

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5063356号  
(P5063356)

(45) 発行日 平成24年10月31日(2012.10.31)

(24) 登録日 平成24年8月17日(2012.8.17)

(51) Int. Cl.	F I		
<b>C O 7 D 473/06</b> (2006.01)	C O 7 D 473/06	C S P	
<b>C O 7 B 53/00</b> (2006.01)	C O 7 B 53/00	G	
A 6 1 K 31/522 (2006.01)	A 6 1 K 31/522		
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10		
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00		

請求項の数 17 (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-539576 (P2007-539576)	(73) 特許権者	503385923
(86) (22) 出願日	平成17年11月2日(2005.11.2)		ベーリンガー インゲルハイム インター ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ シュレンクテル ハフツング
(65) 公表番号	特表2008-519005 (P2008-519005A)		ドイツ連邦共和国 55216 インゲル ハイム アム ライン ビンガー シュト ラーセ 173
(43) 公表日	平成20年6月5日(2008.6.5)	(74) 代理人	100082005
(86) 国際出願番号	PCT/EP2005/055711		弁理士 熊倉 禎男
(87) 国際公開番号	W02006/048427	(74) 代理人	100084009
(87) 国際公開日	平成18年5月11日(2006.5.11)		弁理士 小川 信夫
審査請求日	平成19年5月2日(2007.5.2)	(74) 代理人	100084663
(31) 優先権主張番号	102004054054.3		弁理士 箱田 篤
(32) 優先日	平成16年11月5日(2004.11.5)	(74) 代理人	100093300
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)		弁理士 浅井 賢治
前置審査			

最終頁に続く

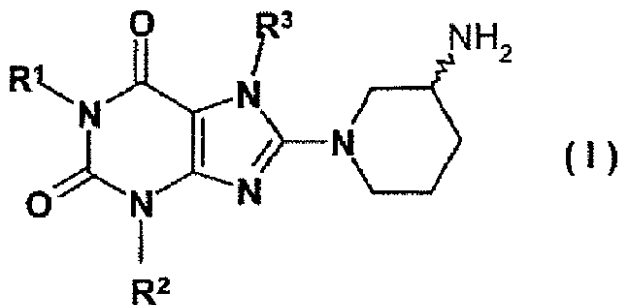
(54) 【発明の名称】 キラル8- (3-アミノ-ピペリジン-1-イル) -キサンチンの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(1)

【化1】



(式中、

R<sup>1</sup>はフェニルカルボニルメチル基、ベンジル基、ナフチルメチル基、ピリジニルメチル基、ピリミジニルメチル基、キノリニルメチル基、イソキノリニルメチル基、キナゾリニルメチル基、キノキサリニルメチル基、ナフチリジニルメチル基又はフェナントリジニルメチル基であり、その芳香族部分又はヘテロ芳香族部分は夫々の場合にR<sub>a</sub>により一置換又は二置換されており、これらの置換基は同じであってもよく、また異なってもよく、かつ

$R_a$  は水素原子、フッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子又はシアノ基、メチル基、トリフルオロメチル基、エチル基、フェニル基、メトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基もしくはエトキシ基であり、又は

二つの $R_a$ 基は、それらが隣接炭素原子に結合されている場合には、また $-O-CH_2-O-$ 基もしくは $-O-CH_2-CH_2-O-$ 基であってもよく、

$R^2$  はメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基又はフェニル基であり、かつ

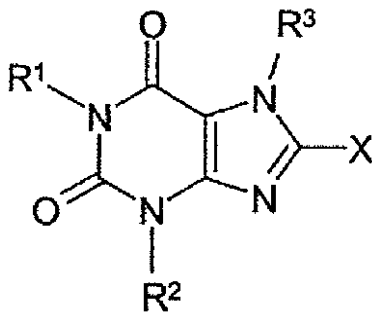
$R^3$  は2-ブテン-1-イル基、3-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-ブチン-1-イル基、2-フルオロベンジル基、2-クロロベンジル基、2-ブロモベンジル基、2-ヨードベンジル基、2-メチルベンジル基、2-(トリフルオロメチル)ベンジル基又は2-シアノベンジル基である)

の化合物の鏡像体もしくは塩の調製方法であって、

下記の合成工程：

a) 一般式(III)

【化2】



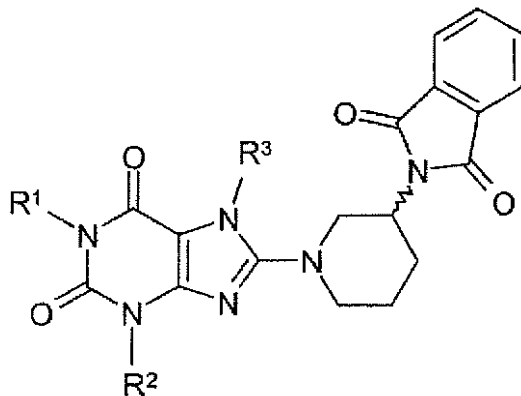
(式中、Xはハロゲン又はスルホン酸エステルの群から選ばれた脱離基であり、かつ

$R^1 \sim R^3$ は夫々上記のとおり定義される)

の化合物と(R)-又は(S)-3-(フタルイミド)ピペリジンの反応、

b) 一般式(II)

【化3】



(式中、 $R^1 \sim R^3$ は夫々上記のとおり定義される)

のこうして得られた化合物の脱保護及び

c) 生理学上許される塩への任意の変換を特徴とする前記化合物の調製方法。

【請求項2】

Xが塩素原子又は臭素原子であり、

$R^1$ がフェニルカルボニルメチル基、ベンジル基、ナフチルメチル基、ピリジニルメチル基、ピリミジニルメチル基、キノリニルメチル基、イソキノリニルメチル基、キナゾリニルメチル基、キノキサリニルメチル基又はナフチリジニルメチル基であり、その芳香族部分又はヘテロ芳香族部分が夫々の場合に $R_a$ により一置換又は二置換されており、これらの置換基は同じであってもよく、また異なってもよく、かつ

$R_a$  が水素原子、フッ素原子もしくは塩素原子又はシアノ基、メチル基、エチル基、メトキシ基もしくはエトキシ基であり、

$R^2$  がメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基又はフェニル基であり、かつ

$R^3$  が2-ブテン-1-イル基、3-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-ブチン-1-イル基、2-フルオロベンジル基、2-クロロベンジル基、2-ブロモベンジル基、2-ヨードベンジル基、2-メチルベンジル基、2-(トリフルオロメチル)ベンジル基又は2-シアノベンジル基である、請求項1記載の方法。

【請求項3】

X が塩素原子又は臭素原子であり、

$R^1$  がシアノベンジル基、(シアノピリジニル)メチル基、キノリニルメチル基、(メチルキノリニル)メチル基、イソキノリニルメチル基、(メチルイソキノリニル)メチル基、キナゾリニルメチル基、(メチルキナゾリニル)メチル基、キノキサジニルメチル基、(メチルキノキサリニル)メチル基、(ジメチルキノキサリニル)メチル基又はナフチリジニルメチル基であり、

$R^2$  がメチル基、シクロプロピル基又はフェニル基であり、かつ

$R^3$  が2-ブテン-1-イル基、3-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-ブチン-1-イル基、2-クロロベンジル基、2-ブロモベンジル基又は2-シアノベンジル基である、請求項2記載の方法。

