



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 04 334 T2** 2006.03.23

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 432 682 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 04 334.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/IB02/03943**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 775 017.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 03/027072**

(86) PCT-Anmeldetag: **24.09.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **03.04.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **30.06.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **25.05.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **23.03.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 211/32** (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

DE09832001 25.09.2001 IN

(73) Patentinhaber:

Ranbaxy Laboratories, Ltd., New Delhi, IN

(74) Vertreter:

**Patentanwälte Lippert, Stachow & Partner, 51427
Bergisch Gladbach**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR**

(72) Erfinder:

**RAY, Purna Chandra, 110 070 New Delhi, IN; BABU,
Jayachandra Suresh, 122001 Gurgaon, IN;
SALMAN, Mohammad, 122 001 Gurgaon, IN;
KUMAR, Naresh, 160036 Chandigarh, IN**

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung von Repaglinid**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

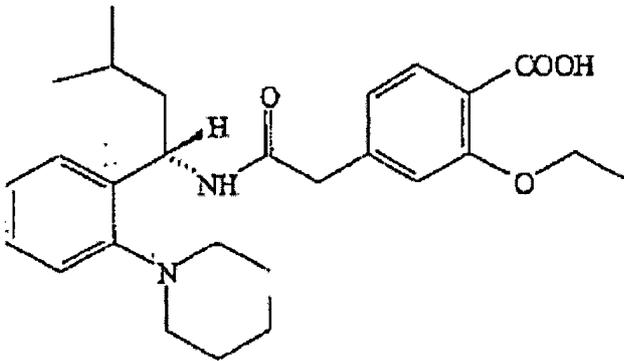
Beschreibung

Güebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein kostengünstiges und industriell vorteilhaftes Verfahren zur Herstellung von Repaglinid.

Hintergrund der Erfindung

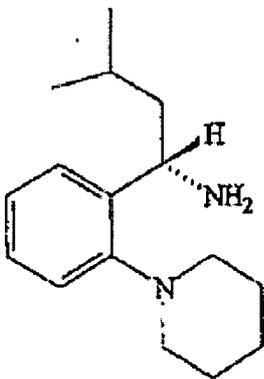
[0002] Chemisch betrachtet ist Repaglinid S(+)-2-Ethoxy-4-[N-{1-(2-piperidinophenyl)-3-methyl-1-butyl}amino]carbonylmethyl]benzoesäure mit der Formel I,



FORMEL I

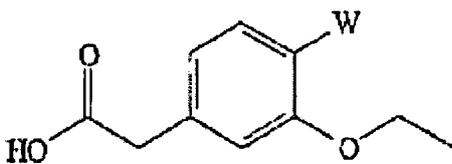
und ist aus dem US-Patent Nr. 5,312,924 bekannt. Es gehört zu einer neuen Klasse von hypoglykämischen Benzoesäurederivaten. Es zeigt ein signifikant besseres biologisches Profil im Vergleich mit der Klasse von Sulphonylharnstoffverbindungen bei der Behandlung von Nicht-Insulin abhängiger Diabetes mellitus (NIDDM).

[0003] Das US-Patent Nr. 5,312,924 beschreibt ein Verfahren für die Herstellung von Repaglinid, welches die Umsetzung von (S)-Amin der Formel II,



FORMEL II

mit einer Carbonsäure der Formel III umfasst,



FORMEL III,

wobei W eine (geschützte) Carboxygruppe oder ein reaktives Derivat derselben repräsentiert, und Abspaltung der Schutzgruppe, falls notwendig, um Repaglinid der Formel I zu erhalten.

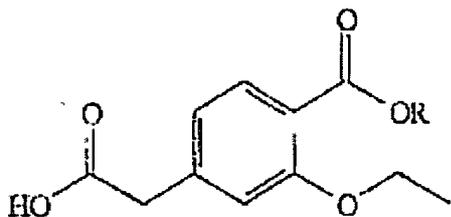
[0004] Die Umsetzung des (S)-Amins nach Formel II mit einer Carbonsäure nach Formel III wird in der Anwesenheit von N,N'-Carbonyldimidazol, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid oder Triphenylphosphin/Kohlenstofftetrachlorid und Triethylamin durchgeführt. N,N'-Carbonyldimidazol ist teuer und ergibt niedrige Ausbeuten (50 bis 55%), während die Verwendung von Triphenylphosphin/Kohlenstofftetrachlorid eine chromatographische Reinigung erforderlich macht, um Repaglinid der gewünschten Reinheit zu erhalten. Die Verwendung von N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid erzeugt Dicyclohexylharnstoff als ein Nebenprodukt, welches nur durch wiederholte Kristallisationen des Produktes entfernt werden kann, was in erhöhten Zykluszeiten und erhöhten Produktionskosten resultiert. Des Weiteren ist N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid toxisch und dessen Verwendung in kommerziellem Maßstab unerwünscht.

