



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104557943 A

(43) 申请公布日 2015. 04. 29

(21) 申请号 201410811679. 2

(22) 申请日 2014. 12. 23

(71) 申请人 扬子江药业集团四川海蓉药业有限
公司

地址 610000 四川省成都市都江堰科技产业
开发区

(72) 发明人 谢义鹏 李元波 曹康平 王强
伍普华 袁森林 王颖

(74) 专利代理机构 四川省成都市天策商标专利
事务所 51213

代理人 杨刚

(51) Int. Cl.

C07D 487/04(2006. 01)

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

一种维格列汀杂质的制备方法

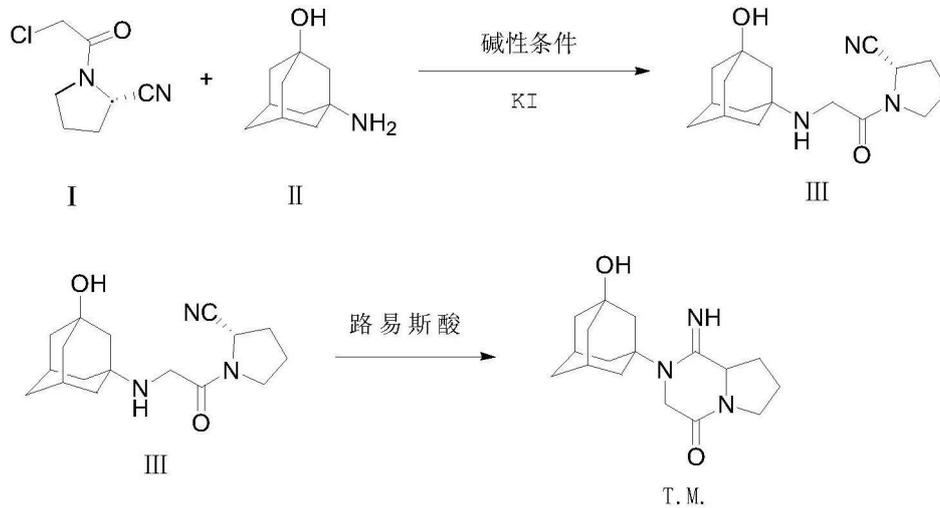
(57) 摘要

本发明公开了一种维格列汀杂质的制备方法,通过将起始原料(S)-N-氯乙酰基-2-氰基吡咯烷和3-氨基-1-金刚烷醇溶于溶剂后,在碱性条件与碘化钾的催化下反应制得中间产物(S)-1-[[(3-羟基金刚烷) 氨基] 乙酰基]-2-氰基吡咯烷,再将中间产物于路易斯酸的催化下制得维格列汀杂质的方法制备维格列汀杂质。该制备方法过程简单,操作简便,有利于提高制备效率。

1. 一种维格列汀杂质的制备方法,其特征在于:包括以下步骤:

1) 将起始原料 (S)-N-氯乙酰基-2-氰基吡咯烷 (I) 与 3-氨基-1-金刚烷醇 (II) 溶于溶剂中,其后在碱性条件下,经碘化钾的催化,反应得到中间产物 (S)-1-[[(3-羟基金刚烷) 氨基] 乙酰基]-2-氰基吡咯烷 (III);

2) 中间产物 (S)-1-[[(3-羟基金刚烷) 氨基] 乙酰基]-2-氰基吡咯烷 (III) 在工艺杂质路易斯酸的催化下,得到维格列汀杂质 T. M. ;



2. 根据权利要求 1 所述的维格列汀杂质的制备方法,其特征在于:步骤 1) 中溶解起始原料的所述溶剂选自四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯或乙酸异丙酯。

3. 根据权利要求 1 所述的维格列汀杂质的制备方法,其特征在于:步骤 1) 中所述 (S)-N-氯乙酰基-2-氰基吡咯烷与所述 3-氨基-1-金刚烷醇的摩尔比为 1:1 ~ 1:1.5。