【請求項4】

X が臭素原子であり、

$R^1$  が(4-メチルキナゾリン-2-イル)メチル基、(3-メチルイソキノリン-1-イル)メチル基又は(3-シアノピリジン-2-イル)メチル基であり、

$R^2$  がメチル基であり、かつ

$R^3$  が2-ブチン-1-イル基である、請求項3記載の方法。

【請求項5】

工程a)で使用される反応体が(R)-3-(フタルイミド)ピペリジンである、請求項1から4の1項記載の方法。

【請求項6】

X が臭素原子であり、

$R^1$  が(4-メチルキナゾリン-2-イル)メチル基であり、

$R^2$  がメチル基であり、かつ

$R^3$  が2-ブチン-1-イル基である、請求項5記載の方法。

【請求項7】

さらに、一般式(I)の化合物を、メタノール溶液又はエタノール溶液から結晶化又は再結晶化する工程を含む、請求項6記載の方法。

【請求項8】

該溶液が、さらに、tert.-ブチルメチルエーテルを含む、請求項7記載の方法。

【請求項9】

さらに、一般式(I)の化合物を、エタノールから結晶化する工程を含む、請求項6記載の方法。

【請求項10】

請求項1記載の一般式(I)の化合物の鏡像体もしくは塩、又はさらに任意成分としてのも一種以上の不活性担体及び/又は希釈剤を含む薬物の製造方法であって、請求項1~9のいずれか1項記載の方法を含む方法。

【請求項11】

一般式(II)の化合物の鏡像体。

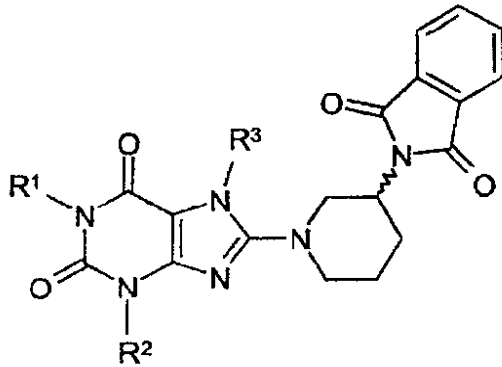
10

20

30

40

## 【化 4】



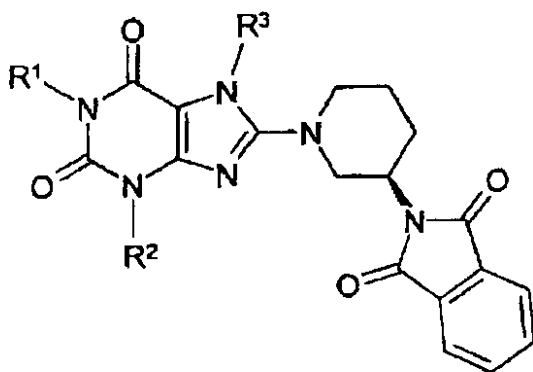
10

式中、 $R^1 \sim R^3$ は夫々請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載のとおり定義される。

## 【請求項 1 2】

下記の一般式の化合物。

## 【化 5】



20

式中、

$R^1$ は(4-メチルキナゾリン-2-イル)メチル基、(3-メチルイソキノリン-1-イル)メチル基  
又は(3-シアノピリジン-2-イル)メチル基であり、

30

$R^2$ はメチル基であり、かつ

$R^3$ は2-ブチン-1-イル基である。

## 【請求項 1 3】

$R^1$ が(4-メチルキナゾリン-2-イル)メチル基であり、

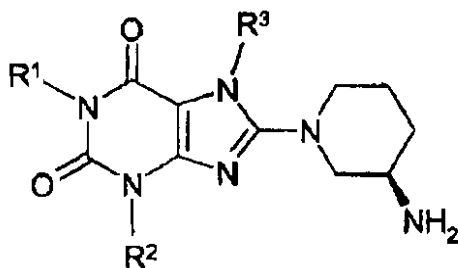
$R^2$ がメチル基であり、かつ

$R^3$ が2-ブチン-1-イル基である、請求項 1 2 記載の化合物。

## 【請求項 1 4】

下記の一般式の化合物を含む薬物の製造方法であって、

## 【化 6】



40

( 式中、

$R^1$ は(4-メチルキナゾリン-2-イル)メチル基であり、

$R^2$ はメチル基であり、かつ

50

R<sup>3</sup>は2-ブチン-1-イル基である。)

トルエン中、又はテトラヒドロフランと水の混合物中、エタノールアミン存在下、請求項13記載の化合物のフタリル保護基を脱保護する工程を含む方法。

【請求項15】

さらに、脱保護した化合物を、エタノール又はメタノールから結晶化する工程を含む、請求項14記載の方法。

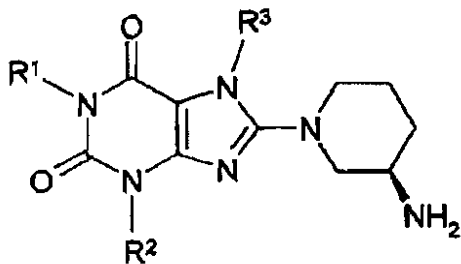
【請求項16】

脱保護した化合物を、エタノールから結晶化する、請求項15記載の方法。

【請求項17】

下記の一般式の化合物、又はその生理学上許される塩、又はさらに任意成分としての一  
種以上の不活性担体及び/又は希釈剤を含む薬物の製造方法であって、請求項6～9、1  
4～16のいずれか1項記載の方法を含む方法。

【化7】



(式中、

R<sup>1</sup>は(4-メチルキナゾリン-2-イル)メチル基であり、

R<sup>2</sup>はメチル基であり、かつ

R<sup>3</sup>は2-ブチン-1-イル基である。)

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はキラル8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-キサンチン、それらの鏡像体及びそれ  
らの生理学上許される塩の改良された調製方法に関する。

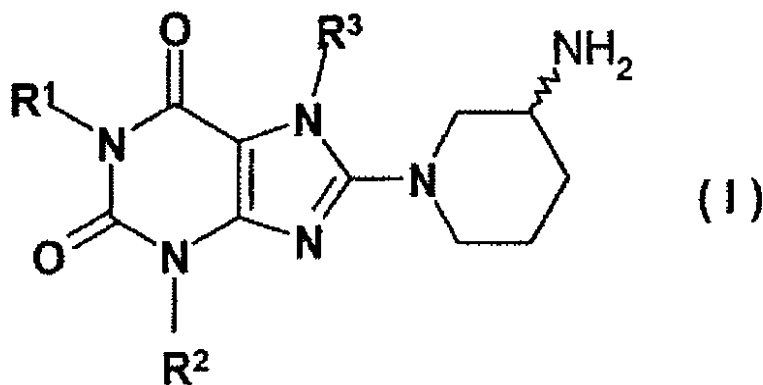
【背景技術】

【0002】

下記の一般構造

【0003】

【化1】



【0004】

(式中、R<sup>1</sup>は、例えば、必要により置換されていてもよいアリールメチル基又は必要によ  
り置換されていてもよいヘテロアリールメチル基であり、R<sup>2</sup>は、例えば、アルキル基であ  
り、かつR<sup>3</sup>は、例えば、必要により置換されていてもよいベンジル基又は直鎖もしくは分

10

20

30

40

50

岐アルケニル基もしくはアルキニル基である)

の8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-キサンチンは国際特許出願WO 02/068420、WO04/018468、WO04/018467、WO2004/041820及びWO2004/046148から既に知られており、これらには有益な薬理的性質(特に酵素ジペプチジルペプチダーゼIV(DPP-IV)の活性に対する抑制作用を含む)を有する化合物が記載されている。それ故、この型の化合物は増大されたDPP-IV活性と関連し、又は特に真性糖尿病型Iもしくは型II、前糖尿病、又はグルコーストランスの低下の、DPP-IV活性の低下により予防もしくは軽減し得る障害又は症状を予防又は治療するのに適している。

