

(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.⁷

C07D 295/12

F I

C O 7 D 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)	(71) 出願人	597084113
(86) (22) 出願日	平成14年9月24日 (2002. 9. 24)		ランバクシー ラボラトリーズ リミテッ ド
(85) 翻訳文提出日	平成16年5月11日 (2004. 5. 11)		インド国、ニューデリー 110 019
(86) 国際出願番号	PCT/IB2002/003943		、ネール プレイス 19
(87) 国際公開番号	W02003/027072	(74) 代理人	100083932
(87) 国際公開日	平成15年4月3日 (2003. 4. 3)		弁理士 廣江 武典
(31) 優先権主張番号	983/DEL/2001	(74) 代理人	100121429
(32) 優先日	平成13年9月25日 (2001. 9. 25)		弁理士 宇野 健一
(33) 優先権主張国	インド (IN)	(72) 発明者	レイ, プルナ, チャンドラ
			インド国 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】

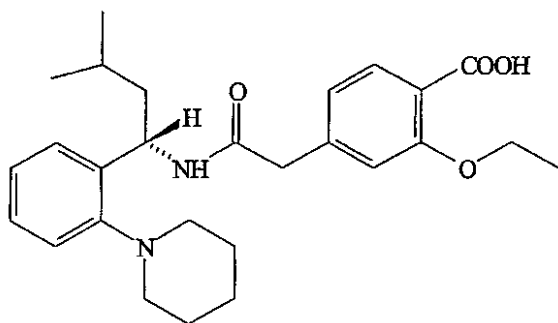
本発明はレパグリニド製造のための低コストで産業的に有利な製造方法に関する。

【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】

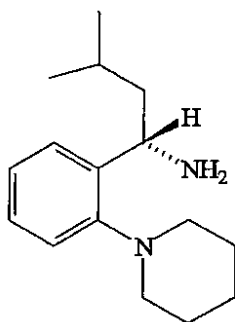


10

化学構造 I

a) 化学構造 I I の (S) -アミンを、

【化 2】

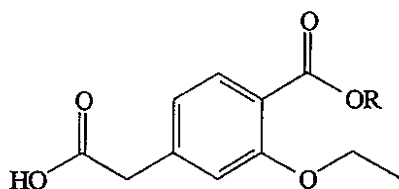


20

化学構造 I I

化学構造 I V 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 I V
(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)の低コストであって、産業的に有利な製法に関する。

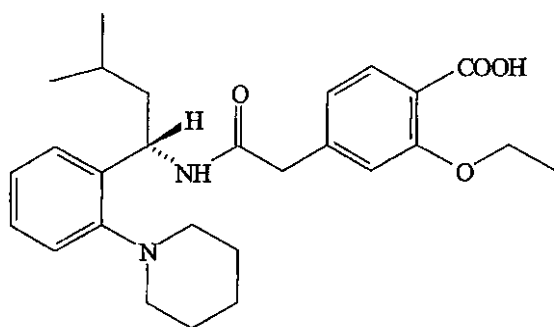
【背景技術】 30

【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 5312924 で知られる。

【0003】

【化 1】



化学構造 I

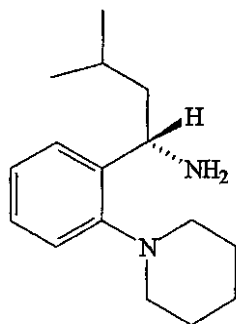
レパグリニドは新種の低血糖症用安息香酸誘導体に属する。それは非インスリン依存性 50

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パグリニドの製造方法を解説する。

【 0 0 0 4 】

【 化 2 】

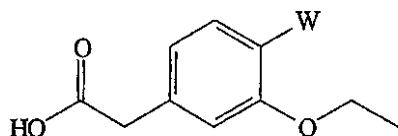


10

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 のレパ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ブ処理する。 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 ' -ジシクロヘキシル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 (5 0 から 5 5 %) 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パグリニドを得るのにクロマトグラフ純化处理を必要とする。N , N ' -ジシクロヘキシルカルボジイミドは副産物としてジシクロヘキシルウレアを発生させる。これは生成物の反復結晶化处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 ' -ジシクロヘキシル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、レパ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は関与する。これら全ての変形は追加の合成ステップが関与し、レパ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、生産性が高いレパ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】

