

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. November 2004 (25.11.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/101540 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 295/12

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH2004/000292

(22) Internationales Anmeldedatum:
13. Mai 2004 (13.05.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
0847/03 14. Mai 2003 (14.05.2003) CH

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): CILAG AG [CH/CH]; Hochstr. 201, CH-8205 Schaffhausen (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HECK, Rainer [DE/DE]; Egonstrasse 14, 79106 Freiburg (DE). JUS-TUS, Michael [DE/CH]; Lindenplatz 12b, CH-8203 Schaffhausen (CH). MÜLLER, Roland [DE/CH]; Delfter Str. 23, CH-5004 Aarau (CH). OTTEN, Thomas

[DE/CH]; Grünhaldenstr. 29, CH-8052 Zürich (CH). RETTIG, Martin [DE/DE]; Bahnhofstr. 7, 77948 Friesenheim (DE).

(74) Anwalt: BRAUN, André; Braun & Partner, Reussstr. 22, CH-4054 Basel (CH).

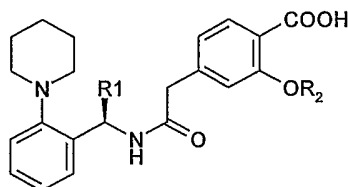
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,

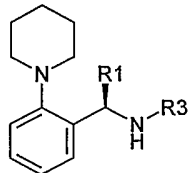
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF PHENYLACETIC ACID DERIVATIVES

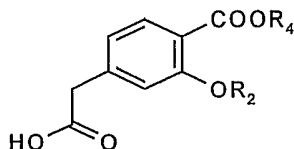
(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON PHENYLESSIGSÄUREDERIVATEN



(I)



(II)



(III)

(57) Abstract: Disclosed is a method for producing (S) (+) phenylacetic acid derivatives of general formula (I), wherein R₁ represents a linear or branched alkyl radical with 1 to 6 carbon atoms or optionally substituted benzyl while R₂ represents methyl, ethyl, or propyl. The inventive method is characterized in that a compound of general formula (II), wherein R₁ has the meaning indicated above and R₃ represents a nucleofuge, or a suitable salt of a compound of general formula (II) is reacted with a compound of general formula (III), wherein R₂ has the meaning indicated above and R₄ represents hydrogen or a hydrolytically cleavable nucleofuge, whereupon the optionally provided protective group R₄ is eliminated.

(57) Zusammenfassung: Verfahren zur Herstellung von (S) (+) Phenylessigsäurederivaten der allgemeinen Formel (I): worin R₁ einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls substituiertes Benzyl, und R₂ Methyl, Ethyl oder Propyl bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel (II): worin R₁ die oben angegebene Bedeutung hat, und R₃ eine Abgangsgruppe

bedeutet, oder ein geeignetes Salz einer Verbindung der allgemeinen Formel (II), mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III): worin R₂ die oben angegebene Bedeutung hat, und R₄ Wasserstoff oder eine hydrolytisch abspaltbare Abgangsgruppe bedeutet, umsetzt, und anschliessend die gegebenenfalls anwesende Schutzgruppe R₄ entfernt.

WO 2004/101540 A2



TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Veröffentlicht:

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

Verfahren zur Herstellung von Phenyllessigsäurederivaten

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Phenyllessigsäurederivaten, insbesondere von (S) (+)-2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-1-alkyl]-aminocarbonylmethyl]benzoesäure und (S) (+)-2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-1-benzyl]aminocarbonylmethyl]-benzoesäure. Von diesen Verbindungen ist (S) (+)-2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]benzoesäure, welche als pharmazeutisch aktive Substanz unter dem Namen Repaglinid bekannt ist, bevorzugt.

Repaglinid und verwandte Verbindungen sind z.B. in EP 0 589 874 und EP 0 965 591 beschrieben. Diese Verbindungen besitzen insbesondere eine blutzuckersenkende Wirkung. In den bekannten Herstellungsverfahren wird das entsprechende primäre Amin, d.h. ein (S)-1-(2-Piperidino-phenyl)-1-alkylamin, bzw. (S)-1-(2-Piperidino-phenyl)-1-benzylamin, mit einer entsprechend substituierten Phenyllessigsäure umgesetzt. Anschliessend wird aus der erhaltenen Verbindung die an den Phenylring gebundene als Estergruppe geschützte Carboxylgruppe in die freie Carboxylgruppe umgewandelt.

Diese bekannten Verfahren haben verschiedene Nachteile. So werden in den bekannten Verfahren Reagentien verwendet, wie beispielsweise Raney-Nickel, welche eine Abtrennung und Reinigung des Zwischenproduktes vor dessen Einsatz in der nachfolgenden Stufe notwendig machen. Eine Zusammenlegung einzelner Stufen in dem mehrstufigen Verfahren ist deshalb mehrheitlich nicht möglich. Zudem ist die Verwendung von Raney-Nickel auch aus der Sicht des Umweltschutzes, der Toxizität und der Sicherheit, problematisch. Dasselbe gilt für die Verwendung von 2-Chlorbenzotrinitril, welches als Ausgangsprodukt für die Herstellung

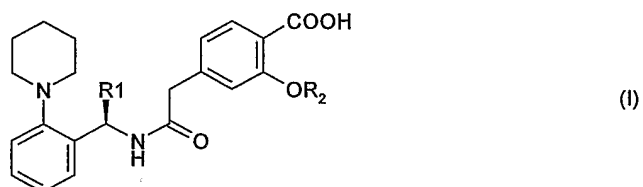
des primärenamins verwendet wird. Im weiteren ist es von Vorteil, die Ausbeute des gesamten Verfahrens zu erhöhen.

Es wurde nun gefunden, dass es möglich ist, die erwähnten
5 Nachteile zu beheben, insbesondere unbedenkliche und
billigere Ausgangs- und Zwischenprodukte zu verwenden, mit
nur zwei isolierten Verfahrensstufen zu fahren und auch
die Ausbeute an Wirkstoff im gesamten Verfahren deutlich
10 zu erhöhen. Dies wird dadurch erreicht, dass man erfindungsgemäss anstelle des primärenamins, d.h. anstelle
eines (S)-1-(2-Piperidino-phenyl)-1-alkylamins, bzw. des
(S)-1-(2-Piperidino-phenyl)-1-benzylamins, ein entsprechendes
sekundäres Amin verwendet, d.h. ein entsprechendes
Amin, dessen sekundärer Aminstickstoff mit einer Abgangs-
15 gruppe versehen ist. Ebenso kann man ein geeignetes Salz
einer solchen Verbindung verwenden. Dieses sekundäre Amin
oder das geeignete Salz dieser Verbindung kann mit einer
geeigneten substituierten Phenyllessigsäure unter Abspaltung
der Abgangsgruppe umgesetzt werden, wobei man an-
20 schliessend aus der erhaltenen Verbindung die an den
Phenylring gebundene und gegebenenfalls als Estergruppe
geschützte Carboxylgruppe frei setzt. Für die Herstellung
des sekundärenamins kann vom unbedenklichen Halobenzal-
dehyd, wie z.B. vom 2-Fluorobenzaldehyd, ausgegangen wer-
25 den, wobei zusätzlich auf die Hydrierungsstufe verzichtet
werden kann. Somit können, wie vorgehend erwähnt, einzelne
Verfahrensstufen direkt nacheinander ohne separate Aufar-
beitung des Zwischenproduktes durchgeführt werden. Das
erfindungsgemässe Verfahren weist somit, ausgehend vom
30 kommerziell erhältlichen 2-Halobenzaldehyd bis zum Wirk-
stoff, lediglich zwei isolierte Verfahrensstufen auf.

Die positive Wirkung der an das Aminstickstoff gebundenen
Abgangsgruppe bzw. Schutzgruppe ist überraschend. Nachdem
35 primäre Amine deutlich reaktiver sind als mit einer Ab-
gangsgruppe bzw. Schutzgruppe versehenen Amine, war davon
auszugehen, dass die Durchführung des erfindungsgemässen

Verfahrens sich verlangsamten und die Ausbeuten sinken würden. Überraschenderweise konnte das Gegenteil gezeigt werden. Trotz des Substituenten am Aminstickstoff werden, im Vergleich zu bekannten Verfahren, erheblich kürzere
 5 Reaktionszeiten und höhere Ausbeuten erzielt.

