

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5758010号  
(P5758010)

(45) 発行日 平成27年8月5日 (2015.8.5)

(24) 登録日 平成27年6月12日 (2015.6.12)

(51) Int. Cl. F 1  
C O 7 D 251/10 (2006.01) C O 7 D 251/10

請求項の数 17 (全 15 頁)

(21) 出願番号	特願2013-541326 (P2013-541326)	(73) 特許権者	512169062
(86) (22) 出願日	平成23年11月30日 (2011.11.30)		ボクセル
(65) 公表番号	特表2014-504281 (P2014-504281A)		P O X E L
(43) 公表日	平成26年2月20日 (2014.2.20)		フランス国 エフ-69007 リヨン
(86) 国際出願番号	PCT/EP2011/071347		アヴェニュー ジャン ジョレス 200
(87) 国際公開番号	W02012/072663	(74) 代理人	100121728
(87) 国際公開日	平成24年6月7日 (2012.6.7)		弁理士 井関 勝守
審査請求日	平成25年6月7日 (2013.6.7)	(74) 代理人	100129997
(31) 優先権主張番号	10306327.7		弁理士 田中 米藏
(32) 優先日	平成22年12月1日 (2010.12.1)	(72) 発明者	クラヴォ ダニエル
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		フランス国 エフ-78360 モンテソ ン シュマン デ ミュルゲール ビス 18

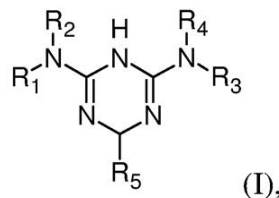
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 酒石酸によるトリアジン誘導体エナンチオマーの分離

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) のトリアジン誘導体のエナンチオマーを分離するための方法であって、



10

式中、

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 及び R<sub>4</sub> は、お互いに独立して、次のグループから選択され、

- H、

- ハロゲン、(C1 - C5) アルキル、(C1 - C5) アルコキシ、又は (C3 - C8) シクロアルキルによって任意に置換された (C1 - C20) アルキル、

- ハロゲン、(C1 - C5) アルキル、又は (C1 - C5) アルコキシによって任意に置換された (C2 - C20) アルキレン、

- ハロゲン、(C1 - C5) アルキル、又は (C1 - C5) アルコキシによって任意に置換された (C2 - C20) アルキン、

20

- (C 1 - C 5) アルキル又は (C 1 - C 5) アルコキシによって任意に置換された (C 3 - C 8) シクロアルキル、

- N、O 及び S から選ばれる 1 つ以上のヘテロ原子を有し、(C 1 - C 5) アルキル又は (C 1 - C 5) アルコキシによって任意に置換された (C 3 - C 8) ヘテロシクロアルキル、

- アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 - C 5) アルキル、(C 1 - C 5) アルコキシ、(C 1 - C 5) アルキルチオ、(C 1 - C 5) アルキルアミノ、(C 6 - C 1 4) アリーールオキシ、(C 6 - C 1 4) アリーール (C 1 - C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチル、又はカルボキシエチルによって任意に置換された (C 6 - C 1 4) アリーールアルキル (C 1 - C 2 0)、

10

- アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 - C 5) アルキル、(C 1 - C 5) アルコキシ、(C 1 - C 5) アルキルチオ、(C 1 - C 5) アルキルアミノ、(C 6 - C 1 4) アリーールオキシ、(C 6 - C 1 4) アリーール (C 1 - C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチル、又はカルボキシエチルによって任意に置換された (C 6 - C 1 4) アリーール、又は

- N、O 及び S から選ばれる 1 つ以上のヘテロ原子を有し、アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 - C 5) アルキル、(C 1 - C 5) アルコキシ、(C 1 - C 5) アルキルチオ、(C 1 - C 5) アルキルアミノ、(C 6 - C 1 4) アリーールオキシ、(C 6 - C 1 4) アリーール (C 1 - C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチル、又はカルボキシエチルによって任意に置換された (C 5 - C 1 3) ヘテロアリーール、

20

- 一方の側にある R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、及びその他方の側にある R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> は、それらがそれぞれ連結した窒素原子とともに、N、O 及び S から選ばれる 1 つ以上のヘテロ原子が任意に含有される n 員環 (n が 3 ~ 8) を形成してもよく、アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 - C 5) アルキル、(C 1 - C 5) アルコキシ、(C 1 - C 5) アルキルチオ、(C 1 - C 5) アルキルアミノ、(C 6 - C 1 4) アリーールオキシ、(C 6 - C 1 4) アリーール (C 1 - C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチル、又はカルボキシエチルによって置換されてもよく、

R<sub>5</sub> は次のグループから選ばれ、

- アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 - C 5) アルキル、(C 1 - C 5) アルコキシ、(C 1 - C 5) アルキルチオ、(C 1 - C 5) アルキルアミノ、(C 6 - C 1 4) アリーールオキシ、(C 6 - C 1 4) アリーール (C 1 - C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチル、又はカルボキシエチルによって任意に置換された (C 1 - C 2 0) アルキル、

30

- アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 - C 5) アルキル、(C 1 - C 5) アルコキシ、(C 1 - C 5) アルキルチオ、(C 1 - C 5) アルキルアミノ、(C 6 - C 1 4) アリーールオキシ、(C 6 - C 1 4) アリーール (C 1 - C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチル、又はカルボキシエチルによって任意に置換された (C 2 - C 2 0) アルキレン、

- アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 - C 5) アルキル、(C 1 - C 5) アルコキシ、(C 1 - C 5) アルキルチオ、(C 1 - C 5) アルキルアミノ、(C 6 - C 1 4) アリーールオキシ、(C 6 - C 1 4) アリーール (C 1 - C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチル、又はカルボキシエチルによって任意に置換された (C 2 - C 2 0) アルキン、

40

- アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 - C 5) アルキル、(C 1 - C 5) アルコキシ、(C 1 - C 5) アルキルチオ、(C 1 - C 5) アルキルアミノ、(C 6 - C 1 4) アリーールオキシ、(C 6 - C 1 4) アリーール (C 1 - C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチル、又はカルボキシエチルによって任意に置換された (C 3 - C 8) シクロアルキル、

- N、O 及び S から選ばれる 1 つ以上のヘテロ原子を有し、アミノ、ヒドロキシル、

50

チオ、ハロゲン、(C1 - C5)アルキル、(C1 - C5)アルコキシ、(C1 - C5)アルキルチオ、(C1 - C5)アルキルアミノ、(C6 - C14)アリーロキシ、(C6 - C14)アリーロ(C1 - C5)アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチル、又はカルボキシエチルによって任意に置換された(C3 - C8)ヘテロシクロアルキル、

-アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C1 - C5)アルキル、(C1 - C5)アルコキシ、(C1 - C5)アルキルチオ、(C1 - C5)アルキルアミノ、(C6 - C14)アリーロキシ、(C6 - C14)アリーロ(C1 - C5)アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチル、又はカルボキシエチルによって任意に置換された(C6 - C14)アリーロ、

10

-N、O及びSから選ばれる1つ以上のヘテロ原子を有し、アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C1 - C5)アルキル、(C1 - C5)アルコキシ、(C1 - C5)アルキルチオ、(C1 - C5)アルキルアミノ、(C6 - C14)アリーロキシ、(C6 - C14)アリーロ(C1 - C5)アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチル、又はカルボキシエチルによって任意に置換された(C5 - C13)ヘテロアリーロ、

-アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C1 - C5)アルキル、(C1 - C5)アルコキシ、(C1 - C5)アルキルチオ、(C1 - C5)アルキルアミノ、(C6 - C14)アリーロキシ、(C6 - C14)アリーロ(C1 - C5)アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチル、又はカルボキシエチルによって任意に置換された(C6 - C14)アリーロ(C1 - C5)アルキル、  
又はそれらの塩であり、

20

前記方法は、

トリアジン誘導体の塩と酒石酸の単一のエナンチオマーとを反応させることによりジアステレオ異性体酒石酸塩を形成するステップ1と、

酒石酸塩の2つのジアステレオ異性体を分離するステップ2と、

単離された酒石酸塩のジアステレオ異性体の少なくとも1つを他の塩に変換するステップ3と、

ステップ3で得られたトリアジン塩を回収するステップ4と、  
を含む方法。

30

【請求項2】

請求項1に記載の方法において、

前記R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>のうち少なくとも1つは水素原子である方法。

【請求項3】

請求項2に記載の方法において、

前記R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>はともに水素原子である方法。

【請求項4】

請求項1～3のいずれか1項に記載の方法において、

前記R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は独立してC1～C3のアルキル基を表す方法。

【請求項5】

請求項4に記載の方法において、

前記R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>はメチル基を表す方法。

40

【請求項6】

請求項1～5のいずれか1項に記載の方法において、

前記式(I)の化合物は、塩酸塩の形態である方法。

【請求項7】

請求項1～6のいずれか1項に記載の方法において、

前記式(I)のトリアジン誘導体は、2-アミノ-3,6-ジヒドロ-4-ジメチルアミノ-6-メチル-1,3,5-トリアジンの塩、及び2-アミノ-6-シクロヘキシル-3,6-ジヒドロ-4-ジメチルアミノ-1,3,5-トリアジンの塩から選ばれる方

50

法。

【請求項 8】

請求項 7 に記載の方法において、  
前記トリアジン誘導体は、2 - アミノ - 3 , 6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 -  
メチル - 1 , 3 , 5 - トリアジン塩酸塩である方法。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法において、  
前記トリアジン誘導体の塩と酒石酸の単一のエナンチオマーとを反応させる反応媒体に  
塩基が存在する方法。

【請求項 10】

請求項 9 に記載の方法において、  
前記塩基は、トリエチルアミンである方法。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法において、  
前記ステップ 1 は、前記式 ( I ) のトリアジン誘導体の塩と L - ( + ) - 酒石酸との反  
応によって行われる方法。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法において、  
前記ステップ 1 は溶媒中で行われる方法。

【請求項 13】

請求項 12 に記載の方法において、  
前記ステップ 1 で用いられる溶媒は、メタノールである方法。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法において、  
前記ステップ 2 は、ろ過又は遠心分離によって行われる方法。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の方法において、  
前記ステップ 3 は溶媒中で行われる方法。

【請求項 16】

請求項 15 に記載の方法において、  
前記ステップ 3 で用いられる溶媒は、エタノールである方法。

【請求項 17】

請求項 15 に記載の方法において、  
前記ステップ 3 で用いられる溶媒はアセトンである方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、酒石酸を含むトリアジン誘導体エナンチオマーの分離の新たな方法に関する。

