

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年7月5日 (05.07.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/47949 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07K 5/075, A23L 1/236 (74) 代理人: 弁理士 石田康昌, 外(ISHIDA, Yasumasa et al.); 〒222-0033 神奈川県横浜市港北区新横浜3丁目20番12号 望星ビル7階 加藤内外特許事務所 Kanagawa (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/09247
- (22) 国際出願日: 2000年12月25日 (25.12.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願平 11/373257
1999年12月28日 (28.12.1999) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒104-8315 東京都中央区京橋1丁目15番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 長嶋一孝 (NAGASHIMA, Kazutaka) [JP/JP]. 青木雄一 (AOKI, Yuichi) [JP/JP]. 小野恵理子 (ONO, Eriko) [JP/JP]. 竹本正 (TAKEMOTO, Tadashi) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社 アミノサイエンス研究所内 Kanagawa (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, 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, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: ASPARTAME DERIVATIVE CRYSTALS

(54) 発明の名称: アスパルテーム誘導体の結晶

(57) Abstract: Commercially favorable crystals of N-[N-[3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)propyl]-L- α -aspartyl]-L-phenylalanine 1-methyl ester, which is useful as a sweetener with a high degree of sweetness, having a high stability and a good purity.

(57) 要約:

高甘味度甘味料として有用なN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを製品として好ましい、安定性が高く、純度も良好な結晶として提供する。

WO 01/47949 A1

明 細 書

アスパルテーム誘導体の結晶

技術分野

本発明は甘味剤として重要なN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの結晶に関する。

背景技術

近年、食生活の高度化に伴い特に糖分の摂取過多による肥満及びこれに伴う各種の疾病が問題となっており、砂糖に替わる低カロリー甘味剤の開発が望まれている。現在、広汎に使用されている甘味剤として、安全性と甘味の質の面で優れているアスパルテームがある。また、アスパルテームと比較して甘味度等に優れた甘味料として新規なアスパルテーム誘導体が複数見いだされ、国際特許WO 99/52937号公開公報に報告されている。

発明の課題

それらアスパルテーム誘導体において、甘味料として特に好ましいものとしてN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル(本件明細書中、「目的化合物」等と称することがある。)が挙げられる。これに関して、前記国際特許WO 99/52937号公開公報には、N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを含有する反応濃縮液を分取薄層クロマトグラフィー(Preparative Thin Layer Chromatography: P T L C)により精製する方法が開示されている。しかしながら、P T L Cにおいて、目的化合物を含む抽出画分を濃縮乾固して得られる固体は無定形固体(アモルファス)であり、安定性が低く、純度も高くないなど、製品とするのに好ましくない。

このような技術的背景の下、本発明の課題は、優れた高甘味度甘味料であるN

— [N— [3— (3—ヒドロキシ—4—メトキシフェニル) プロピル] —L— α —アスパルチル] —L—フェニルアラニン 1—メチルエステルを製品とするのに好ましい、安定性が高く、純度も良好な結晶として提供することにある。

発明の開示

本発明者等は、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、従来アモルファスのみしか存在しなかったN— [N— [3— (3—ヒドロキシ—4—メトキシフェニル) プロピル] —L— α —アスパルチル] —L—フェニルアラニン 1—メチルエステルにおいて、安定性に優れ、純度もより優れたものとなる結晶を見いだし、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は以下の内容を含むものである。

[1] N— [N— [3— (3—ヒドロキシ—4—メトキシフェニル) プロピル] —L— α —アスパルチル] —L—フェニルアラニン 1—メチルエステルの結晶。

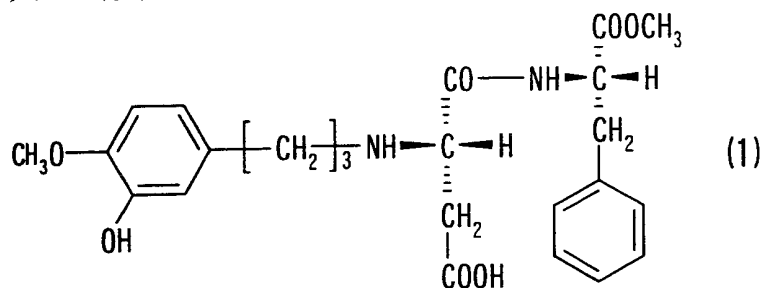
[2] 粉末X線回折法で測定した場合に、少なくとも8. 2°、14. 7°、20. 5°及び22. 4°の回折角度(2 θ 、CuK α 線)に回折X線のピークを示すことを特徴とするN— [N— [3— (3—ヒドロキシ—4—メトキシフェニル) プロピル] —L— α —アスパルチル] —L—フェニルアラニン 1—メチルエステルの結晶(以下「A型結晶」と称することがある)。

[3] 粉末X線回折法で測定した場合に、少なくとも4. 8°、7. 3°、9. 9°及び20. 0°の回折角度(2 θ 、CuK α 線)に回折X線のピークを示すことを特徴とするN— [N— [3— (3—ヒドロキシ—4—メトキシフェニル) プロピル] —L— α —アスパルチル] —L—フェニルアラニン 1—メチルエステルの結晶(以下「B型結晶」と称することがある)。

[4] 粉末X線回折法で測定した場合に、少なくとも4. 7°、8. 0°、9. 0°、14. 0°、20. 2°及び24. 3°の回折角度(2 θ 、CuK α 線)に回折X線のピークを示すことを特徴とするN— [N— [3— (3—ヒドロキシ—4—メトキシフェニル) プロピル] —L— α —アスパルチル] —L—フェニルアラニン 1—メチルエステルの結晶(以下「C型結晶」と称することがある)。

発明の実施の形態

本発明におけるN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの化学構造は下記式(1)で表される。



N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルは、例えば前述した国際特許WO 99/52937号公開公報に報告されている方法により合成することができる。すなわち、 β -O-ベンジル-L- α -アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルと3-ベンジルオキシ-4-メトキシシナムアルデヒドとを反応させ、N-[N-[3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]- β -O-ベンジル-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン-1-メチルエステルとし、これをパラジウム炭素で接触還元することにより合成することができる。

また、以下の方法によっても合成することができる。すなわち、3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピオンアルデヒドとアスパルテムとを、例えばアルコール、含水アルコール等の溶剤中で、例えばパラジウム炭素などのパラジウム系触媒等により、好ましくは0.1~1.0 MPa程度の水素圧下、好ましくは反応温度15~50℃程度で、還元的にアルキル化反応を行うことにより、目的化合物であるN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを効率良く高収率に合成することができる(後掲実施例参照)。