Die vorliegende Erfindung ist in den Patentansprüchen definiert. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von (S)(+)Phenyllessigsäure-
 10 derivaten der allgemeinen Formel (I):



15 worin

R_1 einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls substituiertes Benzyl, und

R_2 Methyl, Ethyl oder Propyl bedeuten,

20 welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man ein (S)-1-(2-Piperidino-phenyl)amin bzw. eine Verbindung der allgemeinen Formel (II):

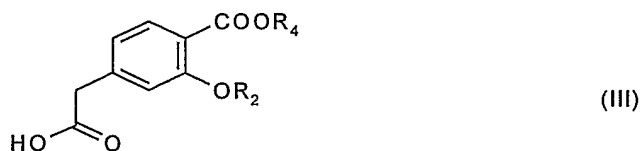


25

worin R_1 die oben angegebene Bedeutung hat, und

R_3 eine Abgangsgruppe bedeutet, oder ein geeignetes Salz einer Verbindung der allgemeinen Formel (II),

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III):



5

worin R_2 die oben angegebene Bedeutung hat, und R_4 Wasserstoff oder eine hydrolytisch abspaltbare Schutzgruppe bedeutet, umgesetzt, und anschliessend die
10 gegebenenfalls anwesende hydrolytisch abspaltbare Schutzgruppe R_4 entfernt.

R_1 bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl, 2-Methyl-propyl oder Benzyl,
15 vorzugsweise 2-Methyl-propyl.

R_2 bedeutet vorzugsweise Ethyl.

R_3 als Abgangsgruppe bedeutet vorzugsweise Benzyl oder
20 substituiertes Benzyl oder Allyl, vorzugsweise substituiertes Benzyl, welches am Phenylring durch mindestens einen elektronegativen, Elektronen liefernden, Substituenten substituiert ist. Solche elektronegativen Substituenten sind beispielsweise (C_{1-4}) -Alkoxy, vorzugsweise Methoxy
25 oder Ethoxy, oder Chlor. Ebenso können Benzylreste als Abgangsgruppe verwendet werden, welche am Methylen $(-CH_2-)$ des Benzylrestes einen geeigneten, vorzugsweise elektronegativen, Elektronen liefernden, Substituenten tragen, wie beispielsweise (C_{1-4}) -Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl, wobei im letzteren Fall das Methylen
30 vorzugsweise zwei identische gegebenenfalls substituierte Phenylringe aufweist. Bevorzugt ist Benzyl, welches am Phenylring durch mindestens eine Methoxygruppe substitu-

iert ist. R_3 bedeutet vorzugsweise 2-Methoxybenzyl, 4-Methoxybenzyl, oder 2,4-Dimethoxybenzyl.

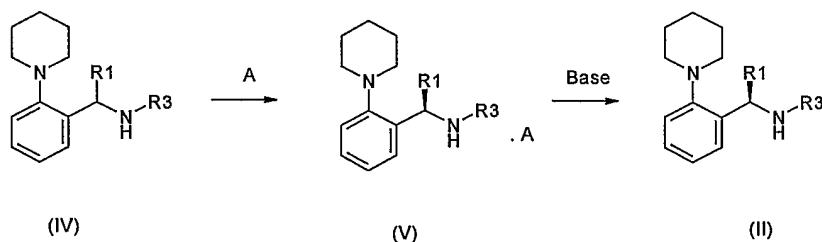
R_4 bedeutet vorzugsweise Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Butyl, Propyl, sowie gegebenenfalls substituiertes Benzyl, vorzugsweise Ethyl, Butyl, Propyl oder Benzyl.

Die Umsetzung der Verbindung der Formel (II) mit einer Verbindung der Formel (III) kann unter Reaktionsbedingungen, wie solche aus analogen Umsetzungen bekannt sind, durchgeführt werden. Der Substituent R_3 der Verbindung der allgemeinen Formel (II) ist in alkalischen Bedingungen stabil, lässt sich jedoch beispielsweise in saurem Milieu ersetzen bzw. abspalten. Vorzugsweise setzt man für die Kupplung zur Amidbindung in einem organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, Ethylacetat, Methylacetat, Acetonitril, Dimethylformamid, um, vorzugsweise in einem aprotischen Lösungsmittel, vorzugsweise in einem polaren aprotischen Lösungsmittel. Dann spaltet man die Abgangsgruppe in Gegenwart einer Säure, wie beispielsweise Salzsäure, Schwefelsäure, Perchlorsäure, Trifluoressigsäure, Methansulfonsäure, Chlorsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, vorzugsweise Methansulfonsäure, Chlorsulfonsäure und/oder p-Toluolsulfonsäure, vorzugsweise Methansulfonsäure, gegebenenfalls bei erhöhter Temperatur, ab. Gegebenenfalls wird die Reaktion bei Rückflusstemperatur durchgeführt. Dabei verwendet man für diese Umsetzung vorzugsweise einen Säurewert (pH) von weniger als 2 ($\text{pH} < 2$), wie solche Werte in Gegenwart der genannten Säuren, vorzugsweise in Gegenwart der genannten Sulfonsäuren, erhalten werden. Das molare Verhältnis der Verbindung der Formel (II), oder eines geeigneten Salzes der Verbindung der Formel (II), zur eingesetzten Säure liegt dabei vorzugsweise im Bereich von 1:1 bis 1:50, vorzugsweise im Bereich von 1:1 bis 1:5.

Für die vorgehend beschriebene Umsetzung mit einer Verbindung der Formel (III) bevorzugten geeigneten Salze der Verbindung der Formel (II) sind insbesondere Salze der Verbindung der Formel (II) mit an sich bekannten optisch aktiven chiralen Säuren (hierin mit "A" bezeichnet), wie z.B. optisch aktive Carbonsäuren, wie Mandelsäure [$C_6H_5-^*CH(OH)COOH$], welche gegebenenfalls am Phenylring substituiert ist, optisch aktive Camphersulfonsäure, optisch aktive Weinsäure sowie optisch aktive substituierte Weinsäuren oder auch optisch aktive Phosphorsäuren, wie 1,1'-Binaphthalin-2,2'-diyl-phosphorsäure. Diese Salze werden als Zwischenprodukte bei der erfindungsgemässen Herstellung der Verbindung der Formel (II) erhalten. Behandelt man die in Salzform vorliegende Verbindung der Formel (II) in an sich bekannter Weise mit Alkali, so erhält man die Verbindung der Formel (II). Für die Umsetzung mit einer Verbindung der Formel (III) bevorzugten geeigneten Salze der Verbindung der Formel (II) sind insbesondere die Salze der optisch aktiven Camphersulfonsäuren und der optisch aktiven Phosphorsäuren.

Das (S)-1-(2-Piperidino-phenyl)amin bzw. die Verbindung der allgemeinen Formel (II) stellt man her, indem man gemäss dem folgenden Formelschema

25



ein racemisches Gemisch von Verbindungen entsprechend der allgemeinen Formel (IV) in an sich bekannter Weise mit einer chiralen Säure "A" unter Salzbildung umgesetzt, wobei das entsprechende Säuresalz gemäss der Formel (V) erhalten wird. Dieses Salz wird abgetrennt und aus diesem in alkalischem Milieu das (S)-1-(2-Piperidino-phenyl)amin bzw.

30

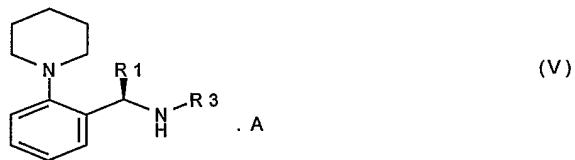
die Verbindung der allgemeinen Formel (II) freigesetzt. Im obigen Formelschema haben die Substituenten R_1 und R_3 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen.

5 Die vorliegende Erfindung betrifft in diesem Sinne ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (II), welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man ein racemisches Gemisch von Verbindungen entsprechend der
10 einer chiralen Säure "A" umsetzt, wobei das entsprechende Salz entsprechend der Formel (V) erhalten wird, anschließend dieses Salz abtrennt und aus diesem die Verbindung der allgemeinen Formel (II) frei setzt.

