

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-521634

(P2005-521634A)

(43) 公表日 平成17年7月21日(2005.7.21)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

C07D 295/12

F 1

C07D 295/12

テーマコード(参考)

A

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願2003-530663 (P2003-530663)
(86) (22) 出願日	平成14年9月24日 (2002.9.24)
(85) 翻訳文提出日	平成16年5月11日 (2004.5.11)
(86) 國際出願番号	PCT/IB2002/003943
(87) 國際公開番号	W02003/027072
(87) 國際公開日	平成15年4月3日 (2003.4.3)
(31) 優先権主張番号	983/DEL/2001
(32) 優先日	平成13年9月25日 (2001.9.25)
(33) 優先権主張国	インド(IN)

(71) 出願人	597084113 ランバクシー ラボラトリーズ リミテッド インド、ニューデリー 110 019 、ネール プレイス 19
(74) 代理人	100083932 弁理士 廣江 武典
(74) 代理人	100121429 弁理士 宇野 健一
(72) 発明者	レイ、プルナ、チャンドラ インド、デリー、ニューデリー 110 070, バサンテ クンジ、ポケットー 8, セクターディー, 8076

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 レパグリニドの製法

## (57) 【要約】

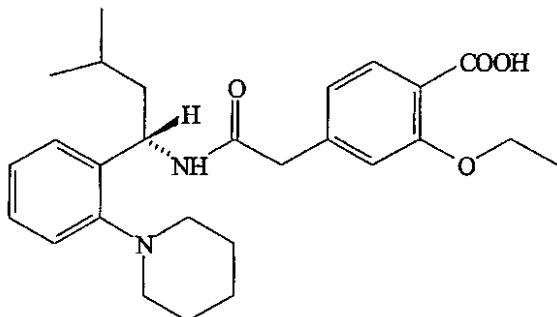
本発明はレパグリニド製造のための低コストで産業的に有利な製造方法に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

化学構造 I のレパグリニドの製造方法であって、

## 【化 1】

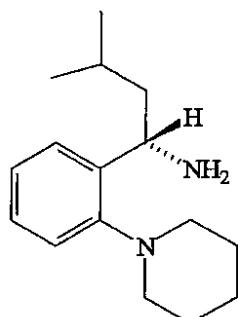


10

## 化学構造 I

a) 化学構造 II の (S)-アミンを、

## 【化 2】

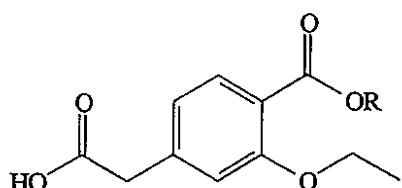


20

## 化学構造 II

化学構造 IV の保護カルボキシル酸と、塩化ピバロイルと塩基の存在下で反応させるステップと、

## 【化 4】



40

## 化学構造 IV

(R は保護基)

b) 該保護基を取り除いてレパグリニドを得るステップと、  
を含んでいることを特徴とする製造方法。

50

**【請求項 2】**

保護基 R はメチル、エチル、tert.-ブチル、ベンジル、p-ニトロベンジル又は p-メトキシベンジルであることを特徴とする請求項 1 記載の製造方法。

**【請求項 3】**

反応は有機性または無機性塩基の存在下で実施されることを特徴とする請求項 1 記載の製造方法。

**【請求項 4】**

有機性塩基はアミンであることを特徴とする請求項 3 記載の製造方法。

**【請求項 5】**

アミンは 1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] undec-7-ene、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルアミン又はジシクロヘキシリルアミンであることを特徴とする請求項 4 記載の製造方法。 10