なお、3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピオンアルデヒド

は例えば以下のようにして合成することができる。まず、3-ヒドロキシ-4-メトキシ桂皮酸の炭素-炭素二重結合をパラジウム炭素などのパラジウム系触媒等により、好ましくは0.1~1.0 MPa程度の水素圧下、好ましくは反応温度30~50℃程度で還元し、3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピオン酸とする。ついでこれを、ケミストリー・レターズ、1998年、11巻、1143頁 (Chemistry Letters, 1998, 11, 1143) 等に開示されている方法に準じて、ピバリン酸無水物、パラジウムアセテート等のパラジウム系化合物、トリフェニルホスフィン等のトリフェニルホスフィン誘導体を用いてカルボン酸を半還元してアルデヒドとすることより3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピオンアルデヒドを合成することができる(後掲参考例参照)。

本発明の結晶を得るために、晶析工程に付すべきN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの形態は特に制限されず、例えばアモルファスや目的化合物を含む反応溶液等を挙げることができる。また、晶析により一旦粗結晶を得、これを再度晶析工程に付すこともできる。

例えば、反応溶液等において、溶液中に晶析工程に好ましくない不溶物、例えば使用したパラジウム炭素等の触媒等が存在する場合は、事前にこれを濾過分離等により除去しておく。

目的化合物を含む溶液が本発明の結晶を得るのに好ましい晶析溶剤であるような場合は、そのまま晶析工程に用いることもできる。また、減圧濃縮等により溶液を目的化合物の結晶化に適した条件まで濃縮して用いることもできる。また、目的化合物を含む溶液を濃縮、あるいは完全に留去後、本発明の結晶を得るのに好ましい晶析溶剤を結晶化に適した条件にまで二次的に添加して、晶析工程に用いることもできる。

また、目的化合物を含む溶液が目的化合物の晶析溶剤として不適な溶剤を使用している場合、減圧濃縮等により溶媒を完全に留去した後、あるいは晶析に影響を与えない程度まで濃縮し、好ましい晶析溶剤を添加して用いることもできる。

また、目的化合物を含む溶液の溶剤の種類を問わず、晶析工程において晶析溶剤として好ましい溶剤に溶剤置換することにより晶析することもできる。

通常、前述した目的化合物を含む反応溶液には、アスパルテームやアルデヒド等の反応原料、副生成物等が含まれる。本発明における晶析工程は、目的化合物からこれら不純物を除去するのにも有効である。

なお、晶析工程に付すべき目的化合物中に、反応原料として用いられる3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピオンアルデヒドのような非極性不純物を含有する場合、必要により、あらかじめ有機溶剤を用いて晶析を行い、一旦粗結晶を得た後、再度晶析を行うことで非極性不純物を効率的に除去することもできる。

また、このような非極性不純物を除去するため、晶析工程と組み合わせて溶剤抽出を行うこともできる。このような溶剤抽出は、目的化合物が溶解した状態で実施することが望ましいが、目的化合物が完全に溶解していない状態、即ちスラリー状態で実施してもよい。また、上記の合成反応溶液を溶剤抽出工程に付する場合、必要により反応溶液を濃縮又は留去して用いてもよい。

なお、溶剤抽出における水層には、抽出時の分層性に支障が無い限り、目的化合物を合成する際に反応溶剤として使用されることがある、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸等の溶剤が含まれていてもよい。

本発明の溶剤抽出に使用する好ましい溶剤としては、水と均一にならない有機溶剤であるトルエン、ジエチルエーテル、メチルtertブチルエーテル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル等を挙げることができる。これらの溶媒は1種以上の混合溶媒として用いることもできる。

本発明のN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルのA型結晶の製造方法について説明する。

A型結晶を得るための晶析工程においては、有機溶剤中、十分な量の水の存在下に晶析を行う。即ち、目的化合物を溶解する良溶媒及び水を含有する混合溶媒

中で晶析を行う。

目的化合物を溶解するための良溶媒としては、極性溶剤であるメタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、テトラヒドロフラン、アセトニトリルを挙げることができる。特に、アルコールであるメタノール、エタノール、イソプロパノールが好ましい。A型結晶を得るために必要な水の量は、目的化合物に対して通常6モル当量以上、好ましくは10モル当量以上、更に好ましくは15モル当量以上である。水は目的化合物に対する貧溶媒ともなる。なお、必要により、貧溶媒となる他の有機溶剤を添加してもよい。このような有機溶剤としては、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、ジエチルエーテル、メチルtertブチルエーテル、トルエンを好ましいものとして挙げることができる。なお、晶析は溶剤が分層した状態(二層系)で行っても良い。

晶析方法としては、特に限定されず、濃縮晶析、冷却晶析等を用いることができるが、好ましくは冷却晶析により行うのがよい。なお、晶析においては、良溶媒と貧溶媒との混合溶媒中に目的化合物を溶解させておき、これを冷却等して晶析してもよく、また良溶媒に目的化合物を溶解させ、これに貧溶媒を添加する方法、あるいは貧溶媒中に、目的化合物が溶解した良溶媒を添加する方法等を用いてもよい。

なお、晶析中に必要により種晶を添加してもよい。種晶の形態はスラリー等でもよい。また、必要により晶析途中に結晶を熟成させる工程を組み込んでもよい。

晶析工程に付する溶液中の目的化合物の濃度は通常0.5~30g/dl程度、好ましくは1~15g/dl程度、より好ましくは2~10g/dl程度がよい。濃度が低過ぎると晶析収率が低く、高過ぎると純度が低下するため好ましくない。晶析開始温度は通常80℃以下、好ましくは60℃以下、更に好ましくは50℃以下とするのがよい。温度が高過ぎると目的化合物の分解或いは晶析溶剤の蒸発等の問題が起こるため好ましくない。結晶を起晶させる温度は特に制限されない。

冷却晶析を行う場合、冷却温度としては、溶液が固化しない温度とすればよいが、通常20℃程度、好ましくは10℃程度まで冷却すればよい。冷却速度は特に限定されない。

なお、例えば80℃～10℃の温度範囲で、連続晶析を行うこともできる。

結晶の分離方法には特に制約は無く、濾過分離、遠心分離等の一般的手法を用いることができる。結晶分離後、結晶を乾燥させる方法は特に制限は無く、減圧乾燥、通気乾燥等の一般的手法を使用することができるが、減圧乾燥が好ましく用いられる。乾燥温度は通常60℃～室温（20℃）、好ましくは50℃～30℃程度である。湿度は特に限定されない。