15 A bedeutet eine optisch aktive chirale Säure wie vorgehend definiert, vorzugsweise eine Carbonsäure. Substituierte optisch aktive Mandelsäuren sind beispielsweise o-Chlormandelsäure, p-Chlormandelsäure, p-Brommandelsäure. Substituierte optisch aktive Weinsäuren sind an den Hydroxygruppen veresterte Weinsäuren, beispielsweise Di-O,O'-p-toluyll-weinsäure oder Di-O,O'-pivaloyl-weinsäure. Bevorzugt sind optisch aktive Mandelsäure, o-Chlormandelsäure, p-Chlormandelsäure, p-Brommandelsäure, insbesondere Mandelsäure und o-Chlormandelsäure. Behandelt man das
20 racemische Gemisch entsprechend der allgemeinen Formel (IV) mit einer chiralen Säure "A", so bildet sich das Salz der Formel (V), aus welchem das Amin der Formel (II) in hoher optischer Reinheit gewonnen werden kann. Die geeignete chirale Säure ist fallweise optisch links-drehend
25 oder rechts-drehend. So verwendet man für die Mandelsäure und die 2-Chlormandelsäure vorzugsweise die links-drehende Form. Ob die links- oder rechts-drehende Säure jeweils optimal für die Trennung des Racemats ist, kann vom Fachmann ohne weiteres für die jeweilig verwendete Säure
30 fest gestellt werden.
35

Die beschriebene Aufspaltung des racemischen Gemisches von Verbindungen entsprechend der allgemeinen Formel (IV) mit einer chiralen Säure "A" ist neu, ebenso wie das entsprechende Salz entsprechend der Formel (V). Auch ist es überraschend, dass die Salzbildung mit dem sekundären Amin so schnell und mit so hoher Ausbeute und hoher Reinheit erfolgt.

In diesem Sinne betrifft die vorliegende Erfindung die als Salz vorliegenden Verbindungen der allgemeinen Formel (V):



worin R_1 , R_3 und A die oben angegebenen Bedeutungen haben.

15

Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (V), welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man ein racemisches Gemisch von Verbindungen entsprechend der allgemeinen Formel (IV):

20



mit einer chiralen Säure "A" umgesetzt, wobei das entsprechende Salz entsprechend der Formel (V) erhalten wird und die Verbindung der Formel (V) isoliert (Racematspaltung).

25

Als Lösungsmittel für die Racematspaltung verwendet man vorzugsweise niedermolekulare Alkohole, z.B. Methanol, Ethanol, Isopropanol, Butanol (gegebenenfalls in Mischung

mit Wasser, sofern mit Wasser mischbar), niedermolekulare Ketone, z.B. Dimethylketon, Diethylketon, Methylethylketon (gegebenenfalls in Mischung mit Wasser, sofern mit Wasser mischbar), (C₁-C₆)-Carbonsäureester verestert vorzugsweise mit niedermolekularen Alkoholen, cyclische und nicht-cyclische Ether, z.B. Diethylether, Dimethoxyethan, 1,4-Dioxan (gegebenenfalls in Mischung mit Wasser, sofern mit Wasser mischbar) und/oder C₁-C₆-Nitrile, z.B. Acetonitril, Propionitril oder Butyronitril. Vorzugsweise liegt das molare Verhältnis von Amin [Verbindung der Formel (IV)] : chiraler Säure bei der Herstellung des Salzes und der Fällung im Bereich von etwa 3:1 bis 1:10, vorzugsweise im Bereich von etwa 2:1 bis 1:2. Der Säurewert (pH) liegt bei der Salzbildung und Fällung vorzugsweise im Bereich von 3.5 bis 10.0, vorzugsweise im Bereich von 5.0 bis 7.5. Die Reaktionstemperatur ist relativ unkritisch und kann im Bereich von vorzugsweise 0°C bis 100°C liegen, wobei man bei erhöhter Temperatur das Salz bildet und durch Abkühlen kristallisieren lässt bzw. ausfällt.

Die vorliegende Erfindung betrifft im weiteren ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (II), welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man ein Salz der allgemeinen Formel (V) mit einer Base, vorzugsweise mit Alkali, behandelt und somit aus diesem die Verbindung der allgemeinen Formel (II) frei setzt.

Das racemische Gemisch der Verbindungen entsprechend der allgemeinen Formel (IV) stellt man beispielsweise her, indem man von 2-Fluorbenzaldehyd ausgeht und das Fluoratom mit Piperidin nucleophil substituiert. Das entstandene Produkt wird mit p-Methoxybenzylamin zum Imin umgesetzt, und das erhaltene Imin anschliessend mit einem Grignard-Reagenz zur Reaktion gebracht, wobei das racemische Gemisch der Verbindungen entsprechend der allgemeinen Formel (IV) erhalten wird. Dieses Gemisch wird dann, wie vorgehend beschrieben, mit einer chiralen Säure "A" umge-

setzt. Das gesamte Verfahren ausgehend von 2-Fluorbenzaldehyd bis zur Verbindung der Formel (V) kann ohne Isolation eines Zwischenproduktes ausgeführt werden, wobei die Ausbeute deutlich über den Ausbeuten der aus der Literatur
5 bekannten Verfahren liegt.

Die vorliegende Erfindung betrifft im weiteren bis anhin unbekannt polymorphe Formen von Repaglinid. Aus der Literatur sind zwei polymorphe Formen von Repaglinid
10 bekannt, nämlich die eine Form (hier als polymorphe Form I bezeichnet) mit einem Schmelzpunkt von 132-133°C und eine weitere polymorphe Form (hier als polymorphe Form II bezeichnet) mit einem Schmelzpunkt von 102°C. Es wurde nun gefunden, dass vier weitere polymorphe bzw. pseudo-
15 polymorphe Formen von Repaglinid existieren. Diese weiteren polymorphen Formen haben spezifische technische Vorteile, wie beispielsweise ein anderes Lösungsverhalten und sind zum Teil deutlich besser löslich und zum Teil auch besser zu formulieren als die bekannten Formen.

20 Die polymorphe Form III mit einem Schmelzpunkt von 118-119°C. gewinnt man z.B. durch Kristallisation aus einer Mischung von 2.0 Teilen Isopropanol und 20 Teilen Cyclohexan. Die polymorphe Form III ist gekennzeichnet durch
25 Röntgenpulverbeugung (CuK α -Strahlung, $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) wie in Figur 1 dargestellt.

Die polymorphe Form IV mit einem Schmelzpunkt von 105-107°C gewinnt man z.B. durch Kristallisation aus einer
30 Mischung von 30 Teilen tert-Butylmethylether und 27 Teilen Toluol. Die polymorphe Form IV ist gekennzeichnet durch Röntgenpulverbeugung (CuK α -Strahlung, $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) wie in Figur 2 dargestellt.

35 Die polymorphe Form V mit einem Schmelzpunkt von 73-76°C gewinnt man z.B. durch Kristallisation aus Methanol. Diese

polymorphe Form IV stellt ein Hemimethanolat dar, d.h. die Form enthält pro zwei Moleküle Repaglinid ein Molekül Methanol. Die Form V ist gekennzeichnet durch Röntgenpulverbeugung (CuK α -Strahlung, $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) wie in Figur 3 dargestellt.

Die polymorphe Form VI mit einem Schmelzpunkt von 66-70°C gewinnt man z.B. durch Kristallisation aus 50 Teilen Methanol und 10 Teilen Wasser. Diese polymorphe Form V stellt ein Hydrat dar, bei dem auf ein Molekül Repaglinid 0.25 Äquivalente Wasser kommen. Die Form VI ist gekennzeichnet durch Röntgenpulverbeugung (CuK α -Strahlung, $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) wie in Figur 4 dargestellt.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1 [(S)-1-(2-Piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl-N-4-methoxybenzyl-ammonium-L-mandelat]

168 g (1.21 Mol) Kaliumcarbonat werden in einer Mischung bestehend aus 100 ml Toluol, 100 ml Dimethylformamid (DMF) und 130 g (1.0 Mol) 2-Fluorbenzaldehyd am Rückfluss erhitzt und mit 102 g (1.2 Mol) Piperidin versetzt. Nach 4 Stunden wird das erhaltene Produkt mit 300 ml Wasser hydrolysiert und die Phasen getrennt. Zur organischen Phase gibt man 140 g 4-Methoxybenzylamin (1.0 Mol) und scheidet das gebildete Wasser mit Hilfe azeotroper Destillation ab. Die erhaltene Lösung wird zu einer frisch hergestellten Lösung von 420 g Isobutylmagnesiumbromid (2.6 Mol) in 900 ml Ether hinzu gegeben. Der Ansatz wird nach vollständigem Umsatz mit einer Mischung bestehend aus 184.5 g Eisessig und 603 g Wasser hydrolysiert. Die abgetrennte organische Phase wird mit 111.2 g (0.73 Mol) L-Mandelsäure sowie 900 ml Ethylacetat versetzt und am Rückfluss erhitzt. Beim Abkühlen scheiden sich nach Animpfen bei etwa 50°C Kristalle des gewünschten Produktes ab. Der Ansatz wird bei Raumtemperatur filtriert.

