

(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2018-522862

(P2018-522862A)

(43) 公表日 平成30年8月16日(2018.8.16)

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
<b>C 0 7 D 4 7 3 / 0 4</b>	<b>(2006. 01)</b>	C O 7 D 4 7 3 / 0 4	4 C O 8 6
<b>A 6 1 K 3 1 / 5 2 2</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 K 3 1 / 5 2 2	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 19 頁)

(21) 出願番号	特願2017-566781 (P2017-566781)	(71) 出願人	503385923
(86) (22) 出願日	平成28年6月24日 (2016. 6. 24)		ベーリンガー インゲルハイム インター
(85) 翻訳文提出日	平成29年12月22日 (2017. 12. 22)		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2016/064692		シュレンクテル ハフツング
(87) 国際公開番号	W02016/207364		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(87) 国際公開日	平成28年12月29日 (2016. 12. 29)		ハイム アム ライン ビンガー シュト
(31) 優先権主張番号	PCT/CN2015/082288	(74) 代理人	100094569
(32) 優先日	平成27年6月25日 (2015. 6. 25)		弁理士 田中 伸一郎
(33) 優先権主張国	中国 (CN)	(74) 代理人	100088694
			弁理士 弟子丸 健
		(74) 代理人	100103610
			弁理士 ▲吉▼田 和彦
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キサンチンをベースとする化合物の調製方法

(57) 【要約】

本発明はキサンチンをベースとする化合物の調製方法だけでなく、このような方法に有益な中間体に関する。

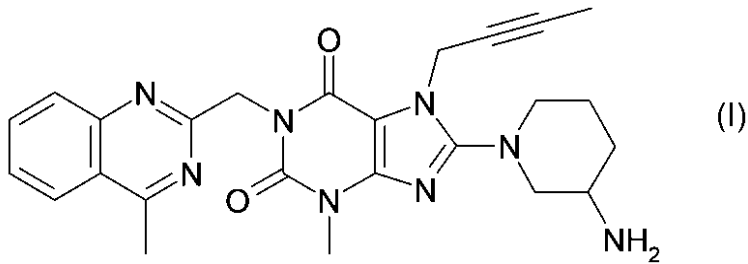
【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (1)

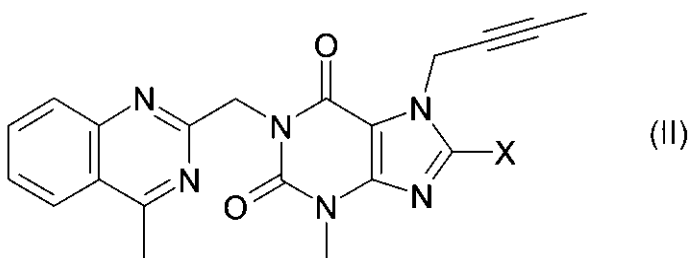
## 【化 1】



10

の化合物の調製方法であって、前記方法が式 (II)

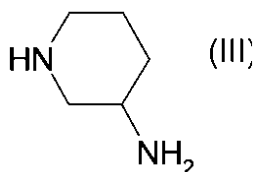
## 【化 2】



20

(式中、Xはヨウ素又は塩素である)の化合物を、必要により好適な塩基の存在下で、必要により好適な溶媒の存在下で式 (III)

## 【化 3】



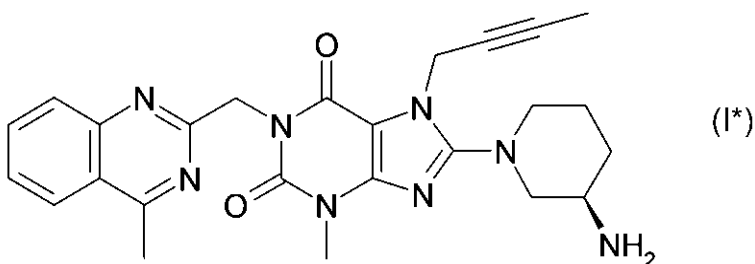
30

の3-アミノピペリジン、又はその鏡像体、又はその塩と反応させて式 (1)の化合物を生成することを特徴とする前記方法。

## 【請求項 2】

式 (1)の化合物が下記の式 (1\*):

## 【化 4】



40

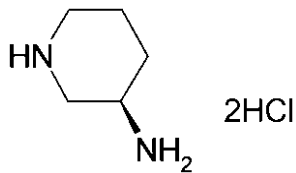
を有する、請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 3】

反応に使用される3-アミノピペリジンが

50

## 【化5】



である、請求項1又は2記載の方法。

## 【請求項4】

好適な塩基が $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{NaHCO}_3$ 又は $\text{KHCO}_3$ である、請求項1、2又は3記載の方法。

10

## 【請求項5】

好適な溶媒がNMP、DMSO、DMAc又はDMFを含む、請求項1、2、3又は4記載の方法。

## 【請求項6】

XがClである、請求項1、2、3、4又は5記載の方法。

## 【請求項7】

XがClであり、好適な塩基が $\text{NaHCO}_3$ であり、かつ好適な溶媒がNMPである、請求項1、2、3、4又は5記載の方法。

## 【請求項8】

XがIである、請求項1、2、3、4又は5記載の方法。

## 【請求項9】

XがIであり、好適な塩基が $\text{NaHCO}_3$ であり、かつ好適な溶媒がDMSOである、請求項1、2、3、4又は5記載の方法。

20

## 【請求項10】

反応を上昇された反応温度、例えば、20 から120 まで、好ましくは40 ~110 で行う、請求項1から9のいずれか1項記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明はキサンチンをベースとする医薬活性成分、即ち、リナグリプチンの調製方法だけでなく、このような調製に有益な中間体に関する。

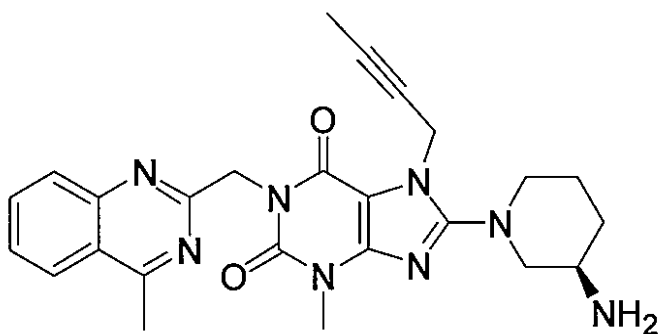
30

## 【背景技術】

## 【0002】

1-[(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-(3-(R)-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン(その国際的な非所有権の名称はリナグリプチンである)は、以下に示される下記の構造を有する。

