



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106349245 A

(43)申请公布日 2017.01.25

(21)申请号 201610646110.4

(22)申请日 2016.08.09

(71)申请人 重庆植恩药业有限公司

地址 400039 重庆市九龙坡区二郎留学生
创业园B3栋10楼

(72)发明人 邓祥林 肖玉梅 夏军

(51) Int. Cl.

C07D 487/04(2006.01)

C07C 227/16(2006.01)

C07C 249/02(2006.01)

C07C 229/34(2006.01)

C07C 257/10(2006.01)

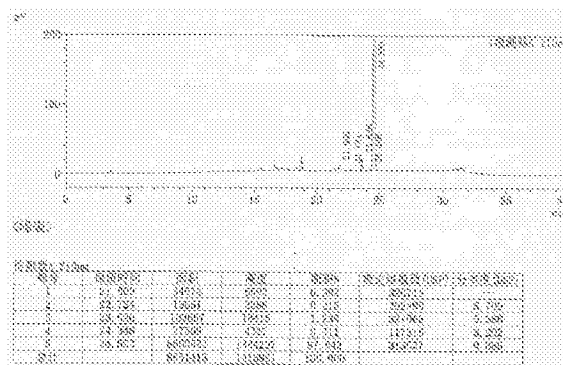
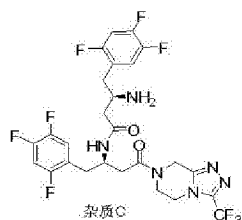
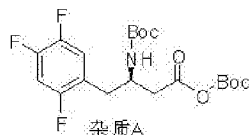
权利要求书2页 说明书6页 附图9页

(54)发明名称

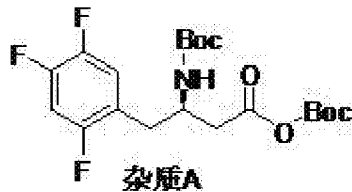
一种磷酸西格列汀杂质及其制备方法和用途

(57)摘要

本发明公开了磷酸西格列汀杂质,即磷酸西格列汀杂质A、杂质B、杂质C;此外,还公开了其制备方法和用途。本发明提供的磷酸西格列汀相关杂质及其制备方法,对磷酸西格列汀原料药的工业化生产具有重要的质量监控意义。

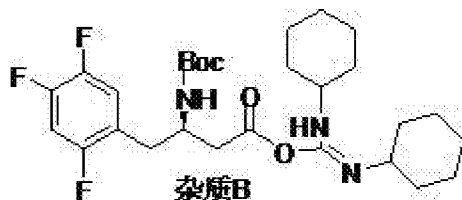


1. 一种利磷酸西格列汀杂质A,其结构分别如下:



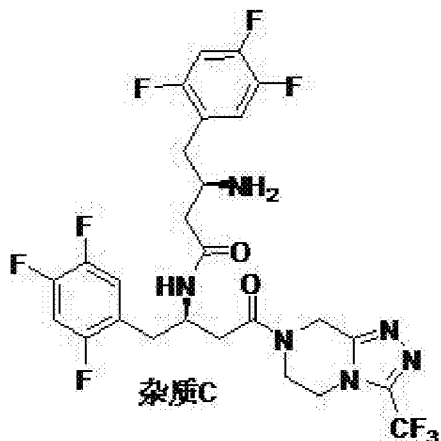
其中,BOC为叔丁氧羰酰基。

2. 一种磷酸西格列汀B,其结构分别如下:



其中,BOC为叔丁氧羰酰基。

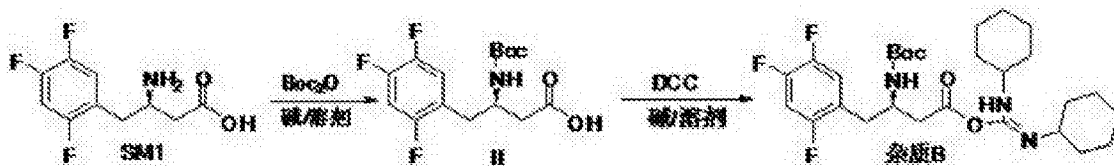
3. 一种磷酸西格列汀C,其结构分别如下:



4. 权利要求1所述磷酸西格列汀杂质A的制备方法:

以(R)-3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酸(SM1)为起始物料,有机溶剂1溶解后,在碱作用下与过量二碳酸二叔丁酯(BOC酸酐)搅拌反应后,浓缩溶剂,经硅胶柱纯化后即得杂质A。

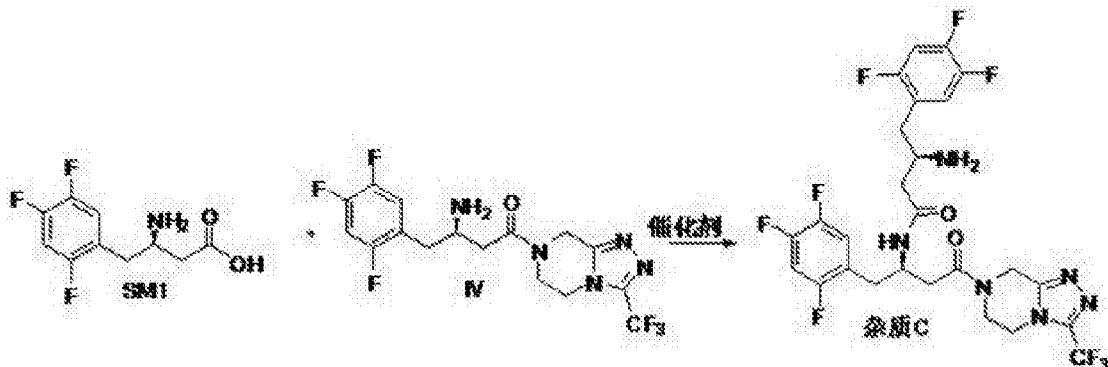
5. 权利要求2所述磷酸西格列汀杂质B的制备方法:



a. 将(R)-3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酸(SM1)为起始物料,有机溶剂1溶解后,在碱作用下与二碳酸二叔丁酯(BOC酸酐)搅拌反应后,稀酸水淬灭反应后,盐水洗涤,有机层干燥后,过滤浓缩溶剂,有机溶剂2结晶即得化合物II;

b. 将化合物II,N,N-二环己基碳二亚胺,非质子类有机溶剂混合后,加热搅拌反应完全;过滤除去固体,滤液用有机溶剂3萃取处理,有机溶剂层干燥后,过滤浓缩溶剂,经硅胶过柱纯化即得杂质B。

6. 权利要求3所述磷酸西格列汀杂质C的制备方法:



a. 将(R)-3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酸(SM1)为起始物料,有机溶剂1溶解后,在碱作用下与二碳酸二叔丁酯(BOC酸酐)搅拌反应后,稀酸水淬灭反应后,盐水洗涤,有机层干燥后,过滤浓缩溶剂,有机溶剂2结晶即得化合物II;

b. 将化合物II、N,N-二环己基碳二亚胺(DCC)、3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3,a]吡嗪盐酸盐(SM2),用非质子类有机溶剂一起混合搅拌反应,反应结束后过滤除去固体,再加入有机溶剂4稀释后,经洗涤后,有机溶剂4浓缩至干,即得化合物III;

c. 将化合物III用质子类溶剂溶解后,加入浓盐酸溶液脱保护反应,浓缩反应溶剂,加入有机溶剂4稀释后,用碱水中和,有机层用盐水洗涤后,浓缩即得化合物IV。

d. 将(R)-3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酸(SM1)与化合物IV加入非质子类有机溶剂溶解后,在N,N-二环己基碳二亚胺(DCC)缩合剂、碱及催化剂作用下加热发生缩合反应,过滤除去固体,滤液加入水和有机溶剂4稀释后,有机层经洗涤后,浓缩溶剂至干,有机溶剂5结晶即得杂质C。

7. 如权利要求1-3中任一项所述磷酸西格列汀杂质作为磷酸西格列汀中间体、原料药及其复方制剂质量研究的对照品的用途。

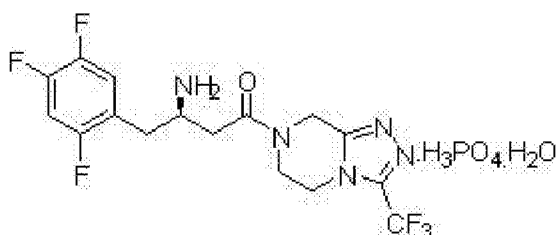
一种磷酸西格列汀杂质及其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明属于药物合成技术领域,具体涉及一种磷酸西格列汀杂质及其制备方法及应用。