Ausbeute: 210 g Produkt. Um den enantiomeren Überschuss auf >95% zu erhöhen, wird das Produkt einmal aus einer Mischung bestehend aus 525 ml Wasser und 525 ml Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 182 g (30% bezogen auf 2-Fluorbenzaldehyd).

Beispiel 2 [(S)-1-(2-Piperidino-phenyl)-1-butyl-N-4-methoxybenzyl-ammonium-L-mandelat]

10 46.2 g (0.33 Mol) Kaliumcarbonat werden in einer Mischung bestehend aus 25 ml Toluol, 25 ml Dimethylformamid (DMF) und 35.7 g (0.28 Mol) 2-Fluorbenzaldehyd am Rückfluss erhitzt und mit 28.0 g (0.33 Mol) Piperidin versetzt. Nach 4 Stunden wird das erhaltene Produkt mit 300 ml Wasser
15 hydrolysiert und die Phasen getrennt. Zur organischen Phase gibt man 38.5 g 4-Methoxybenzylamin (0.28 Mol) und scheidet das gebildete Wasser mit Hilfe azeotroper Destillation ab. Die erhaltene Lösung wird zu einer frisch hergestellten Lösung von 90 g n-Propylmagnesiumbromid (0.61
20 Mol) in 630 ml Ether hinzu gegeben. Nach vollständigem Umsatz wird mit einer Mischung bestehend aus 35.1 g Eisessig und 130 g Wasser hydrolysiert. Die abgetrennte organische Phase wird mit 40.7 g (0.27 Mol) L-Mandelsäure sowie 385 ml Acetonitril versetzt und auf Rückflusstemperatur erhitzt. Beim Abkühlen scheiden sich nach Animpfen bei etwa 50°C Kristalle des gewünschten Produkts ab. Die Kristalle werden bei Raumtemperatur abfiltriert. Ausbeute: 46.9 g des gewünschten Produkts. Um den enantiomeren Überschuss auf >95% zu erhöhen, wird das Produkt aus einer
30 Mischung bestehend aus 100 ml Wasser und 100 ml Ethanol umkristallisiert. Ausbeute: 41,8 g (30% bezogen auf 2-Fluorbenzaldehyd).

Beispiel 3 [(S)-1-(2-Piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl-N-benzyl-ammonium-L-mandelat]

1.68 g (0.012 Mol) Kaliumcarbonat werden in einer Mischung bestehend aus 4 ml Toluol, 4 ml DMF und 1.3 g (0.01 Mol) 2-Fluorbenzaldehyd am Rückfluss erhitzt und mit 1.02 g (0.012 Mol) Piperidin versetzt. Nach 4 Stunden wird das erhaltene Produkt mit 3.0 ml Wasser hydrolysiert und die Phasen getrennt. Zur organischen Phase gibt man 1.07 g Benzylamin (0.01 Mol) und scheidet das gebildete Wasser mit Hilfe azeotroper Destillation ab. Die erhaltene Lösung wird zu einer frisch hergestellten Lösung von 4.20 g Isobutylmagnesiumbromid (0.026 Mol) in 9 ml Ether hinzu gegeben. Nach vollständigem Umsatz wird mit einer Mischung bestehend aus 1.85 g Eisessig und 6.0 g Wasser hydrolysiert. Die abgetrennte organische Phase wird mit 1.1 g (0,0073 Mol) L-Mandelsäure sowie 9.0 ml Ethylacetat versetzt und auf Rückflusstemperatur erhitzt. Beim Abkühlen scheiden sich bei etwa 20°C Kristalle des gewünschten Produktes ab, welche bei Raumtemperatur filtriert werden. Ausbeute: 0.77 g Produkt (optische Reinheit: 41 %. Ausbeute 13 % bezogen auf 2-Fluorbenzaldehyd). Um den enantiomeren Überschuss auf >95% zu erhöhen, wird das Produkt dreimal aus einer Mischung bestehend aus 2.5 ml Wasser und 2.5 ml Methanol umkristallisiert.

Beispiel 4 [(S) (+) -2-Ethoxy-4- [N- [1-(2-piperidino-phenyl) -3-methyl-1-butyl] aminocarbonylmethyl] benzoessäure]

100 g (0.19 Mol) (S)-1-(2-Piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl-N-4-methoxybenzyl-ammonium-L-mandelat werden in 600 ml Toluol und 300 g 4%iger Natronlauge (0,3 Mol) aufgenommen. Die organische Phase wird abgetrennt und zu einer gut gerührten Mischung von 49.1 g (0.19 Mol) 3-Ethoxy-4-ethoxycarbonylphenyllessigsäure und 43.2 g (0.27 Mol) 1,1'-Carbonyl-diimidazol (CDI) in einer Mischung bestehend aus 350 ml Toluol und 200 ml Acetonitril hinzugefügt. Nachdem die Kupplungsreaktion abgeschlossen ist, gibt man 300 ml Wasser zu und trennt die Phasen. Zur organischen Phasen fügt man erst 20 ml Wasser, 230 g (2.0 Mol) Trifluoressig-

säure und dann bei Rückflusstemperatur 70 g (0.73 Mol) Methansulfonsäure, hinzu. Sobald die Umsetzung vollständig ist, gibt man 200 ml Wasser hinzu und trennt das entstandene Dreiphasensystem auf. Die mittlere Phase wird mit 100 ml Ethanol sowie 250 ml Toluol verdünnt und mit 421 g ca. 17%iger Kalilauge (1.3 Mol) versetzt. Die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Salzsäure auf pH-Wert 5.1 angesäuert und mit 300 ml Ethylacetat ausgeschüttelt. Die Ethylacetatphase wird auf einen Drittel aufkonzentriert. Beim Abkühlen fällt nach dem Animpfen das Produkt aus. Es wird bei Raumtemperatur abfiltriert. Ausbeute: 64.4 g farblose Kristalle (73.7% bezogen auf (S)-1-(2-Piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl-N-4-methoxybenzyl-ammonium-L-mandelat). Um die Reinheit des Produktes auf >99.8% zu erhöhen, wird das Rohprodukt mit einer Mischung aus 200 ml Acetonitril und 100 ml Wasser umkristallisiert. Ausbeute 61.2 g (70%). Es wird das Polymorph I mit einem Schmelzpunkt von 132-133°C erhalten.

Beispiel 5 [(S)(+)-2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-1-pentyl]aminocarbonylmethyl]benzoesäure]

7.68 g (0.013 Mol) einer konzentrierten Lösung von (S)-1-(2-Piperidino-phenyl)-1-pentyl-N-4-methoxybenzylamin in Toluol (Gehalt an optisch reinem Amin ca. 65%) werden zu einer gut gerührten Mischung von 4.66 g (0.018 Mol) 3-Ethoxy-4-ethoxycarbonyl-phenylethansäure und 5.03 g (0,031 Mol) 1,1'-Carbonyl-diimidazol in einer Mischung bestehend aus 15 ml Toluol und 10 ml Acetonitril hinzugefügt. Nachdem die Kupplungsreaktion beendet ist, gibt man 15 ml Wasser zum Reaktionsgemisch und trennt die Phasen. Zur organischen Phasen fügt man zuerst 2.0 ml Wasser, 23.8 g (0.21 Mol) Trifluoressigsäure und anschliessend bei Rückflusstemperatur 7,36 g (0.077 Mol) Methansulfonsäure hinzu. Sobald die Umsetzung vollständig ist, gibt man 20 ml Wasser hinzu und trennt das entstandene Zweiphasensystem auf. Die obere Phase wird mit 10 ml Ethanol verdünnt und

mit 44.7 g ca. 17%iger Kalilauge (0.13 Mol) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Salzsäure auf pH-Wert 5.1 angesäuert und mit 30 ml Ethylacetat ausgeschüttelt. Die Ethylacetatphase wird an der Luft stehen gelassen, bis das Produkt auskristallisiert. Ausbeute: 6.14 g, schwach bräunliche Kristalle (fast quantitativ, bezogen auf (S)-1-(2-Piperidino-phenyl)-1-pentyl-N-4-methoxybenzylamin).