## 【化1】



40

## 【0003】

今まで、その分子を合成するための幾つかの合成経路が幾つかの文献により記載されていた。

例えば、リナグリプチンの調製方法が文献WO 2004/018468及びWO 2006/048427に開示さ

50

れている。

文献WO 2014/059938は相間移動触媒を伴ない、保護された(R)-ピペリジン-3-アミン誘導体を使用するリナグリプチンの更なる調製方法を記載している。WO 2014/059938の方法はアミン保護基、例えば、tert-ブチルオキシカルボニル (Boc)保護及びその合成方法の後の段階で使用される中間体の脱離基保護を必要とする。

文献WO 2013/098775はリナグリプチンの更なる調製方法を記載している。(R)-ピペリジン-3-アミン (又はその塩酸塩) が好適な塩基 (特に $K_2CO_3$ ) の存在下で不活性溶媒 (特にDMF 又はMIBK) 中で1-[(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-プロモ-キサンチンと反応させるのに直接使用されてリナグリプチンを得ると言われている。しかしながら、文献WO 2013/098775 は1-[(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-プロモ-キサンチンを中間体として使用することを開示しているにすぎない。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

特に医薬目的のための、大規模な製造に適しているリナグリプチンの更なる調製方法を見出すことが所望されている。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本明細書に大いに詳しく記載されている、方法は、如何なるアミン保護基を必要とせず、しかもリナグリプチンの調製のための有効な、短い、丈夫かつスケールアップできる方法を提供し、医薬目的及び医療目的の如き純粋なリナグリプチンの調製に特に適していることが今わかった。

20

従って、本発明はリナグリプチンの調製方法、このような方法に有益な中間体、並びに薬物としての使用のためのリナグリプチンの調製のためのその方法及び中間体の使用に関する。

更に、本発明はリナグリプチンの医薬組成物の調製方法に関するものであり、前記方法はi)本明細書に記載された方法に従ってリナグリプチンを調製し、そしてii) 医薬組成物を生成するためにリナグリプチンを一種以上の医薬上許される賦形剤と合わせることを含む。

30

【0006】

本発明者らの研究に基づいて、脱離基としてのBrの他に、Cl又はIが1-[(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-キサンチンの8位の脱離基として利用することができ、それらの相当する基質、即ち、1-[(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-クロロ-キサンチン及び1-[(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-ヨード-キサンチンが、好適な塩基 (例えば、無機又は有機の塩基、例えば、 $Na_2CO_3$  (炭酸ナトリウム)、 $K_2CO_3$  (炭酸カリウム)、 $NaHCO_3$  (重炭酸ナトリウム) 又は $KHCO_3$  (重炭酸カリウム)) の存在下で好適な溶媒 (例えば、有機溶媒もしくは水性溶媒、又は溶媒の混合物、特に非プロトン性極性溶媒、例えば、NMP (N-メチル-2-ピロリドン)、DMSO (ジメチルスルホキシド)、DMAc (N,N-ジメチルアセトアミド) 又はDMF (N,N-ジメチルホルムアミド)) 中でピペリジン-3-アミン [特に(R)-ピペリジン-3-アミン] 又はその塩 (例えば、二塩酸)、好ましくは(R)-ピペリジン-3-アミン二塩酸塩と直接反応させられてリナグリプチンを良好な収率及び純度で得ることができる。

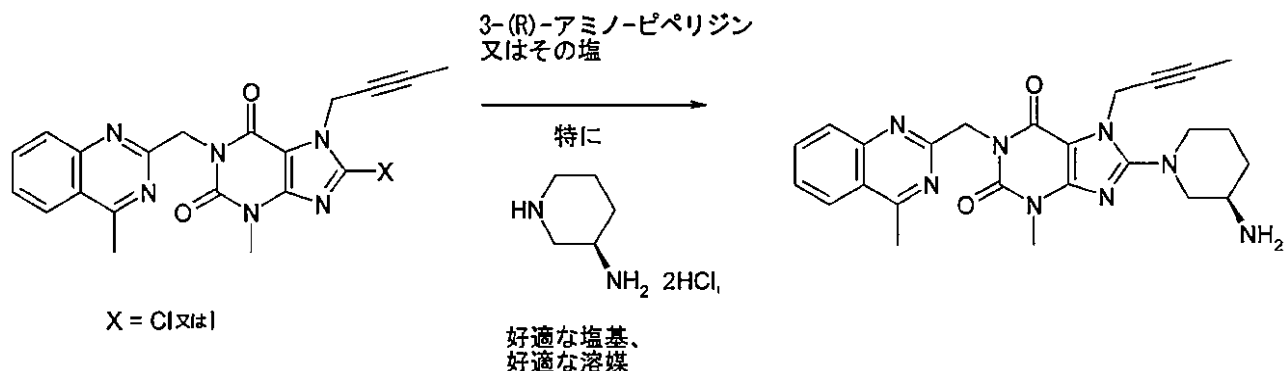
40

リナグリプチンの調製方法が本発明のカップリング反応を伴う下記のスキーム1に概説される。

スキーム1

【0007】

## 【化2】



10

## 【0008】

本発明の或る更に詳しい実施態様において、本発明は以下の例示の例により実質的に記載されたプロセス、方法及び/又は個々のプロセス工程及び/又は個々の反応条件に関する。

リナグリプチンの調製方法が下記のスキーム2に概説される。一実施態様において、本発明は下記のスキーム2に実質的に示されるリナグリプチンを調製するための多工程合成方法に関する。その他の実施態様において、本発明はスキーム2の個々の工程のそれぞれ及びスキーム2の二つ以上の連続工程のあらゆる組み合わせに関する。また、本発明は、

20

例えば、スキーム2に示される、中間体化合物に関する。

更に詳しい例において、合成(スキーム2)が好適な塩基及び好適な溶媒の存在下で、例えば、NMP中の $\text{KHCO}_3$ の存在下で、例えば、メタンスルホン酸ブト(but)-2-インイル(ynyl)エステル(8)による3-メチル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン(7)のアルキル化を開始して化合物9を約94%の収率で得てもよい。次いで化合物9が例えば、DMF中でNCSにより塩素化されて化合物10を約83%の収率で得てもよい。また、塩素化がまたNMP中で行なわれてもよく、これが化合物7から化合物10へのワンポット反応を可能にする。次いで、化合物10が好適な塩基及び好適な溶媒の存在下で、例えば、NMP中の $\text{Na}_2\text{CO}_3$ の存在下で2-クロロメチル-4-メチル-キナゾリン(11)と反応させられて7-ブト-2-インイル-8-クロロ-3-メチル-1-(4-メチル-キナゾリン-2-イルメチル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン(12)を78%の収率で得てもよい。