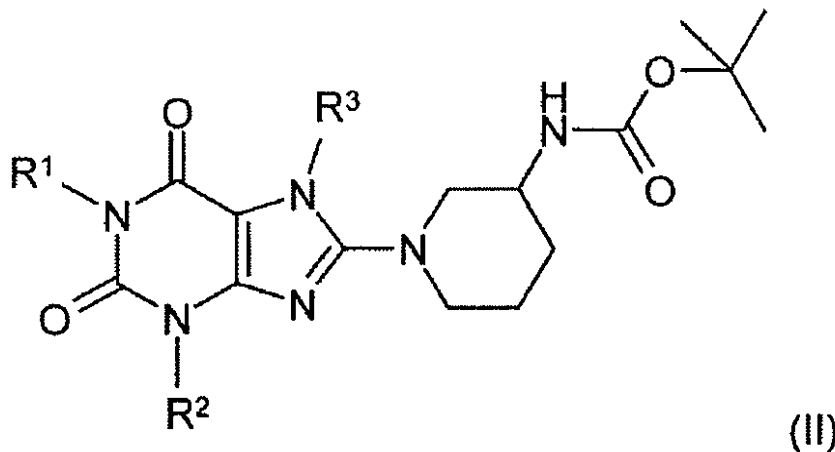
WO04/018468は8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-キサンチンが一般式(II)の相当するtert.-ブチルオキシカルボニル保護誘導体を脱保護することにより調製される調製方法を開示している。

10

20

【0005】

【化2】



30

【0006】

この方法では、特に工業規模で、除去するのに困難であった不純物が生じ、使用される保護基に起因している。それ故、その方法は8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-キサンチンの工業的調製、特に純度につき厳しい要求のある薬物製造に不適であった。更に、その方法は鏡像体上純粋な前駆体3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)ピペリジンの調製が複雑かつ高価であるという欠点を有していた。しかしながら、鏡像体上純粋な活性成分が副作用のリスクのために医薬適用に好ましく、また最小量への用量の減少のために好ましい。これらの状況は鏡像体上純粋な8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-キサンチンの工業的調製に知られている方法の適性に不利となる。

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

50

既知の調製方法の上記欠点に鑑みて、本発明の目的は大きい技術上のコスト及び不便を生じないで高い化学的かつ光学的純度の容易に得られる出発物質を使用する鏡像体上純粋なキラル8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-キサンチンの調製を可能にする方法を提供することである。この新規方法はまた工業規模の合成ひいては商業用途に適すべきである。

【課題を解決するための手段】

【0008】

この目的はキラル8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-キサンチンを調製するための本発明の方法により達成される。高収率の工業的性能に加えて、非常に良好な化学的かつ光学的純度が本発明の合成経路の更なる利点である。

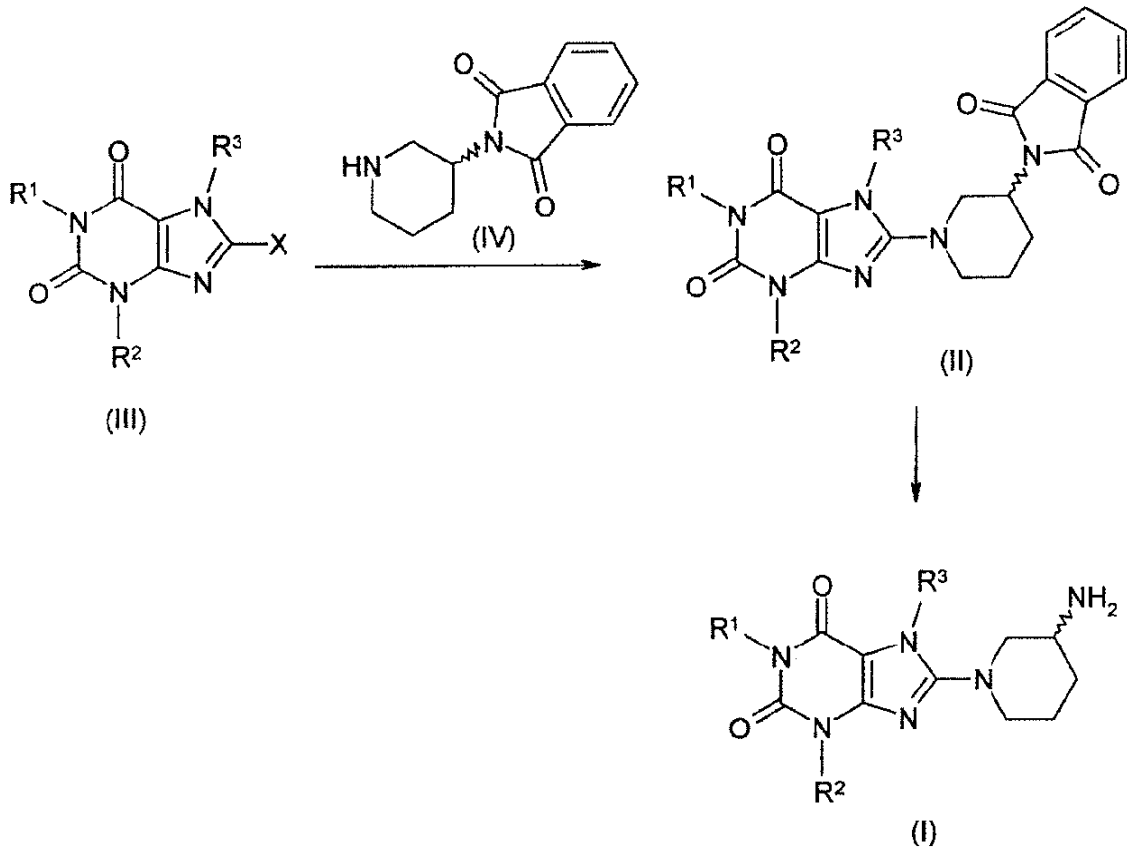
本発明の方法によれば、適当なキサンチン前駆体(III)がスキーム1に従って好適な溶媒中で20~160℃、好ましくは8~140℃の温度で鏡像体上純粋な、又はラセミの3-(フタルイミド)ピペリジンと反応させられる。使用される溶媒は、例えば、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)又はジメチルスルホキシド(DMSO)であってもよい。NMPを使用することが好ましい。続いて、フタルイル保護基がそれ自体知られている方法により取り外される。可能な取り外し方法が、例えば、T.W. Greene著“有機合成における保護基”, Wiley 1981 265頁に記載されている(例えば、エタノール中のヒドラジン)。

10

20

【0009】

【化3】



30

40

【0010】

上記式中、

Xはハロゲン、例えば、フッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、又はスルホン酸エス

50

テル、例えば、フェニルスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、メチルスルホニルオキシ基もしくはトリフルオロメチルスルホニルオキシ基の群から選ばれた脱離基であり、

R<sup>1</sup>はフェニルカルボニルメチル基、ベンジル基、ナフチルメチル基、ピリジニルメチル基、ピリミジニルメチル基、キノリニルメチル基、イソキノリニルメチル基、キナゾリニルメチル基、キノキサリニルメチル基、ナフチリジニルメチル基又はフェナントリジニルメチル基であり、その芳香族部分又はヘテロ芳香族部分は夫々の場合にR<sub>a</sub>により一置換又は二置換されており、これらの置換基は同じであってもよく、また異なってもよく、かつ