[0005] Verschiedene Variationen dieses Verfahrens sind bekannt, welche die Kondensation von unterschiedlich substituierten Aminen und Carbonsäuren umfassen, gefolgt von einer geeigneten chemischen Modifikation der Substituenten, um Repaglinid zu erhalten. Sämtliche dieser Variationen beinhalten eine zusätzliche Anzahl von Syntheseschritten und sind daher für eine Herstellung von Repaglinid in kommerziellem Maßstab nicht geeignet.

[0006] Es ist daher wünschenswert, die mit dem Stand der Technik verbundenen Probleme zu lösen und ein effizientes Verfahren für die Herstellung von Repaglinid bereitzustellen, wobei das Verfahren die Wirtschaftlichkeit durch Einsatz weniger teurer und weniger gefährlicher Rohmaterialien verbessert und produktiver ist. Das Verfahren vermeidet die langwierigen und schwerfälligen Verfahren der Chromatographie oder besondere Techniken der Umkristallisation und ist in einem gewerblichen Maßstab ökonomisch und einfach anzuwenden.

[0007] Die vorliegende Erfindung stellt ein Verfahren der Herstellung von Repaglinid der Formel I bereit, umfassend:

a) Umsetzung des (S)-Amins der Formel II mit einer geschützten Carbonsäure der Formel IV,



FORMEL IV,

wobei R eine Schutzgruppe ist, in der Anwesenheit von Pivaloylchlorid und einer Base, und

b) Entfernung der Schutzgruppe, um Repaglinid zu erhalten.

[0008] Die Schutzgruppe R in der Verbindung der Formel IV ist eine beliebige Carbonsäureschutzgruppe, welche einfach entfernt werden kann, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, tert.-Butyl, Benzyl, p-Nitrobenzyl, p-Methoxybenzyl und dergleichen.

[0009] Die Reaktion wird in der Anwesenheit einer geeigneten Base durchgeführt, welche entweder organisch oder anorganisch sein kann. Beispiele für geeignete organische Basen umfassen Amine wie beispielsweise Diisopropylamin, Dicyclohexylamin, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, Triethylamin, Tributylamin, N,N-Dimethylanilin, Diisopropylethylamin und dergleichen. Geeignete anorganische Basen umfassen Calciumcarbonat, Natriumcarbonat und dergleichen.

[0010] Die Reaktion kann in einem geeigneten Lösungsmittel wie beispielsweise Dichloromethan, Toluol, Xylol und dergleichen durchgeführt werden. Die Reaktion wird bei Temperaturen von zwischen -25°C und 40°C durchgeführt, aber bevorzugt bei Temperaturen zwischen -10°C und 25°C .

[0011] Die Entfernung einer Carbonsäureschutzgruppe wird durch geeignete Methoden, wie sie auf dem Fachgebiet bekannt sind, durchgeführt, wie beispielsweise saure oder basische Hydrolyse oder Hydrogenolyse.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0012] In dem nachfolgenden Abschnitt wurde eine bevorzugte Ausführungsform beispielhaft beschrieben, um das erfindungsgemäße Verfahren zu veranschaulichen. Es ist jedoch keinesfalls beabsichtigt, in irgendeiner

ner Weise den Schutzzumfang der vorliegenden Erfindung zu beschränken.

BEISPIEL

Herstellung von Ethyl (S)-2-ethoxy-4-[N-{1-(2-piperidinophenyl)-3-methyl-1-butyl}aminocarbonylmethyl]benzoat

[0013] Pivaloylchlorid (5,4 g, 45 mmol) wurde zu einer Mischung von 3-Ethoxy-4-ethoxycarbonylphenyllessigsäure (10,0 g, 40 mmol), Toluol (50 ml) und Triethylamin (5,0 g, 49 mmol) bei -5°C zugefügt und für eine Stunde gerührt. Eine Lösung von (S)-3-Methyl-1-(2-piperidinophenyl)-1-butylamin (9,8g, 40 mmol) in Toluol (20 ml) wurde anschließend bei einer Temperatur unterhalb 10°C zugefügt. Die Temperatur der Reaktionsmischung wurde auf 30°C erhöht und die Mischung über Nacht gerührt. Sie wurde anschließend mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Toluol wurde unter reduziertem Druck abdestilliert, um das Rohprodukt zu erhalten. Das Rohprodukt wurde in Toluol (35 ml) gelöst, Hexan (200 ml) wurde zugefügt und die Mischung wurde auf 0°C gekühlt. Das derart erhaltene feste Produkt wurde abfiltriert und getrocknet, um 14,0 g der im Titel angegebenen Verbindung zu erhalten (Ausbeute: 73%, HPLC-Reinheit 99%).