【背景技術】

【0002】

ジヒドロ - 1 , 3 , 5 - トリアジンは、インスリン抵抗性、特に 2 型糖尿病と関連する  
病状の治療に有用であることが示されている ( WO 2 0 0 1 / 0 5 5 1 2 2 を参照 ) 。

【0003】

ラセミ化合物のエナンチオマーの生物活性は、2 つのエナンチオマーによってかなり異  
なることが知られている。それ故に、より顕著な活性を有する上、エナンチオマーは、薬  
剤における活性成分としてより有利であることが多い。

【0004】

ラセミ化合物の代わりにこのエナンチオマーの使用は有利である。具体的に、識別され  
たエナンチオマーの比較的高い活性は、薬剤における活性成分の投与量を低減することを

10

20

30

40

50

可能にする。ひいては、比較的低い投与量は、副作用の軽減を可能にする。従って、最大の所望の生物学的効果を有する純エナンチオマーのみからなる活性成分が望ましい。

【0005】

ラセミ混合物をその2つの純エナンチオマーに分離するための方法は多く存在する。この点でさらなる情報については、Dekkerによって出版されたR. A. Sheldon (1993)による書籍「Chiro technology」を特に参照する。

【0006】

そのような方法の挙げられる例は、

- 物理的特性の差に基づく分離
- バイオテクノロジー法の使用に基づく分離 (全細胞、酵素など)
- クロマトグラフ法の使用に基づく分離
- ジアステレオ異性体の形成に基づく分離 (塩、キラル中心の追加)

10

を含む。

【0007】

ジヒドロ-1,3,5-トリアジンの2つのエナンチオマーの分離を可能にする方法はこれまでいくつか記載されている。これらのエナンチオマーは、例えば、ジアステレオ異性体塩の形成によって(WO2004/089917)、粒径制御された結晶化によって(PCT/EP2009/059769)、優先晶出法によって(PCT/EP2010/054037)分離された。

【0008】

20

ジアステレオ異性体塩の形成を含む前述の方法は、特定のキラル試薬によって特異的である。特に、その方法は、媒体から回収するよう選択的に結晶化するために所望のジアステレオ異性体塩を必要とし、それはすべてのキラル試薬には当てはまらない。この方法に用いられるジ-O, O'-p-トルイル-L-酒石酸などの最も効果的なキラル試薬は、非常に高価であり、酒石酸のように簡単に利用できない。また、この方法のための出発物質は、その遊離塩基の形態でトリアジン誘導体であり、トリアジン誘導体の塩酸塩が得られる通常の製造ルートとして、この方法は、対応する塩酸塩から遊離トリアジン誘導体が再形成されるステップを必然的に含む。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

30

【0009】

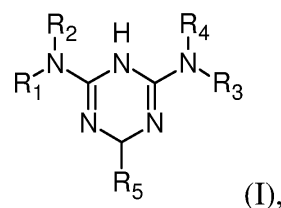
この明細書において、出願人は、酒石酸をキラル試薬として含むジアステレオ異性体塩の形成によって、トリアジン誘導体のエナンチオマーを分離するための新たな方法を意外にも発見した。この方法は、前述の方法よりも高い収率、少ない不純物、低コストで、エナンチオマーの分離が得られる。従来技術の方法の主な欠点は、トリアジンの塩から直接進行する可能性によって、また、所望のジヒドロ-1,3,5-トリアジン塩の予想外の結晶化によって、実際に克服される。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明の方法は、下記式(I)のトリアジン誘導体のエナンチオマーを分離するステップを含み、