R<sub>a</sub>は水素原子、フッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子又はシアノ基、メチル基、トリフルオロメチル基、エチル基、フェニル基、メトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基もしくはエトキシ基であり、又は

二つのR<sub>a</sub>基は、それらが隣接炭素原子に結合されている場合には、また-O-CH<sub>2</sub>-O-基もしくは-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-基であってもよく、

R<sup>2</sup>はメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基又はフェニル基であり、かつ

R<sup>3</sup>は2-ブテン-1-イル基、3-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-ブチン-1-イル基、2-フルオロベンジル基、2-クロロベンジル基、2-プロモベンジル基、2-ヨードベンジル基、2-メチルベンジル基、2-(トリフルオロメチル)ベンジル基又は2-シアノベンジル基である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

その方法は

Xが塩素原子又は臭素原子であり、

R<sup>1</sup>がフェニルカルボニルメチル基、ベンジル基、ナフチルメチル基、ピリジニルメチル基、ピリミジニルメチル基、キノリニルメチル基、イソキノリニルメチル基、キナゾリニルメチル基、キノキサリニルメチル基又はナフチリジニルメチル基であり、その芳香族部分又はヘテロ芳香族部分が夫々の場合にR<sub>a</sub>により一置換又は二置換されており、これらの置換基は同じであってもよく、また異なってもよく、かつ

R<sub>a</sub>が水素原子、フッ素原子もしくは塩素原子又はシアノ基、メチル基、エチル基、メトキシ基もしくはエトキシ基であり、

R<sup>2</sup>がメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基又はフェニル基であり、かつ

R<sup>3</sup>が2-ブテン-1-イル基、3-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-ブチン-1-イル基、2-フルオロベンジル基、2-クロロベンジル基、2-プロモベンジル基、2-ヨードベンジル基、2-メチルベンジル基、2-(トリフルオロメチル)ベンジル基又は2-シアノベンジル基である、これらの化合物について好ましい。

その方法は

Xが塩素原子又は臭素原子であり、

R<sup>1</sup>がシアノベンジル基、(シアノピリジニル)メチル基、キノリニルメチル基、(メチルキノリニル)メチル基、イソキノリニルメチル基、(メチルイソキノリニル)メチル基、キナゾリニルメチル基、(メチルキナゾリニル)メチル基、キノキサジニルメチル基、(メチルキノキサリニル)メチル基、(ジメチルキノキサリニル)メチル基又はナフチリジニルメチル基であり、

R<sup>2</sup>がメチル基、シクロプロピル基又はフェニル基であり、かつ

R<sup>3</sup>が2-ブテン-1-イル基、3-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-ブチン-1-イル基、2-クロロベンジル基、2-プロモベンジル基又は2-シアノベンジル基である、これらの化合物について、特に化合物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、1-[(3-メチルイソキノリン-1-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノピペリジン-1-イル)-キサンチン及び1-[(3-シアノピペリジン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8

10

20

30

40

50



- (3- (R)-アミノピペリジン-1-イル)-キサンチンについて更に好ましく、この場合、Xは臭素である。

夫々の場合に、(R)-3-(フタルイミド)ピペリジンを試薬として使用することが好ましい。式(III)の化合物の調製が既に先に引用された文献に記載されており、それ自体知られている方法により行なわれる。

【0012】

更に、本発明は光学活性3-(フタルイミド)ピペリジンの調製方法を提供する。この方法では、3-アミノピリジンが最初にそれ自体知られている方法により水素化される。次いでこうして得られたラセミ3-アミノピペリジンが無水フタル酸により相当するフタルイミドに変換される。(R)鏡像体がD-酒石酸によりラセミの粗フタルイミド(IV)の溶液から選択的に沈殿し得る。また、母液中に依然として存在する過剰のD-酒石酸の先行する除去によらないで、L-酒石酸を添加することによりこの塩沈殿の母液から簡単な様式で(IV)の(S)鏡像体を得ることが可能である。

10

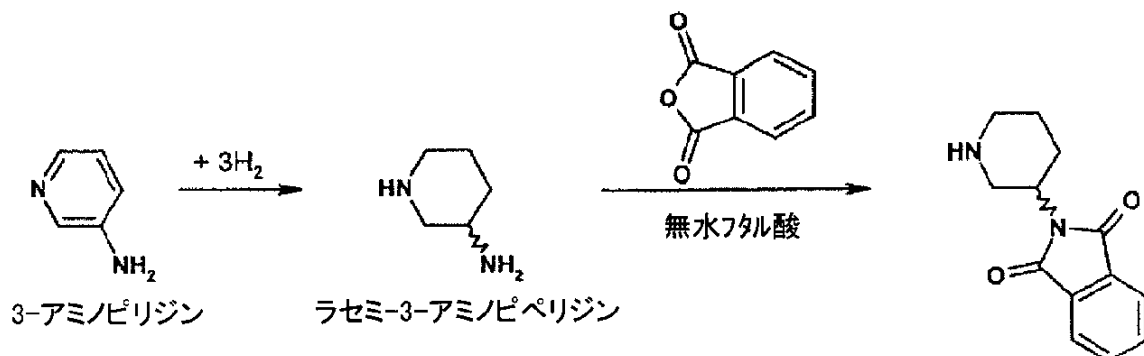
式(IV)の化合物のこの極めて簡単な鏡像体分離は当業者にとって驚くべきである。水素化反応からのラセミ塩基はこの目的のために前もって精製される必要はない。その方法は工業規模でさえも問題なく実施できる。

加えて、3-アミノピペリジンと無水フタル酸の予期しない程にきれいな反応はそれ自体驚くべきである。何とならば、文献(例えば、米国特許第4,005,208号、特に実施例27)によれば、所望の生成物に加えて、環窒素原子がアシル化されている誘導体を含む混合物が予想されるからである。

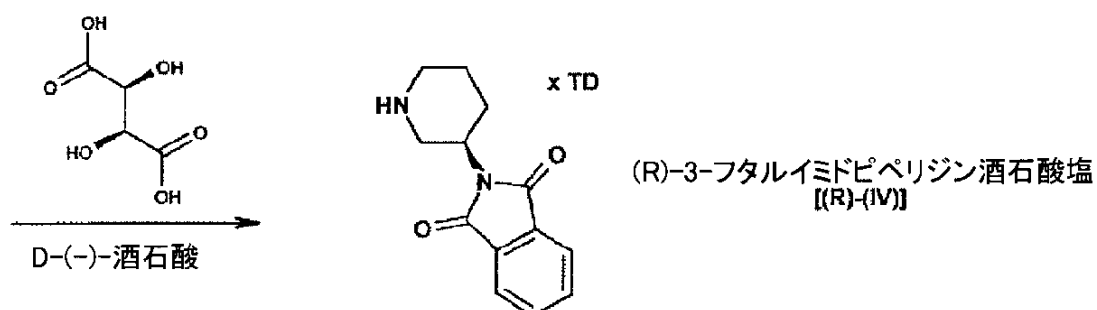
20

【0013】

【化4】



30



40

【0014】

以下の実施例は本発明を大いに詳しく説明するであろう。

【実施例1】

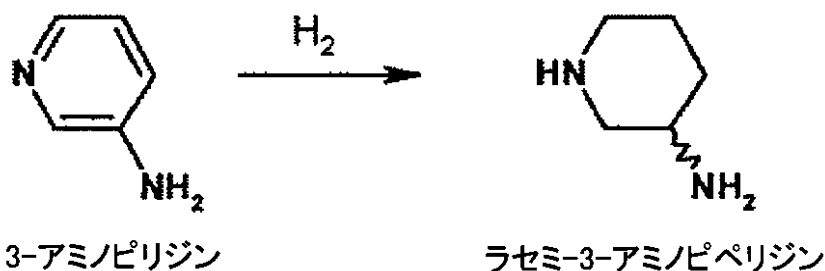
【0015】

3-(フタルイミド)ピペリジンのR鏡像体のD-酒石酸塩

a. 水素化

【0016】

## 【化5】



## 【0017】

10

3-アミノピリジン10.00kg (106.25モル)、工業銘柄の活性炭500g及び酢酸65リットルを最初に水素化反応器に仕込む。ニシムラ触媒(市販のロジウム/白金混合触媒)50gを酢酸2.5リットル中でスラリーにして添加し、酢酸2.5リットルでフラッシュする。水素吸収が停止するまで水素化を50で100バールの水素圧で行ない、続いて後水素化を50で30分間行なう。触媒及び活性炭を濾別し、酢酸10リットルで洗浄する。生成物溶液を精製しないで更に反応させる。