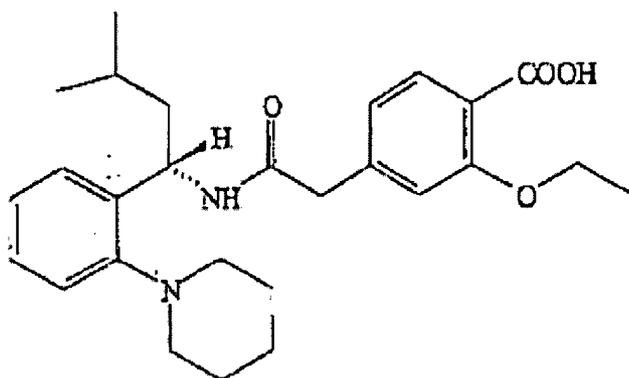
Herstellung von (S)-2-Ethoxy-4-[N-{1-(2-piperidinophenyl)-3-methyl-1-butyl}aminocarbonylmethyl]benzoesäure

[0014] Eine Lösung von Ethyl(S)-2-ethoxy-4-[N-{1-(2-piperidinophenyl)-3-methyl-1-butyl}-aminocarbonylmethyl]benzoat (20 g, 41,6 mmol) in denaturiertem Alkohol (200 ml) wurde bei $60-65^{\circ}\text{C}$ gerührt und 1 N Natriumhydroxidlösung (62 ml) wurde zugefügt. Nach zwei Stunden Rühren bei 60°C wurde die Reaktionsmischung auf 35°C abgekühlt und der pH wurde unter Verwendung von 1 N Salzsäure (ungefähr 70 ml) auf ungefähr 5,0 eingestellt. Die Lösung wurde für 30 Minuten bei $35-40^{\circ}\text{C}$ gerührt, auf 0°C abgekühlt und bei $0-5^{\circ}\text{C}$ für eine Stunde gerührt, um ein kristallines Produkt zu erhalten. Die Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Das Produkt wurde bei $60-65^{\circ}\text{C}$ unter Vakuum getrocknet, um Repaglinid zu erhalten (17,8 g, Ausbeute: 94%, Assay 99,5 durch HPLC).

[0015] Während die vorliegende Erfindung in Bezug auf ihre spezielle Ausführungsform beschrieben wurde, werden gewisse Modifikationen und Äquivalente dem Fachmann auf diesem Gebiet gegenwärtig sein und es ist beabsichtigt, dass diese von dem Schutzzumfang der vorliegenden Erfindung mit umfasst sind.

Patentansprüche

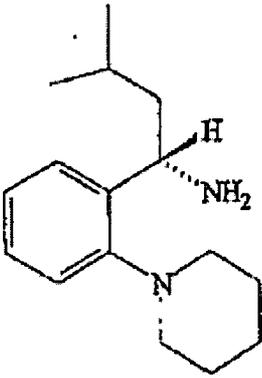
1. Verfahren zur Herstellung von Repaglinid der Formel I,



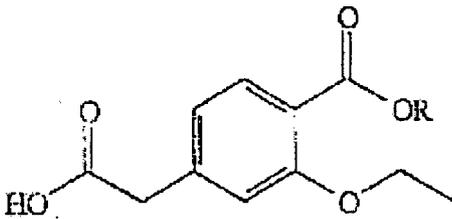
Formel I

umfassend:

a) Umsetzen des (S)-Amins der Formel II,



Formel II
mit einer geschützten Carbonsäure der Formel IV



Formel IV
worin R eine Schutzgruppe ist, in der Gegenwart von Pivaloychlorid und einer Base, und
b) Entfernen der Schutzgruppe, um Repaglinid zu erhalten.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei die Schutzgruppe R aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, tert.-Butyl, Benzyl, p-Nitrobenzyl und p-Methoxybenzyl ausgewählt ist.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei die Reaktion in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Base durchgeführt wird.
4. Verfahren gemäß Anspruch 3, wobei die organische Base ein Amin ist.
5. Verfahren gemäß Anspruch 4, wobei das Amin aus der Gruppe bestehend aus 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, Triethylamin, Tributylamin, N,N-Dimethylanilin, Diisopropylethylamin, Diisopropylamin und Dicyclohexylamin ausgewählt ist.
6. Verfahren gemäß Anspruch 3, wobei die anorganische Base Kaliumcarbonat oder Natriumcarbonat ist.
7. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei die Reaktion in einem Lösungsmittel durchgeführt wird.
8. Verfahren gemäß Anspruch 7, wobei das Lösungsmittel aus der Gruppe bestehend aus Dichlormethan, Toluol und Xylol ausgewählt ist.
9. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei die Reaktion bei Temperaturen zwischen -25°C und 40°C durchgeführt wird.
10. Verfahren gemäß Anspruch 9, wobei die Temperatur zwischen -10°C und 25°C liegt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen