

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4422609号
(P4422609)

(45) 発行日 平成22年2月24日(2010.2.24)

(24) 登録日 平成21年12月11日(2009.12.11)

(51) Int.Cl.

F I

B O 1 D 9/02 (2006.01)
C O 7 C 319/28 (2006.01)
C O 7 C 323/22 (2006.01)B O 1 D 9/02 6 O 1 J
B O 1 D 9/02 6 O 2 E
B O 1 D 9/02 6 O 4
B O 1 D 9/02 6 O 7 A
B O 1 D 9/02 6 O 8 A

請求項の数 13 (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-506929 (P2004-506929)
 (86) (22) 出願日 平成15年5月23日(2003.5.23)
 (65) 公表番号 特表2005-527357 (P2005-527357A)
 (43) 公表日 平成17年9月15日(2005.9.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2003/005395
 (87) 国際公開番号 W02003/099409
 (87) 国際公開日 平成15年12月4日(2003.12.4)
 審査請求日 平成18年4月10日(2006.4.10)
 (31) 優先権主張番号 102 23 913.4
 (32) 優先日 平成14年5月29日(2002.5.29)
 (33) 優先権主張国 ドイツ(DE)

(73) 特許権者 302063961
 バイエル・クロツプサイエンス・アクチエ
 ンゲゼルシャフト
 ドイツ40789モンハイム・アルフレー
 トーノベルーシュトラッセ50
 (74) 代理人 100062007
 弁理士 川口 義雄
 (74) 代理人 100113332
 弁理士 一入 章夫
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100103920
 弁理士 大崎 勝真
 (74) 代理人 100124855
 弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 多形物質の特定の結晶構造形態を製造する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

酸または塩基、および添加剤としての水溶性有機溶媒により、多形物質の塩の水溶液から特定の結晶構造形態を沈殿させることを特徴とする多形体の特定の結晶構造形態を製造する方法であって、多形物質が 2 - (2 - クロロ - 4 - メシル - ベンゾイル) シクロヘキサン - 1 , 3 - ジオンであり、添加剤が複素環式アミン、ケトン及びアルコールからなる群から選択される水性有機溶媒である方法。

【請求項 2】

所望の結晶構造形態の種結晶も添加することを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

酸または塩基を、多形物質の塩の水溶液および添加剤の既存の混合物に添加することを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

酸または塩基を、多形物質の塩の水溶液、添加剤および種結晶の既存の混合物に添加することを特徴とする請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

多形物質の塩の水溶液を、酸または塩基および添加剤の既存の混合物に添加することを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

多形物質の塩の水溶液を、酸または塩基、添加剤および種結晶の既存の混合物に添加す

ることを特徴とする請求項 2 に記載の方法。

【請求項 7】

多形物質の塩の水溶液および酸または塩を、既存の添加剤の水溶液に、攪拌しながら同時に一定して添加することを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

多形物質の塩の水溶液および酸または塩を、添加剤の水溶液および種結晶の既存の混合物に、攪拌しながら同時に一定して添加することを特徴とする請求項 2 に記載の方法。

【請求項 9】

方法の間、pH 値を一定に保つことを特徴とする請求項 7 又は 8 に記載の方法。

【請求項 10】

添加剤を、以下の物質の群：1 から 10 個の炭素原子を有するアルコール、3 から 10 個の炭素原子を有するケトン、および複素環式アミンから選択することを特徴とする請求項 1 から 9 の一項に記載の方法。

【請求項 11】

酸または塩基を、多形物質の塩に対し等規定の量で使用することを特徴とする請求項 1 から 10 の一項に記載の方法。

【請求項 12】

添加剤の量（重量 / 重量）が、沈殿した物質の量の 10 % 未満であることを特徴とする請求項 1 から 11 の一項に記載の方法。

【請求項 13】

所望の改変種が安定形態である温度で実施することを特徴とする請求項 1 から 12 の一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、添加剤としての通常の水溶性有機溶媒、および酸または塩基を用いて、多形物質の塩の水溶液から特定の結晶構造形態を沈殿させることによって、多形有機物質の特定の結晶構造形態を製造する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