4. 根据权利要求 1 所述的维格列汀杂质的制备方法,其特征在于:步骤 1) 在加热条件下进行,加热温度为 25 ~ 80°C。

5. 根据权利要求 1 所述的维格列汀杂质的制备方法,其特征在于:步骤 1) 中所述碱性条件,由加入所述起始原料中的碱性物质提供,所述碱性物质为选自三乙胺、N,N-二乙基甲胺、碳酸钾、碳酸钠或碳酸铯中的一种或多种。

6. 根据权利要求 1 所述的维格列汀杂质的制备方法,其特征在于:步骤 1) 还包括所述中间产物 (S)-1-[[(3-羟基金刚烷) 氨基] 乙酰基]-2-氰基吡咯烷的重结晶,重结晶的步骤为:向中间产物中加入良溶剂,加热搅拌使之溶清,其后加热回流,回流后趁热过滤,其后将滤液在室温下搅拌,析出晶体。

7. 根据权利要求 6 所述的维格列汀杂质的制备方法,其特征在于:所述良溶剂为选自丙酮、丁酮、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯、乙醇中的一种或几种。

8. 根据权利要求 1 所述的维格列汀杂质的制备方法,其特征在于:步骤 2) 在加热条件下进行,加热温度为 25 ~ 50°C。

9. 根据权利要求 1 所述的维格列汀杂质的制备方法,其特征在于:步骤 2) 中所述中间产物 (S)-1-[[(3-羟基金刚烷) 氨基] 乙酰基]-2-氰基吡咯烷与所述路易斯酸的摩尔比为 1:1.0 ~ 1:1.5。

10. 根据权利要求 1 所述的维格列汀杂质的制备方法,其特征在于:步骤 2) 中所述路易斯酸为无水氯化铝。

一种维格列汀杂质的制备方法

技术领域

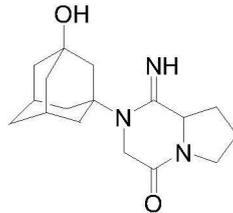
[0001] 本发明涉及一种药物的制备,特别涉及一种口服抗糖尿病新药维格列汀杂质的制备。

背景技术

[0002] 维格列汀 (Vildagliptin) 是一种具有选择性、竞争性、可逆的 DPP-4 (IV 型二肽基肽酶) 抑制剂,其化学名为 (2S)-1-[[(3-羟基金刚烷) 氨基] 乙酰基]-2-氰基吡咯烷,可以通过与 DPP-4 结合形成复合物从而抑制 DPP-4 的活性,提高维持体内葡萄糖浓度的重要激素 GLP-1 的浓度,促使胰岛 B 细胞产生胰岛素,同时降低胰高血糖素的浓度,从而降低血糖。2007 年 9 月 28 日,以维格列汀作为活性成分的口服抗糖尿病新药 (商品名:Galvus) 获得欧盟委员会批准,在 27 个欧盟国家及挪威和爱尔兰上市。2011 年 11 月, SFDA 批准其在中国上市。

[0003] 以下为维格列汀杂质的结构:

[0004]



