



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109970706 A

(43)申请公布日 2019.07.05

(21)申请号 201711447256.7

(22)申请日 2017.12.27

(71)申请人 徐州万邦金桥制药有限公司

地址 221004 江苏省徐州市金山桥开发区  
综合区洞山南侧

申请人 江苏万邦生化医药集团有限责  
任公司

(72)发明人 李伟 乔德水 高雪芹

(51)Int.Cl.

C07D 401/04(2006.01)

C07C 55/10(2006.01)

C07C 51/41(2006.01)

权利要求书1页 说明书6页 附图6页

(54)发明名称

一种琥珀酸曲格列汀A晶型的制备和精制方法

(57)摘要

本发明公开了一种琥珀酸曲格列汀A晶型的制备和精制方法,以曲格列汀游离碱粗品直接在异丙醇/乙酸甲酯混合溶剂中经重结晶,得曲格列汀游离碱精品;以乙酸甲酯与乙醇为成盐溶剂,采用曲格列汀游离碱精品与琥珀酸一步成盐得到琥珀酸曲格列汀A晶型。本发明所述方法操作简单,试制多批A晶型经X-粉末衍射确证,制备工艺可靠,重现性好,适合工业化扩大生产。

1. 一种琥珀酸曲格列汀A晶型的制备和精制方法,其特征在于以曲格列汀游离碱粗品直接在异丙醇和乙酸甲酯混合溶剂中进行重结晶,得曲格列汀游离碱精品;以乙酸甲酯与乙醇为成盐溶剂,采用曲格列汀游离碱精品与琥珀酸一步成盐得到琥珀酸曲格列汀A晶型。

2. 一种琥珀酸曲格列汀A晶型的制备和精制方法,其特征在于包括如下步骤:

1) 将曲格列汀粗品加入异丙醇和乙酸甲酯的混合溶剂中,升温至回流,待溶清后,缓慢降温至0-20℃,并于此温度继续搅拌5~20分钟;沉淀,离心甩滤,滤饼经异丙醇和乙酸甲酯的混合溶剂淋洗,离心甩滤至无液体流出,得到曲格列汀精品;

2) 曲格列汀精品加入乙酸甲酯中,升温加热至30~50℃,将琥珀酸的乙醇溶液缓慢滴入其中,维持反应温度不超过60℃;滴加完毕,保温搅拌10~60分钟;将反应液缓慢降温至10-40℃,于此温度继续搅拌1-4h,离心过滤,滤饼经乙酸甲酯和无水乙醇的混合溶剂淋洗,离心过滤至无液体流出,得到成品。

3. 根据权利要求2所述的方法,其特征在于步骤1)中异丙醇和乙酸甲酯混合溶剂中异丙醇和乙酸甲酯的重量比为4-5:1。

4. 根据权利要求2所述的方法,其特征在于步骤1)中缓慢降温至5-10℃;搅拌时间为8-12分钟。

5. 根据权利要求2所述的方法,其特征在于步骤2)中琥珀酸的乙醇溶液中琥珀酸的重量百分比为8-12%。

6. 根据权利要求2所述的方法,其特征在于步骤2)中乙酸甲酯和无水乙醇的混合溶剂中乙酸甲酯和无水乙醇的重量比为4-5:1。

7. 根据权利要求2所述的方法,其特征在于步骤2)中升温加热至40~50℃,优选42~48℃。

8. 根据权利要求2所述的方法,其特征在于步骤2)中维持反应温度不超过48℃。

9. 根据权利要求2所述的方法,其特征在于步骤2)中保温搅拌20-40分钟。

10. 根据权利要求2所述的方法,其特征在于步骤2)中将反应液缓慢降温至20-30℃,于此温度继续搅拌2-2.5h。

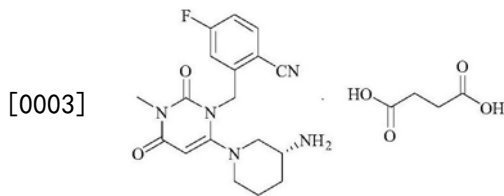
## 一种琥珀酸曲格列汀A晶型的制备和精制方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及一种琥珀酸曲格列汀A晶型的制备和精制方法。

### 背景技术

[0002] 琥珀酸曲格列汀,分子式: $C_{22}H_{26}FN_5O_6$ ,其中文命名:2-(6-(3-氨基-哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二氧化-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基)-4-氟-苄腈琥珀酸盐,商品名:Zafatek,其结构式为:



[0004] 琥珀酸曲格列汀是日本武田制药开发的一种新型长效DPP-IV抑制剂,全球首个实现每周一次给药的小分子糖尿病药物。于2015年3月26日获得日本卫生劳动福利部的上市批准,在中国,琥珀酸曲格列汀至今已有多家注册申报,其中齐鲁制药于2015年4月24日首家申报,属于3类仿制药。