40



【0011】

式中、

50

- ・ R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 及び R<sub>4</sub> は、お互いに独立して、次のグループから選択され、
  - H、
  - ハロゲン、(C1 - C5)アルキル、(C1 - C5)アルコキシル、又は(C3 - C8)シクロアルキルによって任意に置換された(C1 - C20)アルキル、
  - ハロゲン、(C1 - C5)アルキル、又は(C1 - C5)アルコキシルによって任意に置換された(C2 - C20)アルキレン、
  - ハロゲン、(C1 - C5)アルキル、又は(C1 - C5)アルコキシルによって任意に置換された(C2 - C20)アルキン、
  - (C1 - C5)アルキル又は(C1 - C5)アルコキシルによって任意に置換された(C3 - C8)シクロアルキル、
  - N、O及びSから選ばれる1つ以上のヘテロ原子を有し、(C1 - C5)アルキル又は(C1 - C5)アルコキシルによって任意に置換された(C3 - C8)ヘテロシクロアルキル、
  - アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C1 - C5)アルキル、(C1 - C5)アルコキシル、(C1 - C5)アルキルチオ、(C1 - C5)アルキルアミノ、(C6 - C14)アリーールオキシ、(C6 - C14)アリーールアルコキシル(C1 - C5)、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチル、又はカルボキシエチルによって任意に置換された(C6 - C14)アリーールアルキル(C1 - C20)、
  - アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C1 - C5)アルキル、(C1 - C5)アルコキシル、(C1 - C5)アルキルチオ、(C1 - C5)アルキルアミノ、(C6 - C14)アリーールオキシ、(C6 - C14)アリーールアルコキシル(C1 - C5)、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチル、又はカルボキシエチルによって任意に置換された(C6 - C14)アリーール、又は
  - N、O及びSから選ばれる1つ以上のヘテロ原子を有し、アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C1 - C5)アルキル、(C1 - C5)アルコキシル、(C1 - C5)アルキルチオ、(C1 - C5)アルキルアミノ、(C6 - C14)アリーールオキシ、(C6 - C14)アリーールアルコキシル(C1 - C5)、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチル、又はカルボキシエチルによって任意に置換された(C5 - C13)ヘテロアリーール、
  - 一方の側にあるR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、及びその他方の側にあるR<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>は、それらがそれぞれ連結した窒素原子とともに、N、O及びSから選ばれる1つ以上のヘテロ原子が任意に含有されるn員環(nが3~8)を形成してもよく、アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C1 - C5)アルキル、(C1 - C5)アルコキシル、(C1 - C5)アルキルチオ、(C1 - C5)アルキルアミノ、(C6 - C14)アリーールオキシ、(C6 - C14)アリーールアルコキシル(C1 - C5)、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチル、又はカルボキシエチルによって置換されてもよい。
- ・ R<sub>5</sub>は次のグループから選ばれ、
  - アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C1 - C5)アルキル、(C1 - C5)アルコキシル、(C1 - C5)アルキルチオ、(C1 - C5)アルキルアミノ、(C6 - C14)アリーールオキシ、(C6 - C14)アリーールアルコキシル(C1 - C5)、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチル、又はカルボキシエチルによって任意に置換された(C1 - C20)アルキル、
  - アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C1 - C5)アルキル、(C1 - C5)アルコキシル、(C1 - C5)アルキルチオ、(C1 - C5)アルキルアミノ、(C6 - C14)アリーールオキシ、(C6 - C14)アリーールアルコキシル(C1 - C5)、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチル、又はカルボキシエチルによって任意に置換された(C2 - C20)アルキレン、
  - アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C1 - C5)アルキル、(C1 - C5)アルコキシル、(C1 - C5)アルキルチオ、(C1 - C5)アルキルアミノ、(C6 - C14)アリーールオキシ、(C6 - C14)アリーールアルコキシル(C1 - C5)、シ

10

20

30

40

50

アノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチル、又はカルボキシエチルによって任意に置換された(C2 - C20)アルキン、

-アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C1 - C5)アルキル、(C1 - C5)アルコキシル、(C1 - C5)アルキルチオ、(C1 - C5)アルキルアミノ、(C6 - C14)アリーロキシ、(C6 - C14)アリールアルコキシル(C1 - C5)、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチル、又はカルボキシエチルによって任意に置換された(C3 - C8)シクロアルキル、

-N、O及びSから選ばれる1つ以上のヘテロ原子を有し、アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C1 - C5)アルキル、(C1 - C5)アルコキシル、(C1 - C5)アルキルチオ、(C1 - C5)アルキルアミノ、(C6 - C14)アリーロキシ、(C6 - C14)アリールアルコキシル(C1 - C5)、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチル、又はカルボキシエチルによって任意に置換された(C3 - C8)ヘテロシクロアルキル、

10

-アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C1 - C5)アルキル、(C1 - C5)アルコキシル、(C1 - C5)アルキルチオ、(C1 - C5)アルキルアミノ、(C6 - C14)アリーロキシ、(C6 - C14)アリールアルコキシル(C1 - C5)、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチル、又はカルボキシエチルによって任意に置換された(C6 - C14)アリール、

-N、O及びSから選ばれる1つ以上のヘテロ原子を有し、アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C1 - C5)アルキル、(C1 - C5)アルコキシル、(C1 - C5)アルキルチオ、(C1 - C5)アルキルアミノ、(C6 - C14)アリーロキシ、(C6 - C14)アリールアルコキシル(C1 - C5)、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチル、又はカルボキシエチルによって任意に置換された(C5 - C13)ヘテロアリール、

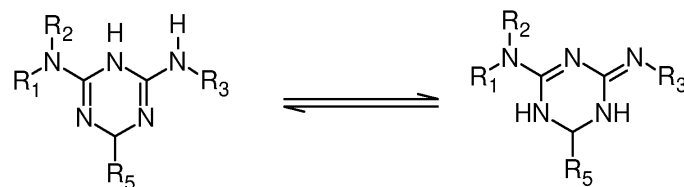
20

-アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C1 - C5)アルキル、(C1 - C5)アルコキシル、(C1 - C5)アルキルチオ、(C1 - C5)アルキルアミノ、(C6 - C14)アリーロキシ、(C6 - C14)アリールアルコキシル(C1 - C5)、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチル、又はカルボキシエチルによって任意に置換された(C6 - C14)アリールアルキル(C1 - C5)、  
・又はそれらの塩である。

30

#### 【0012】

式(I)のトリアジン誘導体において、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>のうち少なくとも1つは、それらの互変異性体の形態で表されてもよい水素原子である。互変異性平衡の一例は、R<sub>4</sub> = Hの場合、以下のように表される。



40

#### 【0013】

式(I)の化合物の好ましいサブグループの1つに関して、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>のうち少なくとも一方は水素原子であり、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>のうちの他方は上記のようなものであり、特にR<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>はともに水素原子である。

#### 【0014】

式(I)の化合物の別の好ましいサブグループに関して、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、ともに独立してC1 ~ C3のアルキル基、有利にはメチルを表す。