10 Beispiel 6 [Kalium-(S)(+)-2-ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-1-butyl]aminocarbonylmethyl]benzoat]

7.26 g (0.018 Mol) (S)-1-(2-Piperidino-phenyl)-1-butyl-N-4-methoxybenzylamin werden zu einer gut gerührten Mischung von 4.61 g (0.018 Mol) 3-Ethoxy-4-ethoxycarbonyl-phenyl-essigsäure und 5.02 g (0.031 Mol) 1,1'-Carbonyl-diimidazol in einer Mischung bestehend aus 15 ml Toluol und 10 ml Acetonitril hinzugefügt. Nach Abschluss der Kupplungsreaktion gibt man 15 ml Wasser zu und trennt die erhaltenen Phasen. Zur organischen Phasen fügt man zuerst 2.0 ml Wasser, 24.0 g (0.21 Mol) Trifluoressigsäure und dann bei Rückflusstemperatur 7.05 g (0.073 Mol) Methansulfonsäure hinzu. Sobald die Umsetzung vollständig ist, gibt man 20 ml Wasser hinzu und trennt das entstandene Zweiphasensystem auf. Die obere Phase wird mit 10 ml Ethanol verdünnt und mit 43.3 g ca. 17%iger Kalilauge (0.13 Mol) versetzt. Aus der wässrigen Phase fällt ein farbloser Feststoff aus, welcher abfiltriert und mit 20 ml Toluol gewaschen wird. Ausbeute: 6.17 g (Gehalt an Produkt als Kaliumsalz: ca. 92%, Ausbeute 69% bezogen auf (S)-1-(2-Piperidino-phenyl)-1-butyl-N-4-methoxybenzylamin).

Beispiel 7 [(S)(+)-2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]benzoesäure]

1.0 g (0.002 Mol) (S)-1-(2-Piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl-N-benzylammonium-L-mandelat werden in 6,0 ml Toluol und 3.0 g 4%iger Natronlauge (0.003 Mol) aufgenommen. Die organische Phase wird abgetrennt und zu einer gut gerühr-

5 ten Mischung von 0.52 g (0.002 Mol) 3-Ethoxy-4-ethoxy-carbonylphenylelessigsäure und 0.43 g (0.0027 Mol) 1,1'-Carbonyl-diimidazol in einer Mischung bestehend aus 3.5 ml Toluol und 2.0 ml Acetonitril hinzu gefügt. Nachdem die Kupplungsreaktion abgeschlossen ist, gibt man 3.0 ml

10 Wasser hinzu und trennt die Phasen. Zur organischen Phasen fügt man zuerst 0.2 ml Wasser, 2.3 g (0.02 Mol) Trifluoressigsäure und dann bei Rückflusstemperatur 0.7 g (0.007 Mol) Methansulfonsäure hinzu. Sobald die Umsetzung vollständig ist, gibt man 2.0 ml Wasser hinzu und trennt

15 das entstandene Dreiphasensystem auf. Die mittlere Phase wird mit 1.0 ml Ethanol sowie 2.5 ml Toluol verdünnt und mit 4.21 g ca. 17%iger Kalilauge (0.013 Mol) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Salzsäure auf pH-Wert 5.1 angesäuert und mit 10 ml Ethyl-

20 acetat ausgeschüttelt. Die Ethylacetatphase wird auf einen Drittel aufkonzentriert. Beim Abkühlen fällt nach dem Animpfen das Produkt aus, welches bei Raumtemperatur abfiltriert wird. Ausbeute: 0.15 g farblose Kristalle (16.2% berechnet auf (S)-1-(2-Piperidino-phenyl)-3-methyl-

25 1-butyl-N-benzylammonium-L-mandelat).

Beispiel 8 (Polymorph III)

4.66 g (S) (+)-2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-

30 methyl-1-butyl)aminocarbonylmethyl]benzoesäure werden in einer Mischung aus 2,0 ml Isopropanol und 20 ml Cyclohexan umkristallisiert. Man erhält 2.54 g (55%) eines farblosen Feststoffes, mit einem Schmelzpunkt von 118-119°C.

35 Beispiel 9 (Polymorph IV)

6.0 g (S)(+)-2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]benzoesäure werden in einer Mischung bestehend aus 30 g tert-Butylmethylether und 27 g Toluol erhitzt bis sich der Feststoff gelöst hat.
5 Man kühlt auf 0°C ab und filtriert das ausgefallene Produkt ab. Man erhält 5.07 g eines farblosen Feststoffes (85%) mit einem Schmelzpunkt von 105-107°C.

Beispiel 10 (Polymorph V)

10

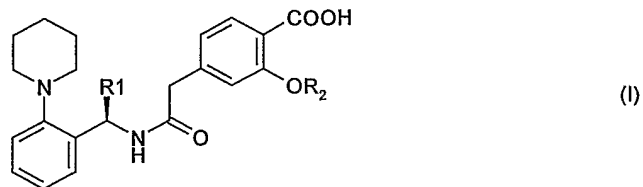
3.0 g (S)(+)-2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]benzoesäure werden in 15 ml Methanol gelöst. Man lässt die Lösung für 2 Tage an der Raumluft, filtriert dann den farblosen ausgefallenen
15 Feststoff ab und trocknet diesen im Vakuum. Der Feststoff schmilzt bei 73-76°C und enthält noch 3.5% Methanol, wodurch diesem rechnerisch die Struktur eines Hemimethanolats zukommt. Ausbeute: 2.21 g (74%).

20 Beispiel 11 (Polymorph VI)

6.0 g (S)(+)-2-Ethoxy-4-[N-[1-(2-piperidino-phenyl)-3-methyl-1-butyl]aminocarbonylmethyl]benzoesäure werden in einer Mischung bestehend aus 50 g Methanol und 10 g Wasser
25 erhitzt bis sich der Feststoff gelöst hat. Man kühlt auf 20°C ab und filtriert das ausgefallene Produkt ab. Man erhält 5.03 g eines farblosen Feststoffs mit einem Schmelzpunkt von 66-70°C, welcher noch 0.8% Wasser enthält, wodurch diesem rechnerisch die Struktur eines
30 0.25 Hydrates zukommt. Ausbeute: 84%.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von (S) (+)Phenylelessigsäure-
5 derivaten der allgemeinen Formel (I):



worin

- R₁ einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1-6
10 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls substituiertes
Benzyl, und

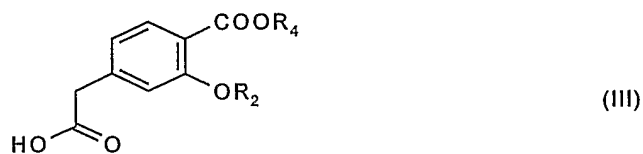
R₂ Methyl, Ethyl oder Propyl bedeuten, dadurch gekenn-
zeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel
(II):

15



worin R₁ die oben angegebene Bedeutung hat, und

- R₃ eine Abgangsgruppe bedeutet, oder ein geeignetes Salz
einer Verbindung der allgemeinen Formel (II), mit einer
20 Verbindung der allgemeinen Formel (III):



worin R₂ die oben angegebene Bedeutung hat, und

R_4 Wasserstoff oder eine hydrolytisch abspaltbare Schutzgruppe bedeutet, umgesetzt, und anschliessend die gegebenenfalls anwesende hydrolytisch abspaltbare Schutzgruppe R_4 entfernt.

5

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl, 2-Methyl-propyl oder Benzyl, vorzugsweise 2-Methyl-propyl,

10 R_2 Ethyl,

R_3 Benzyl oder substituiertes Benzyl oder Allyl, vorzugsweise substituiertes Benzyl, welches am Phenylring durch mindestens einen elektronegativen, Elektronen

15 liefernden, Substituenten substituiert ist, oder substituiertes Benzyl, welches am Methylen durch einen,

vorzugsweise elektronegativen, Elektronen liefernden, Substituenten substituiert ist, vorzugsweise Benzyl,

welches am Phenylring durch mindestens eine Methoxygruppe substituiert ist, vorzugsweise 2-Methoxybenzyl, 4-Methoxy-

20 benzyl, oder 2,4-Dimethoxybenzyl, und

R_4 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Butyl, Propyl oder gegebenenfalls substituiertes Benzyl, vorzugsweise Ethyl, Butyl, Propyl oder Benzyl, bedeuten.

