



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104829590 B

(45)授权公告日 2020.04.24

(21)申请号 201510163699.8

CN 102675221 A, 2012.09.19,

(22)申请日 2015.04.08

CN 101360723 A, 2009.02.04,

(65)同一申请的已公布的文献号

审查员 周静

申请公布号 CN 104829590 A

(43)申请公布日 2015.08.12

(73)专利权人 重庆医药工业研究院有限责任公司

地址 400061 重庆市南岸区涂山路565号

(72)发明人 但春燕 左小勇 张小成 张上华
张耀春 雷皇书

(51)Int.Cl.

C07D 401/04(2006.01)

(56)对比文件

CN 104003975 A, 2014.08.27,

CN 101573351 A, 2009.11.04,

权利要求书1页 说明书3页 附图1页

(54)发明名称

一种纯化曲格列汀的方法

(57)摘要

本发明涉及一种纯化曲格列汀的方法,该方法包括将曲格列汀加热溶解在混合溶剂中,析晶,分离出固体,其中,所述混合溶剂由异丙醇和另一种选自乙酸甲酯、乙腈和乙醇的溶剂组成。该方法所得曲格列收率高、汀纯度高。

1. 一种曲格列汀的纯化方法,包括将曲格列汀加热溶解在混合溶剂中,析晶,分离出固体,其中,所述固体其X粉末衍射图谱具有图1的特征峰,所述混合溶剂由异丙醇和另一种选自乙酸甲酯、乙腈和乙醇的溶剂组成,异丙醇与乙酸甲酯、乙腈或乙醇的体积比为5:2-5:0.5。

2. 如权利要求1所述的纯化方法,加热溶解温度为40-100°C。

3. 如权利要求2所述的纯化方法,加热溶解温度为60-90°C。

4. 如权利要求1所述的纯化方法,所述异丙醇与乙酸甲酯、乙腈或乙醇的体积比为5:1。

5. 如权利要求1所述的纯化方法,所述混合溶剂为异丙醇和乙酸甲酯。

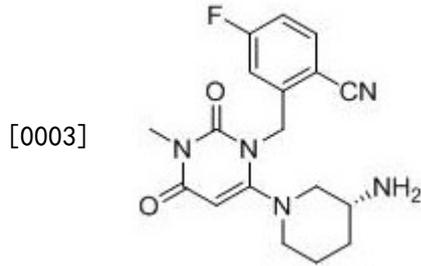
一种纯化曲格列汀的方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物化学领域,具体涉及一种纯化曲格列汀的方法。

背景技术

[0002] 曲格列汀(Trelagliptin)是一种二肽基肽酶IV(DPP-4)抑制剂,其结构式如下所示:



[0004] 曲格列汀是通过选择性、持续性抑制DPP-4而控制血糖水平。DPP-4是一种酶,能够引发肠促胰岛素(胰高血糖素样肽-1(GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP))的失活,而这2种肠降胰岛素在血糖调节中发挥着重要作用。

[0005] CN102675221A公开了一种制备曲格列汀的方法,该方法通过将曲格列汀盐酸盐溶于水和二氯甲烷的混合溶剂中,用50%氢氧化钠溶液调PH>12,二氯甲烷萃取后合并二氯甲烷层并浓缩干得到灰白色固体形式的游离碱。本发明人重现该方法,发现得到的固体曲格列汀游离碱的纯度低,该固体曲格列汀经X-粉末衍射测试,其X粉末衍射图谱与专利CN107003975中描述的晶型A的图谱基本一致。

[0006] CN107003975也公开了曲格列汀游离碱的5种晶型,晶型A、晶型B、晶型C、晶型D、晶型E,分别采用异丙醇、甲醇、乙醇、乙腈和丙酮重结晶制得。但这些溶剂制备的晶型存在一些不足,要么是溶剂化物、要么收率不高、要么纯度不高。

[0007] 基于上述原因,有必要开发一种获得高收率和高纯度的曲格列汀的纯化方法,且适合常规工业化生产。

发明内容

[0008] 本发明的目的在于提供一种曲格列汀的纯化方法,该方法操作简单有效,适合常规工业化生产,制得的曲格列汀纯度高,收率高,克服现有技术存在的缺陷。

[0009] 为实现本发明的目的,提供了如下实施方案。

[0010] 在一实施方案中,本发明的一种曲格列汀的纯化方法,包括将曲格列汀加热溶解在混合溶剂中,析晶,分离出固体,其中,所述混合溶剂由异丙醇和另一种选自乙酸甲酯、乙腈和乙醇的溶剂组成,