#### 【0015】

式(I)の化合物の好ましいサブグループの1つに関して、トリアジン化合物は、塩、特に塩酸塩の形態である。

50

## 【0016】

本発明において、トリアジン誘導体の「塩」という用語は、トリアジン誘導体（遊離塩基として）と酸との反応によって形成される酸付加塩を指す。考えられる酸付加塩には、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、ホウ酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプタン酸塩 (glucoheptanate)、ラクトビオン酸塩、スルファミン酸塩、マロン酸塩、サリチル酸塩、プロピオン酸塩、メチレンビス-b-ヒドロキシナフトエ酸塩、ゲンチシン酸塩、イセチオン酸塩、ジ-p-トルオイル酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、シクロヘキシルスルファミン酸塩、キナ酸ラウリルスルホン酸塩 (quinates laurylsulfonate) などを挙げることができる (例えば、S.M. Berge et al. *Pharmaceutical Salts*) *J. Pharm. Sci.*, 66 : p.1 - 19 (1977) を参照)。具体的には、塩は塩酸塩である。明瞭にするために、塩を形成するために使用できる酸は、一般的に、HXとして本明細書で記述され得る。対応するアミン塩は、その後  $-NHR_iR_j^+X^-$  になる。

10

## 【0017】

特に好ましい式 (I) の化合物は、2-アミノ-3,6-ジヒドロ-4-ジメチルアミノ-6-メチル-1,3,5-トリアジン及び2-アミノ-6-シクロヘキシル-3,6-ジヒドロ-4-ジメチルアミノ-1,3,5-トリアジン、又はそれらの塩の1つである。

20

## 【0018】

非常に好ましい式 (I) の化合物は、2-アミノ-3,6-ジヒドロ-4-ジメチルアミノ-6-メチル-1,3,5-トリアジン、特に2-アミノ-3,6-ジヒドロ-4-ジメチルアミノ-6-メチル-1,3,5-トリアジン塩酸塩である。

## 【0019】

本発明にかかる方法の目的は、式 (I) のトリアジン誘導体又はそれらの塩の単一エナンチオマーを単離するために、式 (I) のトリアジン誘導体又はそれらの塩の2つのエナンチオマーの混合物から出発して、2つのエナンチオマーを分離することである。

30

## 【0020】

本発明にかかる方法の出発物質は、式 (I) の化合物又はその塩の2つのエナンチオマーの混合物である。好ましくは、出発物質は式 (I) の化合物又はその塩の2つのエナンチオマーのラセミ混合物である。ラセミ体ジヒドロ-1,3,5-トリアジン又はその塩は、例えばメトホルミンから出発して既に記載の方法に従って合成されてもよい。国際特許出願WO2001/055122、WO2009/095159及びWO2009/141040は、ラセミ体ジヒドロ-1,3,5-トリアジンを調製するための方法を開示している。好ましくは、式 (I) の化合物は、塩、特に塩酸塩の形態である。

## 【0021】

本発明にかかる方法は、例えば上記3つの特許出願の1つに記載される手順の1つに従って、ラセミ体ジヒドロ-1,3,5-トリアジン塩、特に塩酸塩を調製することからなる予備ステップを含んでもよい。

40

## 【0022】

本発明にかかる方法は、  
トリアジン誘導体と酒石酸の単一のエナンチオマーとのジアステレオ異性体酒石酸塩を形成するステップ1と、  
酒石酸塩の2つのジアステレオ異性体を分離するステップ2と、  
単離された酒石酸塩のジアステレオ異性体の少なくとも1つを他の塩に変換するステップ3と、  
ステップ3で得られたトリアジン塩を回収するステップ4と、

50

を含む。

【0023】

(ステップ1)

ステップ1は、トリアジン誘導体と酒石酸の単一のエナンチオマーとのジアステレオ異性体酒石酸塩を形成するステップである。

【0024】

トリアジン誘導体の酒石酸塩の形成は、トリアジン誘導体又はその塩、好ましくはその塩酸塩と酒石酸(2,3-ジヒドロキシブタン二酸)の単一のエナンチオマーとの反応によって行われる。酒石酸の単一のエナンチオマーは、L-(+)-酒石酸及びD-(-)-酒石酸の中から選ばれてもよく、好ましくはL-(+)-酒石酸である。酒石酸の天然に存在する形態は、L-(+)-酒石酸である。D-(-)-酒石酸という鏡像(鏡像異性)型は、人工的に製造され得る。

10

【0025】

その方法は、トリアジン誘導体(遊離塩基)を出発物質として用いて行われる場合、反応媒体における塩基は必要ない。

【0026】

その方法は、トリアジン誘導体の塩を出発物質として用いて行われる場合、塩基は反応媒体に存在することが好ましい。反応を実行するための2つの異なる実施形態が用いられ

【0027】

第1の実施形態において、トリアジン誘導体の塩、例えば塩酸塩を酒石酸のエナンチオマーと反応させ、また、その反応により生じて放出された酸(HX)、例えばHClを捕集するための塩基は媒体中に存在する。放出された酸を捕集するために用いられる塩基の中では、トリエチルアミン及びジエチルアミンなどのアルキルアミン、並びにエタノールアミン、ジエタノールアミン及びトリエタノールアミンなどのアルコールアミンが挙げられる。好ましい実施形態において、塩基はトリエチルアミンである。非常に好ましい実施形態において、塩基はトリエチルアミンであってトリアジン誘導体塩は塩酸塩である。これらの条件下で、反応はトリエチルアミン塩酸塩の反応媒体における溶解度によって促進される。

