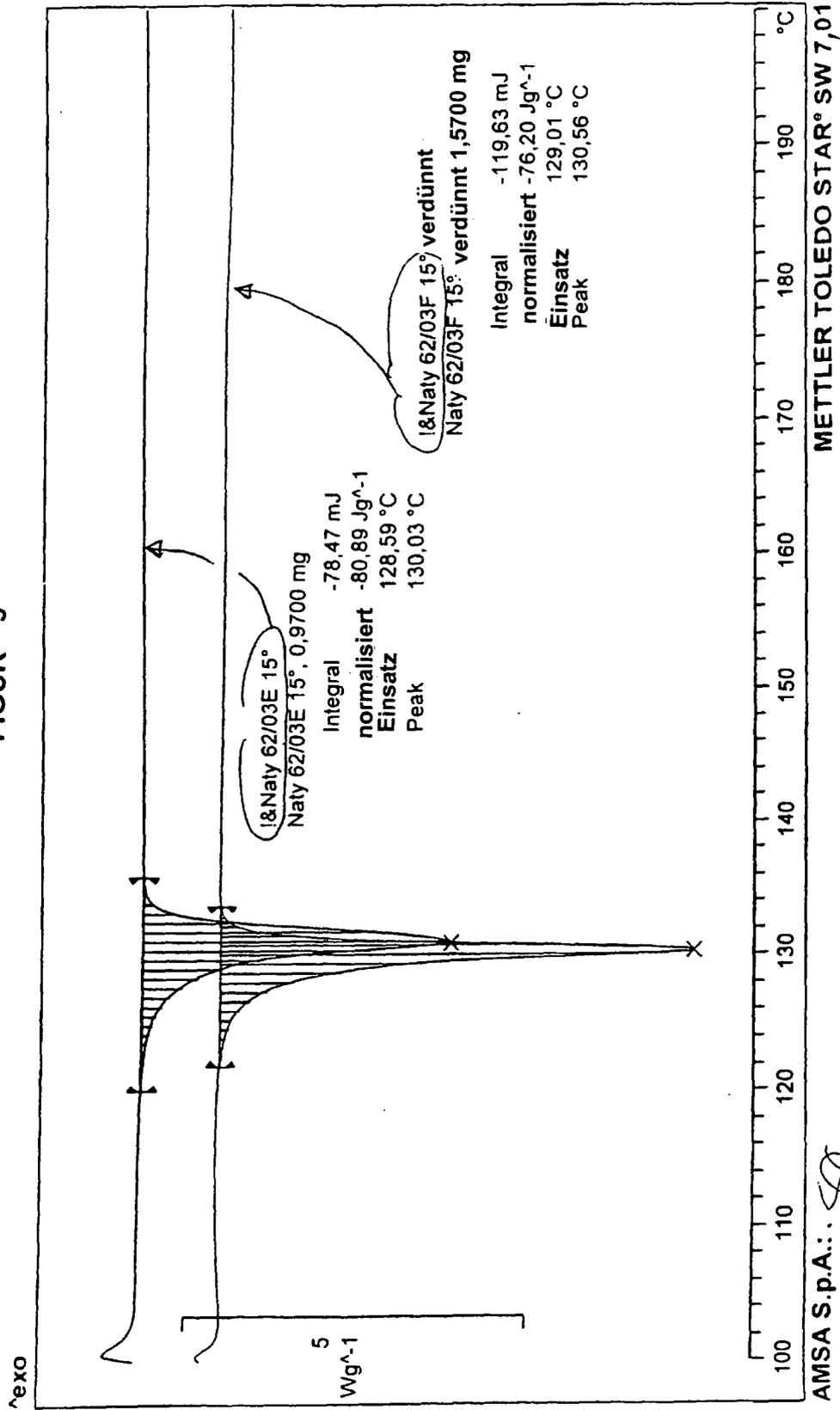
AMSA S.p.A.: . . .