[0011] 在上述实施方案中,本发明的曲格列汀的纯化方法,加热溶解温度为40-100℃,优选60-90℃。

[0012] 在上述实施方案中,本发明的曲格列汀的纯化方法,优选的,所述混合溶剂为异丙

醇和乙酸甲酯。混合溶剂中,异丙醇与乙酸甲酯、乙腈或乙醇的体积比为5:2-5:0.5,优选为5:1。

[0013] 在上述实施方案中,本发明的曲格列汀的纯化方法获得的曲格列汀固体,经X-粉末衍射测试,其结果见图1。

[0014] 本发明的方法,采用异丙醇与乙酸甲酯、乙腈或乙醇的混合溶剂重结晶,可提高纯化收率,而且可以有效除去杂质,得到的曲格列汀纯度高,经HPLC检测,纯度大于99.5%。

附图说明

[0015] 图1 实施例1的方法制得的曲格列汀晶型的X粉末衍射图。

具体实施方式

[0016] 以下实施例用于本发明的实质作进一步说明,但不以此限制本发明的范围。

[0017] 以下实施例中的X-粉末衍射测试是在环境温度及环境湿度下用X'Pert Pro MPDX-射线衍射仪测定完成;测定条件为DS=1°、SS=1°、RS=0.3 mm、步长 0.02°。

[0018] 实施例1 曲格列汀粗品制备

[0019] 10L三口瓶中加入2-(6-氯-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基)-4-氟-苄腈93g,RAPD 60.3g,乙腈372mL,降温至10℃以下,滴加DBU 212g。加毕升温至10-20℃,保温反应3小时。加冰水和二氯甲烷,用4M盐酸调pH=1-4,分液,水相用DCM洗涤;合并水相,加入DCM,饱和碳酸钾溶液调pH=8-10,分液,水相用DCM萃取,合并有机相,干燥,过滤,浓缩得曲格列汀粗品99g。

[0020] HPLC纯度98.0%。

[0021] 实施例2 曲格列汀精品的制备

[0022] 在反应瓶中加入实施例1的曲格列汀粗品10g、异丙醇50ml、乙酸甲酯10ml,搅拌加热至回流,缓慢溶解。溶清后撤去油浴,降温至内温0℃~10℃,保温搅拌1小时,过滤,滤饼用异丙醇洗涤。置45℃真空干燥箱中干燥恒重,得白色固体8.8g

[0023] 收率88%,HPLC纯度99.8%,所得固体经X-粉末衍射测试,测试结果见图1。

[0024] 实施例3 曲格列汀精品的制备

[0025] 反应瓶中加入曲格列汀粗品10g、异丙醇50ml、乙腈10ml,搅拌加热至回流,缓慢溶解。溶清后撤去油浴,降温至内温0℃~10℃,保温搅拌1小时,过滤,滤饼用异丙醇洗涤。置45℃真空干燥箱中干燥恒重,得白色固体7.7g

[0026] 收率77%,HPLC纯度99.7%,白色固体的粉末衍射图谱与图1基本一致。

[0027] 实施例4 曲格列汀精品的制备

[0028] 反应瓶中加入曲格列汀粗品10g、异丙醇50ml、乙醇10ml,搅拌加热至回流,缓慢溶解。溶清后撤去油浴,降温至内温0℃~10℃,保温搅拌1小时,过滤,滤饼用异丙醇洗涤。置45℃真空干燥箱中干燥恒重,得白色固体7.9g。

[0029] 收率79%,HPLC纯度99.8%,白色固体的粉末衍射图谱与图1基本一致。

[0030] 实施例5 曲格列汀精品的制备

[0031] 反应瓶中加入曲格列汀粗品10g、异丙醇50ml、乙酸甲酯5ml,搅拌加热至回流,缓慢溶解。溶清后撤去油浴,降温至内温0℃~10℃,保温搅拌1小时,过滤,滤饼用异丙醇洗

涤。置45℃真空干燥箱中干燥恒重,得白色固体8.6g。

[0032] 收率86%,HPLC纯度99.7%,白色固体的粉末衍射图谱与图1基本一致。

[0033] 实施例6 曲格列汀精品的制备

[0034] 反应瓶中加入曲格列汀粗品10g、异丙醇50ml、乙酸甲酯20ml,搅拌加热至回流,缓慢溶解。溶清后撤去油浴,降温至内温0℃~10℃,保温搅拌1小时,过滤,滤饼用异丙醇洗涤。置45℃真空干燥箱中干燥恒重,得白色固体8.2g。