20

【0028】

第2実施形態において、トリアジン誘導体の塩、例えば塩酸塩を、最初に、遊離塩基として対応するトリアジン誘導体を放出するために塩基と反応させ、その後、酒石酸のエナンチオマーと反応させる。この実施形態によれば、形成された塩、例えばNaClを、反応媒体から取り除かなければならず、例えばる過によって取り除き、好ましくは酒石酸と反応する前に取り除く。遊離トリアジン誘導体塩基を放出するために用いられる塩基の中では、水酸化ナトリウム及びナトリウムメトキシドが挙げられる。

30

【0029】

ステップ1は、未希釈のもので行われてもよく、好ましくは溶媒中で行われる。

【0030】

ステップ1の溶媒は、C1-C4アルコール、水及びそれらの混合物から選ばれてもよい。好ましくは、溶媒はメタノール、エタノール、イソプロパノール及びそれらの混合物から選ばれる。特に好ましくは、溶媒はメタノールである。

40

【0031】

ステップ1は、大気圧下で、20 から溶媒又は溶媒混合物の還流温度、例えば80 までの間に含まれる温度で行われることが好ましい。具体的な実施形態において、塩基を添加するときに媒体の温度は30 以下に維持され、その後、反応混合物を加熱還流させて、温度の段階的減少の間に結晶化を発生させる。その温度の段階的減少は、典型的には少なくとも2つのプラトーステージ、例えば50 ~ 60 及び5 ~ 10 の段階を含む。

【0032】

ステップ1は、トリアジン誘導体の酒石酸塩の所望のジアステレオ異性体の結晶化を生

50

じさせることが好ましい。ステップ1の実験条件は、結晶化を観察するように調整され得る。具体的には、実験条件は、酒石酸塩の1つのジアステレオ異性体の結晶化を促進するように調整され得る。他のジアステレオ異性体は、依然として、例えば反応媒体に可溶化される状態になる。

【0033】

結晶化プロセスが自発的に発生しない場合、当技術分野で古典的に行われたように、所望の生成物の結晶を結晶種として反応媒体に入れる必要があり得る。

【0034】

(ステップ2)

ステップ2は、酒石酸塩の2つのジアステレオ異性体を分離するステップである。ステップ2は、より具体的に、トリアジン誘導体の酒石酸塩の所望のジアステレオ異性体の単離に対応する。

【0035】

ステップ2は、具体的には、ステップ1で形成された結晶の回収に対応する。単離された結晶は、より具体的に、例えば動的フィルタードライヤーを用いるる過、又は遠心分離によって回収されてもよい。

【0036】

ステップ1及びステップ2を含む手順の典型的なモル収率は、40%～45%の範囲内にある。

【0037】

1つのジアステレオ異性体を回収した後、酒石酸の他のエナンチオマーの存在下で、残留混合物を再処理することが可能である。この実施形態は、トリアジン誘導体の第2のエナンチオマーを単離することができる。

【0038】

一実施形態において、手順の収率を増加させるために、ステップ1及びステップ2を含む手順は連続n回行われる。nは1～10の間(両端値を含む)に含まれる整数値である。このような実施形態において、第(n+1)回目の処理の出発反応混合物は、結晶をn回目回収した後の残留混合物であり、特に第n回目のろ液である。

【0039】

(ステップ3)

単離された酒石酸塩のジアステレオ異性体の少なくとも1つを他の塩に変換するステップである。

【0040】

より具体的に、酒石酸塩の他の塩、特に塩酸塩への変換は、ステップ1で生成されてステップ2で単離された酒石酸塩と対応する酸、特に塩酸との反応によって行われる。その酸は、固体、液体及び/又はガス状の形態であってもよい。特に、ステップ4の回収をより容易にするために、ステップ3で形成された塩は、反応混合物に溶けないように選択される。

【0041】

ステップ3で形成されたHX塩は、ステップ1の出発物質として用いられるHX塩と同じ塩であるとは限らない。

【0042】

ステップ3は、未希釈のもので行われてもよく、好ましくは溶媒中で行われる。

【0043】

ステップ3の溶媒は、より具体的には、アルコール、アセトン、テトラヒドロフラン(THF)及びメチルテトラヒドロフランなどのエーテルなどの水混和性溶媒、水、並びにそれらの混合物から選ばれる。

【0044】

一実施形態において、溶媒はC1-C4アルコール及びそれらの混合物から選ばれる。好ましくは、溶媒はメタノール、エタノール、イソプロパノール及びそれらの混合物から

10

20

30

40

50

選ばれる。より好ましくは、溶媒はイソプロパノール又はエタノールであり、特に好ましくはエタノールである。

【0045】

別の一実施形態において、溶媒はケトンであり、好ましくはアセトン、2-ブタノン、2-ペンタノン、3-ペンタノン及びそれらの混合物から選ばれる。溶媒はアセトンであることが特に好ましい。