活性物質の多形性は、化学物質の開発、プロセス開発および製剤化の開発にとって非常に重要である。一部の有機物質は 1 つの結晶構造のみを生じ、他のものは（多形と呼ばれる）2 つ以上の構造（構造形態（modification）または結晶構造形態として知られている）を生じる。その物理化学的特性、特にその熱力学的安定性、ならびに生体に投与後の異なる挙動を含めて、結晶構造形態の数を予想することはできない。

【0003】

他の材料系では、安定性の関係が逆転する 1 つまたは複数の転移点があるのに対して、いくつかの多形体については、特定の改変種が、融点までの全温度範囲にわたって熱力学的な安定相を示すことが知られている。この転移点から離れたある範囲では、1 種の特定の改変種が常に熱力学的に安定である。この範囲に存在する他の全ての改変種は、準安定であり、遅かれ早かれ熱力学的に安定な改変種に転移する。かかる転化が起きる時間は、その材料に特有のものであり、材料システムの動力学に依存する。また、材料特異的動力学により、結晶化プロセスまたは沈殿プロセスの間に、どの改変種が形成されるかが決まる。共存する結晶構造形態の安定性の関係、特に、前述の転移点の存在および位置を予想することは可能ではない。さらに、準安定改変種の安定改変種への転化の動力学を予想すること、および結晶化プロセスまたは沈殿プロセスで、どの改変種が形成されるかを予想することもできない。これらの基本的な、熱力学的および動力学的関係に関する現状の知識の総説は、J. Bernstein, R. J. Davey, J. O. Henck, Angew. Chem. Int. Ed., 1999, 38, 3440 - 3461に見出される。

【0004】

結晶化プロセスまたは沈殿プロセスにおける熱力学的安定相の形成に対する駆動力が、最も大きなことではあるが、準安定改変種の形成が好ましいことが知られている。共存結晶構造形態の転移が起きる時間は、通常、結晶化プロセスまたは沈殿プロセスでの相形成に対する時間よりも数桁長いので、準安定構造で形成されたこれらの生成物は、一般にさらなる製造および処理ステップの間、当分の間、この状態に留まっている。この挙動を示すいくつかの知られた例が、J. Bernstein等(上記参照)、に提供されている。準安定結晶構造形態を使用することまたは処理することによって、特に活性物質の場合、多くの問題が生じる。これらの問題は、主として、望ましくない制御されていない結晶生長(再結晶化)によって生じており、製造、製剤化、貯蔵、輸送または適用の間に生じ、さらに、生物学的利用の可能性、ケーキング等に著しい変化を生じる。(J. Halibian, W. McCrone, J. Pharm. Sci. 58(1969)911)。

10

【0005】

かかる問題の一例は、以下サルコトリオンと呼ぶ2-(2-クロロ-4-メシル-ベンゾイル)シクロヘキサン-1,3-ジオンであり、これは、除草剤特性を有しており、雑草除去剤の製造に使用されている。例えば、サルコトリオンは、2種の改変種の形で生じる(このことに関しては、ドイツ特許出願第10152459.5号参照。これは、全体として本出願の一部分をなすものである)。以下改変種(I)と呼ぶ準安定改変種は、EP-A2-0186117の記載に従う製造方法の生成物である。この改変種は、準安定なので、この活性物質の製造、製剤化、貯蔵および適用は、安定改変種に比べると、より適するものではない。

20

【0006】

物質の安定な改変種の再現性のある製造のために、通例適用される方法は、蒸発結晶化または冷却結晶化、ならびに注意深く選択された溶媒中の再結晶化である(WO97/4968/A1参照)。適切な溶媒は、所望の結晶構造の形成を促進するために、結晶化の過程で結晶の表面エネルギーと周囲の溶液および/または分子の錯体形成との間に影響を及ぼす目的で選択される。(N. Bladen, Power Technology, 121(2001)46-52; R. J. Davey等, Crystal Growth & Design, 1(1), (2001)59-65; 米国特許5,959,108; 米国特許5,939,555)。例えば、WO01/64672A1では、特定の改変種を得るための方法が記載されている。これは、ブタノン/水(10:1)中に同形体を溶解し、次いで酸を添加することに基づくものである。かかる方策の欠点は、この方法で見出された結晶化のための溶媒は、先行するプロセスおよび反応ステップに、ほとんど適さないことである。この結果、溶媒の変更または既に形成された準安定結晶構造の再結晶化などの、費用のかかる手段が必要となる。特に、かかる手順は通常、収量の著しい損失をもたらす。