[0005] 该药物申请专利涉及到合成工艺、晶型、晶型制备方法等诸多方面,目前已知晶型为A晶型、B晶型、C晶型、D晶型、E晶型、F晶型、G晶型及无定型,其中专利授权保护为A晶型。在已见于专利文献报道的A晶型制备工艺中,原研专利的制备方法包括:快速蒸发法、慢速蒸发法、室温制浆法,制备周期约为5~7天,而已见于公开发表的专利CN102675221中成盐溶剂为异丙醇及四氢呋喃,使用到环境污染较大的二类溶剂。因此,上述的晶型制备方法存在工序操作起来繁琐,对环境污染大,不适应工业化大生产要求等缺陷。

### 发明内容

[0006] 针对上述现有技术存在的问题,本发明提供一种琥珀酸曲格列汀A晶型的制备和精制方法,该方法操作简单,试制多批A晶型经X-粉末衍射确证,制备工艺可靠,重现性好,适合工业化扩大生产。

[0007] 本发明所述一种琥珀酸曲格列汀A晶型的制备和精制方法,以曲格列汀游离碱粗品直接在异丙醇和乙酸甲酯混合溶剂中进行重结晶,得曲格列汀游离碱精品;以乙酸甲酯与乙醇为成盐溶剂,采用曲格列汀游离碱精品与琥珀酸一步成盐得到琥珀酸曲格列汀A晶型。

[0008] 本发明所述方法使用到的溶剂均为对环境污染小的三类溶剂,操作工序简单,经粉末X-射线衍射晶型确证,该方法制备的琥珀酸曲格列汀晶型为制备专利CN101573351A报道的A型晶;该晶型质量稳定,适应于工业化大生产要求。

[0009] 本发明所述方法涉及的基本合成路线如下:



[0011] 本发明还提供一种更为具体的琥珀酸曲格列汀A晶型的制备和精制方法,包括如下步骤:

[0012] 1) 将曲格列汀粗品加入异丙醇和乙酸甲酯的混合溶剂中,升温至回流,待溶清后,缓慢降温至0~20℃,并于此温度继续搅拌5~20分钟;沉淀,离心甩滤,滤饼经异丙醇和乙酸甲酯的混合溶剂淋洗,离心甩滤至无液体流出,得到曲格列汀精品;

[0013] 2) 曲格列汀精品加入乙酸甲酯中,升温加热至30~50℃,将琥珀酸的乙醇溶液缓慢滴入其中,维持反应温度不超过60℃;滴加完毕,保温搅拌10~60分钟;将反应液缓慢降温至10~40℃,于此温度继续搅拌1~4h,离心过滤,滤饼经乙酸甲酯和无水乙醇的混合溶剂淋洗,离心过滤至无液体流出,得到成品。

[0014] 进一步地,步骤1)中异丙醇和乙酸甲酯混合溶剂中异丙醇和乙酸甲酯的重量比为4~5:1。

[0015] 进一步地,步骤1)中缓慢降温至5~10℃。

[0016] 进一步地,步骤1)中搅拌时间为8~12分钟。

[0017] 进一步地,步骤2)中琥珀酸的乙醇溶液中琥珀酸的重量百分比为8~12%。

[0018] 进一步地,步骤2)中乙酸甲酯和无水乙醇的混合溶剂中乙酸甲酯和无水乙醇的重量比为4~5:1。

[0019] 进一步地,步骤2)中升温加热至40~50℃,优选42~48℃。

[0020] 进一步地,步骤2)中维持反应温度不超过48℃。

[0021] 进一步地,步骤2)中保温搅拌20~40分钟。

[0022] 进一步地,步骤2)中将反应液缓慢降温至20~30℃,于此温度继续搅拌 2~2.5h。在此条件下,可进一步达到纯化终产品和提高收率的目的。

[0023] 本发明的有益效果是:与已见于专利及文献报道的琥珀酸曲格列汀A晶型制备工艺相比,使用到的溶剂均为对环境污染小的三类溶剂,A晶型制备操作工序简单,易于进行产品收集,产品纯度高,晶型质量稳定,为工业生产的进行提供了新的方式。

## 附图说明

[0024] 图1为实施例1制备的琥珀酸曲格列汀A晶型氢谱;

[0025] 图2为实施例1制备的琥珀酸曲格列汀A晶型红外光谱;

[0026] 图3为实施例1制备的琥珀酸曲格列汀A晶型的纯度分析;

[0027] 图4为实施例1制备的琥珀酸曲格列汀A晶型粉末X-射线衍射;

[0028] 图5为实施例1制备的曲格列汀游离碱单晶衍射;