发明内容

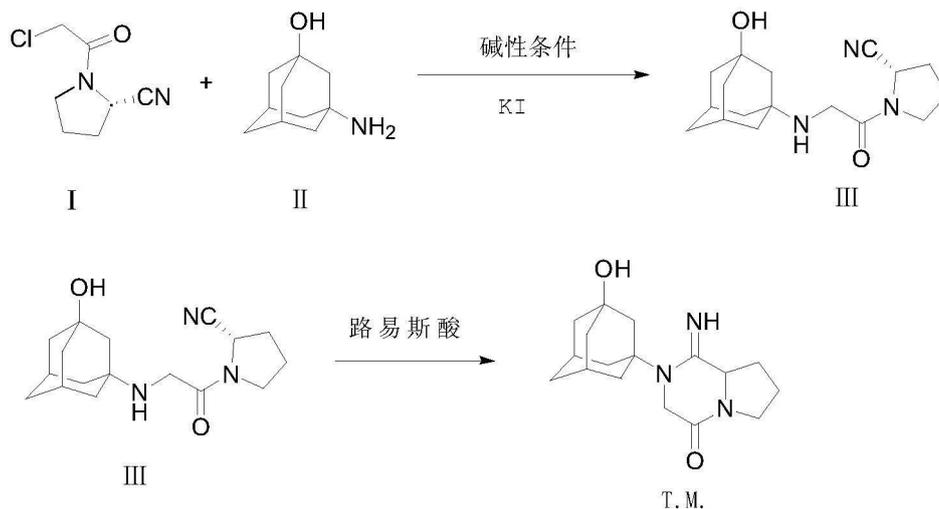
[0005] 本发明公开了一种维格列汀杂质的新的制备方法,通过起始原料 (S)-N-氯乙酰基-2-氰基吡咯烷和 3-氨基-1-金刚烷醇在碱性条件下反应制得中间产物,中间产物再于路易斯酸的催化下制得维格列汀杂质。

[0006] 本发明首先提出了一种维格列汀杂质的制备方法,包括以下步骤:

[0007] 1) 将起始原料 (S)-N-氯乙酰基-2-氰基吡咯烷 (I) 与 3-氨基-1-金刚烷醇 (II) 溶于溶剂中,其后在碱性条件下,经碘化钾的催化,反应得到中间产物 (S)-1-[[(3-羟基金刚烷) 氨基] 乙酰基]-2-氰基吡咯烷 (III);

[0008] 2) 中间产物 (S)-1-[[(3-羟基金刚烷) 氨基] 乙酰基]-2-氰基吡咯烷 (III) 在工艺杂质路易斯酸的催化下,得到维格列汀杂质 T. M. ;

[0009]



[0010] 可以理解的是,在上述基本步骤中同时可以加入其它用于收集产物、提高产率、提高产物纯度、去除杂质等的辅助步骤,如过滤、滤液的多次浓缩、洗涤、萃取、干燥等常见的辅助手段。

[0011] 本发明同时提出了以上制备方法的一种优选实施方式,即步骤 1) 中溶解起始原料的溶剂选自四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯或乙酸异丙酯。其中最优选的是四氢呋喃。

[0012] 另外优选的是:步骤 1) 中所述 (S)-N-氯乙酰基-2-氰基吡咯烷与所述 3-氨基-1-金刚烷醇的摩尔比为 1:1 ~ 1:1.5。

[0013] 进一步优选的是步骤 1) 中所述 (S)-N-氯乙酰基-2-氰基吡咯烷与所述 3-氨基-1-金刚烷醇的摩尔比为 1:1.1。

[0014] 针对以上制备方法,本发明同时提出另一种优选实施方式,即步骤 1) 在加热条件下进行,加热温度为 25 ~ 80°C。

[0015] 该步反应以反应完全作为终止条件,对反应是否完全的判断可以通过 TLC 检测起始原料 (S)-N-氯乙酰基-2-氰基吡咯烷的含量。

[0016] 本发明同时提出另一种优选实施方式,即步骤 1) 中所述碱性条件,由加入起始原料中的碱性物质提供,所述碱性物质为选自三乙胺、N,N-二乙基甲胺、碳酸钾、碳酸钠或碳酸铯中的一种或多种。

[0017] 本发明同时提出另一种优选实施方式,即步骤 1) 还包括中间产物 (S)-1-[[3-羟基金刚烷)氨基]乙酰基]-2-氰基吡咯烷的重结晶,重结晶的步骤为:向中间产物中加入良溶剂,加热搅拌使之溶清,其后加热回流,回流后趁热过滤,其后将滤液在室温下搅拌,析出晶体。

[0018] 针对上述重结晶,进一步的优选为所述良溶剂为选自丙酮、丁酮、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯、二甲苯、乙醇中的一种或多种。进一步的优选良溶剂为丁酮。