このようにして得られる、本発明のA型結晶は、以下の物理的性質を示す。

<融点>

99℃（示差熱分析により測定：測定温度範囲：50～300℃、昇温速度：10℃/分）

<粉末X線回折>

少なくとも8.2°、14.7°、20.5°及び22.4°の回折角度（2θ、CuKα線）に特徴的な回折X線のピークを示す。

なお、このA型結晶は一水和物と推定される。

次に本発明のN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルのB型結晶の製造方法について説明する。

B型結晶を得るための晶析工程において用いる晶析溶剤としては、良溶媒として、極性溶剤であるメタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、テトラヒドロフラン、アセトニトリルを挙げることができる。特に、アルコールであるメタノール、エタノール、イソプロパノールが好ましい。また貧溶媒としては、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、ジエチルエーテル、メチルt-ブチルエーテル、トルエンを好ましいものとして挙げることができる。

なおB型結晶を得るためには、晶析溶剤中、実質的に水を含まないのが好まし

い。水を含む場合には、目的化合物に対して多くとも1.5モル当量（1.5モル当量以下）、好ましくは1.0モル当量以下、更に好ましくは0.5モル当量以下とする。

晶析方法は特に限定されないが、良溶媒と貧溶媒との混合溶媒中に目的化合物を溶解させておき、この状態で晶析してもよく、また良溶媒に目的化合物を溶解させ、これに貧溶媒を添加する方法、あるいは貧溶媒中に、目的化合物が溶解した良溶媒を添加する方法等を用いてもよい。晶析は溶剤が分層した状態（二層系）で行っても良い。また、晶析中に必要により種晶を添加してもよい。種晶の形態はスラリー等でもよい。また、必要により晶析途中で結晶を熟成させる工程を組み込んでもよい。

更にB型結晶を得るためには、起晶させる温度（起晶点）を15℃以下とする。冷却を行う場合、溶液が固化しない限度で、好ましくは10℃程度まで冷却すればよい。冷却速度は特に限定されない。なお15℃以下の温度で連続晶析を行ってもよい。

晶析工程に付する溶液中の目的化合物の濃度は上記と同じ理由により0.5～30g/dl程度、好ましくは1～15g/dl程度、より好ましくは2～10g/dl程度がよい。

結晶の分離方法には特に制約は無く、濾過分離、遠心分離等の一般的手法を用いることができる。結晶分離後、結晶を乾燥させる方法は特に制限は無く、減圧乾燥、通気乾燥等の一般的手法を使用することができるが、減圧乾燥が好ましく用いられる。乾燥温度は通常60℃～室温（20℃）、好ましくは50℃～30℃程度である。なお乾燥は低湿度下に行うのが好ましい。

このようにして得られる、本発明のB型結晶は、以下の物理的性質を示す。

<融点>

123℃（示差熱分析により測定：測定温度範囲：50～300℃、昇温速度：10℃/分）

<粉末X線回折>

少なくとも4.8°、7.3°、9.9°及び20.0°の回折角度（2θ、

CuK α 線)に特徴的な回折X線のピークを示す。

なお、このB型結晶は無水物と推定される。

本発明のN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルのC型結晶の製造方法について説明する。

C型結晶を得るための晶析工程において用いる晶析溶剤としては、良溶媒として、極性溶剤であるメタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、テトラヒドロフラン、アセトニトリルを挙げることができる。特に、アルコールであるメタノール、エタノール、イソプロパノールが好ましい。また貧溶媒としては、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、ジエチルエーテル、メチル t -ブチルエーテル、トルエンを好ましいものとして挙げることができる。

晶析方法は特に限定されないが、良溶媒と貧溶媒との混合溶媒中に目的化合物を溶解させておき、この状態で晶析してもよく、また良溶媒に目的化合物を溶解させ、これに貧溶媒を添加する方法、あるいは貧溶媒中に、目的化合物が溶解した良溶媒を添加する方法等を用いてもよい。晶析は溶剤が分層した状態(二層系)で行っても良い。また、晶析中に必要により種晶を添加してもよい。種晶の形態はスラリー等でもよい。また、必要により晶析途中に結晶を熟成させる工程を組み込んでもよい。

C型結晶を得るためには、晶析溶剤中に含まれる水の量を目的化合物に対して通常5モル当量以下、好ましくは4モル当量以下とする。晶析溶剤中に含まれる水の量が目的化合物に対しておよそ1.5モル当量から5モル当量以下の範囲にある場合、起晶点の温度は特に限定されないが、好ましくは10℃から80℃程度、更に好ましくは室温(20℃)~60℃程度、更に好ましくは室温(20℃)~50℃程度の範囲で行う。また晶析溶剤中に含まれる水の量が目的化合物に対して1.5モル当量未満、特に1.0モル当量未満の場合は、起晶させる温度(起晶点)が低温とならないようにする。即ち、起晶点の温度は通常室温(20℃)から80℃程度、好ましくは室温(20℃)から60℃程度、更に好ましく

は室温（20℃）から50℃程度で行う。なお、10℃から80℃程度の温度範囲で、連続晶析を行うこともできる。

晶析工程に付する溶液中の目的化合物の濃度は上記と同じ理由により0.5～30g/dl程度、好ましくは1～15g/dl程度、より好ましくは2～10g/dl程度がよい。

結晶の分離方法には特に制約は無く、濾過分離、遠心分離等の一般的手法を用いることができる。結晶分離後、結晶を乾燥させる方法は特に制限は無く、減圧乾燥、通気乾燥等の一般的手法を使用することができるが、減圧乾燥が好ましく用いられる。乾燥温度は通常60℃～室温（20℃）、好ましくは50℃～30℃程度である。湿度は特に限定されない。

このようにして得られる、本発明のC型結晶は、以下の物理的性質を示す。

<融点>

138℃（示差熱分析により測定：測定温度範囲：50～300℃、昇温速度：10℃/分）

<粉末X線回折>

少なくとも4.7°、8.0°、9.0°、14.0°、20.2°及び24.3°の回折角度（2θ、CuKα線）に特徴的な回折X線のピークを示す。

なお、このC型結晶は無水物と推定される。

このようにして、得られた本発明のA型結晶、B型結晶、C型結晶は、後掲実施例11の保存安定性試験の結果からも明らかのように、優れた安定性を示す。

またA型結晶、C型結晶が更に保存安定性に優れた結晶となる。また、吸湿性の点ではA型結晶及びC型結晶が優れた特性を示す。また結晶の濾過性及び分離性の点では特にA型結晶が優れ、工業的生産において特に好ましい結晶となる。

図面の簡単な説明

[図1]

図1は、本発明で得られたN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルA型結晶の粉末X線回折図である。

[図2]

図2は、本発明で得られたN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルB型結晶の粉末X線回折図である。

[図3]

図3は、本発明で得られたN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルC型結晶の粉末X線回折図である。

[図4]

図4は、N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルのアモルファスの粉末X線回折図である。

実施例

以下、参考例及び実施例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明は以下の実施例により限定されるものではない。

(参考例1)