[0029] 图6为实施例1制备的晶胞中的分子结构。

## 具体实施方式

[0030] 除非特别说明,以下实施例中选用的试剂均为市售的普通试剂。

[0031] 实施例1

[0032] 1) 向500ml的三口反应瓶中加入异丙醇98g、乙酸甲酯23.2g及曲格列汀游离碱粗品30g,开启升温至回流,待溶清后,缓慢降温至5~10℃,并于此温度继续搅拌0.5小时。抽滤,滤饼经异丙醇/乙酸甲酯(w/w 4.26:1)混合溶剂淋洗,抽滤,至基本无液体流出,得到曲格列汀湿品。

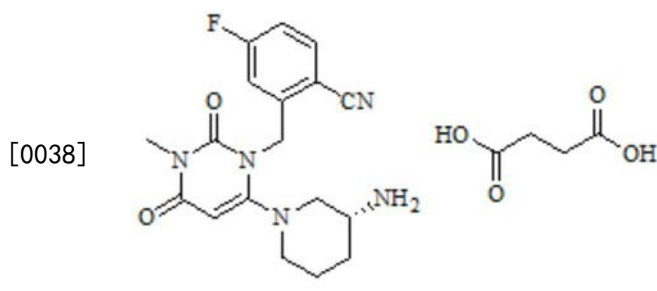
[0033] 将曲格列汀湿品置于真空干燥箱中,控制温度15~25℃,真空干燥2小时,升温至40~50℃,控制温度40~50℃,真空度在-0.06Mpa以下,真空干燥12~24h。期间每隔2小时记录一次温度和真空度,每隔4小时翻料一次,得类白色固体。40~45℃干燥,得曲格列汀游离碱精品,其单晶衍射图谱如图5所示,晶胞中的结构如图6所示,其中图6(A)为晶胞中单元及元素编号(球棍模型),图6(B)为晶胞中单个分子结构图。

[0034] 2) 向1000ml的三口反应瓶中加入乙酸甲酯466g和曲格列汀游离碱精品25g,开启搅拌,加热至42~48℃,溶解澄清。

[0035] 向溶液中滴加入琥珀酸的乙醇溶液(无水乙醇98.9g和琥珀酸9.1g),维持反应温度不超过48℃。滴加完毕,保温搅拌约0.5h。

[0036] 将反应液缓慢降温至20~30℃,于此温度继续搅拌2~2.5h,过滤,滤饼经乙酸甲酯/无水乙醇(w/w 4.71:1)混合溶剂淋洗,过滤,至基本无液体流出,得到成品湿品。

[0037] 干燥:将琥珀酸曲格列汀湿品置于真空干燥箱中,控制温度15~25℃,真空干燥2小时,升温至40~50℃,控制温度40~50℃,真空度在-0.06Mpa以下,真空干燥12~24h。期间每隔2小时记录一次温度和真空度,每隔4小时翻料一次,得类白色固体,结构式如下



[0039] 实施例2对制备的类白色固体的理化性质进行表征

[0040] 1) 如图1所示为本发明制备的类白色固体的核磁共振H谱

[0041] 本品的<sup>1</sup>H-NMR谱图积分面积可以看出,除去DMSO-d<sub>6</sub>残余质子峰(2.503~2.509ppm)和活泼H(约8.3~9.8ppm)外,共观察到22个H,与目标分子中的非活泼H原子数相符。低场区8.3~9.8ppm的宽峰,在重水置换氢谱中消失,应归属为哌啶环上的胺基和琥珀酸成盐的4个活泼H原子。

[0042] 根据化学位移,低场区5.106~7.969ppm有6个H,为苯环上的3个H,嘧啶环的1个H和嘧啶环相连亚甲基上2个H;高场区1.376~3.173ppm有16个H,为哌啶环上的9个H,嘧啶环所连甲基上的3个H和琥珀酸亚甲基上4个H,与目标分子相符。

[0043] 3.154~3.173ppm处的d峰和2.641ppm处的宽峰是5位亚甲基上两个H, H-<sup>1</sup>H相关谱可看出同碳耦合和与相邻4位H耦合;1.478~1.502ppm处的多重峰和1.750~1.760ppm处的多重峰是2位亚甲基两个H,受相邻1、3位H的影响裂分,并与1、3位H耦合;1.376ppm处的宽峰和1.862~1.876ppm处的多重峰是3位亚甲基两个H同碳耦合和受相邻2、4位H影响裂分,

并与2、4位H 耦合；2.688ppm处的宽峰和2.896ppm处的宽峰是1位亚甲基两个H同碳耦合和受相邻2位H的影响裂分，并与2位H耦合；4位次甲基在3.090ppm处与7位甲基上的3个H的化学位移重叠，4位次甲基与3,3',5,5'位H发生耦合关联；而7位甲基上的3个H在3.090ppm处不与其他H发生关联；琥珀酸亚甲基上4个H在化学位移2.299ppm处的单峰没有与其他H发生耦合关联。

[0044] 5.106~5.222ppm处的ABq峰归属为与嘧啶环相连苄位亚甲基上8位两个 H,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ 相关谱上能观察到同碳耦合；5.392ppm处的单峰是6位嘧啶环次甲基H。