背景技术

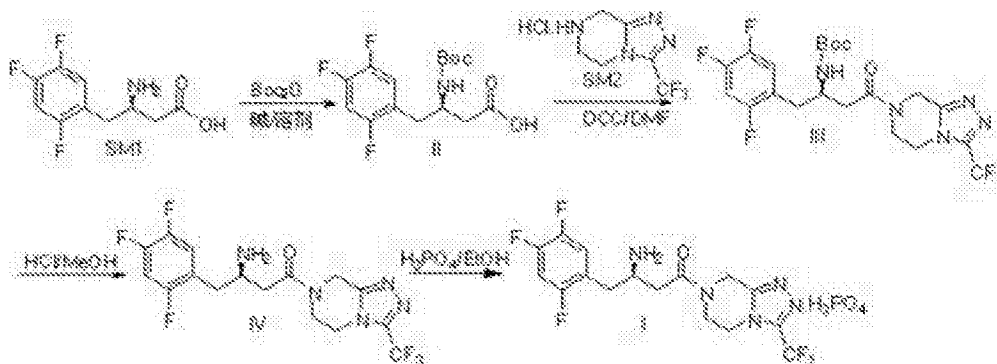
[0002] 磷酸西格列汀(Sitagliptin phosphate)系美国Merck公司开发,于2006年10月通过FDA批准上市的第一个二肽基肽酶(DPP-IV)抑制剂,2009年11月6日在第13届中华医学会糖尿病学会年会上,国家食品药品监督管理局已正式批准了以商品名捷诺维(Januvia)在中国上市。其结构如下:



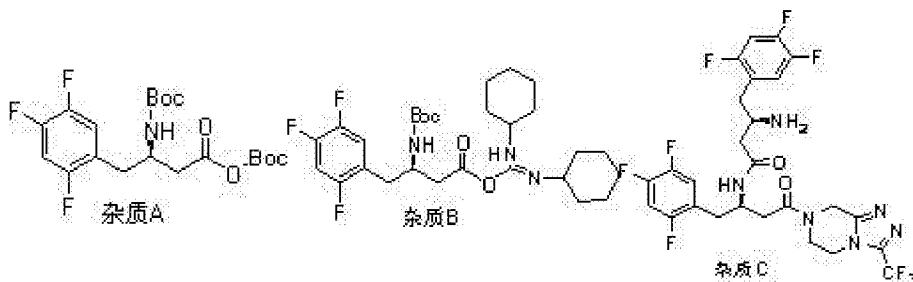
磷酸西格列汀主要用于治疗II型糖尿病,其单用或与二甲双胍、吡格列酮合用都有明显的降血糖作用,且服用安全,耐受性好,不良反应少。磷酸西格列汀在治疗II型糖尿病药物一直处于热点用药之一,目前市场售价昂贵。

[0003] 根据磷酸西格列汀报道的合成路线及反应机理,杂质A、B、C为制备磷酸西格列汀的合成过程中产生的杂质,这些杂质的产生及含量直接影响了磷酸西格列汀的质量。目前国内对其杂质的研究还不多,因此研究磷酸西格列汀杂质的合成具有很大的现实意义

根据磷酸西格列汀的合成工艺:



磷酸西格列汀杂质产生情况如下:



由于磷酸西格列汀相关杂质及制备方法报道较少,本发明在其合成路线的基础上制备了磷酸西格列汀杂质,简述了将杂质用于控制产品质量的目的。

发明内容

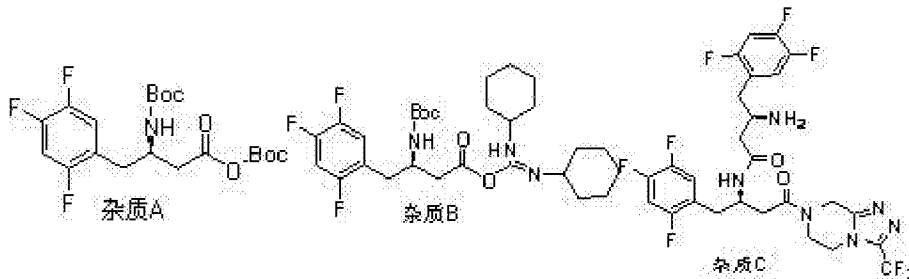
[0004] 本发明的目的是提供一种磷酸西格列汀杂质及其制备方法,并将其作为对照品,控制、检测最终产品纯度,为磷酸西格列汀原料药的质量进行有效控制夯实了基础。

[0005] 本发明的目的是提供磷酸西格列汀的杂质化合物。

[0006] 本发明的另一个目的是提供上述杂质化合物的制备方法。

[0007] 本发明的第三个目的是提供上述杂质化合物的用途。

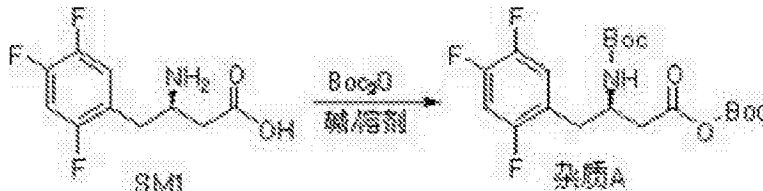
[0008] 具体地说,在本发明的实施方案中,本发明提供了三种磷酸西格列汀杂质,即杂质A、杂质B和杂质C,其化学结构式如下所示:



这里,BOC表示叔丁氧羰基。

[0009] 本发明提供了磷酸西格列汀杂质的制备方法,包括如下步骤:

其中,杂质A的制备方法:以(R)-3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酸(SM1)为起始物料,有机溶剂1溶解后,在碱作用下与过量二碳酸二叔丁酯(BOC酸酐)搅拌反应后,浓缩溶剂,经硅胶柱纯化后即得杂质A。具体反应式如下:



在本发明的实施方案中,本发明提供的磷酸西格列汀杂质A的制备方法,其中,二碳酸二叔丁酯(BOC酸酐)用量为(R)-3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酸(SM1)3~10倍(摩尔比)。

[0010] 在本发明的实施方案中,本发明提供的磷酸西格列汀杂质A的制备方法,其中,反应温度为5~40℃,优选为20~30℃。

[0011] 在本发明的实施方案中,本发明提供的磷酸西格列汀杂质A的制备方法,其中,反应时间为1~15小时,优选为2~10小时,更优选3~5小时。

[0012] 在本发明的实施方案中,本发明提供的磷酸西格列汀杂质A的制备方法,其中,所述碱为无机碱或有机碱;其中,所述无机碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢化锂、氢化钾、氢化钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、或碳酸氢钾中的一种或多种;所述有机碱选自吡啶、三乙胺、三正丁胺、叔丁胺、乙二胺、N,N-二异丙基乙胺、或N-甲基吗啉中的一种或多种;优选三乙胺。

[0013] 在本发明的实施方案中,本发明提供的磷酸西格列汀杂质A的制备方法,其中,所述有机溶剂1选自四氢呋喃、乙醚、1,4-二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、

乙醇、甲醇、异丙醇、正丁醇、二氯甲烷、或氯仿等的无水溶剂,优选四氢呋喃、1,4-二氧六环或二氯甲烷,更优选二氯甲烷。

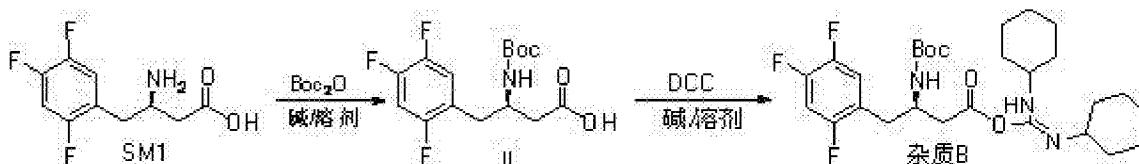
[0014] 在本发明的实施方案中,本发明提供的磷酸西格列汀杂质A的制备方法,其中,用硅胶过柱纯化,洗脱剂为二氯甲烷和甲醇,其中二氯甲烷:甲醇体积比(30~1):1,收集杂质A洗脱液,浓缩至干即得杂质A。