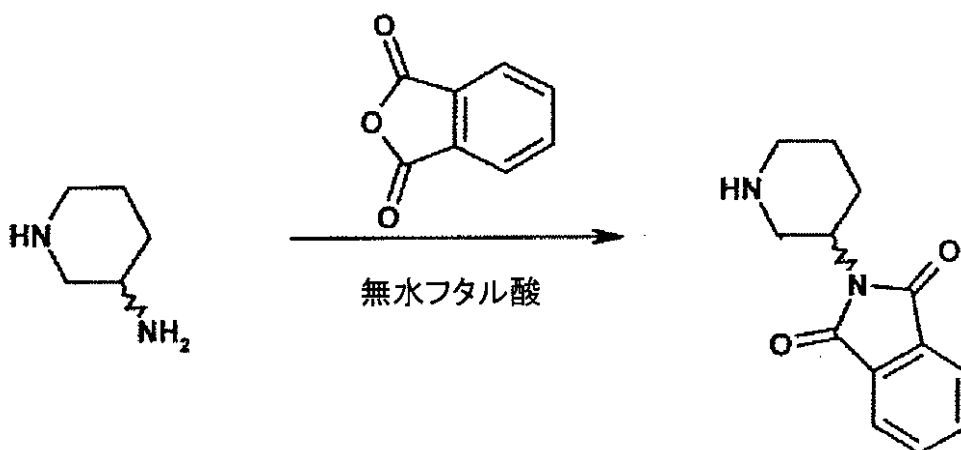
その反応はまた苛酷ではない圧力で進行する。

## b. アシル化

## 【0018】

20

## 【化6】



30

## 【0019】

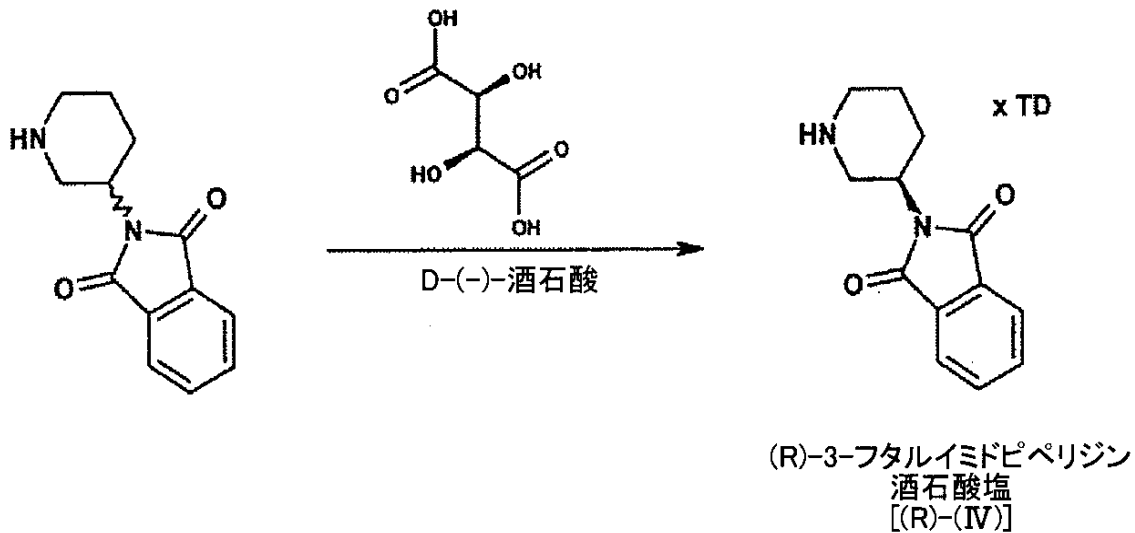
無水フタル酸15.74kg (106.25モル)を最初に反応器に仕込み、水素化からの濾液と混合する。それを酢酸7.5リットルでフラッシュし、続いてその反応混合物を加熱、還流し、その経過中に使用した酢酸の30%を1時間以内に蒸留して除く。その反応溶液を90に冷却する。生成物溶液を精製しないで更に反応させる。

## c. 光学分割

40

## 【0020】

## 【化7】



10

## 【0021】

無水エタノール50リットル中のD(-)-酒石酸11.16kg (74.38モル)の、50 に加熱された、溶液を90 のアシル化反応溶液に計量して入れる。それを無水エタノール10リットルでフラッシュし、30分間にわたって90 で攪拌し、その経過中に生成物が結晶化する。5

20

に冷却した後、生成物を遠心分離し、無水エタノールで洗浄する。生成物溶液を精製しないで更に反応させる。

## d.再結晶

溶液が生成するまで湿った粗生成物をアセトン50リットル及び水90リットルの混合物中で加熱、還流する。続いて、その溶液を5 に冷却し、その経過中に生成物が結晶化する。その懸濁液を5 で30分間攪拌し、生成物を遠心分離し、最後にアセトン20リットル及び水10リットルの混合物で洗浄する。その混合物を不活性下で乾燥キャビネット中で45で乾燥させる。

収量：11.7-12.5kg (理論値の29-31%)

## 【実施例2】

30

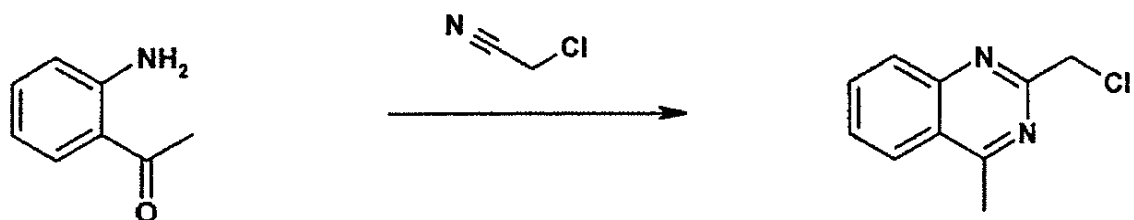
## 【0022】

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

## a.2-クロロメチル-4-メチルキナゾリン

## 【0023】

## 【化8】



40

## 【0024】

2-アミノアセトフェノン10.00kg (73.98モル)を最初に仕込み、1,4-ジオキサン24.5リットルを添加する。10 に冷却された、その溶液をガスシールすることにより塩化水素0.72kg (458.68モル)と混合する。その反応混合物は22-25 まで温まる。この温度で、更なる塩化水素をガスシールして入れる。全ガスシール量の約半分から、その混合物を-10