25 3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 2-Methyl-propyl, R_2 Ethyl, R_3 2-Methoxybenzyl, 4-Methoxybenzyl, oder 2,4-Dimethoxybenzyl, und R_4 Wasserstoff, Ethyl, Butyl, Propyl oder Benzyl, bedeuten.

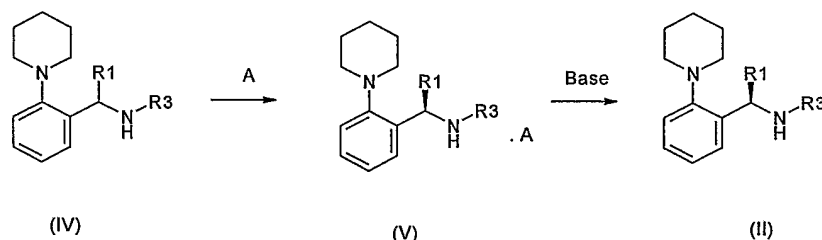
30 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass man die Kupplung zur Amidbindung in einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise in einem aprotischen Lösungsmittel, vornimmt, und anschliessend die Abgangsgruppe in Gegenwart einer Säure, vorzugsweise

35 Trifluoressigsäure, Methansulfonsäure, Chlorsulfonsäure, und/oder p-Toluolsulfonsäure, vorzugsweise bei einen

Säurewert von weniger als 2, und gegebenenfalls bei erhöhter Temperatur, abspaltet.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, dass man mit einem Salz der Verbindung der Formel (II) umsetzt und dieses Salz aus einer Verbindung der Formel (II) mit einer optisch aktiven chiralen Säure "A" gebildet ist, vorzugsweise mit einer optisch aktiven Carbonsäure, vorzugsweise mit Mandelsäure, welche gegebenenfalls am Phenylring substituiert ist, optisch aktiver Camphersulfonsäure, optisch aktiver Weinsäure, mit einer optisch aktiven substituierten Weinsäure, oder mit einer optisch aktiven Phosphorsäure, vorzugsweise mit optisch aktiver Mandelsäure, p-Chlormandelsäure, p-Brommandelsäure, oder o-Chlormandelsäure.

6. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (II) gemäss der Definition in Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet ist, dass man gemäss dem folgenden Formelschema



ein racemisches Gemisch von Verbindungen entsprechend der allgemeinen Formel (IV) in an sich bekannter Weise mit einer chiralen Säure "A" gemäss der Definition in Anspruch 5, umsetzt, wobei das entsprechende Säuresalz entsprechend der Formel (V) erhalten wird und aus diesem die Verbindung der allgemeinen Formel (II) freisetzt.

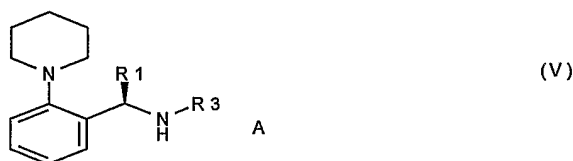
7. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (V) gemäss der Definition in Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man ein racemisches

Gemisch von Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) gemäss der Definition in Anspruch 6, mit einer chiralen Säure "A" gemäss der Definition in Anspruch 5, unter Salzbildung umgesetzt.

5

8. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (II), dadurch gekennzeichnet, dass man ein Salz der allgemeinen Formel (V) gemäss der Definition in Anspruch 6, mit einer Base behandelt und die Verbindung
10 der allgemeinen Formel (II) isoliert.

9. Verbindungen der allgemeinen Formel (V):



15

worin R_1 , R_3 und A die in Anspruch 6 angegebenen Bedeutungen haben.

20 10. Die polymorphe Form III der Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, worin R_1 2-Methyl-propyl und R_2 Ethyl bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass diese einen Schmelzpunkt von 118-119°C aufweist und im weiteren durch Röntgenpulverbeugung gemäss Figur 1 charakterisiert ist.

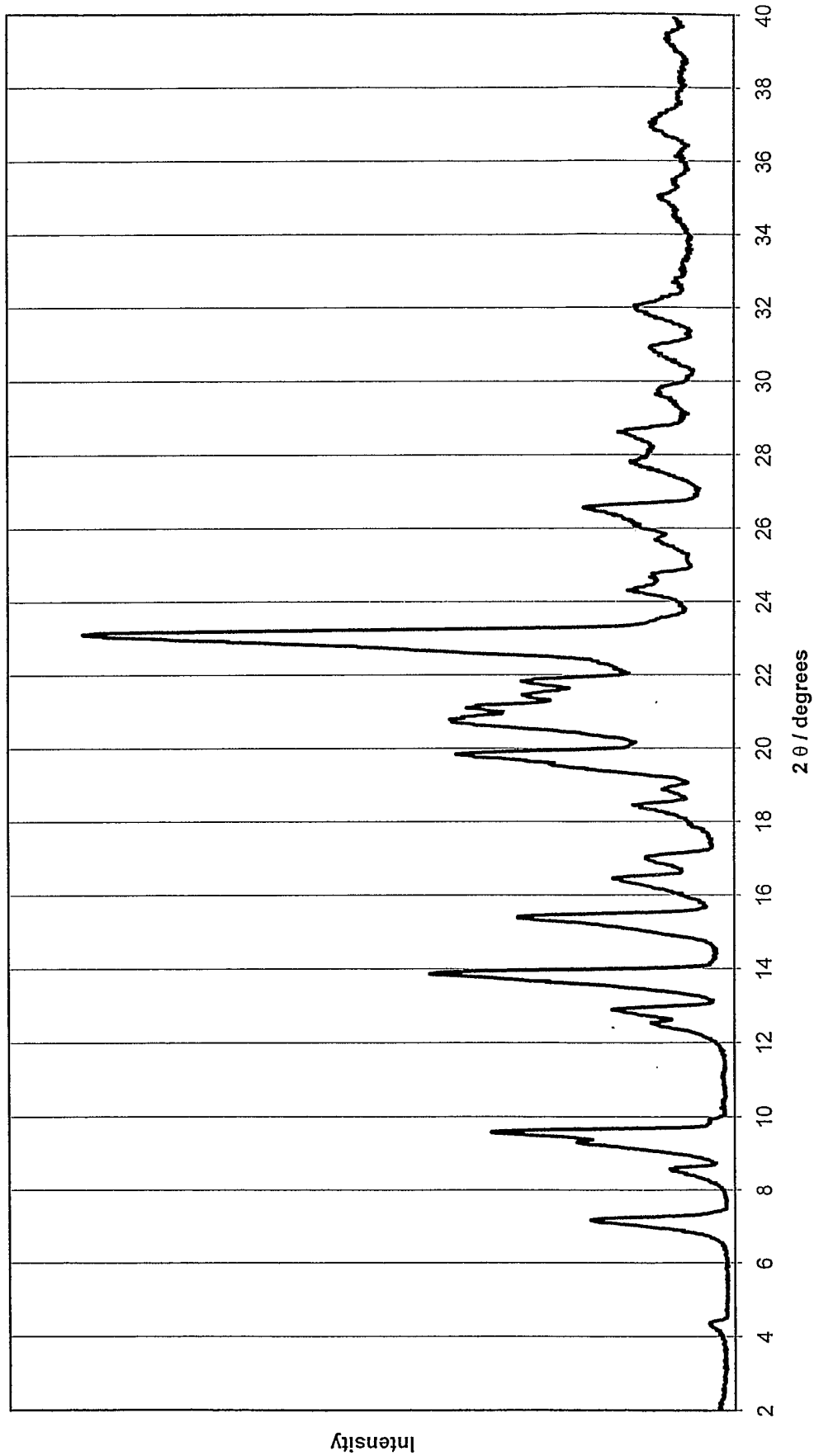
25

11. Die polymorphe Form IV der Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, worin R_1 2-Methyl-propyl und R_2 Ethyl bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass diese einen Schmelzpunkt von 105-107°C aufweist und im weiteren durch
30 Röntgenpulverbeugung gemäss Figur 2 charakterisiert ist.