【0046】

ステップ3は、特に副産物が形成されるリスクを最小限に抑えるために、好ましくは大気圧、30 以下の温度、より好ましくは25 以下の温度下で行われる。

【0047】

ステップ3の典型的なモル収率は、1回実施されると、50%~55%である。

【0048】

ステップ3は、トリアジン誘導体の所望の塩の結晶化を生じさせることが好ましい。ステップ3の実験条件は、結晶化を観察するように調整され得る。具体的には、実験条件は、塩の結晶化を促進するように調整され得る。反応混合物の他の成分は、依然として、例えば反応媒体に可溶化される状態になる。

【0049】

(ステップ4)

ステップ4は、ステップ3で得られたトリアジン塩を回収するステップであり、好ましくは結晶として回収される。

【0050】

単離された結晶は、より具体的に、例えば動的フィルタードライヤーを用いるる過、又は遠心分離によって回収されてもよい。

【0051】

その方法は、単離されたトリアジン誘導体のジアステレオ異性体酒石酸塩を精製する少なくとも1つのステップをさらに含んでもよい。具体的には、精製ステップは、その方法のステップ2とステップ3との間にある。より具体的には、この追加の精製ステップは、適当な溶媒又は溶媒混合物で再結晶させること、又は適当な溶媒で洗浄することによって行われることができる。特定の一実施形態において、この精製ステップは、所望の特定ジアステレオ異性体の純度が得られることを目的とする。

【0052】

その方法は、単離されたトリアジン誘導体の塩、特に塩酸塩を精製する少なくとも1つのステップをさらに含んでもよい。具体的には、精製ステップは、その方法のステップ3の後で行われる。より具体的には、この追加の精製ステップは、適当な溶媒又は溶媒混合物で再結晶させること、又は適当な溶媒で洗浄することによって行える。

【0053】

本発明の方法は、バッチで又は連続的に行ってもよい。その方法は、各ステップの過剰試薬及び副産物を再利用又は再処理することを含んでもよい。例えば、ステップ2のろ過による母液は、ステップ2の収率を増加させるためにさらに処理されてもよい。同様に、ステップ3の母液は、未反応の酒石酸塩を回収するために処理されてもよい。一般的に、約25%~30%のトリアジン誘導体の酒石酸塩、特に(+)-2-アミノ-3,6-ジヒドロ-4-ジメチルアミノ-6-メチル-1,3,5-トリアジン酒石酸は、それに応じて回収されてもよい。

【0054】

本明細書の説明においてパーセント値は、特記しない限り、モルパーセントに対応する。

【0055】

本発明のさらなる態様および利点は、例示であると見なされ、本発明の範囲を限定することは意図されない以下の実施例において開示される。

【図面の簡単な説明】

10

20

30

40

50

## 【0056】

【図1】図1は、特許請求された方法のグローバルスキームである。図1は、その方法の特定実施形態を酒石酸の特定エナンチオマー及びトリアジン誘導体として示している。

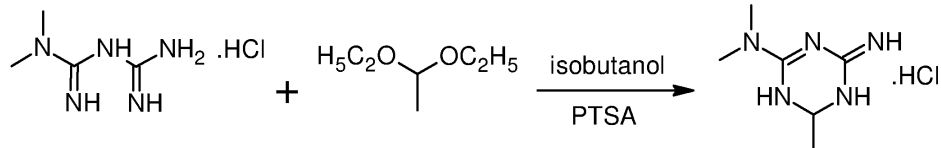
## 【発明を実施するための形態】

## 【0057】

(実施例1)

<本発明にかかる方法による(+)-2-アミノ-3,6-ジヒドロ-4-ジメチルアミノ-6-メチル-1,3,5-トリアジン塩酸塩の合成及び単離>

- 予備ステップ：ラセミ体2-アミノ-3,6-ジヒドロ-4-ジメチルアミノ-6-メチル-1,3,5-トリアジン塩酸塩の合成 -



10

## 【0058】

メトホルミン塩酸塩を4倍量(体積)のイソブタノールに懸濁した。アセトアルデヒドジメチルアセタール(1.2当量)及びp-トルエンスルホン酸(PTSA)(0.05当量)を添加し、澄明な溶液が得られるまで得られた懸濁液を加熱還流させた。その後、2倍量(体積)の溶媒を蒸留によって取り除き、得られた懸濁液を20℃に冷却した。形成された結晶をフィルタードライヤーで単離し、イソブタノール(0.55倍量(体積))で洗浄した。乾燥は不要で、湿った生成物を次のステップに直接使用することができる。

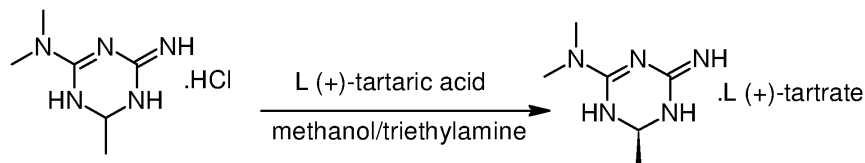
20

## 【0059】

アセトアルデヒドジメチルアセタールは、2,4,6-トリメチル-1,3,5-トリオキサン(パラアルデヒド)に置き換えられる。

## 【0060】

- ステップ1及びステップ2：ジアステレオ異性体塩の形成及び所望のジアステレオ異性体の単離 -



30

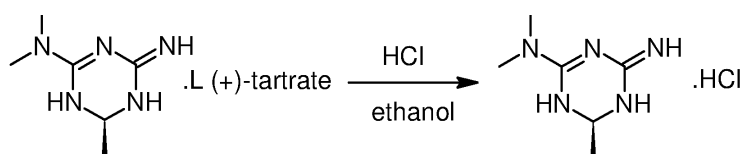
## 【0061】

ラセミ体2-アミノ-3,6-ジヒドロ-4-ジメチルアミノ-6-メチル-1,3,5-トリアジン塩酸塩をイソブタノールで湿らせ(予備ステップで乾燥せずに粗生成物として得られる)、L-(+)-酒石酸(1当量)を20~40℃の温度で2.2倍量(体積)のメタノールに溶解した。得られた澄明な溶液をろ過した後、30℃未満の温度を維持しながら1当量のトリエチルアミン(TEA)を添加した。懸濁液を加熱還流させ、その温度で10分間攪拌した後、55℃まで冷却した。温度を55℃で2時間維持し、次いで、懸濁液を5~10℃に冷却した。さらに5~10℃で2時間攪拌した後、白色結晶をフィルタードライヤーで単離し、メタノール(2×0.5vol)で洗浄し、50℃で真空乾燥させた。乾燥後の収率は主として、40%~45%の範囲にある。

40

## 【0062】

- ステップ3及びステップ4：単離された酒石酸塩のジアステレオ異性体の塩酸塩への変換及びその塩の回収 -



## 【0063】

(+) 2 - アミノ - 3 , 6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - 1 , 3 , 5 - トリアジン酒石酸塩を 2 倍量 ( 体積 ) のエタノールに懸濁し、1 . 0 2 当量の H C l ガスを真空下で ( 5 0 0 m b a r ) 添加した。懸濁液を大気圧 ( N <sub>2</sub> ) の下で加熱還流させ、5 % の溶媒を蒸留によって取り除いた。続けて二次反応器中に無色透明溶液をろ過した後、冷却結晶化した。温度を 2 まで下げた。得られた懸濁液を 2 で 3 時間攪拌し、その後、白色結晶を横型遠心分離機で単離した。結晶ケーキをエタノールで洗浄し、4 0 で真空乾燥させた。典型的な収率は 5 0 % ~ 5 5 % であり、母液は約 2 5 % ~ 3 0 % の (+) - 2 - アミノ - 3 , 6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - 1 , 3 , 5 - トリアジン酒石酸塩の回収のために用いられる。

10

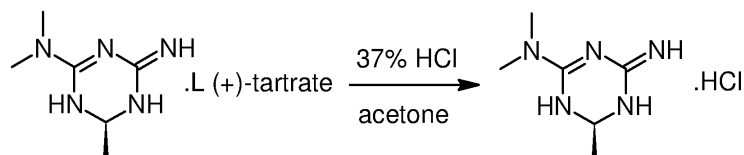
## 【0064】

( 実施例 2 )

&lt; ステップ 3 及びステップ 4 の溶媒の変更 &gt;

- ステップ 3 及びステップ 4 : 単離された酒石酸塩のジアステレオ異性体の塩酸塩への変更及びその塩の回収 -

20

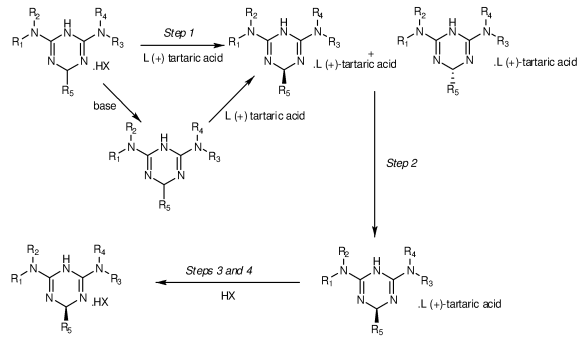


## 【0065】

実施例 1 のステップ 1 及びステップ 2 に従って合成された (+) 2 - アミノ - 3 , 6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - 1 , 3 , 5 - トリアジン酒石酸塩を、2 0 で 1 倍量 ( 体積 ) ( (+) 2 - アミノ - 3 , 6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - 1 , 3 , 5 - トリアジン酒石酸塩の総量に基づく ) のアセトンに懸濁した。この懸濁液に 3 7 % の塩酸 1 . 0 1 当量を添加した。懸濁液を大気圧 ( N <sub>2</sub> ) の下で加熱還流させ、澄明な溶液が得られるまで水を添加した。1 . 5 倍量 ( 体積 ) のアセトンを還流温度で添加した。化合物が結晶化を開始し、得られた懸濁液を 0 に冷却結晶化させた後、2 時間還流した。得られた懸濁液を 0 で 2 時間攪拌し、白色結晶を遠心分離によって単離した。結晶ケーキをイソプロパノールで洗浄し、連続乾燥オープンにおいて 4 0 で真空乾燥させた。

30

【 1 】



---

フロントページの続き

(72)発明者 ヘルムライヒ マティアス  
ドイツ国 64120 ハイデルベルク エルヴィン・ローデ・シュトラッセ 10

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 特表2006-522753(JP,A)  
特表2003-520858(JP,A)  
Saoussen Wacharine-Antar et al., Resolution of (±)-Ipeglimin-2,4-dichlorophenylacetate Methanol Solvate by Preferential Crystallization, Organic Process Research & Development, 2010年, 14(6), p. 1358-1363

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07D  
CAplus/REGISTRY(STN)