30

【0007】

多形物質の特定の結晶構造の形成を対象とした、有力な他の知られた方法は、いわゆる「注文仕立て」(「tailor-made」)の添加剤の使用である。(E. Staab等, Adv. Mater., 2(1990)40)。かかる「注文仕立て」の添加剤の目的は、所望の結晶構造の形成を促進するために、結晶化の間、周囲の溶液および/または分子錯体の形成に対して同様に結晶の表面エネルギーの影響を及ぼすことである。(例えば、米国特許5,716,445A参照)。「注文仕立て」の添加剤に特徴的なことは、分子構造が多形物質の分子構造と部分的に一致または類似することである。前述の方策と比較して、かかる「注文仕立て」の添加剤を使用することの利点は、種々の溶媒中で使用できることであり、このことは、かかる方法の実施をより簡単にする。しかし、概して、特定して設計された添加剤は、多形性に特定の影響を及ぼすように、その用途に対してのみ合成する必要があるため、開発に時間がかかり、添加剤を使用する方法が費用のかかるものになる。

40

【発明の開示】

50

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

したがって、本発明の課題は、特定の改変種を、効率的に経済的に回収するために使用することができる特定の改変種を製造する方法を作成することである。具体的には、本発明の課題は、溶媒の変更および／または再結晶化を必要としない改変種を得るための方法の利用を可能とすることであった。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明において、特定の結晶構造形態の形成を達成するために、安価で使い易い添加剤を使用することによって、この問題を解決した。また、これらの添加剤は、以前の反応および処理ステップで使用した溶媒中でも効果を有し、したがって溶媒および／または追加のプロセスステップを省くことができる。

10

【0010】

典型的な有機溶媒分子は、酸／塩基沈殿結晶化において、有機多形物質の特定の結晶構造の形成を促進するために極めて適する添加剤である。驚くべきことには、多形有機物質の特定の改変種の生成は、以下の反応式により、水溶液中で、多形物質の塩から特定の結晶構造形態を沈殿することによって成功する。

【0011】

【数1】

20



添加剤として典型的な水溶性有機溶媒を添加することにより所望の結晶構造の物質の沈殿が、促進される。

【0012】

用語「添加剤」は、本明細書では、存在する物質の溶液に、添加される化合物または物質を意味し、適用される添加剤の量（重量／重量）は、好ましくは溶液中に存在する物質の量未満である。好ましくは、添加剤は、沈殿されるべき物質の量に対して0.1～20%の量であり、1～10%の量が特に好ましく、とりわけ1～5%の量が特に好ましい。本明細書では、添加剤を利用可能な溶液に添加するか、または前記溶液を利用可能な添加剤または添加剤を含む溶液に添加するかは、問題ではない。

30

【0013】

したがって、本発明の主題は、酸または塩基および水溶性有機溶媒の存在下で、水溶液中に存在する多形物質の塩から、特定の結晶構造形態を沈殿させることによる、多形物質の特定の結晶構造形態を製造する方法である。

【0014】

本発明による方法で使用するのことができる酸または塩基は、一般に有機化学で使用されている強酸または強塩基である。例えば、使用できる酸には、HCl、H₂SO₄、HNO₃またはHFが含まれる。例えば、使用できる塩基には、NaOH、Ba(OH)₂、Ca(OH)₂またはKOHが含まれる。

40

【0015】

所望の改変種を特別に形成させるために、この方法で添加剤として使用することができる有機水溶性溶媒は、とりわけ、メタノール、エタノールまたは2-プロパノールなどの短鎖アルコール、アセトンまたは2-ブタノンなどの短鎖ケトン、酢酸などの1～4個の炭素原子を有するカルボン酸、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたはメチルtert-ブチルエーテルなどのエーテル、酢酸メチル、酢酸エチルまたはギ酸メチルなどのエステル、ピリジンなどの複素環式アミン、ジメチルホルムアミドなどのホルムアミド、さらにN-メチルピロリドンまたはジメチルスルホキシドである。用語「低級アルコールまたは短鎖アルコール」は、本明細書では、1～10個の炭素原子、好ましくは1～5個の炭素