30

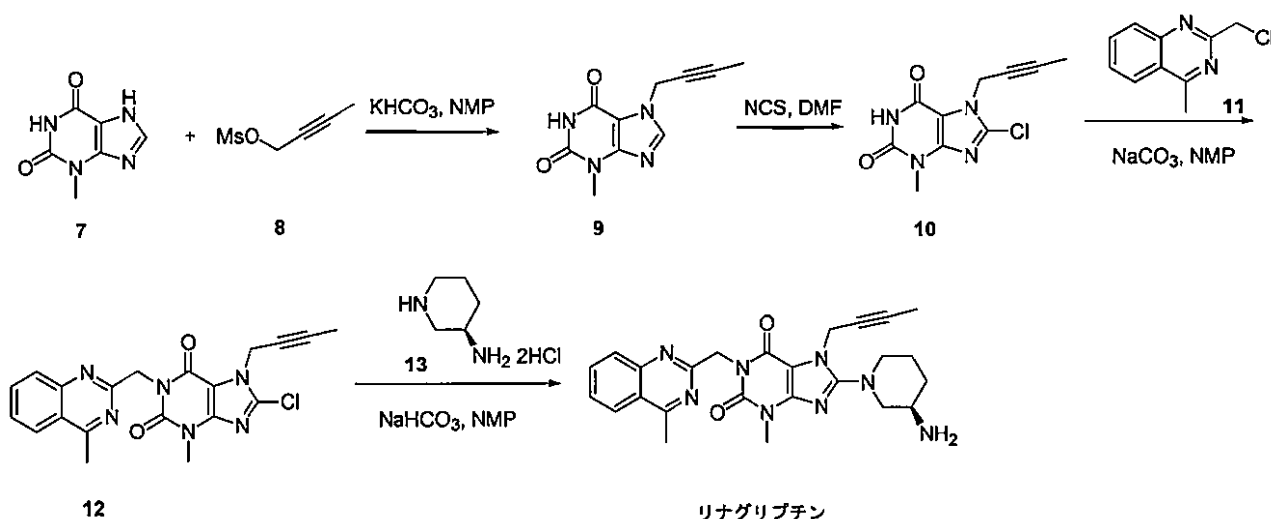
リナグリプチンを生成するための化合物12と(R)-3-アミノピペリジン二塩酸塩(13)のカップリング反応は $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{NaHCO}_3$ 、又は $\text{KHCO}_3$ のような異なる塩基を用いて作業し得る。このカップリング反応のために、異なる種類の非プロトン性極性溶媒が使用でき、NMP、DMSO、又はDMFが挙げられるが、これらに限定されない。研究は塩基としての $\text{NaHCO}_3$ 及び溶媒としてのNMPを使用することの組み合わせが転化率及び反応プロファイルのきれいさに関して最良の結果を与えることを示す。最後に、例えば、トルエン中のような再結晶による精製後に、リナグリプチンが77%の収率で99.2%の純度で得られる。

## 【0009】

スキーム2

40

## 【化3】



10

20

30

## 【0010】

リナグリプチンの別の調製方法が下記のスキーム3に概説される。一実施態様において、本発明は下記のスキーム3に実質的に示されるリナグリプチンを調製するための多工程合成方法に関する。その他の実施態様において、本発明はスキーム3の個々の工程のそれぞれ及びスキーム3の二つ以上の連続工程のあらゆる組み合わせに関する。また、本発明は、例えば、スキーム3に示される、中間体化合物に関する。

更に詳しい例において、ヨージド類似体(17)が(R)-3-アミノピペリジン二塩酸塩(13)との直接カップリングに使用されてリナグリプチンを調製してもよい(スキーム3)。

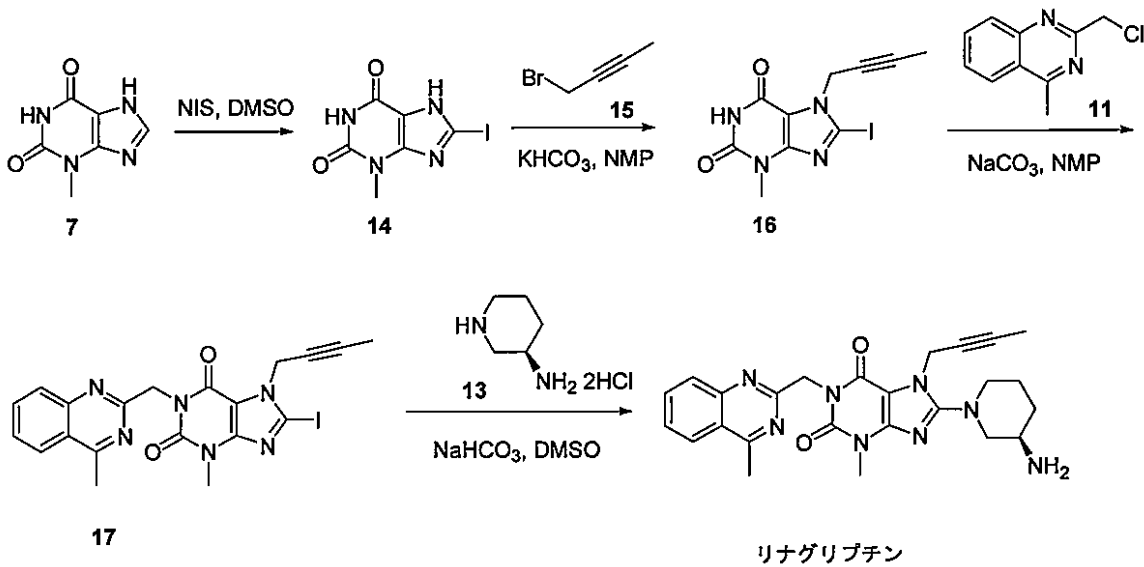
その合成は、例えば、NISによる3-メチル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン(7)のヨウ素化で開始して化合物14を約91%の収率で得てもよく、これが続いて、例えば、好適な塩基及び好適な溶媒の存在下で、例えば、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ の存在下でNMP中で1-プロモ-2-ブチン(15)でアルキル化されて化合物16を97%の収率で得てもよい。次いで、化合物16が好適な塩基及び好適な溶媒の存在下で、例えば、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ の存在下でNMP中で2-クロロメチル-4-メチル-キナゾリン(11)と反応させられて化合物17を65%の収率で得てもよい。

リナグリプチンを生成するための化合物17と(R)-3-アミノピペリジン二塩酸塩(13)のカップリング反応はNMP、DMSO、DMAc、又はDMFのような異なる種類の高極性溶媒中で作業し得る。また、異なる種類の塩基がこの反応に使用でき、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{NaHCO}_3$ 、又は $\text{KHCO}_3$ が挙げられるが、これらに限定されない。本発明者らの研究は溶媒としてのDMSOと塩基としての $\text{NaHCO}_3$ の組み合わせが反応転化率及び反応プロファイルのきれいさに関して最良の結果を与えることを示す。最後に、例えば、カラムクロマトグラフィーによる精製後に、リナグリプチンが54%の収率で99.0%の純度で得られる。

## 【0011】

スキーム3

## 【化4】



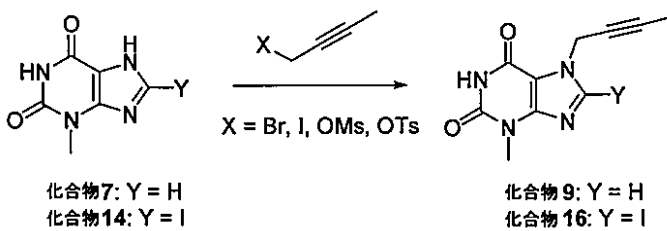
10

## 【0012】

化合物9又は化合物16をそれぞれ調製するための化合物7又は化合物14のアルキル化反応は、以下のように表し得る。本発明者らの研究に基づいて、使用される脱離基Xはこの反応でBr、I、OMs、又はOTsのいずれであってもよい。

20

## 【化5】



## 【0013】

或る実施態様において、本発明は単離された形態、例えば、固体形態、無定形形態、凍結乾燥形態又は結晶性形態の示される中間体又は最終化合物に関する。

30

或る実施態様において、本発明は溶液形態（例えば、反応溶媒中に存在する）の示される中間体又は最終化合物に関する。

更に、本発明は本発明のプロセス又は方法により得られる、又は得られた示される中間体又は最終化合物に関する。

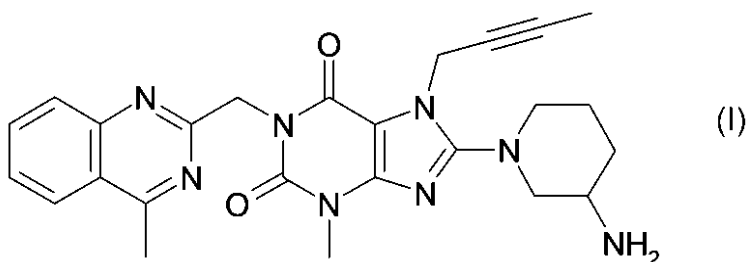
実施態様において、本発明は本明細書に記載された（反応）溶媒、例えば、トルエンから単離された（例えば、結晶化された）リナグリプチンに関する。

従って、本発明は更に下記の特別な実施態様1-10に関する。

## 1. 式 (I)

## 【化6】

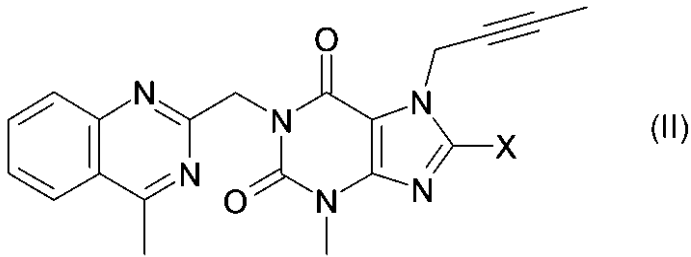
40



の化合物の調製方法であって、  
前記方法が式(II)

50

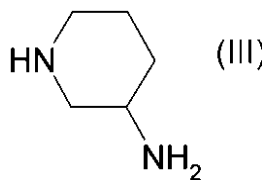
【化7】



(式中、Xはヨウ素又は塩素である)  
 の化合物を必要により好適な塩基の存在下で、  
 必要により好適な溶媒の存在下で

式(III)

【化8】

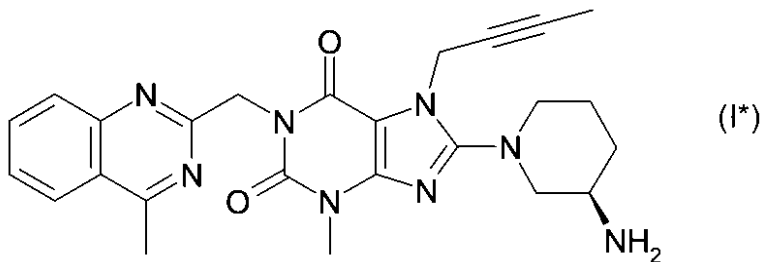


の3-アミノピペリジン、又はその鏡像体、又はその塩と反応させて式(1)の化合物を生成  
 することを含む前記方法。

【0014】

2. 式(1)の化合物が下記の式(1\*):

【化9】

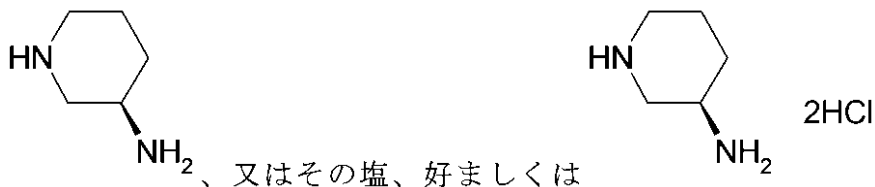


を有する、実施態様1記載の方法。

【0015】

3. 反応に使用される式(III)の3-アミノピペリジンが

【化10】



である、実施態様1又は2記載の方法。

【0016】

4. 好適な塩基が $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{NaHCO}_3$ 又は $\text{KHCO}_3$ である、実施態様1、2又は3記載の  
 方法。

5. 好適な溶媒がNMP、DMSO、DMAc又はDMFを含む、実施態様1、2、3又は4記載の方法  
 。

6. XがClである、実施態様1、2、3、4又は5記載の方法。

10

20

30

40

50



7. XがClであり、好適な塩基がNaHCO<sub>3</sub>であり、かつ好適な溶媒がNMPである、実施態様1、2、3、4又は5記載の方法。
8. XがIである、実施態様1、2、3、4又は5記載の方法。
9. XがIであり、好適な塩基がNaHCO<sub>3</sub>であり、かつ好適な溶媒がDMSOである、実施態様1、2、3、4又は5記載の方法。
10. 反応を上昇された反応温度、例えば、20 から120 まで、好ましくは40 ~ 110で行なう、実施態様1から9のいずれか一つに記載の方法。
11. 更に式(1)の化合物を好適な溶媒(例えば、トルエン)又は溶媒の混合物から(再)結晶化することを含む、実施態様1から10のいずれか一つに記載の方法。

## 【0017】

10

本発明の中間体及び最終化合物は一般に知られている合成の方法を使用して、又は既知の操作と類似もしくは同様にしても得られてもよい。好ましくは、関係する中間体及び最終化合物が以下の更に詳細な実施例に記載される本発明の下記の方法により得られてもよい。