[0015] 在本发明的实施方案中,本发明提供了磷酸西格列汀杂质B的制备方法,其中,杂质B的制备方法,包括:

a. 将(R)-3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酸(SM1)为起始物料,有机溶剂1溶解后,在碱作用下与二碳酸二叔丁酯(BOC酸酐)搅拌反应后,稀酸水淬灭反应后,食盐水洗涤,有机层干燥后,过滤浓缩溶剂,有机溶剂2结晶即得化合物II。

[0016] b. 将化合物II,N,N-二环己基碳二亚胺,非质子类有机溶剂混合后,加热搅拌反应完全;过滤除去固体,滤液用有机溶剂3萃取处理,有机溶剂层干燥后,过滤浓缩溶剂,经硅胶过柱纯化即得杂质B。

[0017] 具体反应式如下:



在本发明的实施方案中,本发明提供的磷酸西格列汀杂质B的制备方法,其中,步骤a所述二碳酸二叔丁酯(BOC酸酐)用量为(R)-3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酸(SM1)1~2倍(摩尔比);温度为20~30℃;反应所用有机溶剂1选自四氢呋喃、1,4-二氧六环或二氯甲烷等的无水溶剂,优选四氢呋喃、或二氯甲烷,更优选二氯甲烷;结晶有机溶剂2选自正己烷、正庚烷、环己烷、正戊烷、异辛烷、石油醚、或异丙醚等无水溶剂,优选石油醚或正己烷,更优选正己烷。

[0018] 在本发明的实施方案中,本发明提供的磷酸西格列汀杂质B的制备方法,其中,步骤b所述N,N-二环己基碳二亚胺(DCC)用量为化合物II的2.0~5.0倍(摩尔比);反应温度为20~100℃,更优选为30~90℃;反应10~24小时,优选15~20小时。反应溶剂为非质子类有机溶剂,选自四氢呋喃、1,4-二氧六环、甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、或二氯甲烷,优选N,N-二甲基甲酰胺。所述碱为三乙胺或碳酸钠,优选三乙胺。萃取有机溶剂3选自乙酸乙酯、二氯甲烷或氯仿,优选二氯甲烷。硅胶过柱纯化,洗脱剂为二氯甲烷和甲醇,其中二氯甲烷:甲醇体积比(30~1):1,收集杂质B洗脱液,浓缩至干即得杂质B。

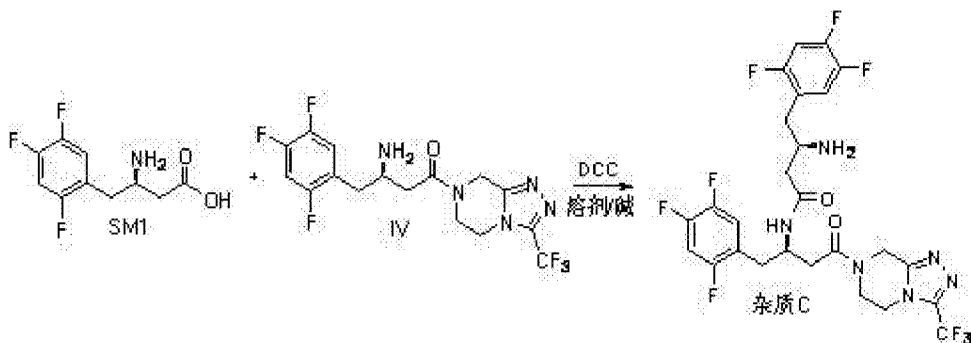
[0019] 在本发明的实施方案中,本发明还提供的磷酸西格列汀杂质C的制备方法,包括:

a. 将(R)-3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酸(SM1)为起始物料,有机溶剂1溶解后,在碱作用下与二碳酸二叔丁酯(BOC酸酐)搅拌反应后,稀酸水淬灭反应后,食盐水洗涤,有机层干燥后,过滤浓缩溶剂,有机溶剂2结晶即得化合物II。

[0020] b. 将化合物II、N,N-二环己基碳二亚胺(DCC)、3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪盐酸盐(SM2),用非质子类有机溶剂一起混合搅拌反应,反应结束后过滤除去固体,再加入有机溶剂4稀释后,经洗涤后,有机溶剂4浓缩至干,即得化合物III。

[0021] c. 将化合物III用质子类有机溶剂溶解后,加入浓盐酸溶液脱保护反应,浓缩反应溶剂,加入有机溶剂4稀释后,用碱水中和,有机层用盐水洗涤后,浓缩即得化合物IV。

[0022] d. 将(R)-3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酸(SM1)与化合物IV加入非质子类有机溶剂溶解后,在N,N-二环己基碳二亚胺(DCC)缩合剂、碱及催化剂作用下加热发生缩合反应,过滤除去固体,滤液加入水和有机溶剂4稀释后,有机层经洗涤后,浓缩溶剂至干,有机溶剂5结晶即得杂质C。反应式如下:



在本发明的实施方案中,本发明提供的磷酸西格列汀杂质C的制备方法,其中,步骤a所述二碳酸二叔丁酯(BOC酸酐)用量为(R)-3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酸(SM1)1~2倍(摩尔比);温度为20~30℃;反应所用有机溶剂1选自四氢呋喃、1,4-二氧六环或二氯甲烷等的无水溶剂,优选四氢呋喃、或二氯甲烷,更优选二氯甲烷;结晶有机溶剂2选自正己烷、正庚烷、环己烷、正戊烷、异辛烷、石油醚、或异丙醚等的无水溶剂,优选石油醚或正己烷,更优选正己烷。

[0023] 在本发明的实施方案中,本发明提供的磷酸西格列汀杂质C的制备方法,其中,步骤b所述N,N-二环己基碳二亚胺(DCC)用量为化合物II的2.0~5.0倍(摩尔比);3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪盐酸盐(SM2)用量为化合物II的1~2.5倍(摩尔比);反应温度为10~50℃,更优选为20~30℃;反应时间为10~40小时,优选20~30小时。反应溶剂为非质子类有机溶剂,选自四氢呋喃、1,4-二氧六环、甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、或二氯甲烷的无水溶剂,优选N,N-二甲基甲酰胺。稀释用有机溶剂4选自乙酸乙酯、二氯甲烷或氯仿,优选二氯甲烷。

[0024] 在本发明的实施方案中,本发明提供的磷酸西格列汀杂质C的制备方法,其中,步骤c所述浓盐酸用量为化合物III的1.0~30.0倍(摩尔比);反应溶剂为质子类有机溶剂,选自甲醇、乙醇、或异丙醇,优选甲醇;反应温度为-10℃~50℃,优选20~30℃。

[0025] 在本发明的实施方案中,本发明提供的磷酸西格列汀杂质C的制备方法,其中,步骤d所述N,N-二环己基碳二亚胺(DCC)用量为化合物IV的2.0~5.0倍(摩尔比);(R)-3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酸(SM1)用量为化合物IV的1~3倍(摩尔比);反应温度为20~100℃,更优选为50~90℃;反应时间为15~30小时,优选20~25小时。反应溶剂为非质子类有机溶剂,选自四氢呋喃、1,4-二氧六环、甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、或二氯甲烷的无水溶剂,优选N,N-二甲基甲酰胺。催化剂为N,N-二甲氨基吡啶。碱为有机碱和无机碱,其中,所述无机碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢化锂、氢化钾、氢化钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾中的一种或多种;所述有机碱选自吡啶、三乙胺、三正丁胺、叔丁胺、乙二胺、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吗啉中的一种或多种;优选三乙胺。结晶用有机溶剂5为石油醚和乙酸乙酯,其中两者之间体积比为5:1。

[0026] 本发明提供了磷酸西格列汀杂质A、杂质B、杂质C作为磷酸西格列汀中间体、原料药及其复方制剂质量研究的对照品的用途。

[0027] 本发明提供了磷酸西格列汀杂质A、杂质B、杂质C制备方法,操作简单高效,反应条件较适中,安全性强,易于控制,适用于杂质制备作为对照品,以监控产品的质量。高效液相HPLC纯度杂质A为97%以上,杂质B的HPLC纯度为99%以上,杂质C的HPLC纯度为98%以上。