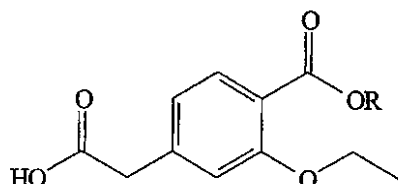
【0006】

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】



化学構造ⅠⅤ
(R は保護基)

10

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。

30

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。

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、45mmol)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、40mmol)、トルエン(50ml)及びトリエチルアミン(5.0g、49mmol)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、40mmol)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(35 ml)に溶解され、ヘキサン(200 ml)が加えられ、混合物は0℃に冷却された。得られた固形物は濾過され乾燥されて表題化合物14.0 g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(200 ml)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(20 g、41.6 mmol)は60℃から65℃で攪拌され、1 N水酸化ナトリウム溶液(62 ml)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、1 N塩酸(約70 ml)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、レパグリミド(17.8 g、94%、HPLC分析99.5%)が得られた。

10

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
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 *F* 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. 5818 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-8016		Authorized officer Goss, I

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat	lication 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	<p>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</p> <p>---</p>	1
A	<p>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</p> <p>-----</p>	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 11-07-1985
			DE 3522604 A1 08-01-1987
			DE 3523466 A1 08-01-1987
			US 5216167 A 01-06-1993
			US 6143769 A 07-11-2000
			AT 44027 T 15-06-1989
			AU 577815 B2 06-10-1988
			AU 3721084 A 01-08-1985
			BG 61519 B2 31-10-1997
			CA 1225398 A1 11-08-1987
			CS 9104097 A3 15-07-1992
			DD 231348 A5 24-12-1985
			DE 3478682 D1 20-07-1989
			DK 613184 A 01-07-1985
			EP 0147850 A2 10-07-1985
			ES 8605500 A1 01-09-1986
			ES 8604544 A1 01-07-1986
			ES 8604545 A1 01-07-1986
			ES 8604546 A1 01-07-1986
			ES 8604547 A1 01-07-1986
			ES 8604548 A1 01-07-1986
			FI 845145 A ,B, 01-07-1985
			GR 82614 A1 02-05-1985
			HK 87492 A 13-11-1992
			HU 37773 A2 28-02-1986
			IE 57700 B1 10-03-1993
			IL 73963 A 31-01-1989
			JP 1894537 C 26-12-1994
			JP 6023200 B 30-03-1994
			JP 60158171 A 19-08-1985
			KR 9005320 B1 27-07-1990
			LU 90301 A9 21-12-1998
			MX 9202772 A1 30-06-1992
			NO 845282 A ,B, 01-07-1985
			NZ 210657 A 28-10-1988
			PT 79772 A ,B 01-01-1985
			SG 55492 G 02-10-1992
			US RE37035 E1 30-01-2001
			ZA 8410103 A 24-09-1986
			AT 53028 T 15-06-1990
			AU 583631 B2 04-05-1989
			AU 5913986 A 08-01-1987
			CA 1292000 A1 12-11-1991
			DE 3671448 D1 28-06-1990
			DK 296686 A 26-12-1986
			EP 0207331 A1 07-01-1987
			ES 8802145 A1 16-06-1988
			FI 862650 A ,B, 26-12-1986
			GR 861558 A1 17-10-1986
			IL 79217 A 31-01-1991
JP 59065094	A	13-04-1984	JP 1613368 C 15-08-1991
			JP 2039519 B 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,N O,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 パブ, 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 1 2 2 0 0 1, スシャント ロック, フェイズー I, シー
ー 2 3 7

(72)発明者 サルマン, モハマッド

インド国 ハリヤーナ, グルガオン 1 2 2 0 0 1, ディーエルエフ クタブ エンクレーベ, フ
ェーズー II, ピー 2 / 1 9

(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 1 6 0 0 3 6, セクター 3 6 シー, ハウス ナン
バー 1 0 7 1