に冷却し、ガスシールを続ける。続いて、生成した懸濁液を-10 で一夜放置する。1,4-ジオキサン2.5リットル中のクロロアセトニトリル6.70kg (88.78モル)の溶液を-10 で

50

1時間以内に添加する。供給容器を1.4-ジオキサン2リットルでフラッシュする。その後、反応器内容物を6に温め、更に約2時間攪拌する。

更なる反応器に最初に水122リットル及び水酸化ナトリウム溶液(50%)62.04kg(775.31モル)の混合物を仕込み、6に冷却する。最初の反応器からの反応混合物を少しずつ添加する。内部温度は11以下である。続いて、最初の反応器を最初に1,4-ジオキサン6リットル、次いで水6リットルでフラッシュする。得られる懸濁液を5で更に30分間攪拌する。生成物を遠心分離し、水41リットルで洗浄し、不活性下で乾燥キャビネット中で35で乾燥させる。

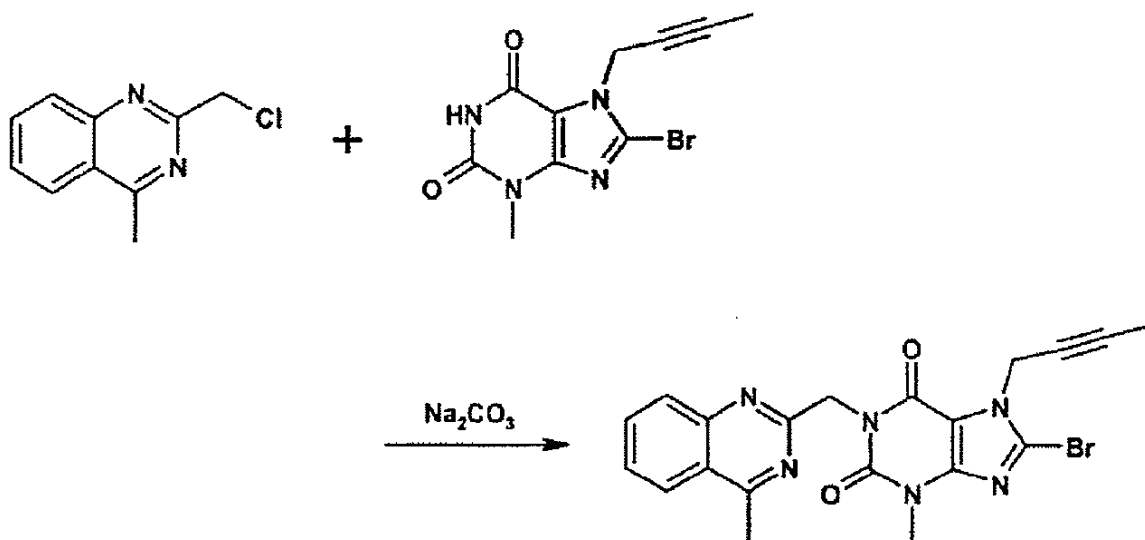
収量: 10.5-12.1kg (理論値の74-85%)

b.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

10

【0025】

【化9】



20

【0026】

3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-プロモキサンチン10.00kg(33.66モル)、2-クロロメチル-4-メチルキナゾリン7.13kg(37.02モル)、無水炭酸ナトリウム3.92kg(37.02モル)及びN-メチル-2-ピロリドン30リットルを最初に反応器に仕込む。反応器内容物を140に加熱し、140で2時間攪拌する。反応が終了した後、反応混合物を80に冷却し、96%のエタノール60リットル、続いて70で水55リットルで希釈する。60で、酢酸4.04kg(67.32モル)を計量して入れ、水5リットルでフラッシュする。得られる懸濁液を60で30分間攪拌し、次いで23に冷却し、更に30分間攪拌する。続いて、生成物を遠心分離し、最初に96%のエタノール20リットル及び水20リットルの混合物、次いで96%のエタノール40リットル及び水40リットルで洗浄する。乾燥を不活性下で乾燥キャビネット中で45で行なう。

30

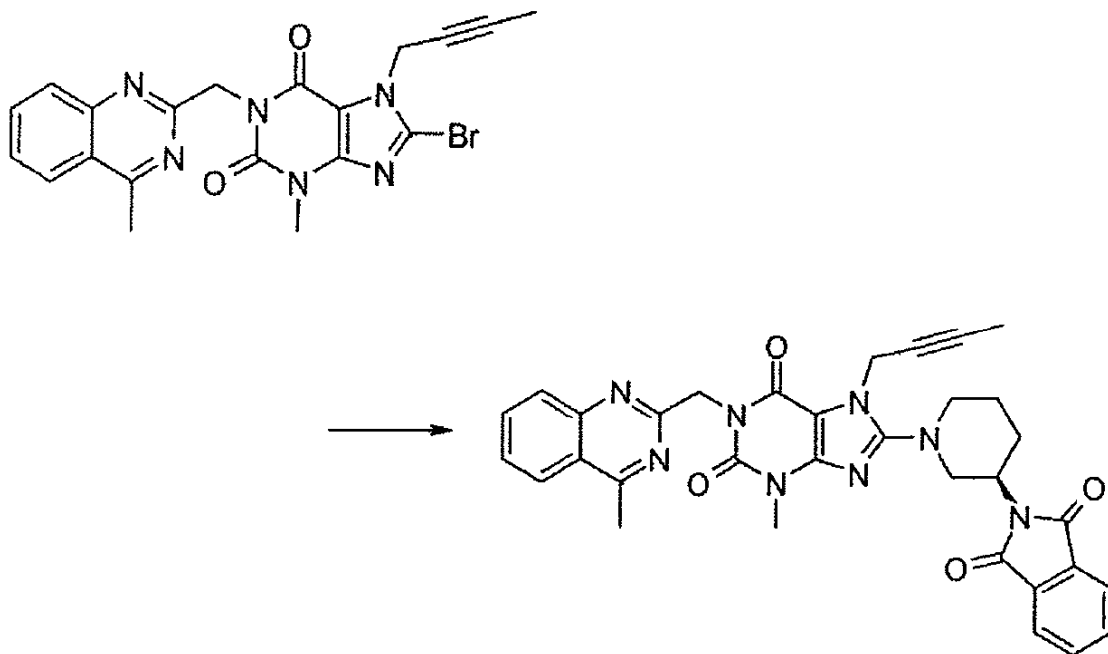
収量: 11.6-12.6kg (理論値の76-83%)

40

c.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)-フタルイミドピペリジン-1-イル)-キサンチン

【0027】

【化10】



10

【0028】

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10.00kg (22.06モル)、3-(フタルイミド)ピペリジンD-酒石酸塩12.59kg (33.09モル)及びN-メチル-2-ピロリドン17.5リットルを最初に反応器に仕込む。反応器内容を140 に加熱する。その温度に達した後、ジイソプロピルエチルアミン11.41kg (88.24モル)を20分以内に計量して入れる。供給容器をN-メチル-2-ピロリドン2.5リットルでフラッシュし、続いてその反応混合物を140 で2時間攪拌する。反応が終了した後、反応混合物を60 に冷却し、メタノール80リットルで希釈する。得られる懸濁液を50 で30分間攪拌し、次いで23 に冷却し、更に30分間攪拌する。続いて、生成物を遠心分離し、毎回20リットルのメタノールで3回洗浄する。乾燥を不活性下で乾燥キャビネット中で45で行なう。