附图说明

[0028] 图1.1表示的是磷酸西格列汀杂质A的HPLC图谱。

[0029] 图1.2表示的是磷酸西格列汀杂质A的核磁共振氢谱。

[0030] 图1.3表示的是磷酸西格列汀杂质A的质谱。

[0031] 图2.1表示的是磷酸西格列汀杂质B的HPLC图谱。

[0032] 图2.2表示的是磷酸西格列汀杂质B的核磁共振氢谱。

[0033] 图2.3表示的是磷酸西格列汀杂质B的质谱。

[0034] 图3.1表示的是磷酸西格列汀杂质C的HPLC图谱。

[0035] 图3.2表示的是磷酸西格列汀杂质C的核磁共振氢谱。

[0036] 图3.3表示的是磷酸西格列汀杂质C的质谱。

具体实施方式

[0037] 下面通过本发明实施例进行具体描述本发明的实施方案。

[0038] 实施例1 磷酸西格列汀杂质A的制备

室温下将(R)-3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酸(SM1,23.3g,0.1mol)加入250ml二氯甲烷中,再加入二碳酸二叔丁酯(Boc酸酐,98.22g,0.45mol)和三乙胺(100g,0.99mol)室温搅拌反应5小时,浓缩反应体系,浓缩物经硅胶柱纯化(二氯甲烷:甲醇体积比为20:1),收集含有杂质A的洗脱液,浓缩至干,得到白色固体(杂质A,26g,60%)。纯度97.84%。

[0039] $^1\text{H-NMR}$ (600HZ,DMSO-d₆) : δ 7.49 (m ,1H) ,7.45 (m ,1H) ,6.83 (d ,1H) ,4.01 (s ,1H) ,2.82 (m ,1H) ,2.41 (m ,1H) ,2.33 (m ,1H) ,1.39 (s ,9H) ,1.27 (s ,9H) 。MS (m/z) : 433.42。[M-C₄H₉/+K]⁺:412。

[0040] 实施例2磷酸西格列汀杂质B的制备

1、化合物II的制备

室温下将(R)-3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酸(SM1,46.6g,0.20mol)加入500ml二氯甲烷中,再加入二碳酸二叔丁酯(Boc酸酐,43.65g,0.2mol)和三乙胺(60.71g,0.60mol)室温搅拌反应3小时。体系加入100ml 5%稀盐酸洗涤,再用水洗涤有机层,分液,有机层用饱和食盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,过滤,滤液浓缩至干,加入200ml正己烷结晶即得白色固体(即化合物II,56.7g,85%)。

[0041] 、磷酸西格列汀杂质B的制备

室温下将化合物II(35g,0.11mol),N,N-二环己基碳二亚胺(DCC,74.22g,0.36mol)和三乙胺(33.39g,0.33mol)加入到250ml N,N-二甲基甲酰胺里,搅拌下加热升温至70~80℃,反应20小时,过滤除去不溶物,滤液加入100ml二氯甲烷和200ml水,水层用100ml二氯甲烷萃取三次,分液,有机层分别用饱和碳酸氢钠和饱和食盐水洗涤,有机层加入无水硫酸镁干

燥1小时,过滤,浓缩至干,残余物经硅胶柱纯化(二氯甲烷:甲醇体积比为30:1),收集含有杂质B的洗脱剂,浓缩至干得到白色固体(即为杂质B,26.71g,45%)。纯度为99.34%。

[0042] $^1\text{H-NMR}$ (600HZ, DMSO-d₆) : δ 8.26 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.54~2.51 (dd, 4H), 1.82~1.75 (dd, 2H), 1.61~1.60 (m, 6H), 1.54~1.51 (d, 2H), 1.45~1.43 (d, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.28~1.25 (m, 5H), 1.16 (m, 1H), 1.05 (m, 1H)。MS (M+H) :540。[M+Na] :563。

[0043] 实施例3磷酸西格列汀杂质C的制备

1、化合物III的制备

将化合物II (20g, 0.06mol), N,N-二环己基碳二亚胺 (DCC, 24.74g, 0.12mol)、3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3, α]吡嗪盐酸盐 (SM2, 13.72g, 0.06mol) 加入到300ml N,N-二甲基甲酰胺里, 室温下再加入三乙胺 (18.21g, 0.18mol) 和N,N-二甲氨基吡啶 (0.73g, 0.006mol), 室温搅拌反应24小时。过滤反应体系, 滤液加入200ml二氯甲烷和50ml水, 分液, 水层用100ml二氯甲烷萃取三次, 分液, 有机层分别用饱和碳酸氢钠和饱和食盐水洗涤, 有机层加入无水硫酸镁干燥1h, 过滤, 将滤液浓缩至干, 得到白色固体(即化合物III, 24.36g, 80%)。

[0044] 2、化合物IV的制备

室温下将化合物III (20g, 0.039mol) 加入到300ml甲醇中, 于20~30℃滴加浓盐酸 (65.2ml, 0.78mol), 搅拌反应过夜。浓缩反应液, 向残余物中加入50ml冰水和200ml乙酸乙酯, 降温至0~10℃, 滴加氨水调节PH=10, 分液, 水层用100ml乙酸乙酯萃取三次, 分液, 有机层加入饱和食盐水洗涤, 有机层用无水硫酸镁干燥1h, 过滤, 滤液浓缩至干, 得到无色油状物(即化合物IV, 13.5g, 85%)

3、磷酸西格列汀杂质C的制备

室温下将化合物IV (10g, 0.025mol), (R)-3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酸 (SM1, 8.7g, 0.038mol), N,N-二环己基碳二亚胺 (DCC, 10.31g, 0.05mol), 三乙胺 (7.59g, 0.075mol) 和N,N-二甲氨基吡啶 (1.83g, 0.015mol) 加入到200ml N,N-二甲基甲酰胺里, 加热升温至80~90℃, 搅拌反应24小时。反应毕, 过滤, 向滤液中加入50ml水和100ml乙酸乙酯, 水层用100ml乙酸乙酯萃取三次, 有机层加入饱和食盐水洗涤, 有机层用无水硫酸镁干燥1h, 过滤, 滤液浓缩至干, 再向残余物中加入60ml乙酸乙酯, 加热溶清后, 降温至室温, 加入300ml石油醚, 搅拌析出固体, 降温至0~10℃, 过滤得到白色固体(即杂质C, 10.12g, 65%)。纯度为98.16%。 $^1\text{H-NMR}$ (600HZ, DMSO-d₆) : δ 8.05 (m, 1H), 7.34~7.46 (m, 4H), 5.00 (m, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.33~4.39 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 4.07~3.88 (m, 2H), 3.12 (d, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.70~2.63 (m, 3H), 2.48~2.46 (m, 2H), 2.03 (d, 1H), 1.1 (s, 1H), 0.89 (s, 1H)。MS (M+H) :623。