**【請求項 6】**

無機性塩基は炭酸カリウム又は炭酸ナトリウムであることを特徴とする請求項 3 記載の製造方法。

**【請求項 7】**

反応は溶媒中で実施されることを特徴とする請求項 1 記載の製造方法。

**【請求項 8】**

溶媒はジシクロメタン、トルエン又はキシレンであることを特徴とする請求項 7 記載の製造方法。 20

**【請求項 9】**

反応は -25 から 40 で実施されることを特徴とする請求項 1 記載の製造方法。

**【請求項 10】**

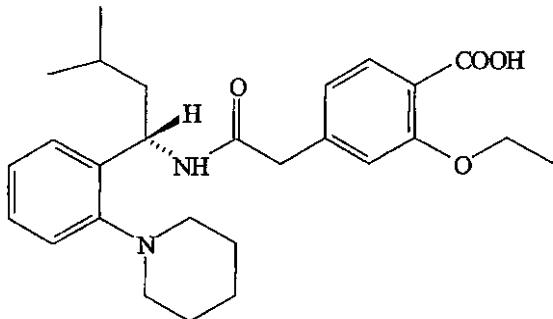
温度は -10 から 25 であることを特徴とする請求項 9 記載の製造方法。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

本発明はレパグリニド (repaglinide) の低成本であって、産業的に有利な製法に関する。 30

**【背景技術】****【0002】**

レパグリニドは化学的に S (+)-2-エトキシ-4-[N-{1-(2-ピペリジノフェニル)-3-メチル-1-ブチル}アミノカルボニルメチル] 安息香酸であり、化学構造 I を有しており、米国特許 5 312 924 で知られる。

**【0003】****【化1】**

化学構造 I

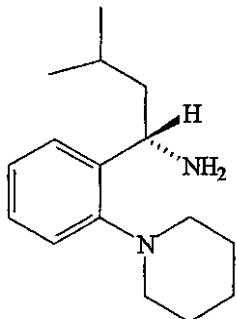
レパグリニドは新種の低血糖症用安息香酸誘導体に属する。それは非インスリン依存性 50

糖尿病 (non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM)) 治療のためのスルフォニルウレア類の化合物と較べて非常に優れた生物学的特徴を提供する。

米国特許 5 3 1 2 9 2 4 は化学構造 I I I のカルボキシル酸との化学構造 I I の ( S ) -アミンの反応が関与するレバグリニドの製造方法を解説する。

【 0 0 0 4 】

【 化 2 】



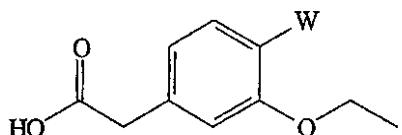
10

化学構造 I I

【 0 0 0 5 】

【 化 3 】

20



化学構造 I I I

W は (保護) カルボキシル基またはその反応性誘導体であり、化学構造 I のレバグリニドを得るために必要に応じてその保護基をクリープ処理する。 30

化学構造 I I の ( S ) -アミンと化学構造 I I I のカルボキシル酸との反応は N , N ' -カルボニルジミダゾール、 N , N ' -ジシクロヘキシリカルボジイミド又はトリフェニルフォスフィン / 四塩化炭素及びトリエチルアミンの存在下で実施される。 N , N ' -カルボニルジミダゾールは高価で低効率 ( 50 から 55 % ) であり、トリフェニルフォスフィン / 四塩化炭素の使用は望む純度のレバグリニドを得るのにクロマトグラフ純化処理を必要とする。 N , N ' -ジシクロヘキシリカルボジイミドは副産物としてジシクロヘキシリウレアを発生させる。これは生成物の反復結晶化処理によってのみ取り除くことができ、時間とコストがかかる。さらに、 N , N ' -ジシクロヘキシリカルボジイミドは有毒であり、商業的な使用は望ましくない。 40

この方法のいくつかの変形は知られており、レバグリニドを得るために異なる方法で置換されたアミンとカルボキシル酸の縮合と、引き続く置換基の適当な化学的変性とが関与する。これら全ての変形は追加の合成ステップが関与し、レバグリニドの商業ベースでの製造には適さない。

よって、従来技術に関係する問題を解消し、安価で安全な原料を使用することで経済性を高め、生産性が高いレバグリニド製造法の提供が望まれる。この製法はクロマトグラフィ又は特殊な結晶技術に伴う面倒を回避させ、経済性に優れており、商業ベースでの利用 50