50

原子を有するアルコールを意味する。用語「低級ケトンまたは短鎖ケトン」は、3～10個の炭素原子、好ましくは3～5個の炭素原子を有するケトンを意味する。

【0016】

動力学的に好ましくない改変種の形成を促進するこれら添加剤の、そこに存在する作用機序は、添加剤が、所望の改変種を生成させることができる過飽和の範囲を確立することである。過剰な過飽和によりこの範囲を超えた場合には、動力学的に好ましい改変種が再び現れる。したがって、添加剤としての水溶性有機溶媒の使用に加えて、またはその使用と組合わせた、制御された過飽和による沈殿結晶化もまた本発明の一部をなすものである。すなわち、本発明の主題は、酸または塩基および水溶性有機溶媒の存在下で、低過飽和で水溶液中に存在する多形物質の塩から、特定の結晶構造形態を沈殿させることによる、多形物質の特定の結晶構造形態を製造する方法である。

10

【0017】

沈殿結晶化は、活性物質の塩の水溶液が添加剤と一緒に存在する、攪拌された反応容器に、対応する（等規定の）量の酸または塩基を添加することによって実施することができる。目標pH値に達するためには、少し過剰の、酸または塩基を添加することになるであろう。溶液がわずかに過飽和である場合には、所望の改変種の種結晶を必要に応じて添加する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0018】

したがって、本発明の主題は、具体的には、多形物質の塩の水溶液および適切な添加剤ならびに必要な種結晶の混合物に、酸または塩基を添加することによって、上述の多形物質の特定の結晶構造形態を製造する方法である。

20

【0019】

沈殿結晶化は、同様に、対応する量の酸または塩基および適切な添加剤ならびに必要な種結晶の混合物に、多形物質の塩の水溶液を添加することによって実施する。

【0020】

添加剤の水溶液および必要ならば所望の改変種の種結晶に、多形物質の塩の水溶液および対応する量の酸/塩基を攪拌しながら平行して、均一に添加することによって、沈殿結晶化を実施することが好ましい。添加される各成分の添加は、反応混合物のpH値が常に一定に保たれるように実施する。

30

【0021】

本発明の方法に使用されるpH値は、特定の多形物質またはその関連する特定改変種に依存し、比較的大きな範囲で変更することができる。沈殿に対する最適のpH値は、様々なpH値で本発明の方法での収率を測定し、最大の可能な収率をもつpHを選ぶことによって決定することができる。

【0022】

本発明の方法で使用される本発明の添加剤の量は、大きな範囲で変更することができる。沈殿させた物質の収量に対し10パーセント（重量/重量）未満の添加剤を使用するのが好ましく、特に1パーセント未満が好ましい。しかし、添加剤は、また10パーセントより大きな量で添加することもできる。

40

【0023】

本発明の方法で、必要に応じて使用される種結晶の量は、同様に、大きな範囲で変更することができる。沈殿した物質の収量に対して10パーセント（重量/重量）未満の添加剤を使用するのが好ましく、特に1パーセント未満が好ましい。しかし、また10パーセントを超えて添加することもできる。また、本方法は、添加剤が十分効果的である場合には種結晶の添加なしに実施することができる。

【0024】

本方法は、100 未満の通常の圧力および温度で実施することが好ましい。特定の所望の結晶構造形態が、安定形を構成する温度が特に適することが実証されてきた。それぞ

50

れの他の存在する改変種とともに、所望の特定の結晶構造形態の適切な温度または転移点は、この技術の専門家に知られている方法で決定することができる。転移点は、物質の2つの結晶相が所与の圧力で平衡状態にある温度である。知られている2つの改変種間の転移点を決定するためには、例えば、適切な溶媒中で温度の関数として、両方の改変種の溶解度を互いに別々に決定してもよい。所与の圧力で、1つの溶媒中における2つの改変種の溶解度曲線の接点が、両方の改変種の安定性関係において転移点が生じる温度を示している。本発明の方法で、存在する改変種と所望の結晶構造形態の転移点が互いに10を超えて離れている温度を使用するのが特に適しており、存在する改変種と、所望の結晶構造形態の全ての転移点とが互いに最も離れている温度が特に好ましい。また、本方法は、100を超えて、通常の圧力および温度で実施することができる。