[0045] 7.336~7.368ppm的1个H应归属为10位氢原子，与苯环上9、11位H和邻位F相互耦合，并与9、11位H发生关联；9位H的化学位移出现在7.168~7.187ppm 处，与苯环上10位H和邻位F相互耦合，形成dd峰，并与8、10位H发生关联；11位氢原子由于受邻近强吸电基团腈基的影响，化学位移向低场偏移，与苯环上10位H和间位F相互耦合，形成dd峰，出现在7.945~7.969ppm处，并与10位H发生关联；

[0046] 以上各位H的归属根据 $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ 相关谱可以证实。所有氢原子在图谱上都可以得到合理的解释。

[0047] 2) 如图2所示为本发明制备的类白色固体的红外分析

[0048] 仪器：美国尼高力公司生产的AVATAR 330型傅里叶变换红外分光光度计。

[0049] 仪器的校正和检定：按中国药典2010年版二部附录IV C红外分光光度计的校正和检定，符合规定。

[0050] 测定方法：KBr压片法

[0051] 本品的红外光吸收图谱测定见图。红外光谱数据见下表1。

[0052] 表1本品对照品的红外吸收光谱测试数据

	振动类型	吸收峰( $\text{cm}^{-1}$ )	基团归属
	$\nu_{\text{NH}_3^+}, \nu_{\text{OH}}$	3425	OH、 $\text{NH}_3^+$ 伸缩振动
	$\nu_{\text{C-H}}$	2950、2934、2854	甲基、亚甲基的CH伸缩振动
	$\nu_{\text{C=N}}$	2225	腈基的伸缩振动
[0053]	$\nu_{\text{C=O}}$	1699	羧酸根羰基的伸缩振动
	$\nu_{\text{C=O}}$	1659	酰胺羰基的伸缩振动
	$\nu_{\text{C=C}}$	1621	双键的伸缩振动
	$\nu_{\text{C=C}}$	1586、1552、1491、1449	芳香环的骨架振动
	$\nu_{\text{C-O}}, \nu_{\text{C-O}}$	1422、1408、1384	羧酸根(耦合谱带)
	$\nu_{\text{C-F}}$	1210	碳-氟键的伸缩振动
	$\nu_{\text{C-N}}$	1114、1084、1036	碳氮键的伸缩振动
[0054]	$\delta_{\text{C-H}}$	884、831、819	三取代苯环弯曲振动

[0055] 解析：从本品IR谱可见，目标分子中琥珀酸与胺成盐，伯铵盐离子和羟基其红外吸收出现在 $3425\text{cm}^{-1}$ 范围内；甲基、亚甲基的C-H伸缩振动出现在 $2950\text{cm}^{-1}$ 、 $2934\text{cm}^{-1}$ 和 $2854\text{cm}^{-1}$ 处；腈基的伸缩振动出现在 $2225\text{cm}^{-1}$ 处；羧酸根羰基的伸缩振动吸收峰出现在 $1699\text{cm}^{-1}$ 处；嘧啶环上的C=O伸缩振动吸收峰出现在 $1659\text{cm}^{-1}$ 处； $1621\text{cm}^{-1}$ 处为双键的伸缩

振动峰；芳苯环骨架振动吸收峰出现在 $1586\text{cm}^{-1}$ 、 $1552\text{cm}^{-1}$ 、 $1491\text{cm}^{-1}$ 和 $1449\text{cm}^{-1}$ 处； $1422\text{cm}^{-1}$ 、 $1408\text{cm}^{-1}$ 和 $1384\text{cm}^{-1}$ 处则为羧酸根的偶合谱带； $1210\text{cm}^{-1}$ 处为苯环上C-F键的伸缩振动吸收峰； $1114\text{cm}^{-1}$ 、 $1084\text{cm}^{-1}$ 和 $1036\text{cm}^{-1}$ 处为C-N键的伸缩振动吸收峰；三取代苯环的C-H弯曲振动吸收峰出现在 $884\text{cm}^{-1}$ 、 $831\text{cm}^{-1}$ 和 $819\text{cm}^{-1}$ 处。

[0056] 结论：红外光谱数据显示本品具有琥珀酸曲格列汀的基本结构信息。腈基、碳氟键、芳香环、羧酸以及铵基离子等特征峰比较明显。

[0057] 3) 如图3所示为本发明制备的类白色固体的纯度分析，数据如表2所示：

[0058] 表2本实施例制备的琥珀酸曲格列汀晶型的纯度分析

[0059] 检测器A 210nm

[0060]

峰号	保留时间	面积	面积%	高度	理论塔板数(USP)	拖尾因子	分离度(USP)
1	2.993	49942	0.302	9001	5645	1.254	—
2	3.748	8762	0.053	1140	4905	1.228	4.043
3	13.607	16490369	99.564	900586	12552	1.347	28.174
4	16.688	7657	0.046	268	13233	3.831	5.780
5	19.563	5851	0.035	447	49604	1.506	6.172
总计		16562580	100.000	911441			