性が高い。

**【発明の開示】**

**【発明が解決しようとする課題】**

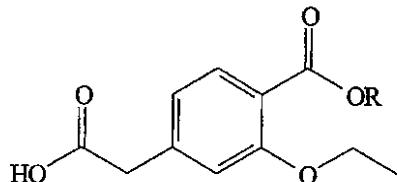
**【0006】**

本発明は化学構造Ⅰのレバグリニドの製造方法を提供する。本発明方法は、

a) 化学構造Ⅱの(S)-アミンと化学構造Ⅳの保護カルボキシル酸とを塩化ピバロイルと塩基の存在下で反応させるステップと、

**【0007】**

**【化4】**



10

化学構造Ⅳ  
(Rは保護基)

20

b) レバグリニドを得るためにその保護基を取り除くステップと、  
を含んでいる。

**【0008】**

化学構造Ⅳの化合物中の保護基Rは、メチル、エチル、tert.-ブチル、ベンジル、p-ニトロベンジル、p-メトキシベンジル等の除去が容易なカルボキシル酸保護基である。

**【課題を解決するための手段】**

**【0009】**

反応は有機性又は無機性の適当な塩基の存在下で実施される。適当な有機性塩基とはジイソプロピルアミン、ジシクロヘキシルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]undec-7-ene、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、ジイソプロピルエチルアミン等である。

この反応はジクロロメタン、トルエン、キシレン等の適当な溶媒中で実施される。反応は-25から40で実施されるが、好適には-10から25で実施される。

カルボキシル酸保護基の除去は酸性あるいは塩基性加水分解又は水素添加分解等の適当な従来方法で達成される。

**【発明の最良の実施の形態】**

**【0010】**

以下において本発明の製造方法を実施例を利用して解説する。

30

40

**実施例**

エチル(S)-2-エトキシ-4-[N-{1-(2-ピペリジノフェニル)-3-メチル-1-ブチル}アミノカルボニルメチル]ベンゾエート

塩化ピバロイル(5.4g、4.5mmol)が-5で3-エトキシ-4-エトキシカルボニルフェニル酢酸(10.0g、4.0mmol)、トルエン(50ml)及びトリエチルアミン(5.0g、4.9mmol)の混合物に加えられ、1時間攪拌された。トルエン(20ml)中の(S)-3-メチル-1-(2-ピペリジノフェニル)-1-ブチルアミン(9.8g、4.0mmol)の溶液が10以下で加えられた。反応混合物の温度は30に上昇され、一晩攪拌された

50

。続いて水と飽和二酸化ナトリウム溶液で洗浄された。トルエンは減圧下で蒸発除去され、原料生成物が得られた。原料生成物はトルエン(35ml)に溶解され、ヘキサン(200ml)が加えられ、混合物は0℃に冷却された。得られた固体は濾過され乾燥されて表題化合物14.0gが得られた。産量73%、HPLC純度99%

(S)-2-エトキシ-4-[N-{1-(2-ピペリジノフェニル)-3-メチル-1-ブチル}アミノカルボニルメチル]安息香酸

変性スピリット(200ml)中の(S)-2-エトキシ-4-[N-{1-(2-ピペリジノフェニル)-3-メチル-1-ブチル}アミノカルボニルメチル]ベンゾエート(20g、41.6mmol)は60℃から65℃で攪拌され、1N水酸化ナトリウム溶液(62ml)が加えられた。60℃での2時間の攪拌後に反応混合物は35℃に冷却され、1N塩酸(約70ml)を使用してpHは約5.0に調整された。溶液は35℃から40℃で30分間攪拌され、0℃に冷却されて0℃から5℃で1時間攪拌され、結晶生成物が得られた。結晶は濾過で分離され、水で洗浄された。生成物は真空下60℃から65℃で乾燥され、レバグリミド(17.8g、94%、HPLC分析99.5%)が得られた。

当業者に明白な前記の実施例の変更は本発明の範囲内である。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB 02/03943