10

【0025】

酸/塩基または多形物質の塩の水溶液またはその両方を、攪拌しながら反応混合物に添加することができる添加速度は、材料等の動力学、試薬溶液の濃度、種結晶の量および使用する添加剤の効力に依存する。しかし、添加速度は、大きな範囲および簡単な方法で決定された好適な速度で変更することができる。ここで、利用可能な酸または塩基に、例えば多形物質の塩の水溶液を添加するとき、特に初期には、制御されていない過飽和（過飽和ピーク）が生じないように添加速度を選択することが重要である。沈殿の制御は、混合物を攪拌することによって容易となる。

【0026】

本方法は、弱酸または弱塩基などの、1つまたは複数の解離または会合しているプロトンによって特徴づけられるどのような多形有機化合物に対しても使用することができる。したがって、適切な化合物は、水溶液におけるその溶解度が溶液のpH値と共に変化することを特徴とする。

20

【0027】

化合物とその塩の間の溶解度の差異は、理想的には2桁を超える。したがって、上記のように最適のpH値では、多形出発化合物の塩の溶解度は、好ましくは10重量パーセント、さらに好ましくは20重量パーセント、さらにもっとも好ましくは30重量パーセントより高くあるべきであり、一方、所望の特定の結晶構造形態の溶解度は、理想的には5重量パーセント未満、さらに好ましくは1重量パーセント未満、さらにもっとも好ましくは0.1重量パーセント未満である。

30

【0028】

本方法は、 $0 < \text{pH} < 14$ の範囲で、特に $1 < \text{pH} < 13$ の範囲で水溶液中の溶解度が変化することによって特徴づけられる物質に特に適する。かかる有機物質は、製薬分野または害虫管理で使用されている物質などのあらゆる種類の活性物質でありうる。

【0029】

したがって、前述したサルコトリオンの例では、サルコトリオンのナトリウムエノレートから、塩酸の添加による本発明の方法を使って、改変種IIの沈殿を達成することができる。

【0030】

したがって、本方法の主題は、また、サルコトリオンの改変種IIを製造する方法であり、これは、上述のように実施する。

40

【0031】

上述のように、ナトリウムイオンに加えて、どのような他の対応する塩基も、本発明の方法によるエノレートアニオン用に使用することができる。同様に、指定された塩酸の他に、どのような他の対応する酸によっても本方法を実施することができる。また、本方法は、より強い塩基を添加することにより、その塩から塩基を沈殿させることもできる。より強い酸の添加によってその塩から酸の沈殿が生じる、サルコトリオンの選ばれた例は、したがって、本発明の範囲を限定するものとして解釈すべきではない。

【0032】

例えば、選択された例のサルコトリオンの場合には、12の温度が改変種IIの沈殿

50

に適している。というのは、温度が転移点から十分離れていて、改変種ⅠⅠがこの温度範囲で安定な改変種であるからである。また、複素環式アミンは、短鎖アルコールと同じように、改変種ⅠⅠの形成を促進するための極めて効率的な添加剤であることが証明されている。添加剤の添加無しの方法と比較して、ドデカノールなどの長鎖アルコールでも改変種ⅠⅠの形成を促進するのに適しているが、長鎖アルコールは、より効果的ではない。同様に、前述のエステルおよびエーテル、具体的には酢酸エチル、テトラヒドロフランおよびメチル *t* - ブチルエーテルならびに *N* - メチルピロリドン、改変種ⅠⅠの形成に实际的な効果を示すが、その活性は、短鎖アルコールおよびケトンならびに複素環式アミンと比較して、いくぶん小さい。