20

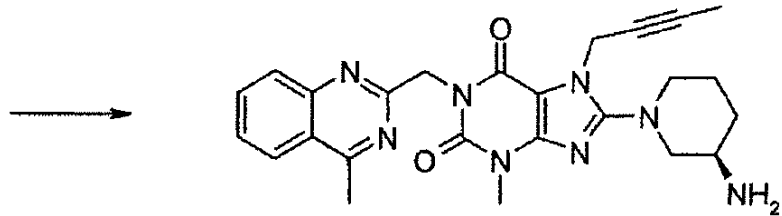
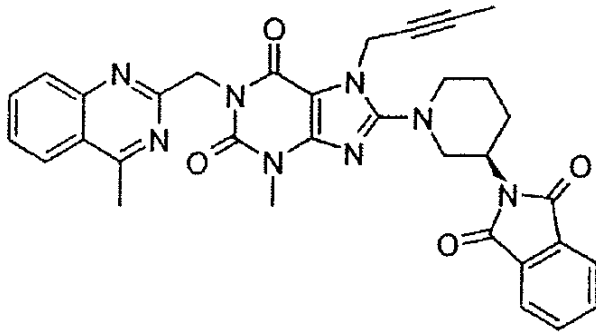
収量：12.0-12.5kg (理論値の90-94%)

d.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

30

【0029】

## 【化 1 1】



10

## 【 0 0 3 0 】

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)-フタルイミドピペリジン-1-イル)-キサンチン1800kg (3モル)をトルエン18リットル中で80-85 に加熱する。続いて、エタノールアミン1.815リットル(30モル)をその懸濁液に75-80 で添加する。その反応を完結するために、その混合物を80-85 で2時間攪拌し、その経過中に固体が溶液に溶解する。続いて、相を分離する。エタノールアミン相を温かいトルエン(毎回4リットル)で2回洗浄する。合わせたトルエン相を75-80 で毎回8リットルの水で2回洗浄する。トルエン相から、トルエン22リットルを減圧下で蒸留して除く。tert.-ブチルメチルエーテル4リットルを40-50 で得られる懸濁液に計量して入れ、続いて0-5 に冷却する。生成物を濾過により単離し、tert.-ブチルメチルエーテルで洗浄し、吸引乾燥する。続いて湿った粗物質を5倍量の無水エタノールとともに加熱、還流し、その熱溶液を活性炭による濾過により清浄化する。濾液を20 に冷却し、結晶化が始まった後に、それをtert.-ブチルメチルエーテルで希釈して容積を2倍にする。その懸濁液を2 に冷却し、更に2時間攪拌し、吸引濾過し、真空乾燥キャビネット中で45 で乾燥させる。

20

収量：1174g (理論値の83.2%)

## 工程 d の別法

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)-フタルイミドピペリジン-1-イル)-キサンチン1400g (2.32モル)を最初にテトラヒドロフラン4.9リットルに仕込み、続いて55-65 に加熱する。続いて、水350ml及びエタノールアミン1433g (2.32モル)をその懸濁液に添加する。その反応を完結するために、その混合物を60-63 で更に3時間攪拌する。

30

40

## 【 0 0 3 1 】

続いて、45%の水酸化ナトリウム溶液619ml及び水3.85リットルを添加し、その混合物を55-65 で30分間攪拌する。次いでトルエン5.6リットルをその反応混合物に添加し、その混合物を15分間攪拌し、続いて相を分離する。

有機相を55-65 で水2.8リットルで洗浄し、続いて除去する。有機相から、4.2リットルを減圧下で蒸留して除く。続いて、メチルシクロヘキサン1.4リットルを65-75 で添加し、その経過中に生成物が結晶化する。その懸濁液を15-25 で8-16時間攪拌し、続いて0-5 に冷却する。生成物を濾過により単離し、メチルシクロヘキサン4.2リットルで洗浄し、吸引乾燥し、35 で減圧下で乾燥させる。

続いて乾燥粗物質(991g)を5倍量のメタノールとともに加熱、還流し、活性炭を添加

50

し、その混合物を濾過する。メタノールを蒸留して除くことにより濾液を1.5リットルの容積に減少する。濾液を45-55 に冷却した後、それをtert.-ブチルメチルエーテルで4倍の容積に希釈する。その懸濁液を0-5 に冷却し、2時間攪拌し、吸引濾過し、tert.-ブチルメチルエーテルで洗浄し、真空乾燥キャビネット中で35 で乾燥させる。

収量：899g (理論値の81.9%)

【実施例3】

【0032】

1- [(3-シアノピリジン-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

a. 3-シアノ-2-(クロロメチル)-ピリジン

2-ヒドロキシメチル-3-ピリジンカルボキサミド165.5g (0.98モル) をオキシ塩化リン270mlと一緒に1時間にわたって90-100 に加熱する。その反応混合物を室温に冷却し、続いて50-60 で水約800mlに滴下して添加する。オキシ塩化リンを加水分解した後、その混合物を冷却しながら水酸化ナトリウム溶液で中和し、その経過中に生成物が沈殿する。それを濾過し、水300mlで洗浄し、続いて35-40 で乾燥させる。

収量：122.6g (理論値の82%)

工程 a の別法：3-シアノ-2-(クロロメチル)ピリジン

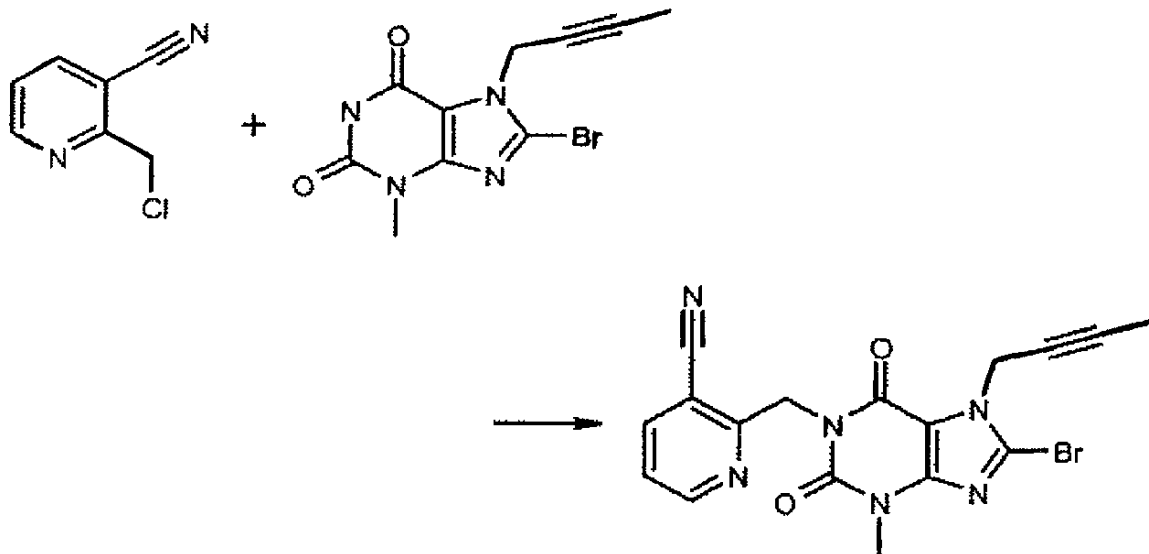
2-ヒドロキシメチル-3-ピリジンカルボキサミド20.0g (131.45ミリモル) をアセトニトリル110ml中で懸濁させ、78 に加熱する。15分以内に、オキシ塩化リン60.65g (395.52ミリモル) を計量して入れ、その混合物を2時間にわたって81 に加熱する。22 に冷却した後、その反応混合物を40 で水200ml中で攪拌する。トルエン100mlを添加した後、その混合物を冷却しながら水酸化ナトリウム溶液で中和する。相分離後に、有機相を水100mlで洗浄する。有機相を除去し、溶媒を減圧下で蒸発させて最初に油状残渣を生じ、これは放置すると結晶化する。