プロセス工程は例により本明細書に実質的に記載されたように行なわれてもよい。本発明のプロセス又は方法は記載された中間体を、好適には本明細書に開示されえた条件下で(例えば、示された試薬及び/又は溶媒及び/又は温度等を使用することにより)適当な反応パートナーで変換及び/又は反応させる一つ以上の工程を含んでもよい。

最適反応条件及び反応時間は使用される特別な反応体に応じて変化してもよい。特に明記されない限り、溶媒、温度、圧力、及びその他の反応条件は当業者により直ぐに選択し得る。特別な操作が合成実施例部分に提示される。典型的には、反応進行が所望ならばガスクロマトグラフィー(GC)、高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)又は薄層クロマトグラフィーにより監視し得る。

20

## 【実施例】

## 【0018】

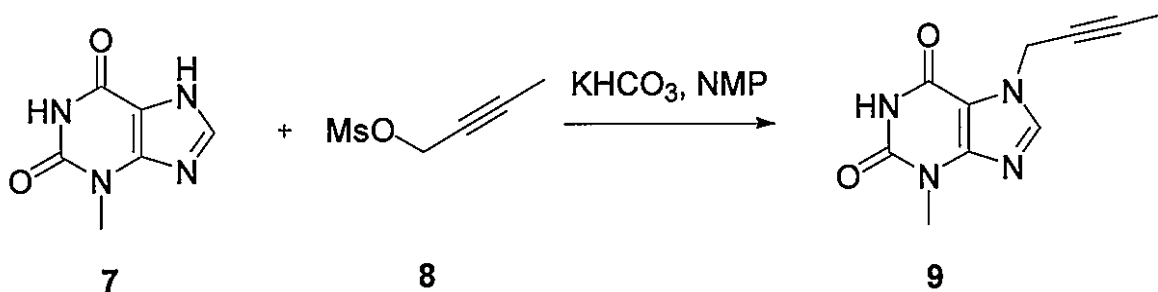
## 合成実施例

本発明が更に十分に理解されるために、下記の実施例が示される。これらの実施例は本発明の好ましい(独立又は従属の)実施態様を説明する目的のためであり、本発明の範囲を限定すると何ら見なされるべきではない。

実施例 1: 7-ブト -2-インイル-3-メチル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン (9)の調製

30

## 【化11】



## 【0019】

40

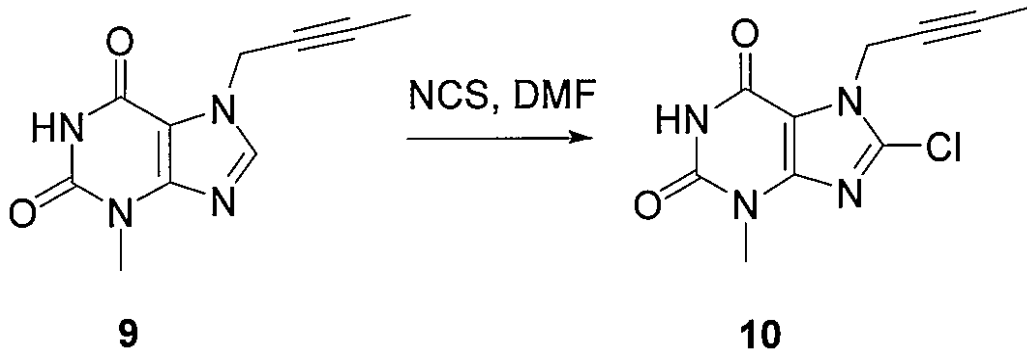
50 のNMP 140 mL中の3-メチル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン (7) 20.0 g 及びKHCO<sub>3</sub> 13.2 g の懸濁液に、NMP 60 mL 中のメタンスルホン酸ブト-2-インイルエステル (8) 20.5 gの溶液を15分間で仕込んだ。その反応混合物を50 で7.5 時間攪拌した。次いで、合計400 mLの水を滴下して添加した。その反応混合物を室温に冷却し、1 時間攪拌した。生成物を濾過により集め、水200 mLで洗浄し、次いで真空で乾燥させた。合計24.76 g (収率94%)の化合物 9を白色の固体として97.6% のHPLC純度で得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O): 7.46 (s, 1H), 4.61 (d, 3H, J = 2.0 Hz), 3.03 (s, 3H), 1.57 (t, 3H, J = 2.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, D<sub>2</sub>O): 164.87, 159.51, 149.98, 139.86, 108.56, 84.33, 71.44, 36.52, 29.22, 2.52; 質量(m/z): 219.1 (M+H)<sup>+</sup>, 241.1 (M+Na)<sup>+</sup>。

## 【0020】

50

実施例 2: 7-ブト -2-インイル-8-クロロ-3-メチル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン (10) の調製

【化 1 2】



10

【 0 0 2 1】

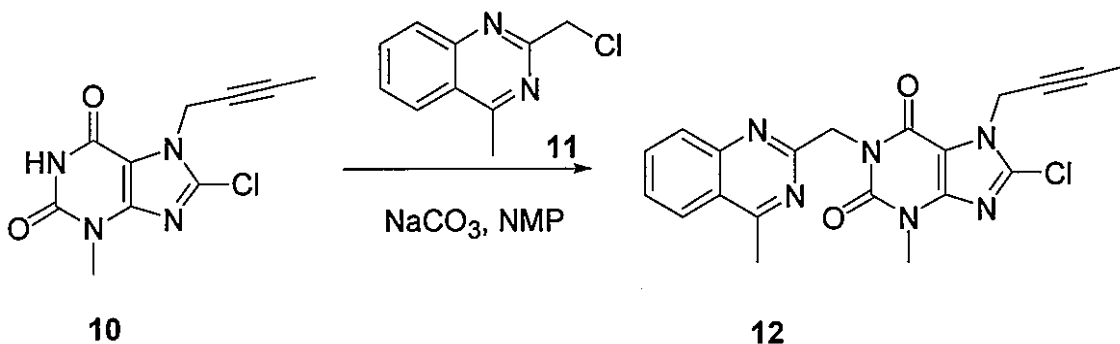
DMF 245 mL中の7-ブト -2-インイル-3-メチル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン (9) 4.5 g の溶液に、合計20.6 gのNCS (N-クロロスクシンイミド) を仕込んだ。その反応混合物を70 (内部温度)で4時間攪拌し、次いで50 に冷却した。合計368 mLの水をその反応混合物に滴下して添加した。得られる懸濁液を室温に冷却し、30分間攪拌した。生成物を濾過により集め、水100 mLで洗浄し、次いで真空で乾燥させた。合計23.4 g (収率83%)の化合物10を明褐色の固体として97.0%のHPLC純度で得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.46 (s, 1H), 4.61 (d, 3H, J = 2.0 Hz), 3.03 (s, 3H), 1.57 (t, 3H, J = 2.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 153.96, 150.42, 148.13, 137.56, 107.07, 81.88, 72.15, 35.37, 28.53, 2.97; 質量 (m/z): 253.1 (M+H)<sup>+</sup>, 275.0 (M+Na)<sup>+</sup>.

20

【 0 0 2 2】

実施例 3: 7-ブト -2-インイル-8-クロロ-3-メチル-1-(4-メチル-キナゾリン-2-イルメチル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン (12) の調製

【化 1 3】



30

【 0 0 2 3】

合計23.4 gの7-ブト -2-インイル-8-クロロ-3-メチル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン (10)、2-クロロメチル-4-メチル-キナゾリン (11) 18.2 g、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10.8 g 及びNMP 70 mL を250 mLの3口丸底フラスコに添加した。得られる反応混合物を100 に加熱し、4時間攪拌し、次いで60 に冷却した。合計140 mLのEtOH及びH<sub>2</sub>O 140 mLを一緒に混合し、その反応混合物に20分間で徐々に添加し、続いて酢酸11.2 gを添加した。得られる懸濁液を60 で30分間攪拌し、次いで25 に冷却し、更に30分間攪拌した。生成物を濾過により集め、水45 mL とEtOH 45 mLの混合物で洗浄し、真空で乾燥させた。合計29.3 g (収率78%)の化合物 12 を白色の固体として91.2%のHPLC純度で得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.25 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.92 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.68 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 5.35 (s, 2H), 5.14 (d, 2H, J = 2.0 Hz), 3.43 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.79 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 169.50, 160.87, 153.94, 151.06, 149.49, 147.49, 138.73, 134.66, 128.33, 127.74, 126.24, 123.00,

40

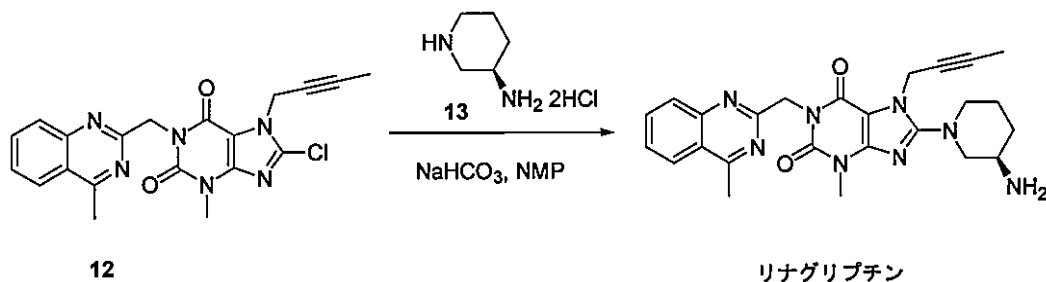
50

107.19, 82.51, 72.62, 46.28, 36.05, 30.10, 22.06, 3.46; 質量 (m/z): 409.1 (M+H)<sup>+</sup>.

【 0 0 2 4 】

実施例 4: リナグリプチンの調製

【 化 1 4 】



10

【 0 0 2 5 】

合計10.0 gの7-プト -2-インイル-8-クロロ-3-メチル-1-(4-メチル-キナゾリン-2-イルメチル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン (12)、(R)-3-アミノピペリジン二塩酸塩 (13) 5.1 g、NMP 30 mL 及び重炭酸ナトリウム7.2 g を250 mLの三口丸底フラスコに添加した。その反応混合物を90 に加熱し、2時間攪拌し、次いで40 に冷却した。次いで、合計90 mL のジクロロメタン (DCM) 及び水90 mL を仕込み、その反応混合物を25分間攪拌した。有機相を集め、水相をDCM 更に30 mL で抽出した。合わせた有機相をH<sub>2</sub>O 90 mL で3回洗浄し(それぞれの洗浄は20分以上を要する)、次いで酢酸溶液122.9 g (水中2.4質量%) とともに30分間攪拌した。集められた水相にDCM 120 mL 及び1 N NaOH水溶液49 mL を仕込んだ。得られる混合物を30分間攪拌した。有機相を集め、濃縮、乾燥した。得られる黄色の粗生成物をトルエン30 mL 中で懸濁させ、加熱、還流し、1時間攪拌した。次いでそれを70 に冷却し、1時間攪拌した。次に、それを50 に徐々に冷却し、1時間攪拌した。最後に、それを25 に徐々に冷却し、2時間攪拌した。生成物を濾過により集め、真空中で乾燥させた。合計8.9 g (収率77%) のリナグリプチンを淡黄色の固体として99.2% のHPLC純度で得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.22 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.89 (m, 1H), 7.80 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.68 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.59-3.67 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.81-2.85 (m, 1H), 2.74-2.78 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 5H), 1.59-1.66 (m, 3H), 1.20-1.27 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 168.78, 160.97, 156.11, 153.20, 150.90, 149.01, 147.71, 134.01, 127.83, 127.08, 125.67, 122.45, 103.17, 81.10, 73.74, 57.61, 49.54, 47.27, 45.53, 35.47, 33.23, 29.39, 23.28, 21.53, 3.05; 質量 (m/z): 473.2 (M+H)<sup>+</sup>.

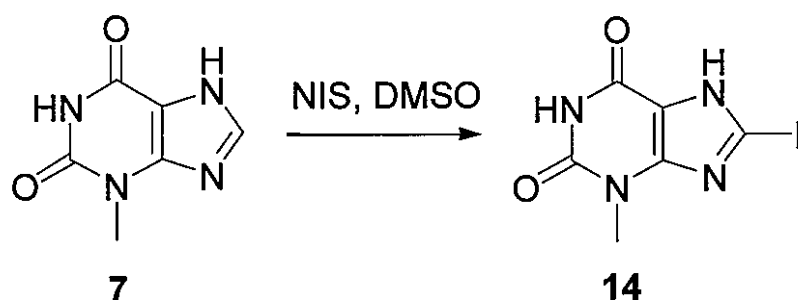
20

30

【 0 0 2 6 】

実施例 5: 8-ヨード-3-メチル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン (14) の調製

【 化 1 5 】



40

【 0 0 2 7 】

合計10.0 gの3-メチル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン(7)、NIS (N-ヨードスクシンイミド) 17.9 g及びDMSO 40 mLを反応器に仕込んだ。得られる溶液を40 で26時間攪拌した。合計60 mL の水を滴下して添加した。得られる混合物を40 で30分間攪拌した。生成物を濾過により集め、40 mL の1:1 のDMSO +水及び40 mL の水のそれぞれで洗浄した。次