【 0 0 3 3 】

10

例えば、サルコトリオン改変種ⅠⅠの製造において、ナトリウムエノラート水溶液および塩酸を、一定の *pH* で並行して添加すると、最良の結果が得られる。溶液が過飽和となる場合には、可能な種結晶の添加を実施するのが好ましい。平行添加に対しては 2 . 7 の *pH* 値を選択した。というのは、この *pH* 値で収率が最大であるからである。上記のように、沈殿結晶化では混合の影響が非常に重要なので、選択した反応容器中の充填体積が急激に増大するにもかかわらず、攪拌機のパワー入力を一定に保つように注意する必要がある。表面の反対側で両方の試薬を添加しながら、攪拌翼で約 0 . 1 5 W / k g の適度のパワー入力すると、局所的過飽和ピークを避けるための理想的な状態がもたらされる。

【 実施例 1 】

【 0 0 3 4 】

20

直接沈殿（添加剤：複素環式アミン）による 2 - (2 - クロロ - 4 - メシル - ベンゾイル) シクロヘキサン - 1 , 3 - ジオン（サルコトリオン）の安定な結晶構造（改変種ⅠⅠ）の製造

2 - (2 - クロロ - 4 - メシル - ベンゾイル) シクロヘキサン - 1 , 3 - ジオンのトルエチルアミン塩のトルエン懸濁液を対応するエノールエステル 3 - オキソ - シクロヘックス - 1 - エニル - (2 - クロロ - 4 - メシル - ベンゾエート) の再配列によって得る（EP - A 2 - 1 8 6 1 1 7 参照）。ここでは、エノールエステルは、塩基として過剰のトリエチルアミンの存在下で、0 . 2 モルの 2 - クロロ - 4 - メシル - ベンゾイルクロリドを、トルエン中で等モルのシクロヘキサン - 1 , 3 ジオンとカップリングさせることによって合成する。このトルエン懸濁液を希釈水酸化ナトリウム（4 重量パーセント）5 0 0 g と 4 5 ° で 3 0 分間接触させて、水相に溶解した、副生物のないナトリウム塩として生成物を得る。相分離の後、ナトリウムエノレート水溶液を 4 5 ° に保つ。水性系では準安定な相（改変種Ⅰ）の形成が動力学的に好ましいので、塩酸によるナトリウムエノレート水溶液の沈殿によるトリケトンの安定な結晶構造（改変種ⅠⅠ）それ自体の形成には、適切な添加剤が必要である。このため、蒸留水 9 0 g と共にピリジン 5 g および改変種ⅠⅠの種結晶（比表面積 > 0 . 7 5 m² / g ）1 5 g を反応容器に入れ、約 0 . 1 5 W / k g の比パワー入力で、攪拌翼で攪拌し、1 2 ° で平衡状態に保つ。この試料の *pH* 値を塩酸で *pH* 値 = 2 . 7 に調整した後、ナトリウムエノレート水溶液を 1 分間当たり 1 g の速度で、滴下しながら注意深くこの懸濁液に添加する。この間、3 7 重量パーセント塩酸を制御して添加することによって *pH* 値を *pH* 値 = 2 . 7 に保ち、温度をそのまま 1 2 ° に一定にし、攪拌翼からのパワー入力を 0 . 1 5 W / k g に一定に保つ。2 種の試薬溶液は、反対側から表面に滴下する。この方法で得られた生成物を濾過し、5 0 ° の温度で、真空中で乾燥する。生成物のラマン分光分析は、[c m⁻¹] で以下のピークを示す：

30

40

【 0 0 3 5 】

【表 1】

3175, 3096, 3083, 3067, 3002, 2965, 2948, 2918, 2900, 2874, 1660, 1589, 1543,
1458, 1422, 1397, 1358, 1337, 1322, 1310, 1283, 1266, 1247, 1228, 1152, 1117,
1050, 992, 958, 935, 845, 779, 752, 718, 676, 660, 613, 594, 578, 560, 513, 503, 476,
460, 447, 429, 415, 371, 346, 328, 280, 236, 227,

これは、安定な改変種ⅠⅠのピークに一致する（ドイツ特許出願第10152459.5号参照）

10

【実施例 2】

【0036】

直接沈殿（添加剤：ケトン）による2-（2-クロロ-4-メシル-ベンゾイル）シクロヘキサン-1,3-ジオン（サルコトリオン）の安定な結晶構造（改変種ⅠⅠ）の製造
実施例1に記載された方法を、ケトンを添加剤として類似の方法で実施して、対応するナトリウムエノレート水溶液から直接沈殿結晶化によって、2-（2-クロロ-4-メシル-ベンゾイル）シクロヘキサン-1,3-ジオンを直接安定な結晶構造（改変種ⅠⅠ）の形で得た。この方法で得られた結晶構造は、実施例1に示されているような特有のラマンスペクトルに基づいて、特徴づけられた。使用されたケトン、使用された量および本方法の結果は、表2に提供されている。

20

【0037】

【表 2】

表 I

例	添加剤	添加剤量 (g)	結晶構造
2(A)	アセトン	5	改変種Ⅱ
2(B)	2-ブタノン	5	改変種Ⅱ

【実施例 3】

30

【0038】

直接沈殿（添加剤：アルコール）による2-（2-クロロ-4-メシル-ベンゾイル）シクロヘキサン-1,3-ジオン（サルコトリオン）の安定な結晶構造（改変種ⅠⅠ）の製造

実施例1に記載された方法を、様々なアルコールを添加剤として類似の方法で実施して、対応するナトリウムエノレート水溶液から直接沈殿結晶化によって、2-（2-クロロ-4-メシル-ベンゾイル）シクロヘキサン-1,3-ジオンを安定な結晶構造（改変種ⅠⅠ）の形で得た。この方法で得られた結晶構造は、実施例1に示されているような特有のラマンスペクトルに基づいて、特徴づけられた。使用されたアルコール、使用された量および本方法の結果は、表3に提供されている。

40

【0039】

【表 3】

表 I I

例	添加剤	添加剤量 (g)	結晶構造
3(A)	メタノール	5	改変種Ⅱ
3(B)	エタノール	5	改変種Ⅱ
3(C)	2-プロパノール	5	改変種Ⅱ

50

【実施例 4】

【0040】

低添加剤量で、直接沈殿による 2 - (2 - クロロ - 4 - メシル - ベンゾイル) シクロヘキサン - 1 , 3 - ジオン (サルコトリオン) の安定な結晶構造 (改変種 I I) の製造

実施例 3 (添加剤 : エタノール) に記載された方法を、類似の方法で実施して、対応するナトリウムエノレート水溶液から、表 4 に示すエタノールの量で、直接沈殿結晶化によって、2 - (2 - クロロ - 4 - メシル - ベンゾイル) シクロヘキサン - 1 , 3 - ジオンを安定な結晶構造 (改変種 I I) の形で得た。この方法で得られた結晶構造は、実施例 1 に示されているような特有のラマンスペクトルに基づいて、特徴づけられた。使用された量および本実験の結果は、表 4 に提供されている。

10

【0041】

【表 4】

表 I I I

例	添加剤	添加剤量 (g)	結晶構造
4(A)	エタノール	2.2	改変種 II
4(B)	エタノール	0.5	改変種 II

【実施例 5】

【0042】

添加剤量 (メタノール 250 g) の増加による添加時間の減少

2 - (2 - クロロ - 4 - メシル - ベンゾイル) シクロヘキサン - 1 , 3 - ジオンナトリウムのナトリウムエノレート水溶液を実施例 1 に記載の方法で作製した。最も短い添加時間で、トリケトンの安定な結晶構造 (改変種 I I) を得るために、メタノール 250 g および改変種 I I の種結晶 (比表面積 $> 0.75 \text{ m}^2 / \text{g}$) 22 g を反応容器にいれ、約 0.15 W / kg の比パワー入力で、攪拌翼により攪拌し、12 で平衡状態に保つ。この試料の pH 値を塩酸で pH 値 = 2.7 に調整した後、ナトリウムエノレート水溶液を 1 分間あたり 4 g の速度で、滴下しながら注意深くこの懸濁液に添加する。この間、37 重量パーセント塩酸を制御して添加することによって pH 値を pH 値 = 2.7 に保ち、温度をそのまま 12 に一定にし、攪拌翼からのパワー入力を 0.15 W / kg に一定に保つ。2 種の試薬溶液は、互いに反対側の表面に滴下する。この方法で得られた生成物を濾過し、50 の温度で、真空下で乾燥する。実施例 1 に示すラマンスペクトルは、この方法で得られた生成物が改変種 I I であることを示している。