12. Die polymorphe Form V der Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, worin R₁ 2-Methyl-propyl und R₂ Ethyl bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass diese einen Schmelzpunkt von 73-76°C aufweist und im weiteren durch
5 Röntgenpulverbeugung gemäss Figur 3 charakterisiert ist.

13. Die polymorphe Form VI der Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, worin R₁ 2-Methyl-propyl und R₂ Ethyl bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass diese einen
10 Schmelzpunkt von 66-70°C aufweist und im weiteren durch Röntgenpulverbeugung gemäss Figur 4 charakterisiert ist.

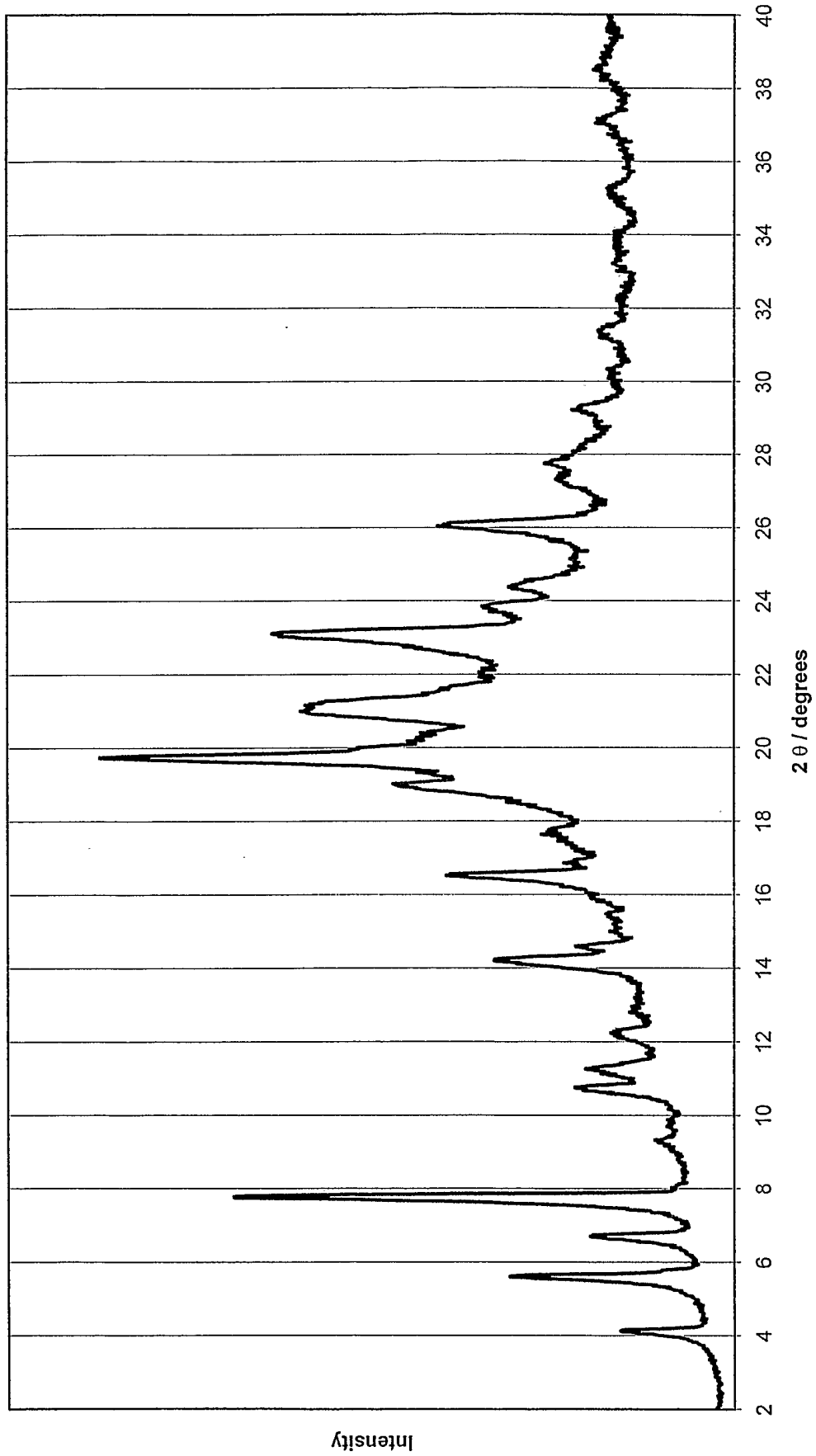
Repaglinide 499.53.5



Polymorph III, Beispiel 8, Smp. 118-119°C

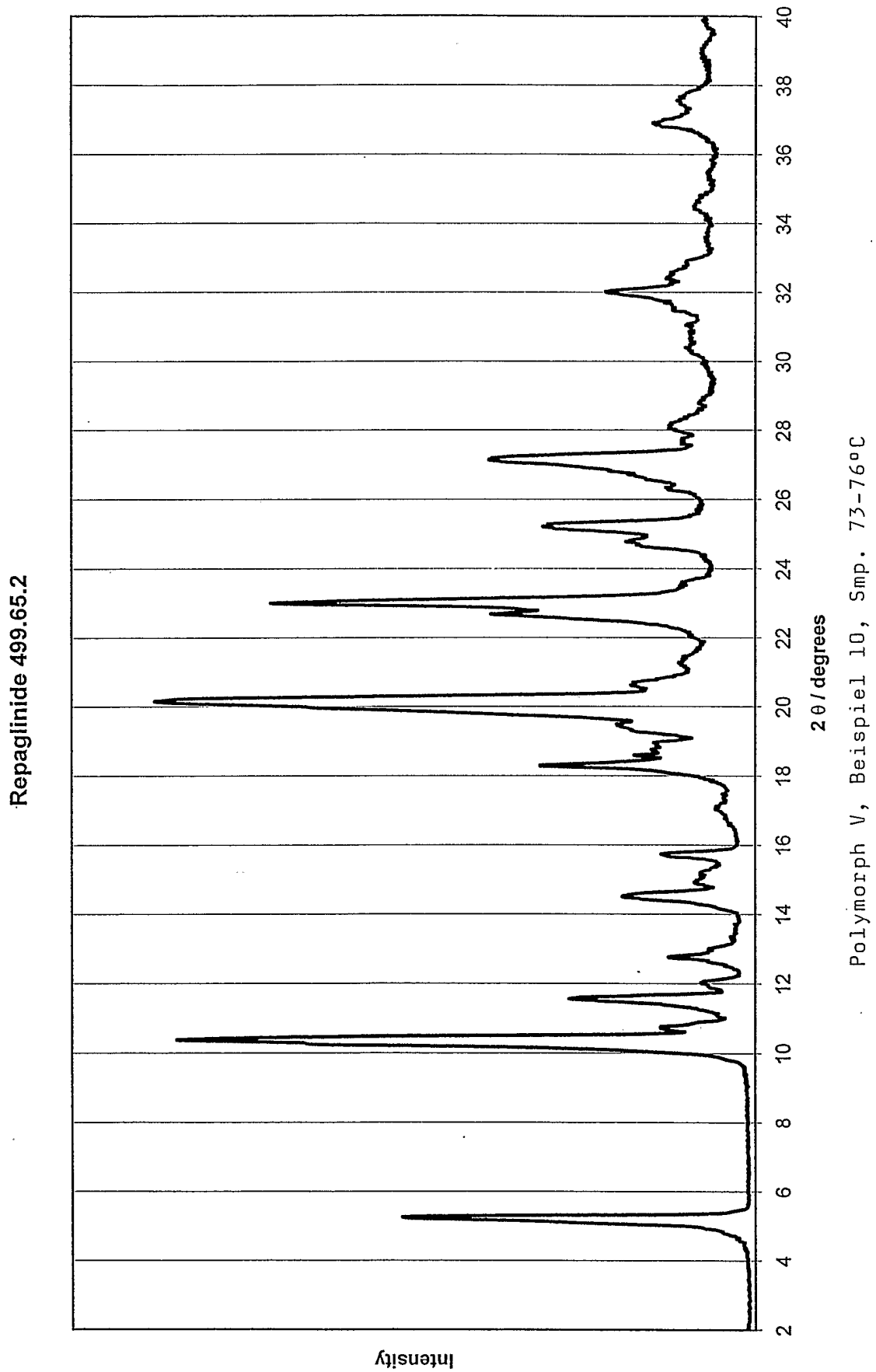
Figur 1
Intensity

Repaglinide 502.19.3

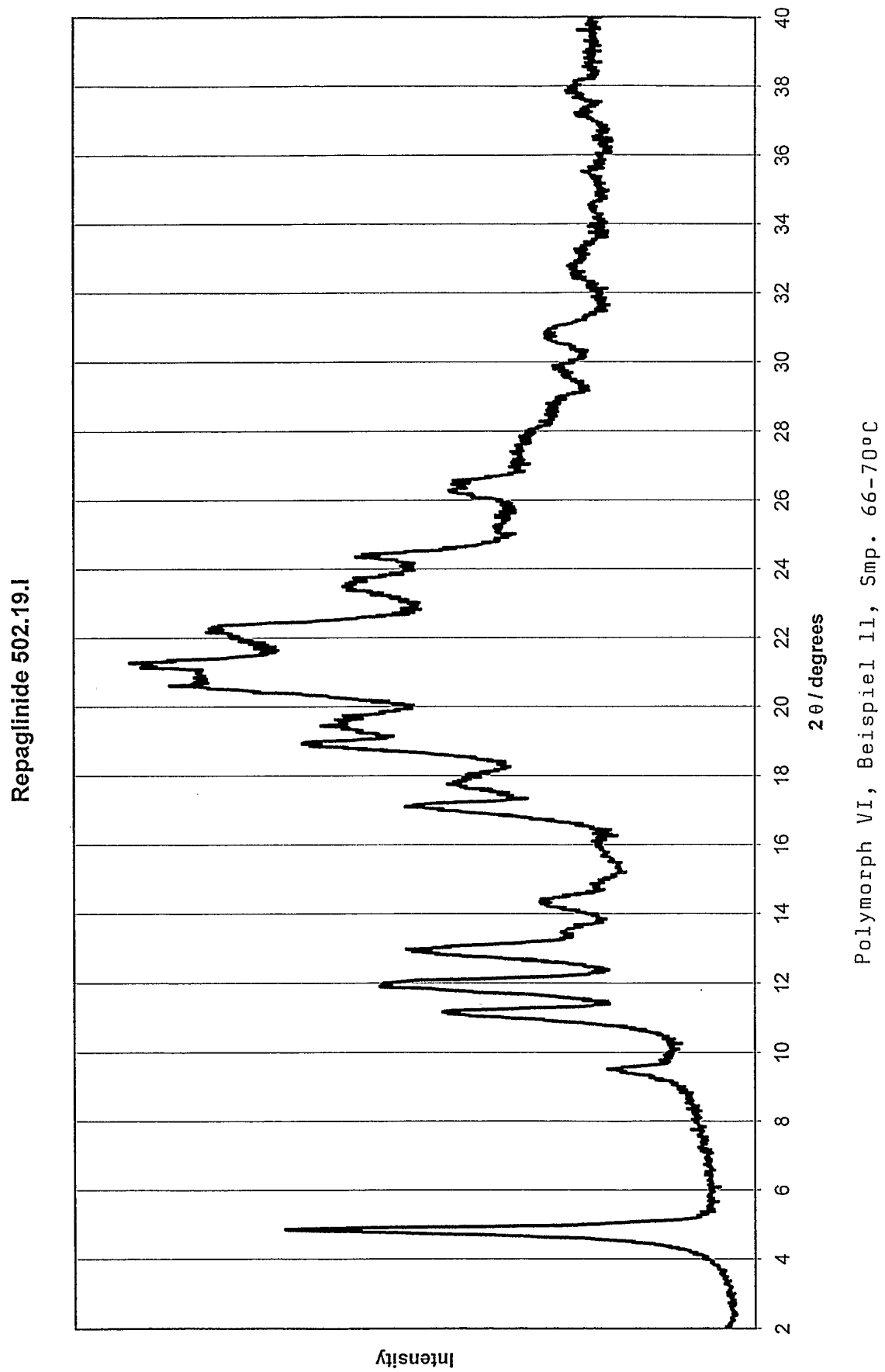


Polymorph IV, Beispiel 9, Smp. 105-107°C

Figur 2

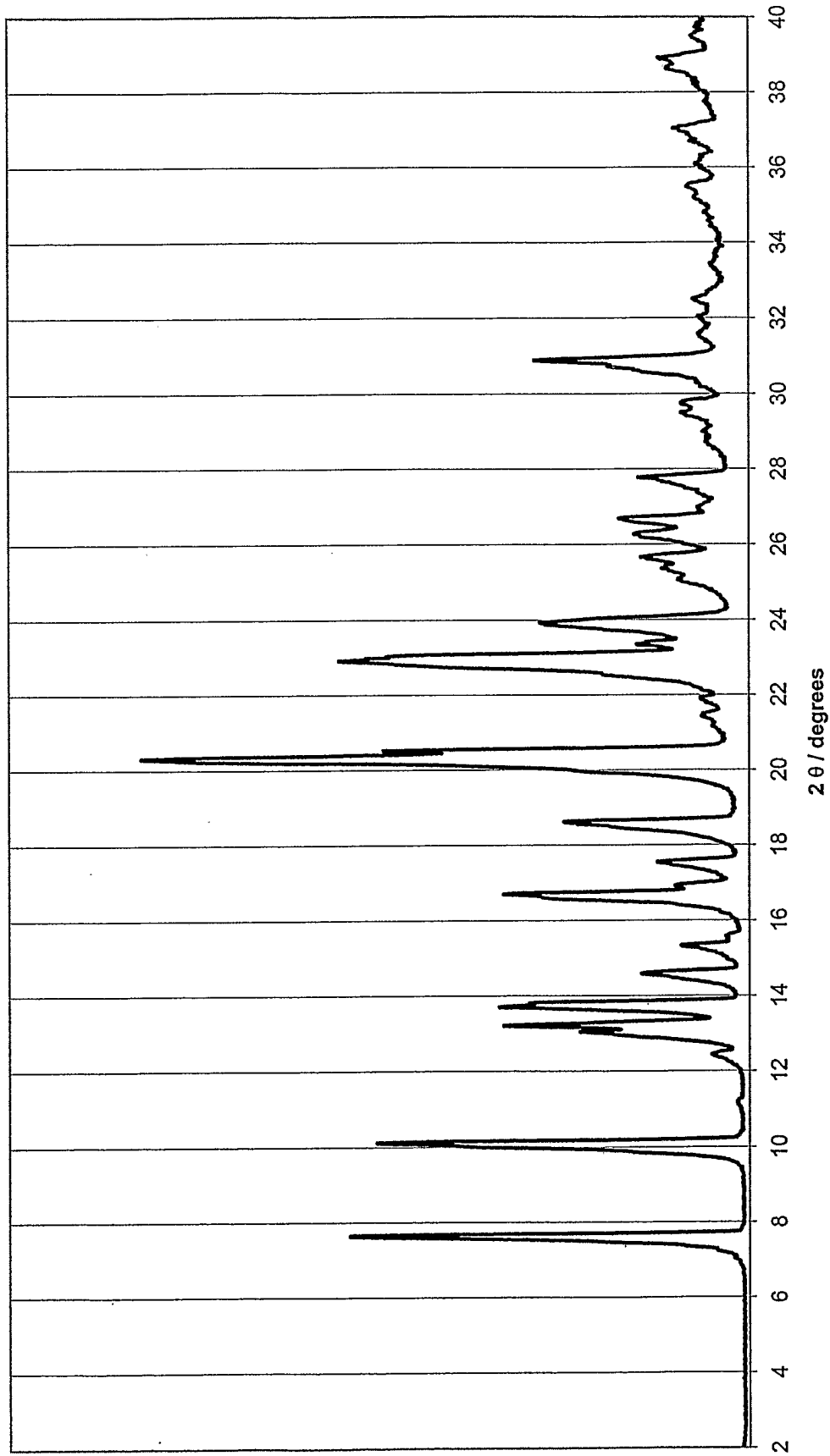


Figur 3



Figur 4

Repaglinide 499.74.1



Röntgenpulverdiagramm von Polymorph I

Figur 5