[0061] 4) 本实施例制备的类白色固体的X-射线衍射分析，如图4所示：

[0062] 测试仪器：X, Pert Pro MPDX-射线衍射仪

[0063] 测试条件：DS=1°SS=1°RS=0.3mm步长0.02°；时间常数0.6s

[0064] 测试结果：粉末X-射线衍射峰数据见表3。

[0065] 表3粉末X-射线衍射峰列表(±0.2度)

[0066]

角度 2θ	d 值 埃	强度* 相对%	角度 2θ	d 值 埃	强度* 相对%
11.28	7.84	3486	26.56	3.35	707
11.79	7.50	739	27.59	3.23	589
12.83	6.90	454	28.07	3.18	526
14.51	6.10	765	29.83	2.99	489
15.78	5.61	1805	30.20	2.96	302

[0067]

---

16.82	5.27	516	31.78	2.81	392
17.58	5.04	253	33.78	2.65	229
19.36	4.58	1503	34.18	2.62	167
20.29	4.37	155	34.52	2.60	218
21.02	4.22	1540	35.64	2.52	593
22.27	3.99	4353	36.02	2.49	338
22.72	3.91	157	36.34	2.47	192
23.27	3.82	142	37.21	2.41	262
23.73	3.75	1411	38.59	2.33	186
25.22	3.53	1274	39.48	2.28	134
26.08	3.41	561			

---

[0068] \*峰强度可随结晶大小和形态而改变。

[0069] 根据文献中晶型的报道和XRD表征参数确定,本实施例制备的晶型和原研公司专利CN101573351B报道的晶型A一致。本品的X-射线粉末衍射测试图见图4。