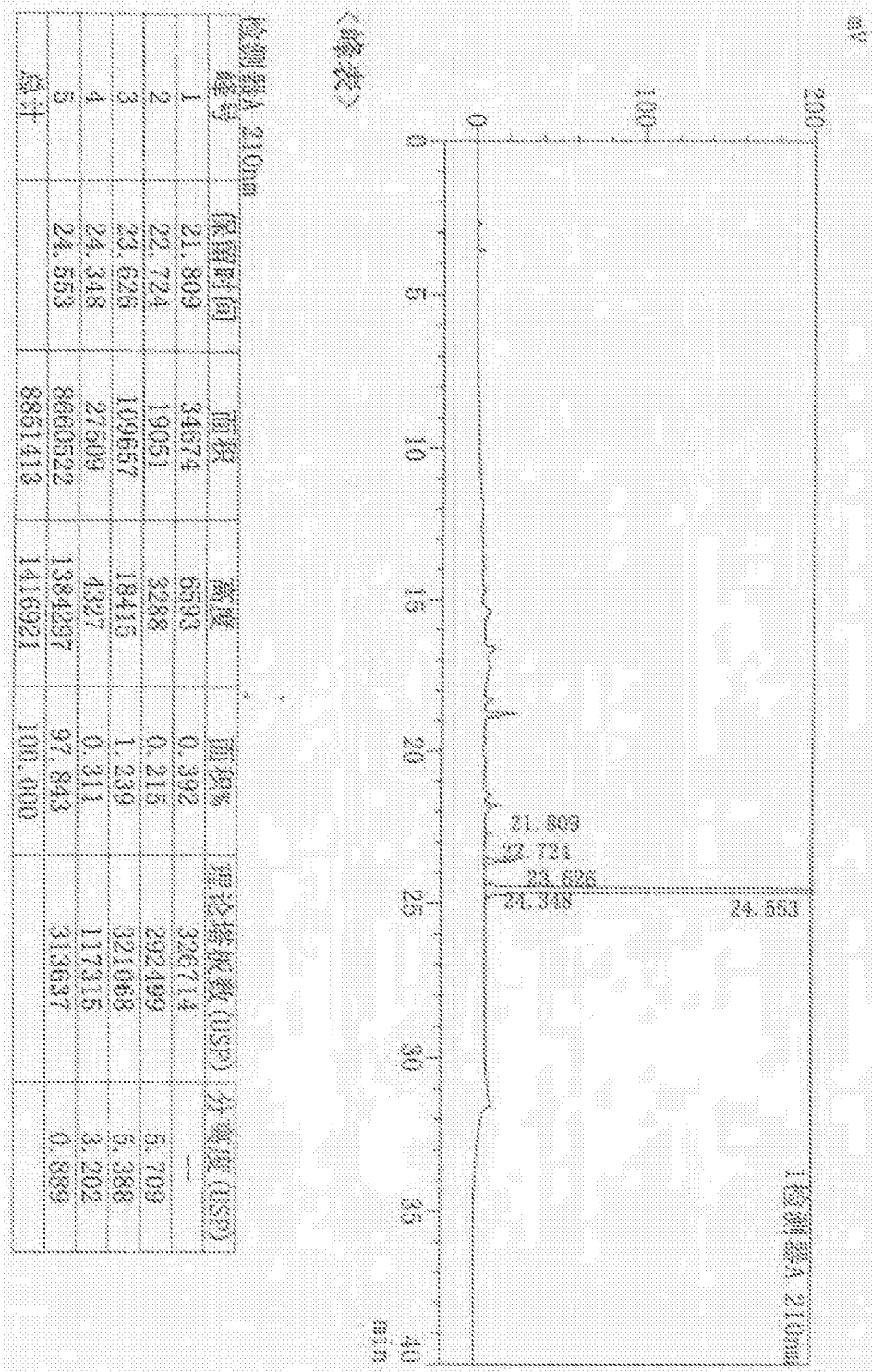


图1.1

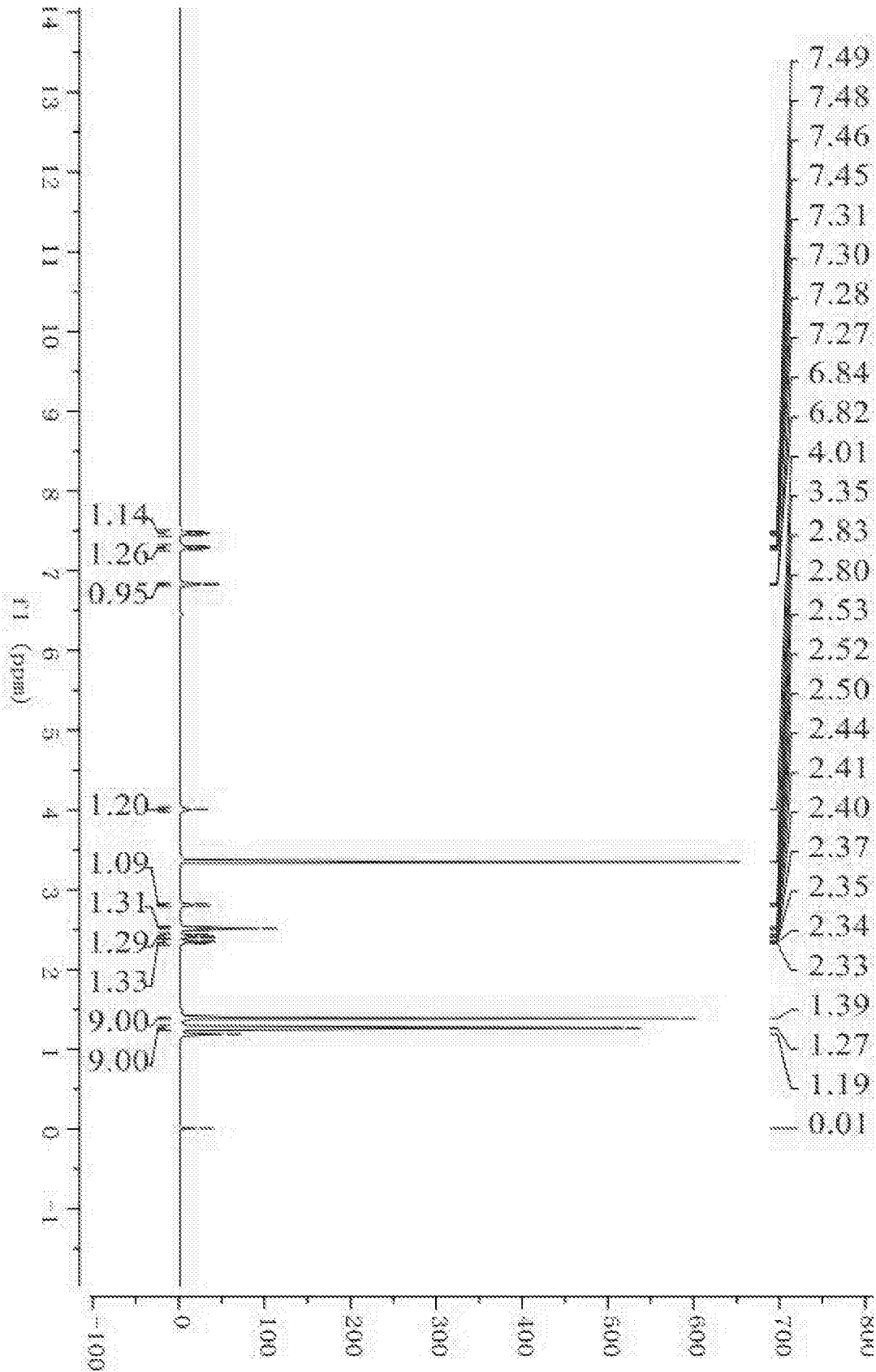


图1.2

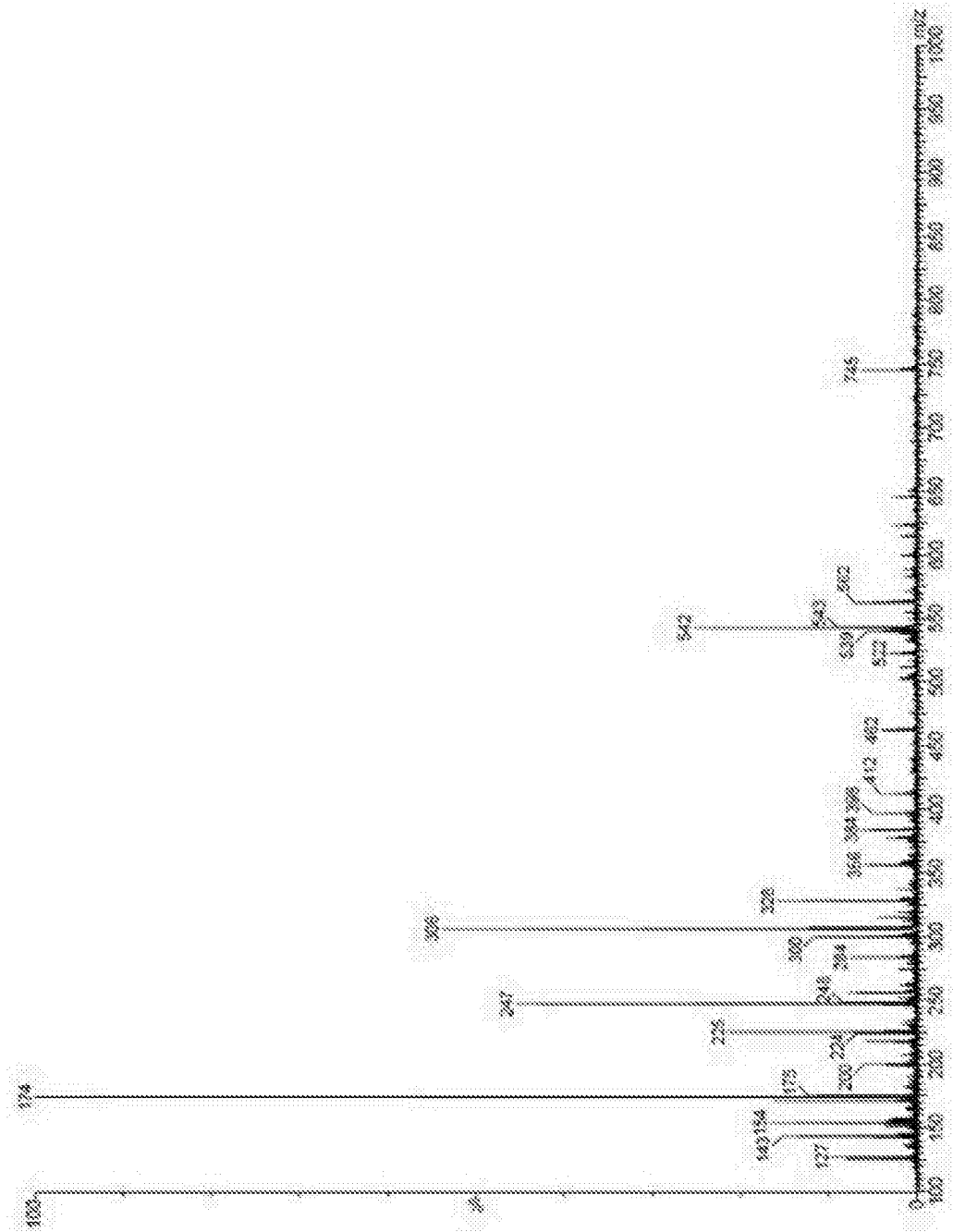


图1.3

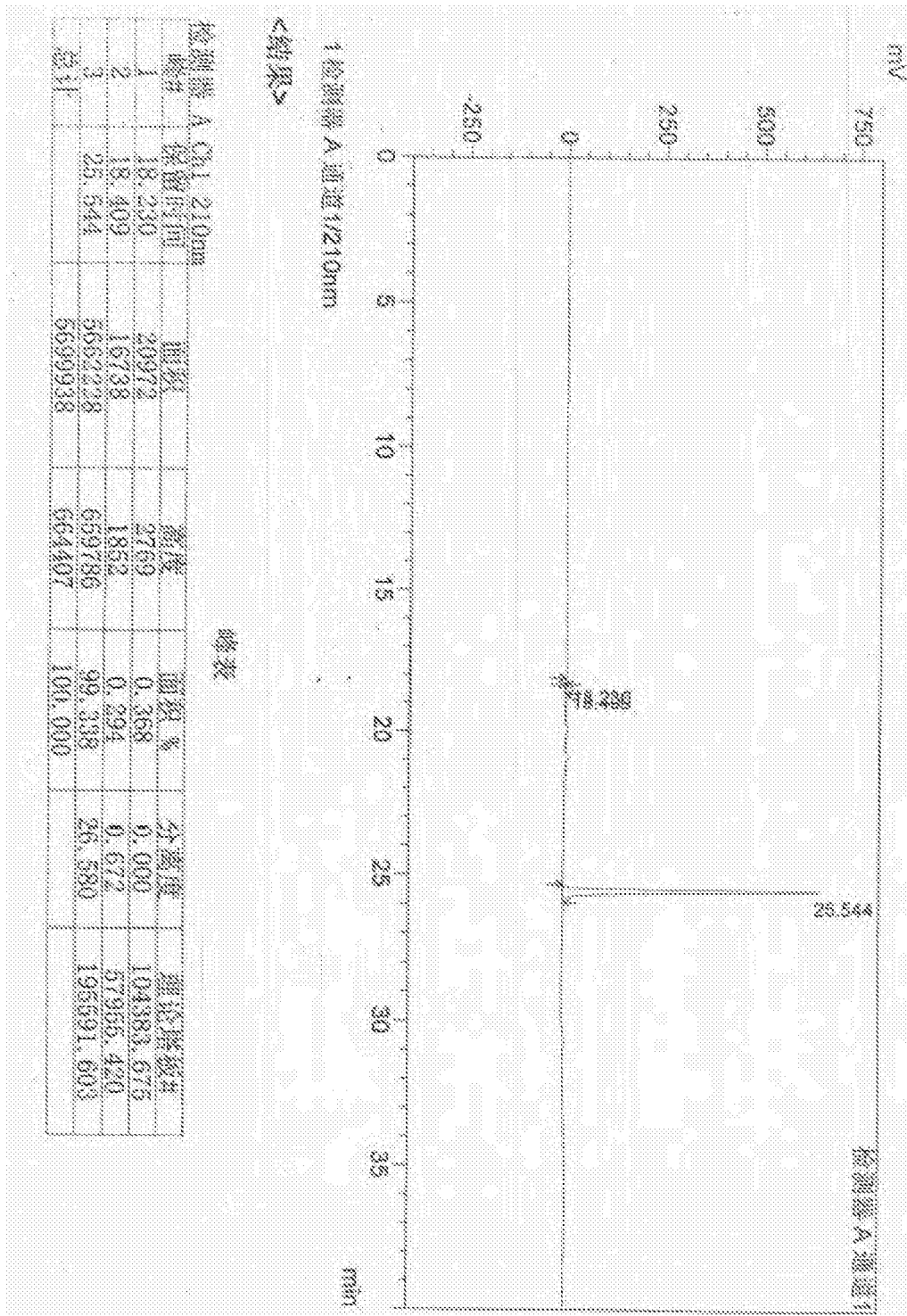


图2.1

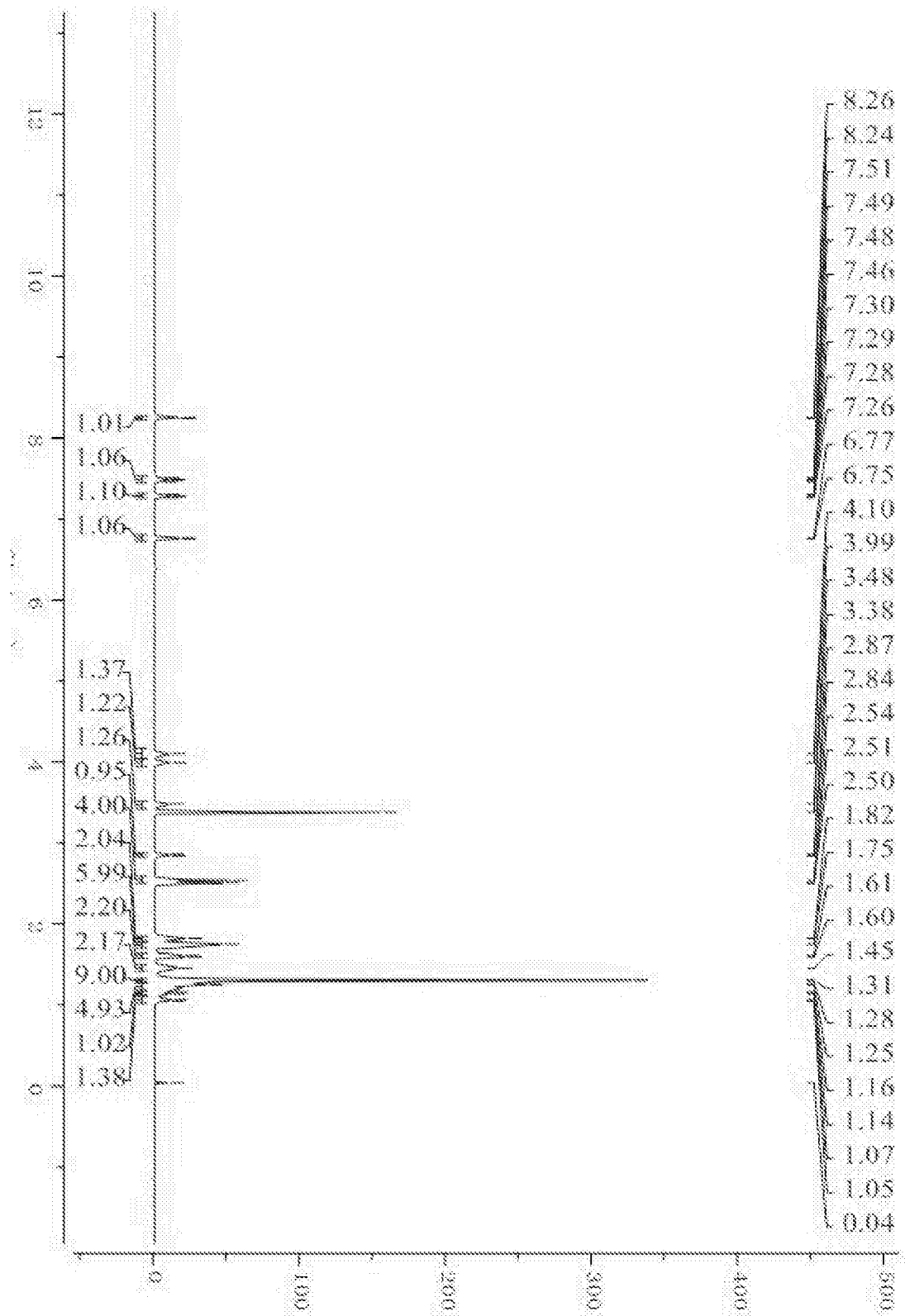


图2.2

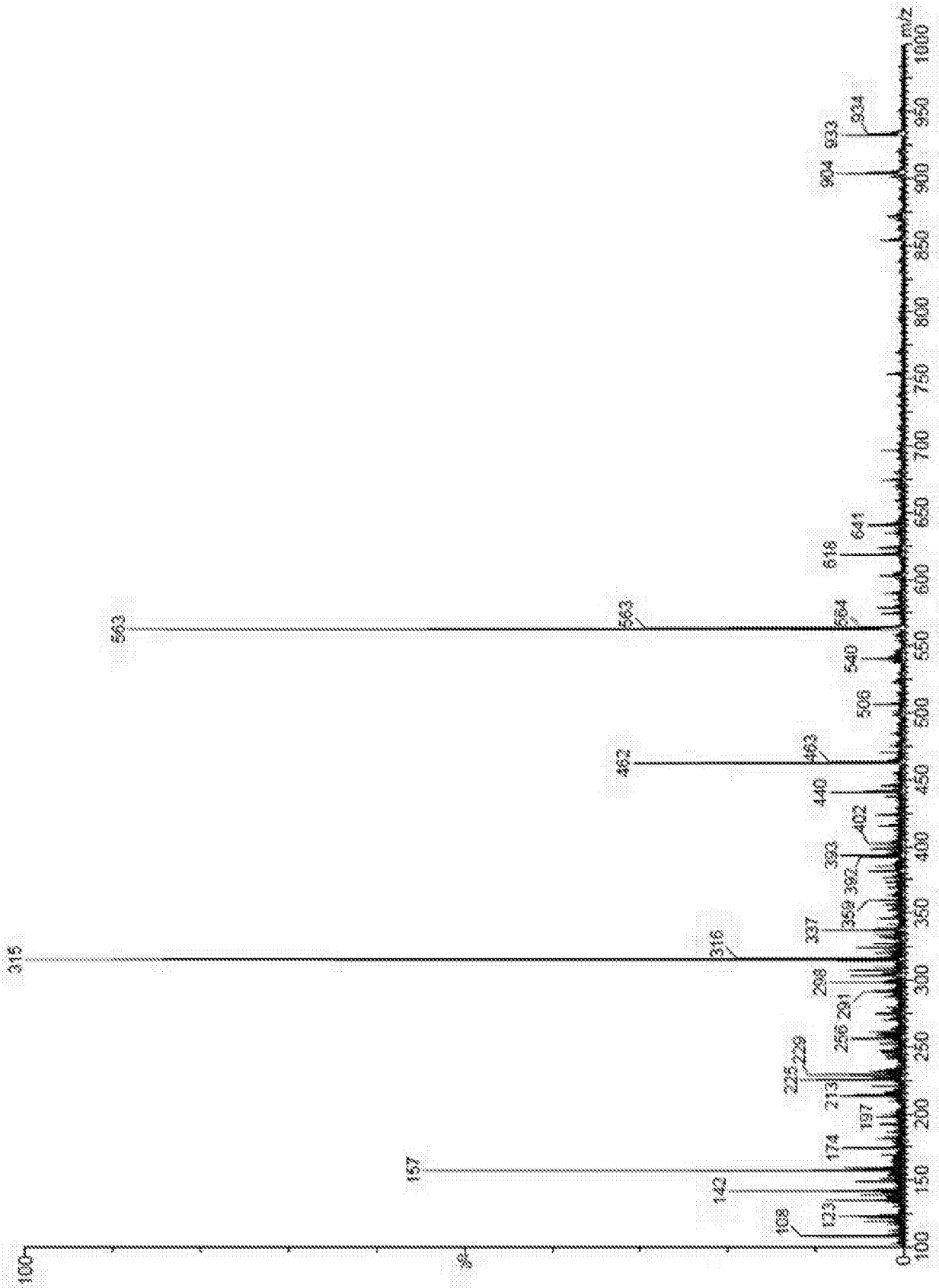


图2.3

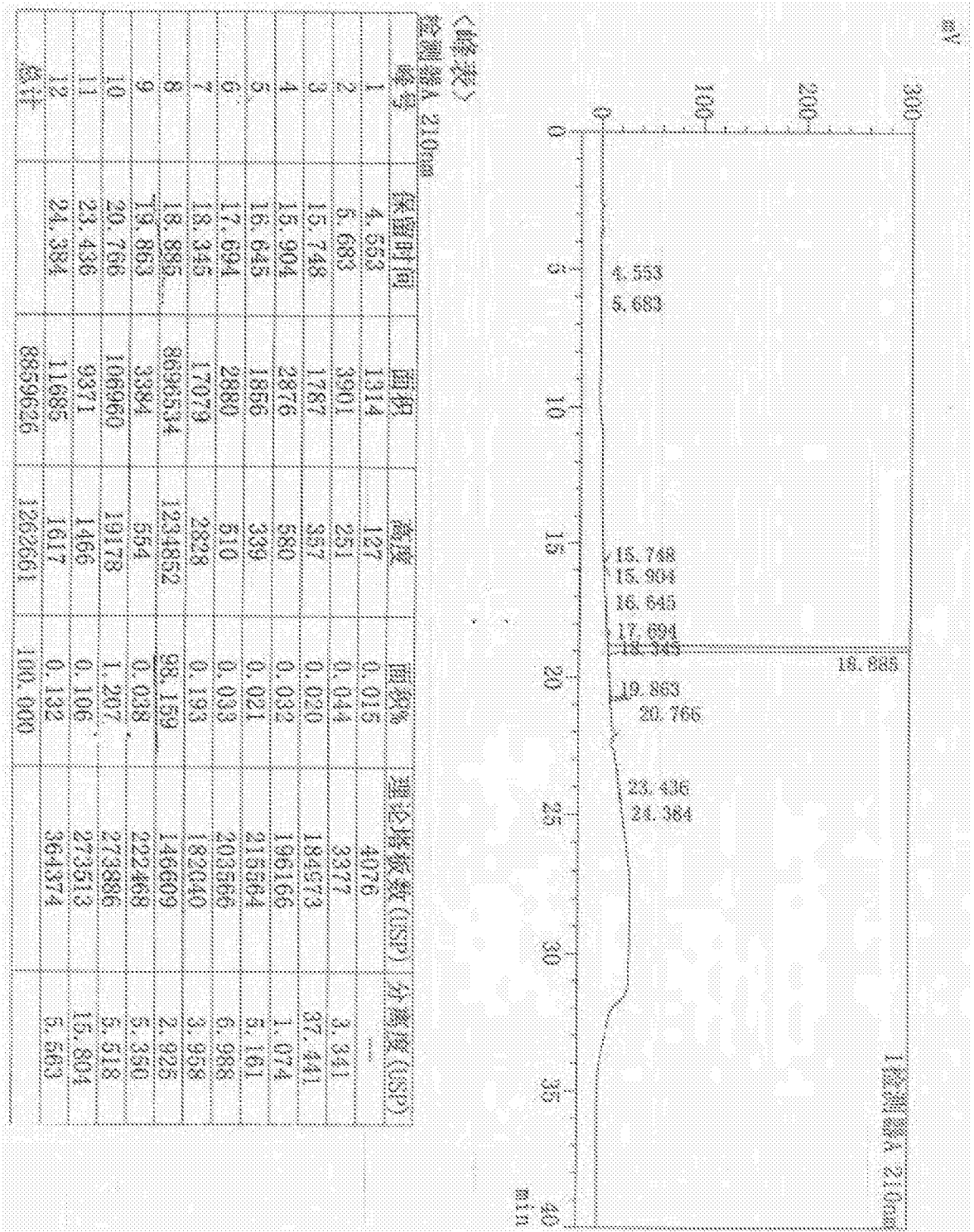