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C07D211/32 A61K31/445 A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 312 924 A (SAUTER ROBERT ET AL) 17 May 1994 (1994-05-17) cited in the application page 33 -page 34; example 11 ---	1
A	GRELL W ET AL: "REPAGLINIDE AND RELATED HYPOGLYCEMIC BENZOIC ACID DERIVATIVES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 41, 1998, pages 5219-5246, XP000872800 ISSN: 0022-2623 scheme 2. and scheme 3. ---	1 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

## \* 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

Date of the actual completion of the international search

10 February 2003

Date of mailing of the international search report

18/02/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentsteen 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax. (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Goss, I

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International	Application No
PCT/IB 02/03943	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GUAY D R P: "REPAGLINIDE, A NOVEL, SHORT-ACTING HYPOGLYCEMIC AGENT FOR TYPE 2 DIABETES MELLITUS" PHARMACOTHERAPY, BOSTON, US, vol. 18, no. 6, 1998, pages 1195-1204, XP000874581 ISSN: 0277-0008 the whole document ---	1
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 008, no. 168 (C-236), 3 August 1984 (1984-08-03) & JP 59 065094 A (SUMITOMO KAGAKU KOGYO KK), 13 April 1984 (1984-04-13) abstract ---	1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat	Application No
PCT/IB 02/03943	

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 5312924	A	17-05-1994	DE 3347565 A1 DE 3522604 A1 DE 3523466 A1 US 5216167 A US 6143769 A AT 44027 T AU 577815 B2 AU 3721084 A BG 61519 B2 CA 1225398 A1 CS 9104097 A3 DD 231348 A5 DE 3478682 D1 DK 613184 A EP 0147850 A2 ES 8605500 A1 ES 8604544 A1 ES 8604545 A1 ES 8604546 A1 ES 8604547 A1 ES 8604548 A1 FI 845145 A ,B, GR 82614 A1 HK 87492 A HU 37773 A2 IE 57700 B1 IL 73963 A JP 1894537 C JP 6023200 B JP 60158171 A KR 9005320 B1 LU 90301 A9 MX 9202772 A1 NO 845282 A ,B, NZ 210657 A PT 79772 A ,B SG 55492 G US RE37035 E1 ZA 8410103 A AT 53028 T AU 583631 B2 AU 5913986 A CA 1292000 A1 DE 3671448 D1 DK 296686 A EP 0207331 A1 ES 8802145 A1 FI 862650 A ,B, GR 861558 A1 IL 79217 A	11-07-1985 08-01-1987 08-01-1987 01-06-1993 07-11-2000 15-06-1989 06-10-1988 01-08-1985 31-10-1997 11-08-1987 15-07-1992 24-12-1985 20-07-1989 01-07-1985 10-07-1985 01-09-1986 01-07-1986 01-07-1986 01-07-1986 01-07-1986 01-07-1986 01-07-1985 02-05-1985 13-11-1992 28-02-1986 10-03-1993 31-01-1989 26-12-1994 30-03-1994 19-08-1985 27-07-1990 21-12-1998 30-06-1992 01-07-1985 28-10-1988 01-01-1985 02-10-1992 30-01-2001 24-09-1986 15-06-1990 04-05-1989 08-01-1987 12-11-1991 28-06-1990 26-12-1986 07-01-1987 16-06-1988 26-12-1986 17-10-1986 31-01-1991	15-08-1991 05-09-1990
JP 59065094	A	13-04-1984	JP 1613368 C JP 2039519 B	15-08-1991 05-09-1990	

---

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,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,N0,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 バブ , ジャヤチャンドラ , スレッシュ

インド国 ハリヤーナ , グルガオン 122 001 , スシャント ロック , フェイズーI , シー-237

(72)発明者 サルマン , モハマッド

インド国 ハリヤナ , グルガオン 122 001 , ディーエルエフ クタブ エンクレーベ , フエーズーII , ピー-2 / 19

(72)発明者 クマール , ナレッシュ

インド国 キャンディガル , キャンディガル 160 036 , セクター36シー , ハウス ナンバー 1071