20

30

【実施例 6】

【0043】

低添加剤量で、分散装置を使用することによる、安定な結晶構造形態の沈殿に対する添加時間の短縮

2 - (2 - クロロ - 4 - メシル - ベンゾイル) シクロヘキサン - 1 , 3 - ジオンナトリウムのナトリウムエノレート水溶液を実施例 1 に記載の方法で作製した。短い添加時間でトリケトンの安定な結晶構造 (改変種 I I) を得るために、ピリジン 5 g、蒸留水 90 g および改変種 I I の種結晶 15 g を反応容器にいれ、pH 値を塩酸で pH 値 = 2.7 に調整する。その後すぐに分散装置で 2 分間処理する。この処理の後、約 0.15 W / kg の比パワー入力で、懸濁液を攪拌翼により攪拌し、12 で平衡状態に保ってから、ナトリウムエノレート水溶液を 1 分間あたり 2.5 g の速度で、滴下しながら注意深くこの懸濁液に添加する。この間、37 重量パーセント塩酸を制御して添加することによって pH 値を pH 値 = 2.7 に保ち、温度をそのまま 12 に一定にし、攪拌翼からのパワー入力を 0.15 W / kg に一定に保つ。2 種の試薬溶液は、反対側から表面に滴下する。ナトリウムエノレート水溶液 320 g を添加した後、懸濁液を分散機でさらに 5 分間処理する。次に、一定温度および一定 pH で、1 分間あたり 2.5 g の速度でのナトリウムエノレート水溶液の添加を終了する。この方法で得られた生成物を濾過し、50 の温度で、真空

40

50

下で乾燥する。実施例 1 に示されているラマンスペクトルは、この方法で得られた生成物が改変種 I Iであることを示している。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 4 4 】

【図 1】サルコトリオンの結晶構造形態 I のラマンスペクトルを示す図である。この特徴的ピーク極大を矢印によって示す。

【図 2】サルコトリオンの結晶構造形態 I I のラマンスペクトルを示す図である。この特徴的ピーク極大を矢印によって示す。

【図 1】

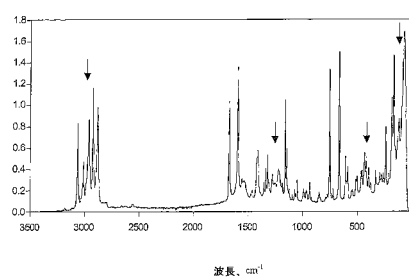


Figure 1

【図 2】

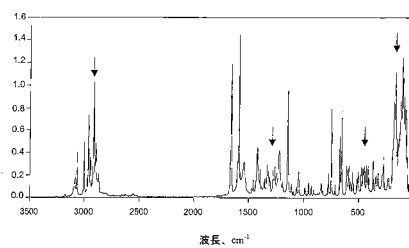


Figure 2

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

B 0 1 D 9/02 6 0 8 B
B 0 1 D 9/02 6 1 5 A
B 0 1 D 9/02 6 1 8 B
B 0 1 D 9/02 6 2 0
B 0 1 D 9/02 6 2 5 E
B 0 1 D 9/02 6 2 5 Z
C 0 7 C 319/28
C 0 7 C 323/22

(72)発明者 エブレ, アクセル

ドイツ国、5 0 6 6 8・ケルン、アオアーシュトラッセ・1 7

(72)発明者 ジルゲス, ブオルフラム

ドイツ国、4 0 5 9 7・デュツセルドルフ、ベンラトハー・ラートハオスシュトラッセ・9

(72)発明者 シュビードツプ, ウルリヒ

ドイツ国、4 0 7 8 9・マンハイム、ウンターム・ドルフガルテン・1 6

(72)発明者 ヘイン, アルミン

ドイツ国、5 1 4 6 7・ベルギシュ・グラートバツハ、カルミュンテナー・シュトラッセ・4 2

審査官 神田 和輝

(56)参考文献 特開昭5 0 - 0 0 3 4 2 4 (J P , A)

特表2 0 0 3 - 5 2 5 2 8 9 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

B01D 9/02

C07B 31/00-63/04

C07C 1/00-409/44