图3.1

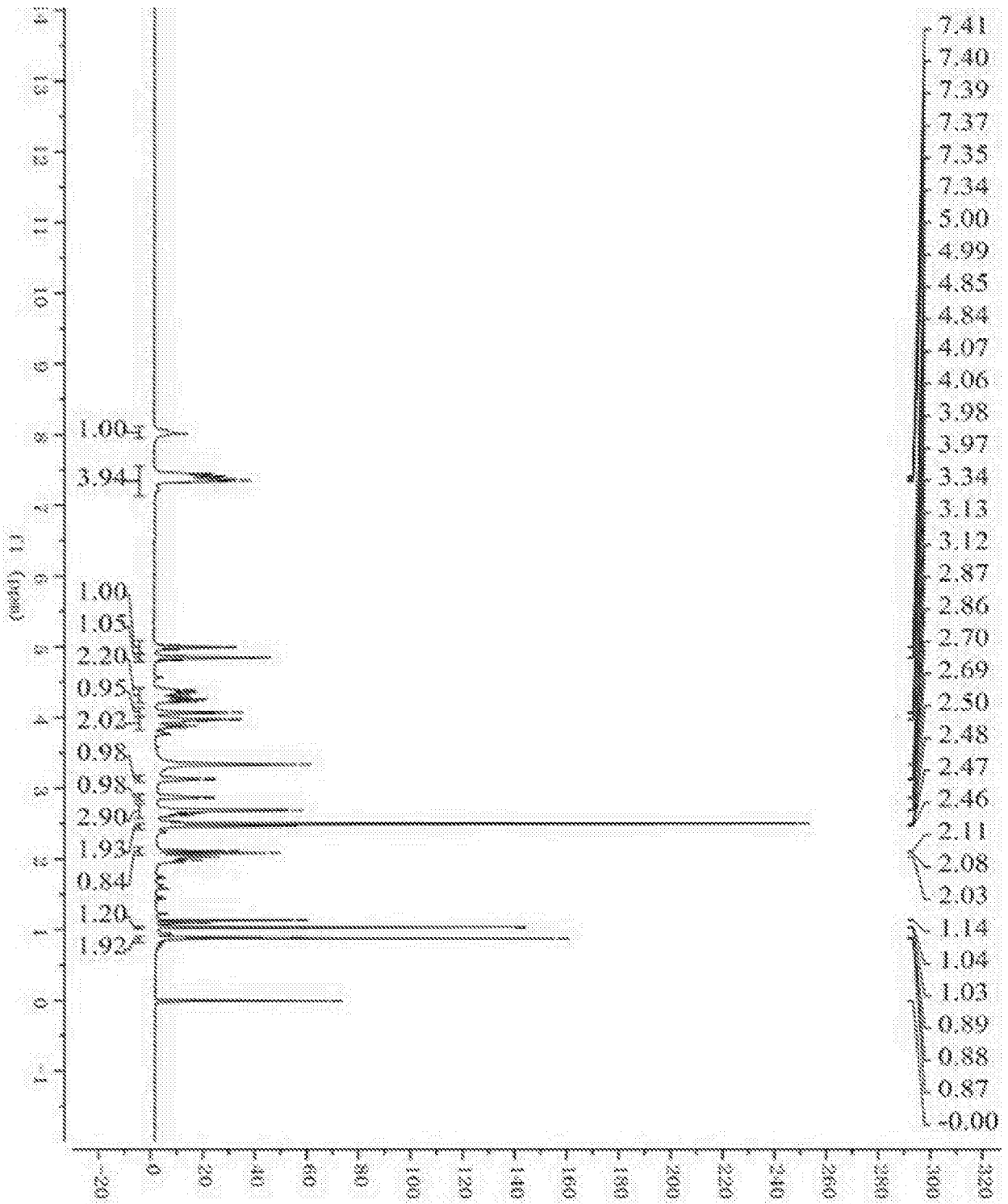


图3.2

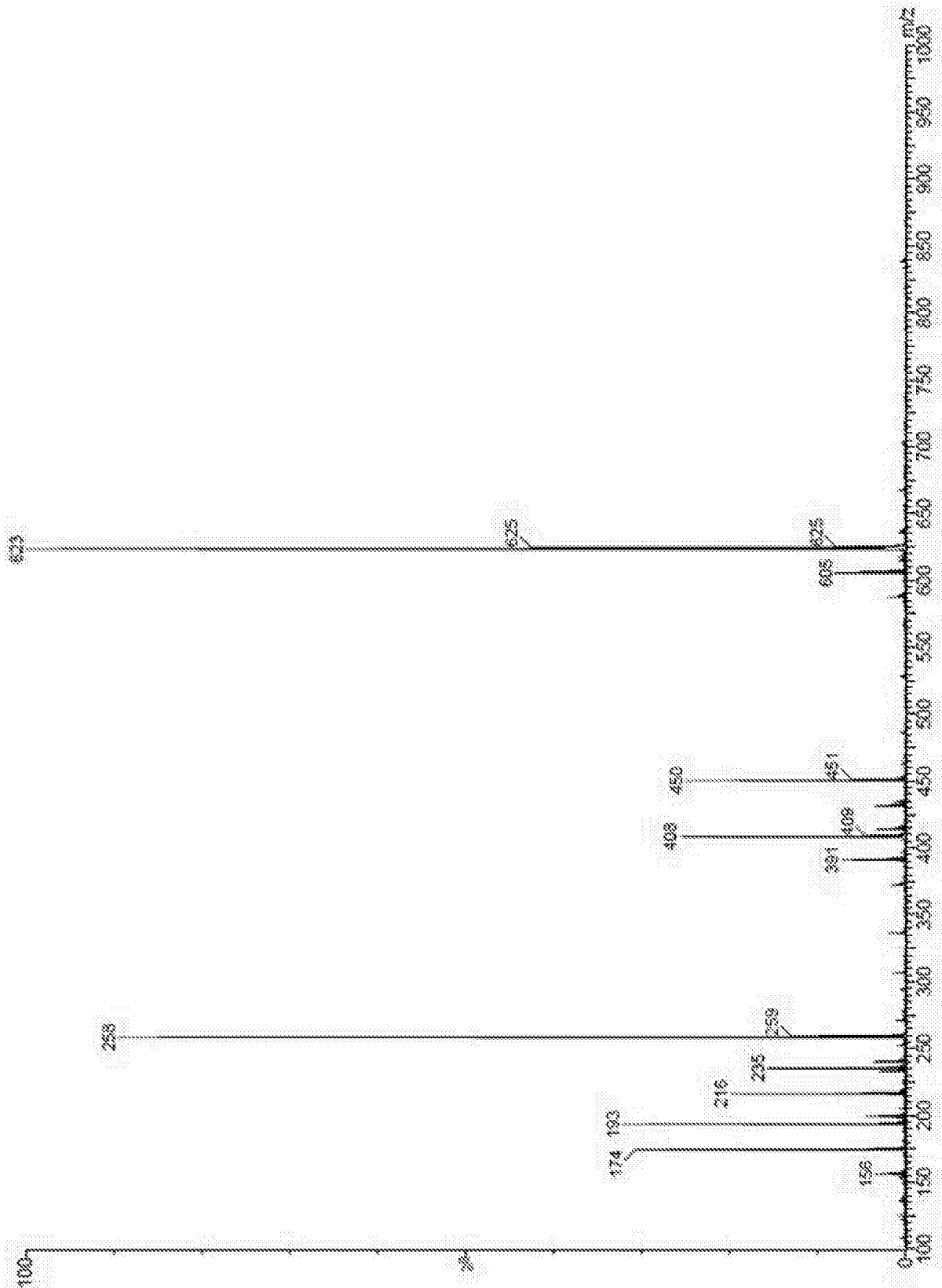


图3.3