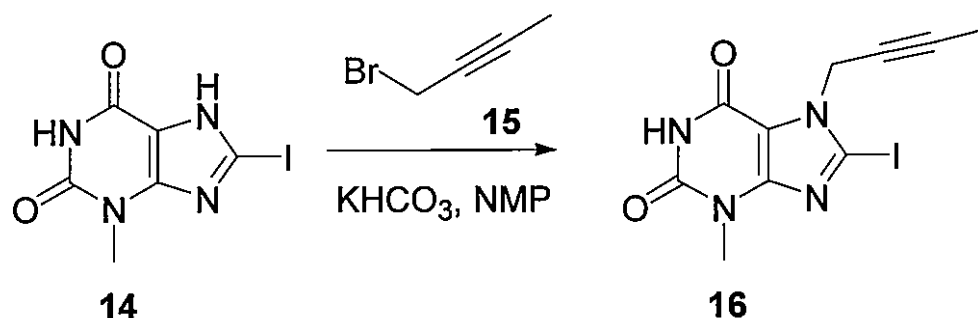
50

いでそれを真空で乾燥させた。合計16.3 g (収率91%) の化合物 14 を黄色の固体として94%のHPLC純度で得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O): 2.69 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, D<sub>2</sub>O): 164.05, 156.11, 150.53, 118.40, 100.61, 27.40; 質量 (m/z): 292.9 (M+H)<sup>+</sup>.

【0028】

実施例 6: 7-プト -2-インイル-8-ヨード-3-メチル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン (16) の調製

【化16】



10

【0029】

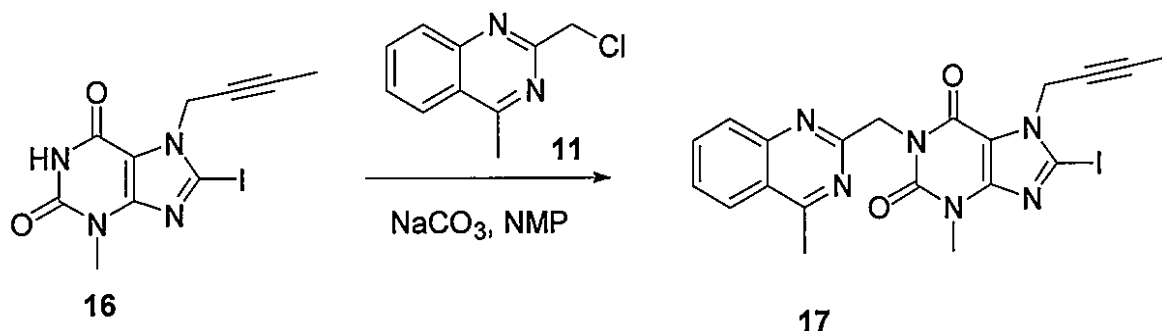
合計7.2 g の8-ヨード-3-メチル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン (14)、KHCO<sub>3</sub> 3.0 g 及びNMP 60 mL を250 mLの丸底フラスコに仕込んだ。その反応混合物を55 に加熱した。NMP 10 mL 中の1-プロモ-2-ブチン (15) 3.93 g の溶液を滴下して添加した。その反応混合物を55 で2時間攪拌した。合計70 mL の水をその反応混合物に仕込んだ。その反応混合物を60 で20分間攪拌した。生成物を濾過により集め、真空で乾燥させた。合計8.3 g (収率97%) の化合物 16 を白色の固体として98.0% のHPLC純度で得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.26 (s, 1H), 5.00 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 3.31 (s, 3H), 1.80 (t, 3H, J = 2.5Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 153.55, 150.69, 109.08, 104.50, 81.90, 72.62, 28.51, 2.90; 質量 (m/z): 345.0 (M+H)<sup>+</sup>, 366.9 (M+Na)<sup>+</sup>.

20

【0030】

実施例 7: 7-プト -2-インイル-8-ヨード-3-メチル-1-(4-メチル-キナゾリン-2-イルメチル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン (17) の調製

【化17】



30

【0031】

合計6.88 g の7-プト -2-インイル-8-ヨード-3-メチル-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン (16)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2.33 g、2-クロロメチル-4-メチル-キナゾリン (11) 3.85 g 及びNMP 20 mL を250 mLの3口丸底フラスコに仕込んだ。その反応混合物を90 に加熱し、11時間攪拌した。合計40 mL のEtOHを添加し、続いて水40 mL 及び酢酸2.4 g を添加した。得られる懸濁液を60 に冷却し、0.5 時間攪拌した。次いでそれを25 に冷却した。生成物を濾過により集め、真空で乾燥させた。合計6.52 g (収率65%) の化合物 17 を淡黄色の固体として97% のHPLC純度で得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.25 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.91 (m, 1H), 7.81 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.68 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.79 (t, 3H, J = 2.4Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 169.50, 160.95, 153.54, 151.12, 150.02, 149.46, 134.64, 128.34, 127.73,

40

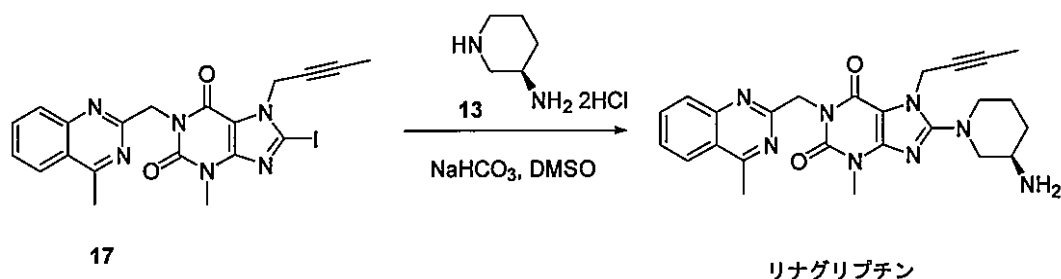
50

126.26, 122.99, 109.10, 106.06, 82.38, 73.23, 46.24, 39.02, 30.03, 22.07, 3.50;  
質量 (m/z): 501.0 (M+H)<sup>+</sup>.