3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピオンアルデヒドの製造
3-ヒドロキシ-4-メトキシ桂皮酸15.0g(77.2mmol)、10%パラジウム炭素(50%含水)2.26gを、メタノールと水の混合溶剤(混合比10:1v/v)330mlに加え、常圧(0.1MPa)の水素雰囲気下で50℃で5時間攪拌反応した。反応液を濾過して触媒を除き、濾過液を減圧濃縮して乾固し3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピオン酸15.1g(76.7mmol、収率99%)を得た。

高圧水素添加反応装置に3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピオン酸5.09g(25.9mmol)、ピバリン酸無水物14.3g(76.6mmol)、テトラヒドロフラン64mlを添加した後、窒素ガスで10分間バブリングした。ここに酢酸パラジウム57mg(0.254mmol)、トリフェニルフォスフィン349mg(1.33mmol)を添加した後、窒素ガ

スで20分間バブリングすることで系を完全に窒素ガスで置換して封入した。次に、水素ガスを加えて系内を水素ガスに置換し、5.4MPaの水素圧下、80℃で24時間攪拌反応した。得られた反応液を減圧濃縮し、テトラヒドロフランを留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製した。当該目的物を含む溶出画分を減圧濃縮して、粗3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピオンアルデヒド2.26g(12.5mmol、収率48%)を微黄色固体として得た。

得られた粗3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピオンアルデヒドをトルエンから再結晶し、精3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピオンアルデヒドを1.94g(10.8mmol、晶析収率86%)を白色結晶として得た。

(参考例2)

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルのアモルファスの製造

N-t-ブトキシカルボニル- β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステル12.2g(25.8mmol)に4N-HCl/ジオキサン溶液129mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、濃縮液に5%炭酸水素ナトリウム水溶液750mlを加え、酢酸エチル750mlで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮して、 β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステル9.81g(25.5mmol)を油状物として得た。

上記 β -O-ベンジル- α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステル7.50g(19.5mmol)をTHF180mlに溶かし、溶液を0℃に保った。これに、3-ベンジルオキシ-4-メトキシシナムアルデヒド4.80g(17.9mmol)、酢酸1.0ml(17.9mmol)及びNaB(OAc)₃H₅.13g(24.2mmol)を加え、0℃で1時間、更

に室温で1夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液70mlを加え、酢酸エチル200mlで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムを濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物を含む溶出画分を減圧下に濃縮してN-[N-[3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-β-O-ベンジル-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル4.90g(7.70mmol)を油状物として得た。

上記N-[N-[3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-β-O-ベンジル-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル4.86g(7.63mmol)をメタノール160mlに溶解し、10%パラジウム炭素(50%含水)2.32gを加えた。これを水素気流下に室温で3時間還元した。触媒を濾過して除き、濾液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物を含む溶出画分を減圧下に濃縮乾固してN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル2.00g(4.36mmol)を固体として得た(HPLCによる純度は約87%であった)。

上記で得られた固体をCuKα線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定した。得られた粉末X線回折図を図4に示す。図から明らかな如く、この固体はアモルファスであった。

(実施例1)

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルA型結晶の製造及び当該結晶の分離(1)

3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピオンアルデヒド1.50g(8.32mmol)及びアスパルテーム2.57g(8.74mmol)をメタノールと水の混合溶剤(混合比4:1v/v)86mlに加え、ここに1

0%パラジウム炭素(50%含水)0.77gを加え、常圧(0.1MPa)の水素雰囲気下に35℃で48時間攪拌反応した。反応終了後、濾過して触媒を除き、更に触媒をメタノール20mlで洗浄した。濾液と洗浄液を合わせ、N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル2.69g(5.87mmol)を含む反応液84.4g(100ml)を得た。この反応液に水300ml及びトルエン200mlを加え、40℃で30分間攪拌した後、分層させトルエン層を除去して水層381gを得た。この水層を50℃で減圧濃縮し溶剤を留去した後、メタノールと水の混合溶剤(混合比1:3v/v)84mlを加え65℃で溶解し、10℃(冷却速度10℃/時間)まで冷却して結晶を析出させた。同温で1晩攪拌した後、結晶を濾過分離し、水106mlで洗浄し、室温で1晩減圧乾燥してN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル2.31g(5.05mmol、晶析収率86%、水分含量3.43wt%)を得た(HPLCによる純度は93%以上であった)。

上記で得られた結晶をCuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定した結果、この結晶は少なくとも8.2°、14.7°、20.5°及び22.4°に特徴的な回折X線のピークを示すA型結晶であった。

(実施例2)

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルA型結晶の製造及び当該結晶の分離(2)

3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピオンアルデヒド33.7g(187mmol)及びアスパルテーム57.8g(196mmol)をメタノールと水の混合溶剤(混合比4:1v/v)1926mlに加え、ここに10%パラジウム炭素(50%含水)17.3gを加え、常圧(0.1MPa)の水素雰囲気下に35℃で48時間攪拌反応した。反応終了後、濾過して触媒を除き、更に触媒をメタノール400mlで洗浄した。濾液と洗浄液を合わせ、N-

[N- [3- (3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) プロピル] -L- α -アスパルチル] -L-フェニルアラニン 1-メチルエステル66. 2 g (144 mmol) を含む反応液1991 g (2321 ml) を得た。この反応液を50℃で減圧濃縮し、濃縮液183 gを得た。この濃縮液にメタノール136 ml 及び酢酸イソプロピル2050 mlを加え65℃で40分間攪拌して溶解し、10℃ (冷却速度10℃/時間) まで冷却して結晶を析出させた。同温で18時間攪拌した後、結晶を濾過分離し、酢酸イソプロピル302 mlで洗浄し、40℃で4時間、室温で12時間減圧乾燥してN- [N- [3- (3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) プロピル] -L- α -アスパルチル] -L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの粗結晶65. 1 g (目的化合物含量54. 4 g、回収率82%) を得た。この粗結晶63. 0 gにメタノールと水の混合溶剤 (混合比1 : 3 v/v) 1740 mlを加え65℃で30分間攪拌して溶解し、10℃ (冷却速度10℃/時間) まで冷却して結晶を析出させた。同温で20時間攪拌した後、結晶を濾過分離し、メタノールと水の混合溶剤 (混合比1 : 3 v/v) 250 mlで洗浄し、50℃で2. 5時間、室温で12時間減圧乾燥してN- [N- [3- (3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) プロピル] -L- α -アスパルチル] -L-フェニルアラニン 1-メチルエステル51. 6 g (113 mmol、晶析収率98%、水分含量3. 52 wt%) を得た。(HPLCによる純度は97%以上であった)。

上記で得られた結晶をCuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定した結果、この結晶は少なくとも8. 2°、14. 7°、20. 5°及び22. 4°に特徴的な回折X線のピークを示すA型結晶であった。