METTLER TOLEDO STAR° SW 7,01

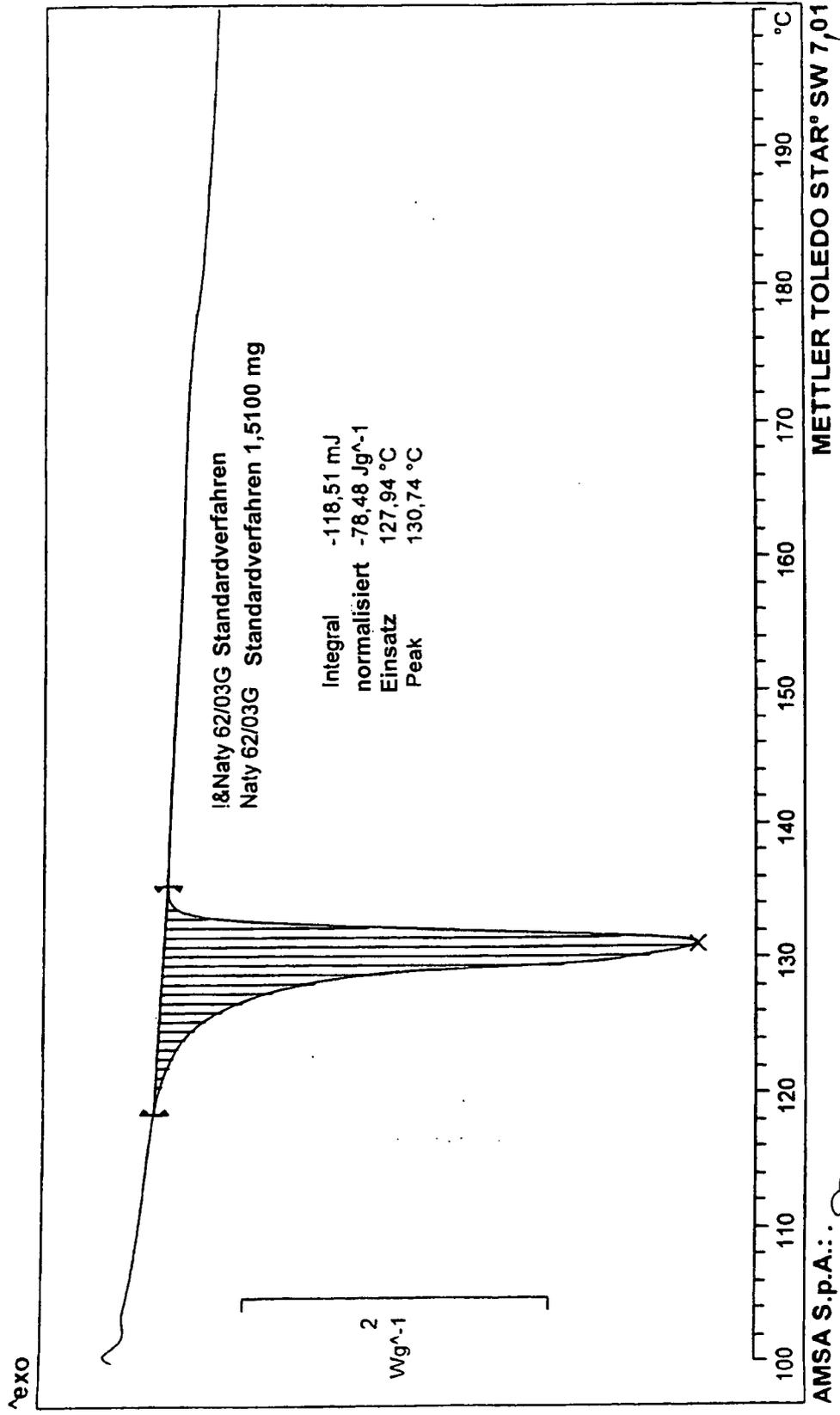
FIGUR 8