【 0 0 3 2 】

実施例 8: リナグリプチンの調製

【 化 1 8 】



10

【 0 0 3 3 】

合計5.0 g の7-ブト -2-インイル-8-ヨード-3-メチル-1-(4-メチル-キナゾリン-2-イルメチル)-3,7-ジヒドロ-プリン-2,6-ジオン (17)、(R)-3-アミノピペリジン二塩酸塩 (13) 1.9 g、DMSO 15 mL 及びNaHCO<sub>3</sub> 2.77 g を三口丸底フラスコに仕込んだ。その混合物を110 に加熱し、4時間攪拌し、次いで40 に冷却した。合計45 mL の水を添加し、続いてジクロロメタン45 mL を添加した。その混合物を15分間攪拌した。有機相を集め、水相をジクロロメタン30 mL で抽出した。合わせた有機相を水20 mL で洗浄し、次いで濃縮、乾燥した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。合計2.53 g (収率54%) のリナグリプチンを淡黄色の固体として99.0% の純度で得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.22 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.89 (m, 1H), 7.80 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.68 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.59-3.67 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.81-2.85 (m, 1H), 2.74-2.78 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 5H), 1.59-1.66 (m, 3H), 1.20-1.27 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 168.78, 160.97, 156.11, 153.20, 150.90, 149.01, 147.71, 134.01, 127.83, 127.08, 125.67, 122.45, 103.17, 81.10, 73.74, 57.61, 49.54, 47.27, 45.53, 35.47, 33.23, 29.39, 23.28, 21.53, 3.05; 質量 (m/z): 473.2 (M+H)<sup>+</sup>.

20

## 【 国際調査報告 】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>	International application No. PCT/EP2016/064692
<b>Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)</b>	
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>	
<b>Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)</b>	
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <p style="text-align: center;">see additional sheet</p> <p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.</p> <p>2. <input checked="" type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:</p> <p>4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:</p> <p><b>Remark on Protest</b></p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.</p> <p><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p>	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2016/064692

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D473/04 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
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 practicable, search terms used) EPO-Internal, EMBASE, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013/098775 A1 (REDDYS LAB LTD DR [IN]) 4 July 2013 (2013-07-04) cited in the application claim 1; examples 1-8 -----	1-10
X	WO 2014/009970 A2 (HETERO RESEARCH FOUNDATION [IN]; PARTHASARADHI REDDY BANDI [IN]; RATHN) 16 January 2014 (2014-01-16) example 1 ----- -/--	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family 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 application or patent 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 *Z* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
25 July 2016		02/08/2016
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Moriggi, J

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2016/064692

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ECKHARDT MATTHIAS ET AL: "8-(3-(R)-aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione (BI 1356), a highly potent, selective, long-acting, and orally bioavailable DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 50, no. 26, 1 December 2007 (2007-12-01), pages 6450-6453, XP002495244, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM701280Z [retrieved on 2007-12-01] figures 1, 2; compound 1 -----	1-10
A	CN 103 450 201 A (BRIGHTGENE BIO MEDICAL TECHNOLOGY CO LTD) 18 December 2013 (2013-12-18) paragraph [0008]; claim 1; example 9 -----	1-10
A	DE 10 2004 054054 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]) 11 May 2006 (2006-05-11) paragraph [0009]; claim 1; example 2 -----	1-10

1



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2016/064692

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013098775 A1	04-07-2013	US 2014357863 A1 WO 2013098775 A1	04-12-2014 04-07-2013
WO 2014009970 A2	16-01-2014	NONE	
CN 103450201 A	18-12-2013	NONE	
DE 102004054054 A1	11-05-2006	AR 051947 A1 AU 2005300559 A1 BR PI0517093 A CA 2586938 A1 CN 101048409 A CN 102127080 A CN 102391267 A CN 102432593 A CN 103351388 A DE 102004054054 A1 DK 2287164 T3 EA 200700974 A1 EA 200900536 A1 EA 201200491 A1 EP 1812438 A1 EP 2287164 A1 EP 3029040 A1 ES 2458106 T3 HK 1109405 A1 HR P20140373 T1 IL 182923 A JP 5063356 B2 JP 5766661 B2 JP 5947492 B2 JP 2008519005 A JP 2011201908 A JP 2012211174 A KR 20070085744 A KR 20130016414 A KR 20140068267 A MY 145604 A NZ 555324 A NZ 589450 A PE 02322010 A1 PE 09212006 A1 PT 2287164 E RS 53166 B SG 157371 A1 SG 185967 A1 SG 189768 A1 SI 2287164 T1 TW I374885 B TW 201305166 A US 2006142310 A1 US 2009192314 A1 US 2013178485 A1 US 2015025089 A1 UY 29190 A1 WO 2006048427 A1 ZA 200701996 B	21-02-2007 11-05-2006 30-09-2008 11-05-2006 03-10-2007 20-07-2011 28-03-2012 02-05-2012 16-10-2013 11-05-2006 10-03-2014 26-10-2007 30-04-2010 30-08-2012 01-08-2007 23-02-2011 08-06-2016 29-04-2014 12-09-2014 23-05-2014 30-09-2013 31-10-2012 19-08-2015 06-07-2016 05-06-2008 13-10-2011 01-11-2012 27-08-2007 14-02-2013 05-06-2014 15-03-2012 24-12-2010 29-06-2012 29-03-2010 30-10-2006 17-03-2014 30-06-2014 29-12-2009 28-12-2012 31-05-2013 30-04-2014 21-10-2012 01-02-2013 29-06-2006 30-07-2009 11-07-2013 22-01-2015 30-06-2006 11-05-2006 27-08-2008

International Application No. PCT/ EP2016/ 064692

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-10

A method for preparing a compound of formula (I)

1.1. claims: 8, 9(completely); 1-5, 10(partially)

A method for preparing a compound of formula (I) by reacting a compound of formula (III) with a compound of formula (II) in which X is iodine

1.2. claims: 6, 7(completely); 1-5, 10(partially)

A method for preparing a compound of formula (I) by reacting a compound of formula (III) with a compound of formula (II) in which X is chlorine

---

## フロントページの続き

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74) 代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74) 代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74) 代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74) 代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74) 代理人 100170944

弁理士 岩澤 朋之

(72) 発明者 ドン ウェイトン

アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレイション ヴィピー アイピー リーガル内

(72) 発明者 ファン ヤオ

中華人民共和国 200040 シャンハイ ナンジン ロード (ウエスト) 1601 パーク プレイス 29/エフ ベーリンガー インゲルハイム シャンハイ ファーマシューティカルズ カンパニー リミテッド内

(72) 発明者 ス シェンミン

中華人民共和国 200040 シャンハイ ナンジン ロード (ウエスト) 1601 パーク プレイス 29/エフ ベーリンガー インゲルハイム シャンハイ ファーマシューティカルズ カンパニー リミテッド内

(72) 発明者 スン ヨンフェン

中華人民共和国 200040 シャンハイ ナンジン ロード (ウエスト) 1601 パーク プレイス 29/エフ ベーリンガー インゲルハイム シャンハイ ファーマシューティカルズ カンパニー リミテッド内

(72) 発明者 ジャン ベンタオ

中華人民共和国 200040 シャンハイ ナンジン ロード (ウエスト) 1601 パーク プレイス 29/エフ ベーリンガー インゲルハイム シャンハイ ファーマシューティカルズ カンパニー リミテッド内

F ターム(参考) 4C086 AA04 CB07 GA16