収量：16.66g (理論値の83%)

b. 1- [(3-シアノピリジン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-ブロモキサンチン

【0033】

【化12】



【0034】

3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-ブロモキサンチン202g (0.68モル)、無水炭酸カリウム188.5g (1.36モル) 及びN-メチル-2-ピロリドン1.68リットルを最初に反応器に仕込み、70 に加熱する。続いて、N-メチル-2-ピロリジン(NMP)240ml中の2-クロロメチル-3-シアノピリジン119g (0.75モル) を滴下して添加する。反応器内容物を70 で19時間攪拌

10

20

30

40

50

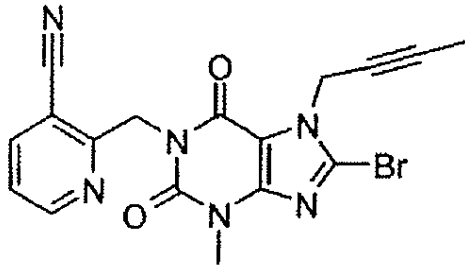
する。反応が終了した後、水2.8リットルをその反応混合物に添加し、それを25 に冷却する。生成物を濾過し、水2リットルで洗浄し、不活性下で乾燥キャビネット中で70 で乾燥させる。

収量：257.5g (理論値の91%)

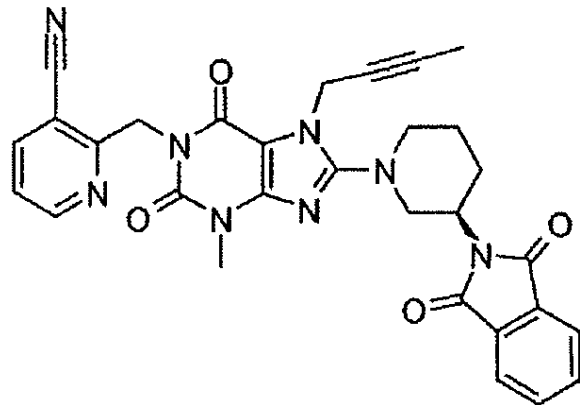
c.1- [(3-シアノピリジン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-(3-(R)-フタルイミドピペリジン-1-イル)-キサンチン

【0035】

【化13】



10



20

【0036】

1- [(3-シアノピリジン-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230g (0.557モル)、3-(フタルイミド)ピペリジンD-酒石酸塩318g (0.835モル)及びN-メチル-2-ピロリドン1.15リットルを最初に反応器に仕込む。反応器内容物を140 に加熱する。その温度に達した後、ジイソプロピルエチルアミン478ml (2.78モル)を20分以内に計量して入れ、続いてその反応混合物を140 で2時間攪拌する。続いて、その反応混合物を75 に冷却し、メタノール720mlで希釈する。その後に、水2.7リットルを68-60 で添加し、その混合物を25 に冷却する。生成物を濾過し、水2リットルで洗浄する。乾燥を不活性下で乾燥キャビネット中で70 で行なう。

30

続いてこうして得られた粗生成物を沸騰メタノール1リットル中で攪拌し、熱時濾過し、メタノール200mlで洗浄し、続いて不活性下で70 で乾燥させる。

収量：275g (理論値の88%)

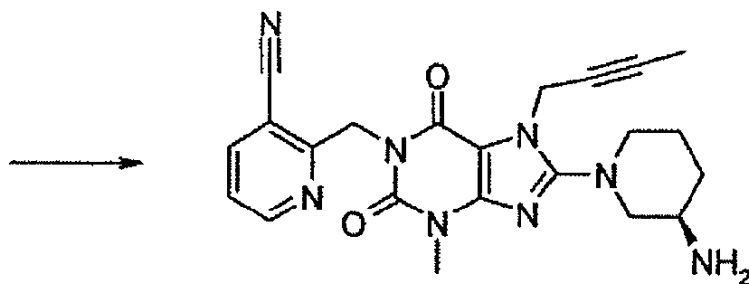
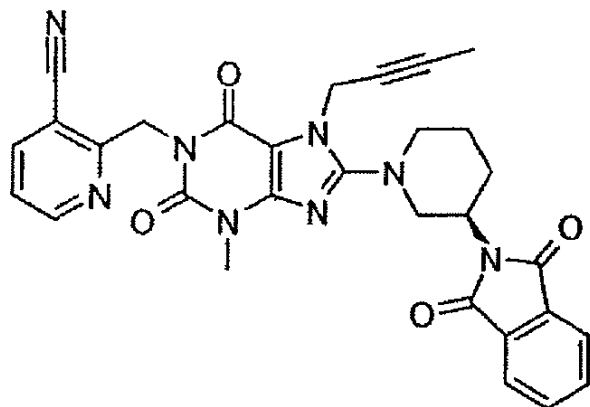
40

d.1- [(3-シアノピリジン-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

【0037】



## 【化14】



10

20

## 【0038】

1-[(3-シアノピリジン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-(3-(R)-フタルイミドピペリジン-1-イル)-キサントシン412.5g(0.733モル)をトルエン4125ml中で80に加熱する。続いて、エタノールアミン445ml(7.33モル)を75-80でその懸濁液に添加する。その反応を完結するために、その混合物を80-85で更に2時間攪拌し、その経過中に固体が溶液に溶解する。続いて、相を分離する。エタノールアミン相を温かいトルエン(毎回1リットル)で2回抽出する。合わせたトルエン相を毎回2リットルの水で75-80で2回洗浄する。トルエン相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、続いて減圧下の蒸留により約430mlの容積に減少する。続いて、tert.-ブチルメチルエーテル1リットルを50-55で計量して入れ、次いでその混合物を0-5に冷却する。生成物を濾過により単離し、tert.-ブチルメチルエーテルで洗浄し、乾燥キャビネット中で60で乾燥させる。

30

収量：273g(理論値の86%)

融点：188±3

実施例2及び3と同様にして、1-[(3-メチルイソキノリン-1-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノピペリジン-1-イル)-キサントシンをまた調製する。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06

(72)発明者 プフレンクレ ヴァルデマー  
 ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ヴィットリンガーヴェーク 1 4

(72)発明者 パシュール トルシュテン  
 ドイツ連邦共和国 8 8 4 7 7 シュヴェンディ クロイツヴェーク 4 / 2

(72)発明者 デュラン アディル  
 ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 リセッグ カシュタニーンヴェーク 8

(72)発明者 ニコラ トーマス  
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 8 インゲルハイム シュタウファーリンク 3

審査官 田村 聖子

(56)参考文献 米国特許第0 4 0 0 5 2 0 8 ( U S , A )  
 国際公開第2 0 0 4 / 0 1 8 4 6 8 ( W O , A 1 )  
 特表2 0 0 4 - 5 2 2 7 8 6 ( J P , A )  
 国際公開第2 0 0 4 / 0 4 1 8 2 0 ( W O , A 1 )  
 特開2 0 0 6 - 0 4 5 1 5 6 ( J P , A )  
 特表2 0 0 7 - 5 2 2 2 5 1 ( J P , A )  
 Greene,T.W, Protective Groups in Organic Synthesis, 1 9 9 9 年, 3rd Edition, pp494-497  
 ,518-522,564-566

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