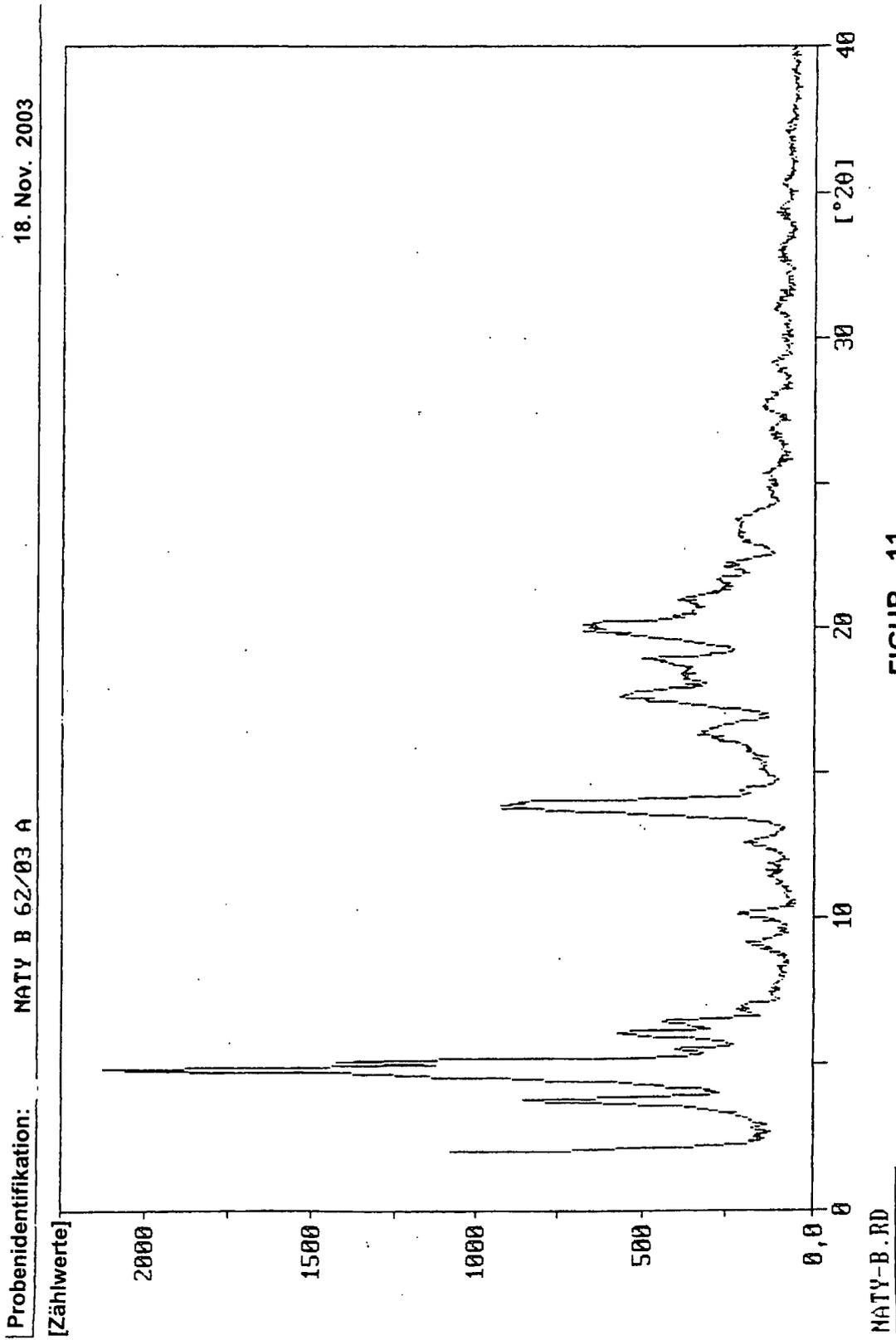


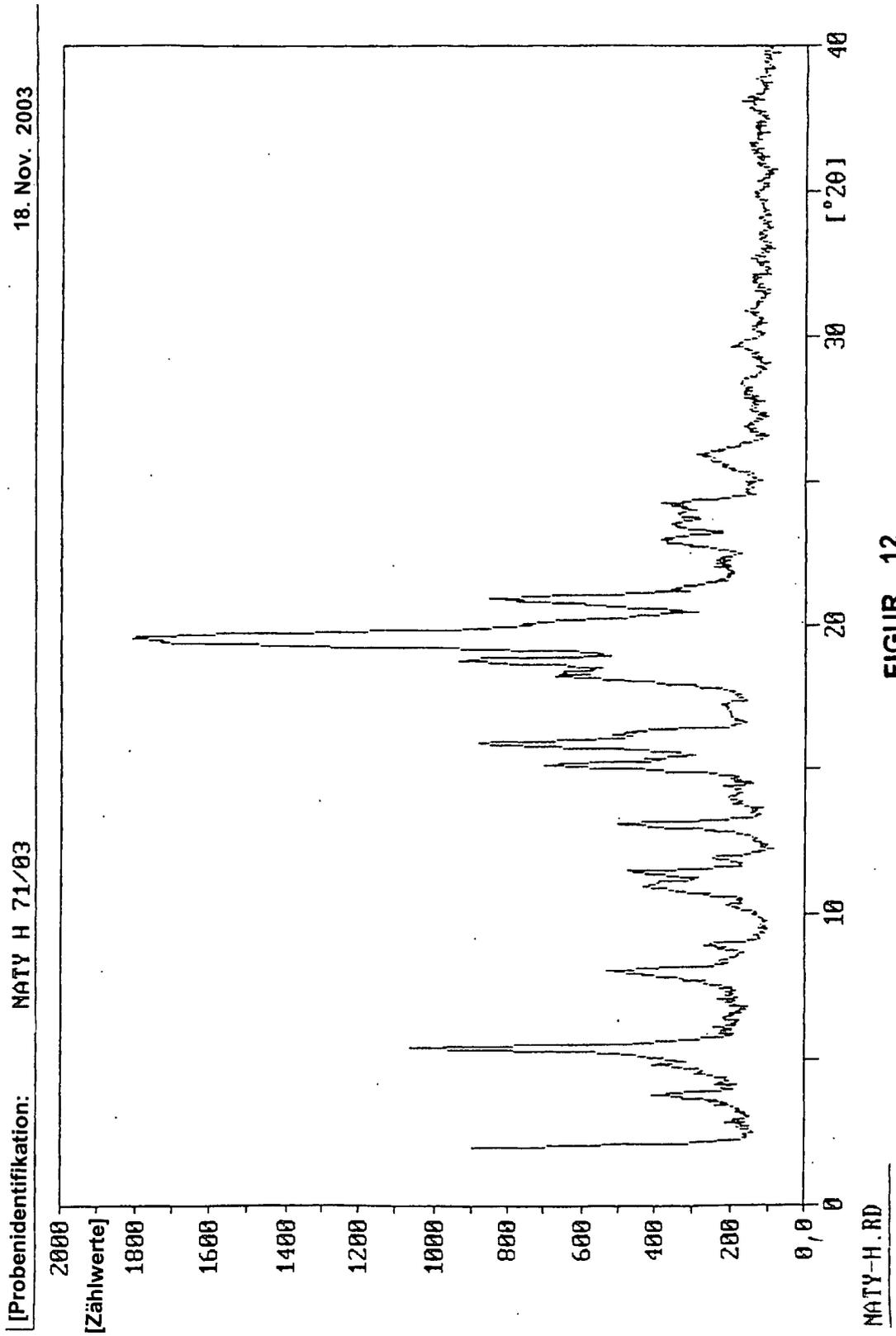