[0019] 针对以上制备方法,本发明同时还提出另一种优选实施方式,即步骤 2) 在加热条件下进行,加热温度为 25 ~ 50°C。

[0020] 另外优选的是:步骤 2) 中中间产物 (S)-1-[[3-羟基金刚烷)氨基]乙酰基]-2-氰基吡咯烷与路易斯酸的摩尔比为 1:1.0 ~ 1:1.5。

[0021] 另外优选的是:步骤 2) 所述路易斯酸为无水氯化铝。

[0022] 本发明通过以上技术方案的实施,提供了一种过程简单,操作简便的维格列汀杂质的制备方法。

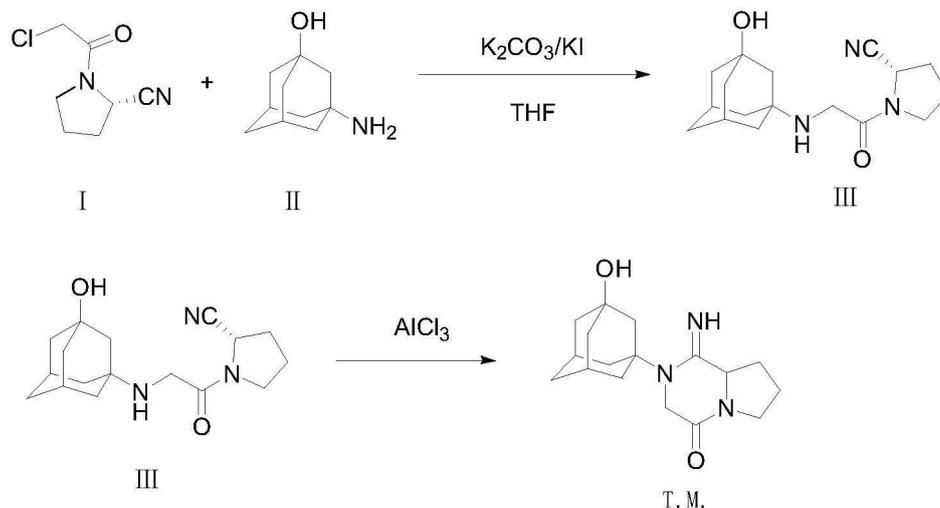
具体实施方式

[0023] 将起始原料 (S)-N-氯乙酰基-2-氰基吡咯烷 (I) 与 3-氨基-1-金刚烷醇 (II) 溶于溶剂后,在碱性条件下,反应制得中间产物 (S)-1-[[(3-羟基金刚烷) 氨基] 乙酰基]-2-氰基吡咯烷 (III),其后向中间产物 (S)-1-[[(3-羟基金刚烷) 氨基] 乙酰基]-2-氰基吡咯烷 (III) 中加入工艺杂质路易斯酸,在路易斯酸的催化下反应后即得到维格列汀杂质 (T.M.)。

[0024] 溶解起始原料的溶剂可选四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯、乙酸异丙酯,其中优选四氢呋喃。在制备中间产物 (III) 的过程中,反应可在 25-80℃ 的加热条件下进行,碱性条件可由外加的碱性物质,如三乙胺、N,N-二乙基甲胺、碳酸钾、碳酸钠或碳酸铯提供,优选碳酸钾;(S)-N-氯乙酰基-2-氰基吡咯烷与 3-氨基-1-金刚烷醇的摩尔比可选 1:1 ~ 1:1.5,优选 1:1.1;制得的中间产物 (III) 为保证纯净度可进一步进行重结晶。

[0025] 在制备终产物维格列汀杂质 (T.M.) 的过程中,中间产物 (S)-1-[[(3-羟基金刚烷) 氨基] 乙酰基]-2-氰基吡咯烷与路易斯酸的摩尔比可选 1:1.0 ~ 1:1.5,路易斯酸可选用无水氯化铝,反应可在加热温度 25 ~ 50℃ 的条件下进行。

[0026]



[0027] 下面结合本发明的实施例对本发明作进一步的阐述和说明。

[0028] 实施例 1: 中间产物 (S)-1-[[(3-羟基金刚烷) 氨基] 乙酰基]-2-氰基吡咯烷的制备:

[0029] 将 100g (0.58mol) (S)-N-氯乙酰基-2-氰基吡咯烷和 1L 四氢呋喃加入 2L 圆底烧瓶中,搅拌使之溶清,然后加入 107g (0.64mol) 3-氨基-1-金刚烷醇、240g (1.74mol) 碳酸钾,9.96g (0.06mol) 碘化钾,搅拌升温至 66℃ 回流,反应 6 小时,TLC 检测 (S)-N-氯乙酰基-2-氰基吡咯烷反应完全,对完成反应的烧瓶内液体趁热过滤,将过滤后产生的滤饼用 0.5L 四氢呋喃洗涤,并将洗涤液与滤液合并,然后于 40℃ 下减压浓缩至干。

[0030] 向浓缩后烧瓶内剩余的物质中加入 2L 饱和碳酸氢钠溶液,搅拌使固体溶清,其后用二氯甲烷每次 1L 分 4 次萃取,将萃取得到的有机相进行合并并使用饱和食盐水进行

一次洗涤,收集洗涤后的有机相,并于其中加入无水硫酸钠进行干燥 2 小时,其后过滤,过滤产生的滤饼再用适量二氯甲烷洗涤,同时滤液于 40℃ 下减压浓缩至干,向浓缩物中加入 520mL 丁酮,于 80℃ 下搅拌溶清并保持回流 5 分钟,其后趁热过滤,将滤液于室温下搅拌 6 小时使晶体析出完全,其后将晶体滤出,滤饼使用体积比为 1:1 的丁酮与甲基叔丁基醚相混合的混合液进行洗涤,洗涤后与晶体合并于 60℃ 下真空干燥 6 小时,即得到中间产物 (S)1-[[(3- 羟基金刚烷) 氨基] 乙酰基]-2- 氰基吡咯烷 68.4g,其收率为 38.9%,所得的中间产物的表征结果为:

[0031] m. p. :143-145℃ ;

[0032] m/z :303 (M+) ;

[0033] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) :1.52-1.69 (m, 12H), 1.96 (m, 2H), 2.09-2.33 (m, 4H), 3.41-3.42 (m, 2H), 3.34-3.64 (m, 2H), 4.75-4.89 (dd, 1H)。

[0034] 实施例 2 :维格列汀杂质的制备 :

[0035] 将 50g (0.165mol) 由实施例 1 制备得到的 (S)1-[[(3- 羟基金刚烷) 氨基] 乙酰基]-2- 氰基吡咯烷和 250mL 乙腈加入 1L 圆底烧瓶中,搅拌使之溶清,然后在搅拌下缓慢加入 22g (0.165mol) AlCl_3 ,将得到的混合液体在 40℃ 下反应 4h,加入 2mol/L 盐酸酸化,再加入 5g 活性炭脱色 1 小时,其后将混合液冷却至室温,过滤,向滤液中加入质量浓度为 30% 的氢氧化钠溶液 110ml 将其调节至碱性,其后用氯仿每次 250ml 分两次萃取,将萃取获得的有机相进行合并并通过加入无水硫酸钠进行干燥,干燥后进行过滤,将所得滤液于 35℃ 下减压浓缩至干,得到淡黄色糊状物,对其进行柱层析纯化 (洗脱剂为体积比 30:1 的二氯甲烷与甲醇),得到白色晶型固体 30.6g,即为维格列汀杂质,其产率为 61.2%,表征结果为:

[0036] m/z :303 (M+) ;

[0037] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) :1.51-1.65 (m, 12H), 1.95 (m, 2H), 2.13-2.33 (m, 4H), 3.51-3.52 (m, 2H), 3.55-3.65 (m, 2H), 4.55-4.69 (m, 1H)。

[0038] 上面虽然结合实施例对本发明进行了详细的说明,但是,本领域技术人员能够理解,在不脱离本发明宗旨的前提下,在权利要求的范围内,还可以对上述实施例进行并更或改变等。