(実施例3)

N- [N- [3- (3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) プロピル] -L- α -アスパルチル] -L-フェニルアラニン 1-メチルエステルA型結晶の製造及び当該結晶の分離 (3)

実施例2で得られた結晶10. 0 gにメタノール21 mlを加えて40℃で溶解させた後、更に同温で水13 ml及び酢酸イソプロピル313 mlを加え攪拌

した。暫くすると結晶が析出した。その後、同温で5時間攪拌後、10℃（冷却速度10℃/時間）まで冷却して結晶を析出させた。同温で15時間攪拌した後、結晶を濾過分離し、40℃で10時間減圧乾燥してN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル9.78g（水分含量4.03wt%）を得た。（HPLCによる純度は99%以上であった）。

上記で得られた結晶をCuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定した結果、この結晶は少なくとも8.2°、14.7°、20.5°及び22.4°に特徴的な回折X線のピークを示すA型結晶であった。

（実施例4）

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルB型結晶の製造及び当該結晶の分離（1）

3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピオンアルデヒド1.40g（7.77mmol）及びアスパルテーム2.40g（8.15mmol）をメタノールと水の混合溶剤（混合比4：1v/v）80mlに加え、ここに10%パラジウム炭素（50%含水）0.72gを加え、実施例1と同様に反応及び後処理してN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル2.97g（6.48mmol）を含む反応液81.2g（96ml）を得た。この反応液を50℃で減圧濃縮してメタノールを留去した後、水360ml及び酢酸エチル90mlを加え、室温で30分間攪拌した後、分層させ酢酸エチル層を除去して水層444gを得た。この水層を50℃で減圧濃縮し溶剤を留去した後、メタノール4.5ml及び酢酸エチル90mlを加え65℃で溶解し、10℃（冷却速度5℃/時間）まで冷却して結晶を析出させた。同温で1晩攪拌した後、結晶を濾過分離し、酢酸エチル90mlで洗浄し、室温で1晩減圧乾燥してN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル2.75g（

6. 0 0 mm o l、晶析収率 9 3 %、水分含量 0. 4 3 5 w t %) を得た。(H P L Cによる純度は 9 2 %以上であった)。

上記で得られた結晶を C u K α 線を用い、粉末 X 線回折法で回折 X 線を測定した結果、この結晶は少なくとも 4. 8 °、7. 3 °、9. 9 ° 及び 2 0. 0 ° に特徴的な回折 X 線のピークを示す B 型結晶であった。

(実施例 5)

N - [N - [3 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル) プロピル] - L - α - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステル B 型結晶の製造及び当該結晶の分離 (2)

実施例 2 で得られた結晶 1 0. 0 g にメタノール 2 1 m l を加えて 4 0 ° C で溶解させた後、1 0 ° C まで冷却した。更に同温で酢酸イソプロピル 3 1 3 m l を加え攪拌した。暫くすると結晶が析出した。その後、同温で 2 3 時間攪拌した後、結晶を濾過分離し、4 0 ° C で 1 0 時間減圧乾燥して N - [N - [3 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル) プロピル] - L - α - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステル 9. 1 6 g (水分含量 0. 4 3 1 w t %) を得た。(H P L Cによる純度は 9 9 %以上であった)。

上記で得られた結晶を C u K α 線を用い、粉末 X 線回折法で回折 X 線を測定した結果、この結晶は少なくとも 4. 8 °、7. 3 °、9. 9 ° 及び 2 0. 0 ° に特徴的な回折 X 線のピークを示す B 型結晶であった。

(実施例 6)

N - [N - [3 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル) プロピル] - L - α - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステル C 型結晶の製造及び当該結晶の分離 (1)

実施例 2 で得られた結晶 1 0. 0 g にメタノール 2 1 m l を加えて 4 0 ° C で溶解させた後、更に同温で酢酸イソプロピル 3 1 3 m l を加え攪拌した。暫くすると結晶が析出した。その後、同温で 5 時間攪拌後、1 0 ° C (冷却速度 1 0 ° C / 時間) まで冷却して結晶を析出させた。同温で 1 5 時間攪拌した後、結晶を濾過分離し、4 0 ° C で 1 0 時間減圧乾燥して N - [N - [3 - (3 - ヒドロキシ - 4 -

メトキシフェニル) プロピル] -L- α -アスパルチル] -L-フェニルアラニン 1-メチルエステル 9.41 g (水分含量 0.215 wt%) を得た。(HPLCによる純度は99%以上であった)。

上記で得られた結晶をCuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定した結果、この結晶は少なくとも4.7°、8.0°、9.0°、14.0°、20.2°及び24.3°に特徴的な回折X線のピークを示し、C型結晶であった。

(実施例7)

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) プロピル] -L- α -アスパルチル] -L-フェニルアラニン 1-メチルエステルC型結晶の製造及び当該結晶の分離(2)

実施例2で得られた結晶10.0gにメタノール21mlを加えて40℃で溶解させた後、10℃まで冷却した。更に同温で水0.75ml及び酢酸イソプロピル313mlを加え攪拌した。暫くすると結晶が析出した。その後、同温で19時間攪拌した後、結晶を濾過分離し、40℃で5時間減圧乾燥してN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) プロピル] -L- α -アスパルチル] -L-フェニルアラニン 1-メチルエステル9.40g (水分含量 0.327 wt%) を得た。(HPLCによる純度は99%以上であった)。

上記で得られた結晶をCuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定した結果、この結晶は少なくとも4.7°、8.0°、9.0°、14.0°、20.2°及び24.3°に特徴的な回折X線のピークを示すC型結晶であった。

(実施例8)

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) プロピル] -L- α -アスパルチル] -L-フェニルアラニン 1-メチルエステルA型結晶の物理的性質

本発明で得られた表題化合物A型結晶の物理的性質は以下の通りであった。

<融点>

99℃ (示差熱分析により測定：測定温度範囲：50～300℃、昇温速度：

10℃/分)

<粉末X線回折>

CuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定し、得られた粉末X線回折図を図1に示す。図から明らかなように、回折角度(2 θ 、CuK α 線) 8.2°、14.7°、16.1°、19.1°、19.8°、20.5°、22.4°、26.9°に主なX線回折ピークが観察される。

本発明のA型結晶は、8.2°、14.7°、20.5°及び22.4°の回折角度(2 θ 、CuK α 線)のX線回折ピークにより特徴づけることができる。

(実施例9)

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルB型結晶の物理的性質

本発明で得られた表題化合物B型結晶の物理的性質は以下の通りであった。

<融点>

123℃(示差熱分析により測定:測定温度範囲:50~300℃、昇温速度:10℃/分)