FIGUR 9



FIGUR 10



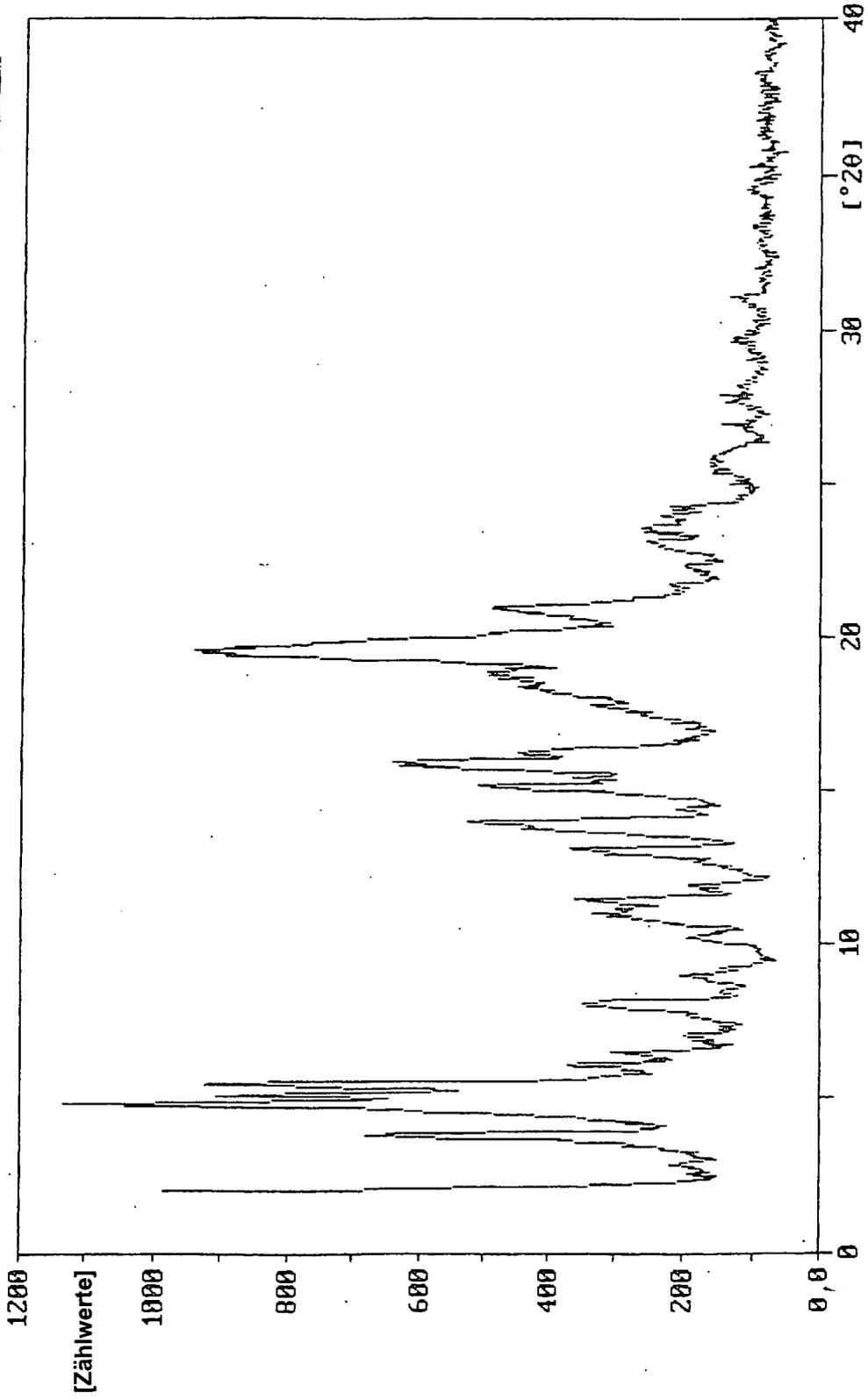




FIGUR 12

18. Nov. 2003

[Probenidentifikation: NATY MIX H+B 70/03B



NATY-HB.RD

FIGUR 13