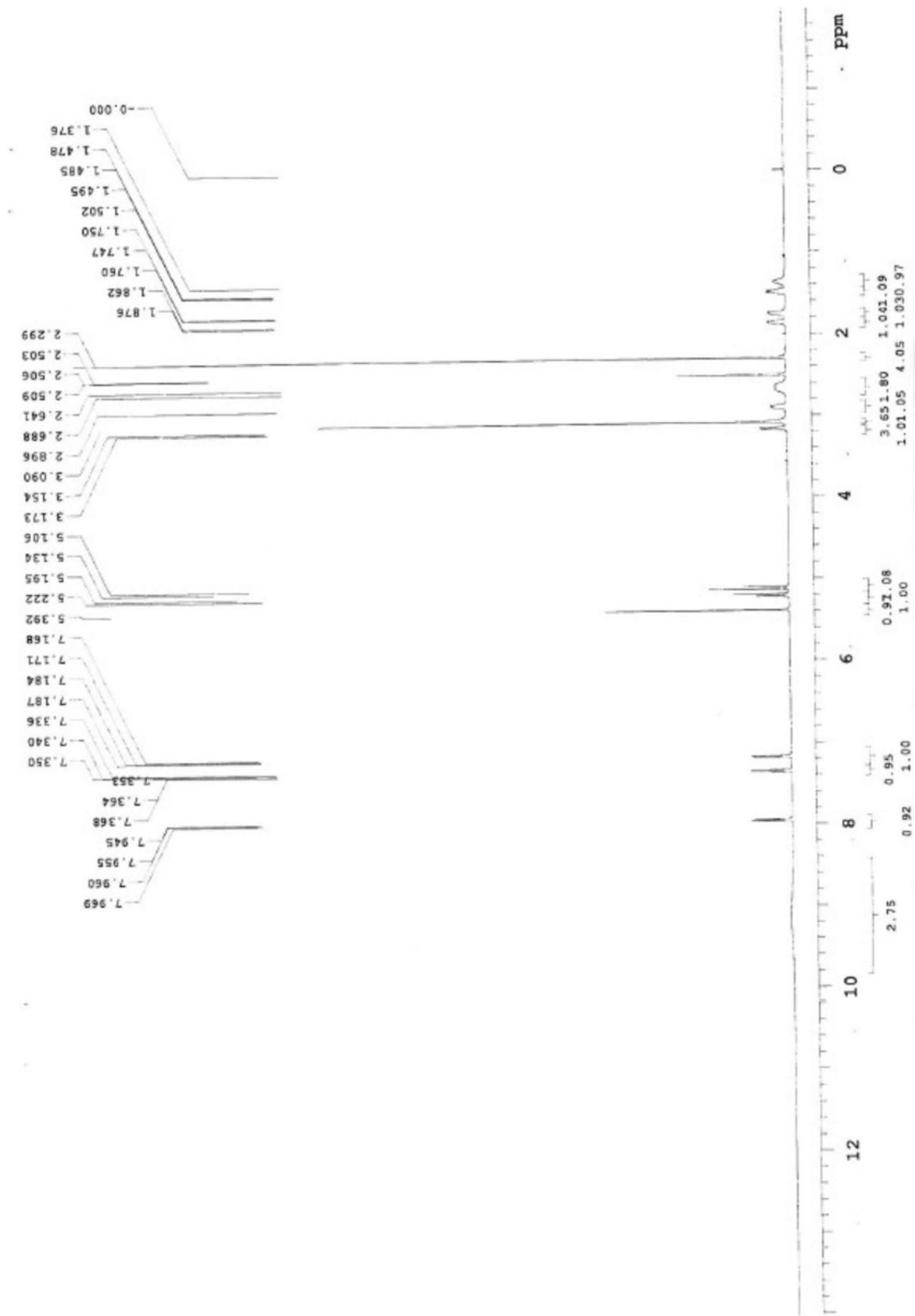


图1

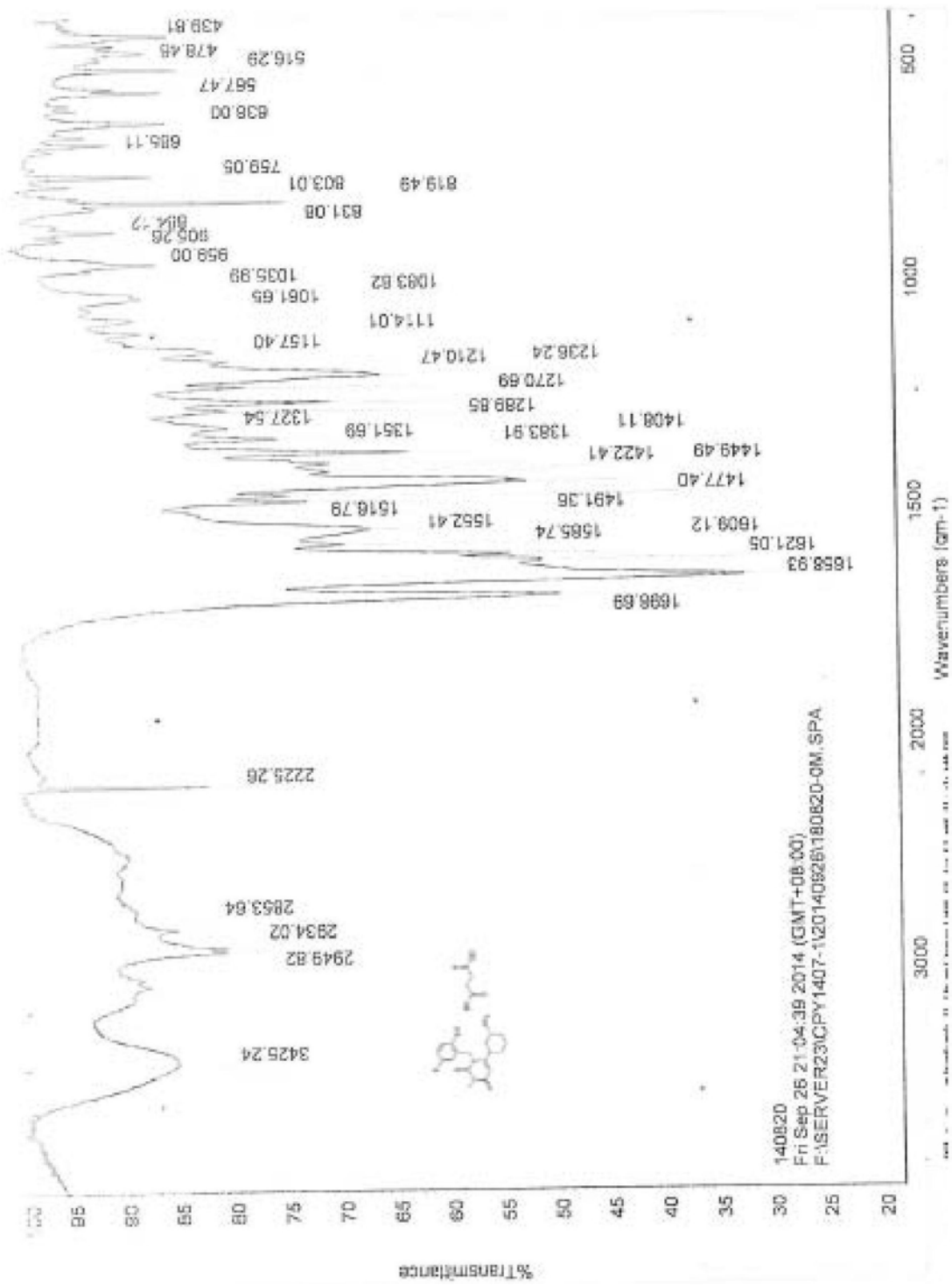