<粉末X線回折>

CuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定し、得られた粉末X線回折図を図2に示す。図から明らかなように、回折角度(2 θ 、CuK α 線) 4.8°、7.3°、9.9°、13.0°、16.2°、16.9°、18.2°、19.5°、20.0°、21.7°、22.2°に主なX線回折ピークが観察される。

本発明のB型結晶は、4.8°、7.3°、9.9°及び20.0°の回折角度(2 θ 、CuK α 線)のX線回折ピークにより特徴づけることができる。

(実施例10)

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルC型結晶の物理的性質

<融点>

138℃ (示差熱分析により測定：測定温度範囲：50～300℃、昇温速度：10℃/分)

<粉末X線回折>

CuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定し、得られた粉末X線回折図を図3に示す。図から明らかなように、回折角度(2 θ 、CuK α 線) 4.7°、8.0°、9.0°、14.0°、18.1°、18.7°、19.4°、20.2°、21.4°、22.6°、24.3°、26.1°に主なX線回折ピークが観察される。

本発明のC型結晶は、4.7°、8.0°、9.0°、14.0°、20.2°及び24.3°の回折角度(2 θ 、CuK α 線)のX線回折ピークにより特徴づけることができる。

(実施例11)

N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの各種結晶及びアモルファスの安定性

各種結晶或いはアモルファス約100mgを、それぞれ10mlの別アンプル2本ずつに封入し、温度80℃で保存した。保存時間24時間及び48時間後に、各サンプルの入った2本のアンプルの1本を取り出し、HPLCで定量してN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの残存率を求めた。この時の保存時間と残存率の関係を下記第1表に示す。

第1表：80℃における安定性試験結果

	保存時間 (hrs.)		
	0	24	48
サンプル	残存率 (%)		
A型結晶	100	99	97
B型結晶	100	98	97
C型結晶	100	100	98
アモルファス	100	65	44

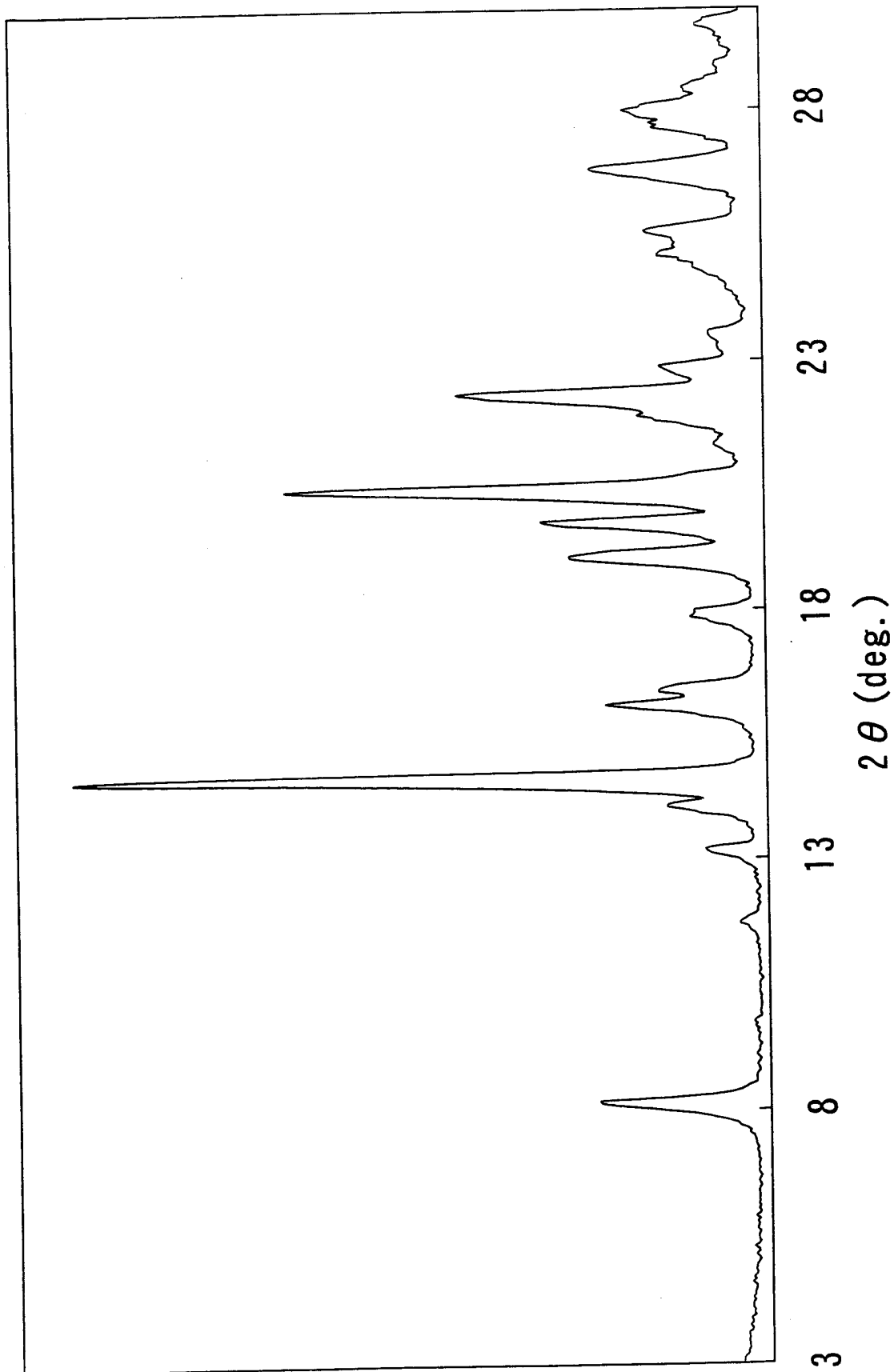
このように、いずれの結晶もアモルファスより明らかに安定であった。

発明の効果

本発明によれば、高甘味度甘味料として優れているN-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを製品として好ましい結晶として取得でき、更に安定性に優れ、純度も良好な結晶として提供することができる。