[0035] 收率82%,HPLC纯度99.8%,白色固体的粉末衍射图谱与图1基本一致。

[0036] 实施例7 曲格列汀琥珀酸盐的制备

[0037] 反应瓶中加入曲格列汀5g、乙酸甲酯40ml、乙醇40ml,搅拌加热溶清,再加入丁二酸2.5g,搅拌2小时,过滤,得到曲格列汀琥珀酸盐6.3g。

[0038] 对比例1 曲格列汀精品的制备

[0039] 1L反应瓶中加入曲格列汀粗品10g、异丙醇100ml,搅拌加热至回流,缓慢溶解。溶清后撤去油浴,降温至内温0℃~10℃,保温搅拌1小时,过滤,滤饼用异丙醇洗涤,置45℃真空干燥箱中干燥恒重,得白色固体7.5g,收率75%,HPLC纯度99.2%。

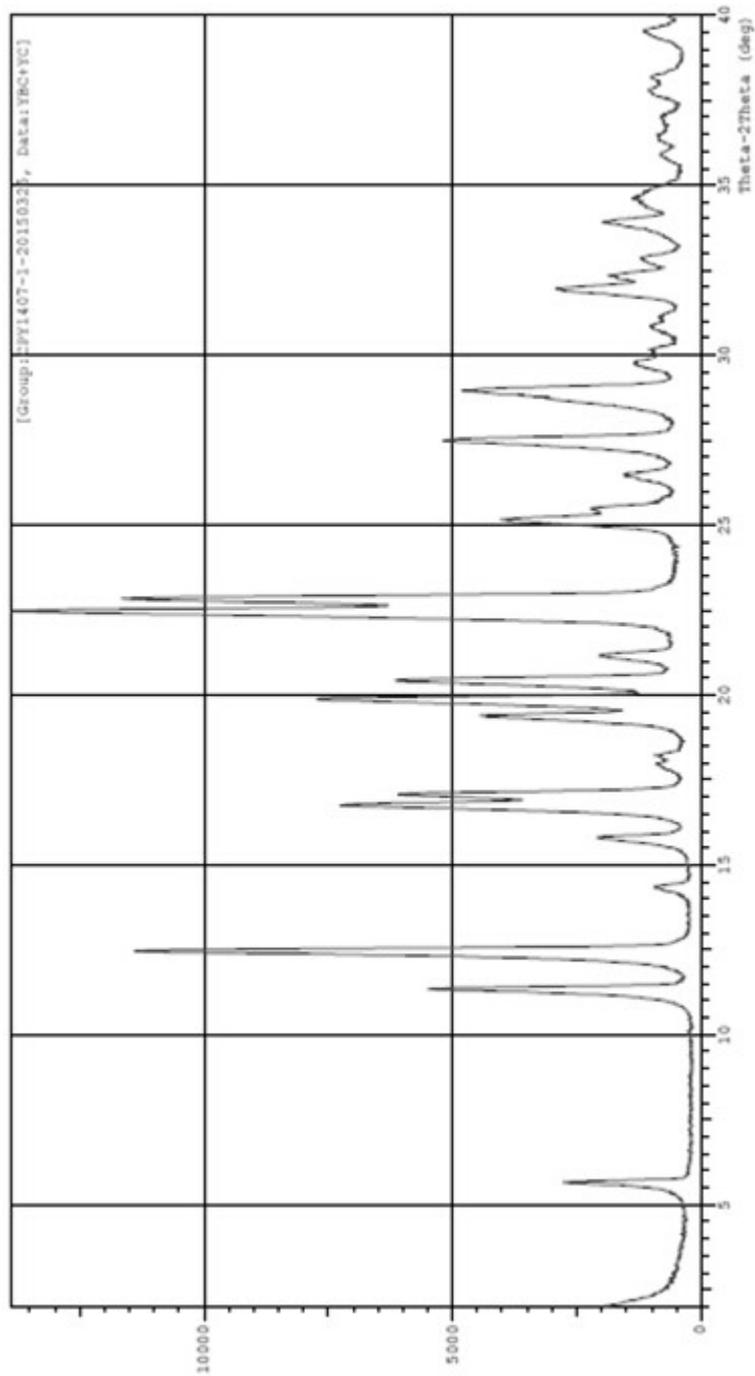


图1