图2

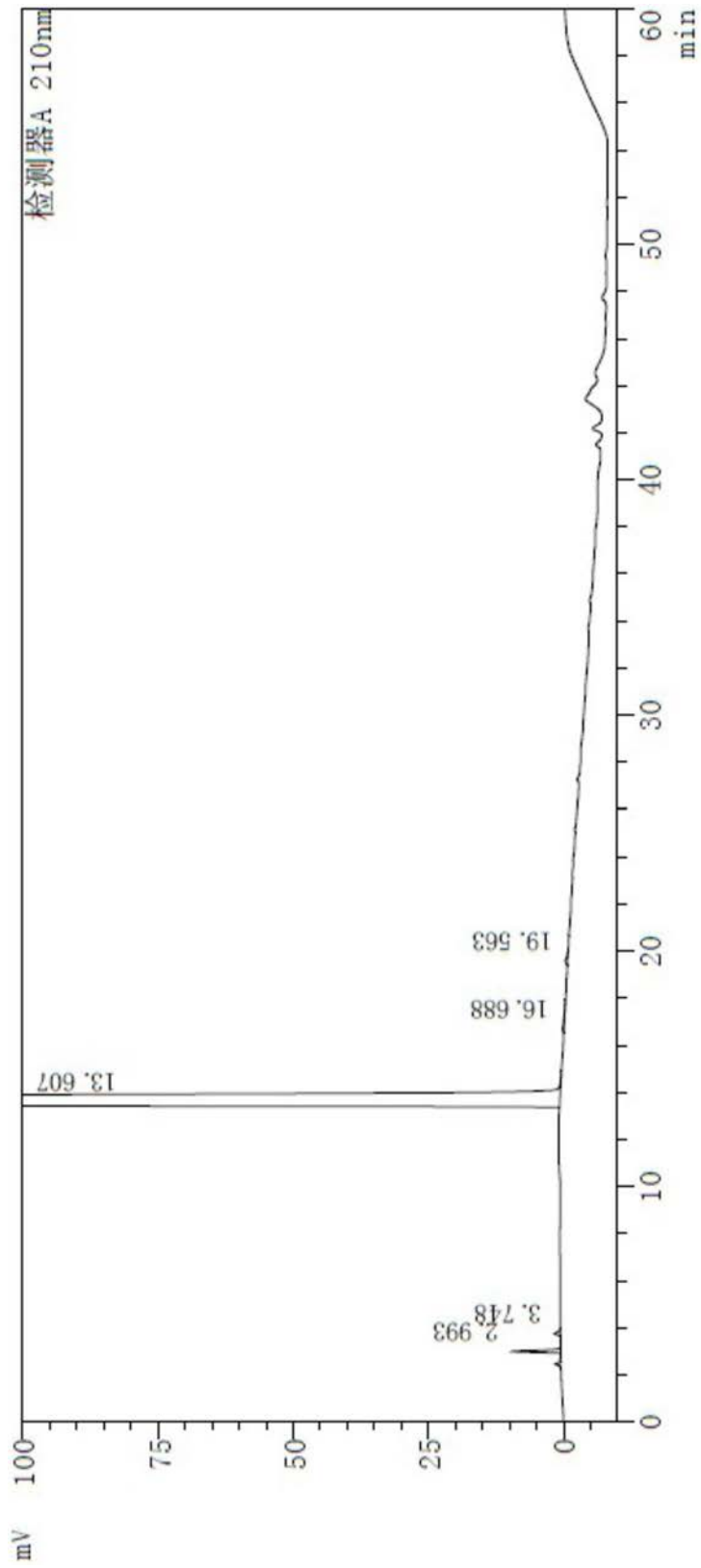


图3

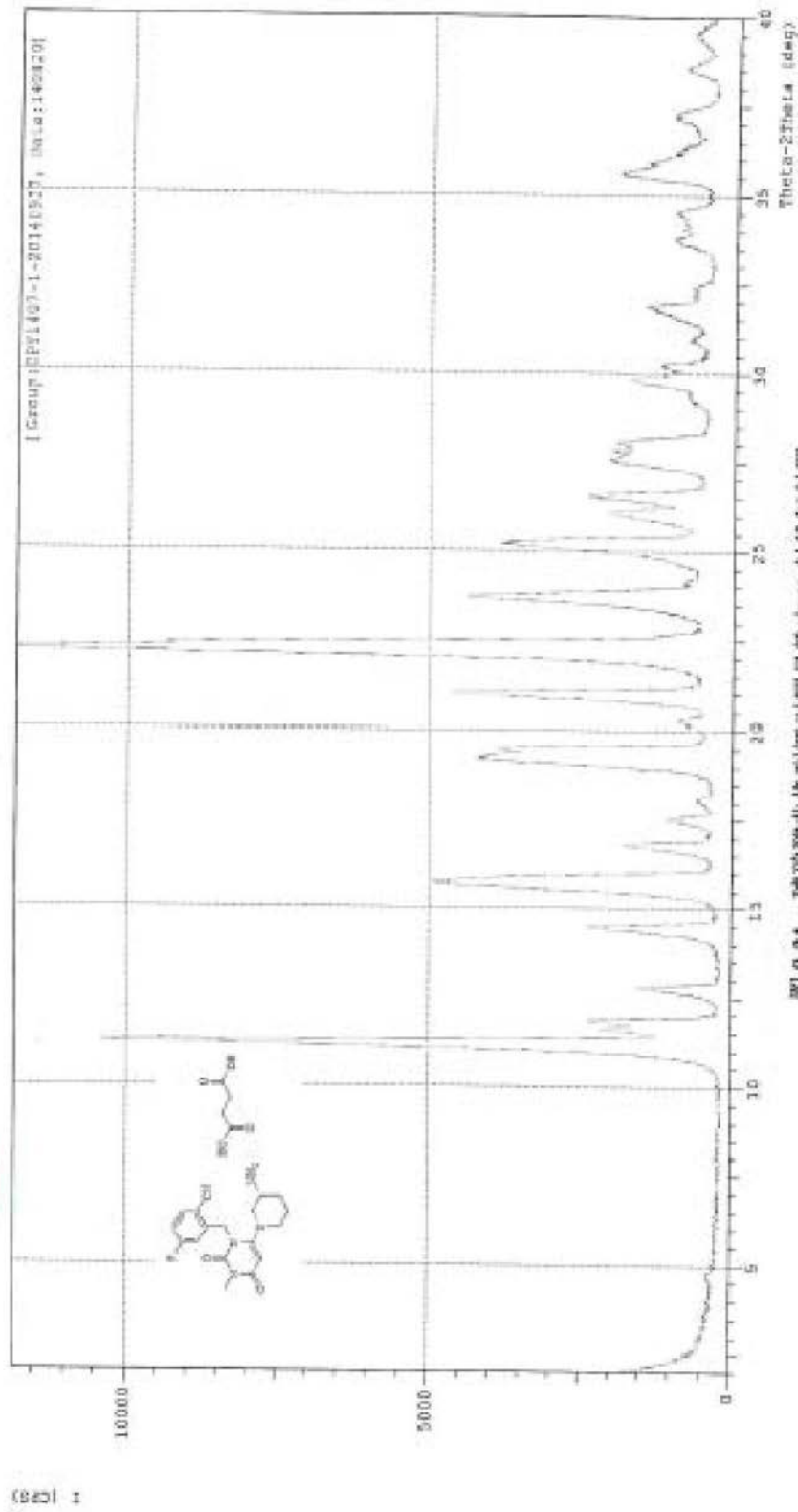