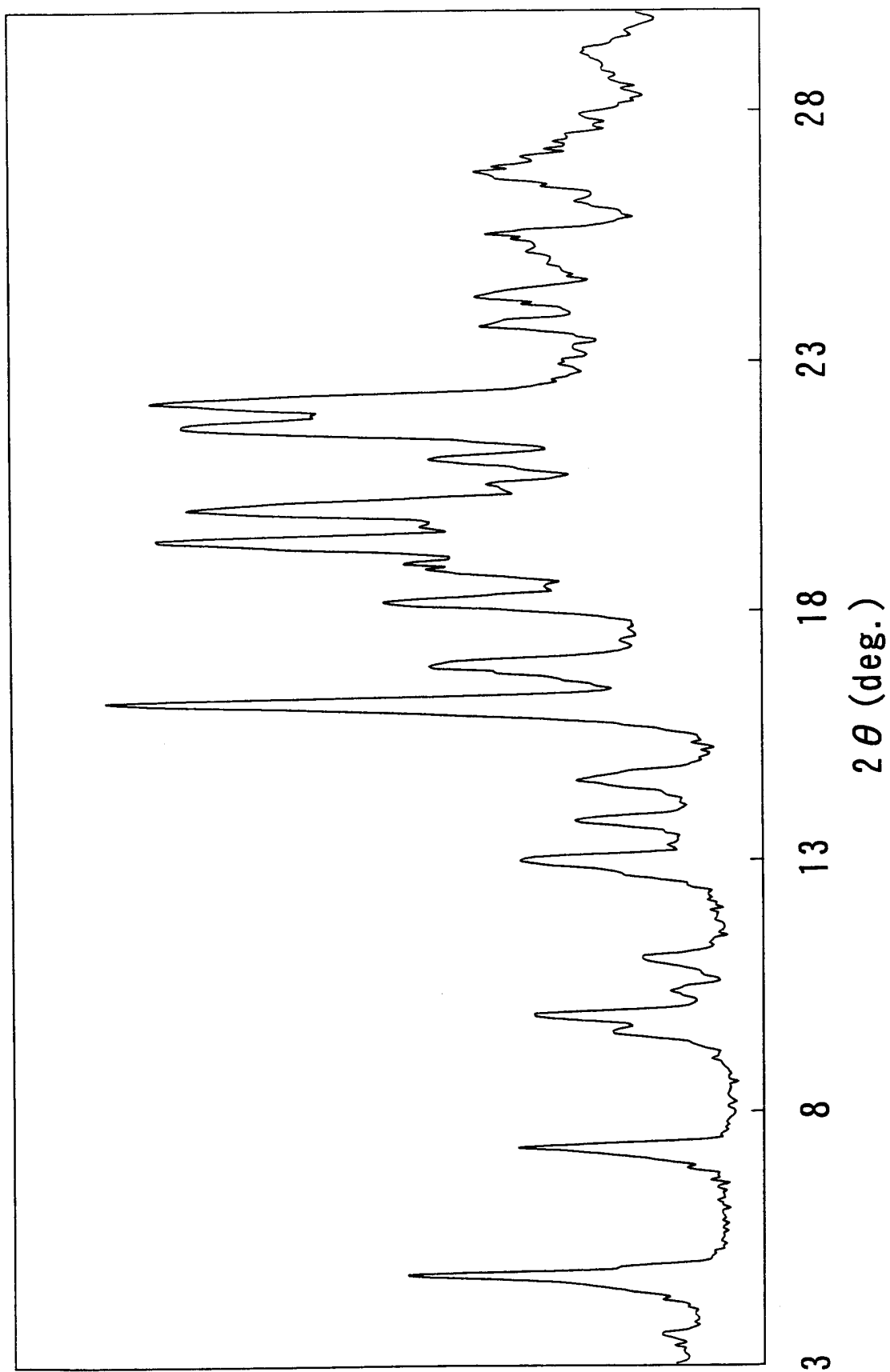
【図 1】

回折強度



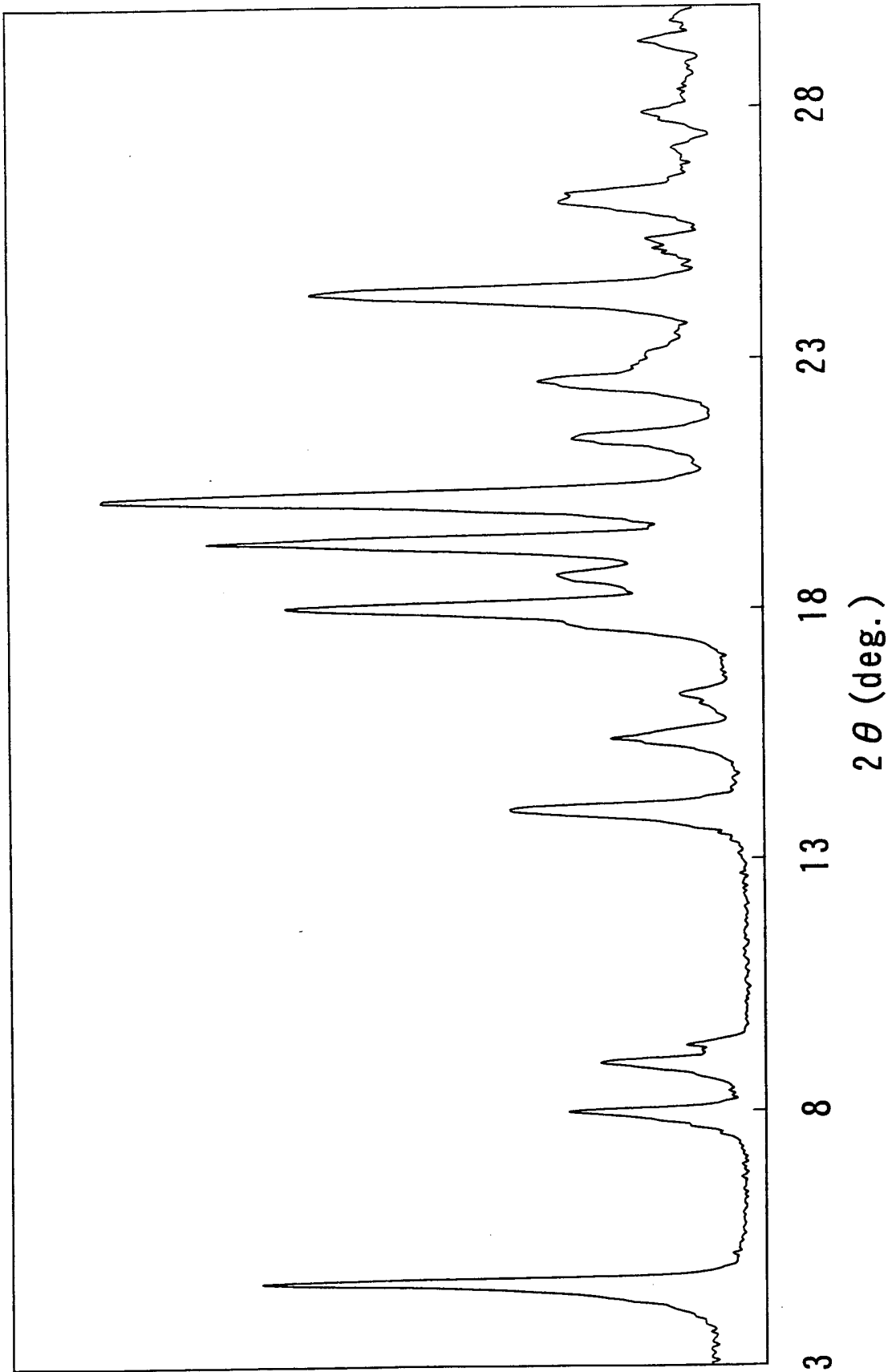
【図 2】

回折強度



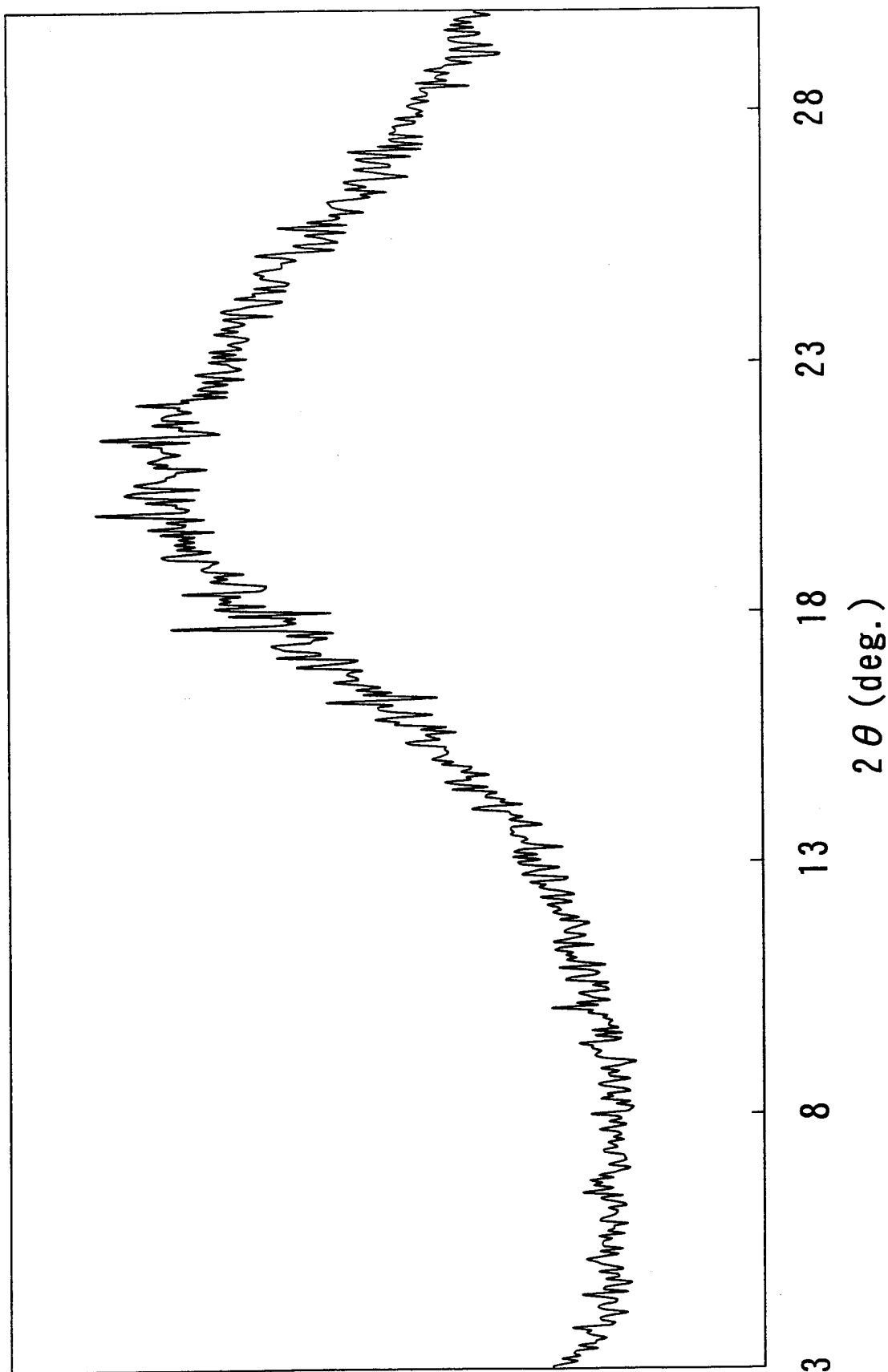
【図 3】

回折強度



【図4】

回折強度



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/09247

<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl⁷ C07K5/075, A23L1/236</p>		
<p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>		
<p>B. FIELDS SEARCHED</p>		
<p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl⁷ C07K5/075, A23L1/236</p>		
<p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p>		
<p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</p>		
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO, 99/52937, A1 (AJINOMOTO CO., INC.), 21 October, 1999 (21.10.99) (Family: none)	1-4
Y	WO, 99/58554, A1 (AJINOMOTO CO., INC.), 18 November, 1999 (18.11.99) & JP, 11-322788, A	1-4
Y	JP, 9-249692, A (HOLLAND SWEETENER V O F), 22 September, 1997 (22.09.97) (Family: none)	1-4
Y	JP, 10-36389, A (HOLLAND SWEETENER V O F), 10 February, 1998 (10.02.98) (Family: none)	1-4
Y	EP, 533222, A1 (HOLLAND SWEETENER V O F), 24 March, 1993 (24.03.93) & WO, 93/02101, A1 & JP, 5-262789, A & JP, 5-186497, A	1-4
<p><input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.</p>		
<p>* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family</p>		
<p>Date of the actual completion of the international search 04 April, 2001 (04.04.01)</p>		<p>Date of mailing of the international search report 17 April, 2001 (17.04.01)</p>
<p>Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office</p>		<p>Authorized officer</p>
<p>Facsimile No.</p>		<p>Telephone No.</p>

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07K5/075, A23L1/236

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07K5/075, A23L1/236

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査でを使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 99/52937, A1 (AJINOMOTO CO., INC.) 21.10月.1999 (21.10.99) ファミリーなし	1-4
Y	WO, 99/58554, A1 (AJINOMOTO CO., INC.) 18.11月.1999 (18.11.99) &JP, 11-322788, A	1-4
Y	JP, 9-249692, A (ホーランド スウィートナー カンパニー ブイ オー エフ) 22.9月.1997 (22.09.97) ファミリーなし	1-4

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 04.04.01

国際調査報告の発送日 17.04.01

国際調査機関の名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
 小暮 道明
 4B 9358
 電話番号 03-3581-1101 内線 3448

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 10-36389, A (ホーランド スイートナー カンパニー ブイオー エフ) 10. 2月. 1998 (10. 02. 98) ファミリーなし	1-4
Y	EP, 533222, A1 (HOLLAND SWEETENER V O F) 24. 3月. 93 (24. 03. 93) &WO, 93/02101, A1 &JP, 5-262789, A &JP, 5-186497, A	1-4