图 9-21 琥珀酸曲格列汀对照品粉末 X-射线衍射图

图4

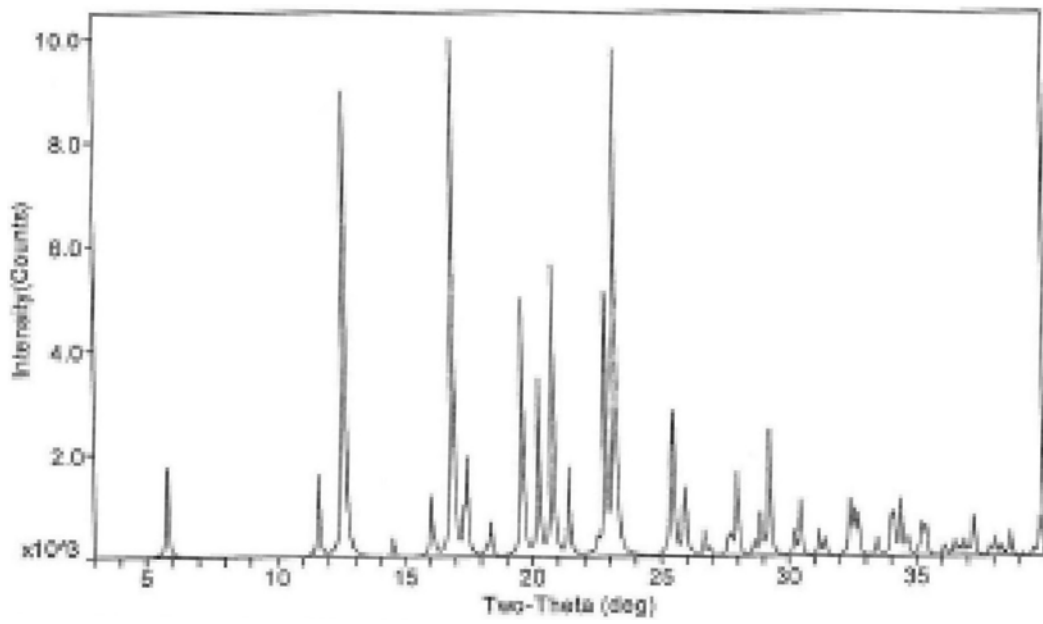
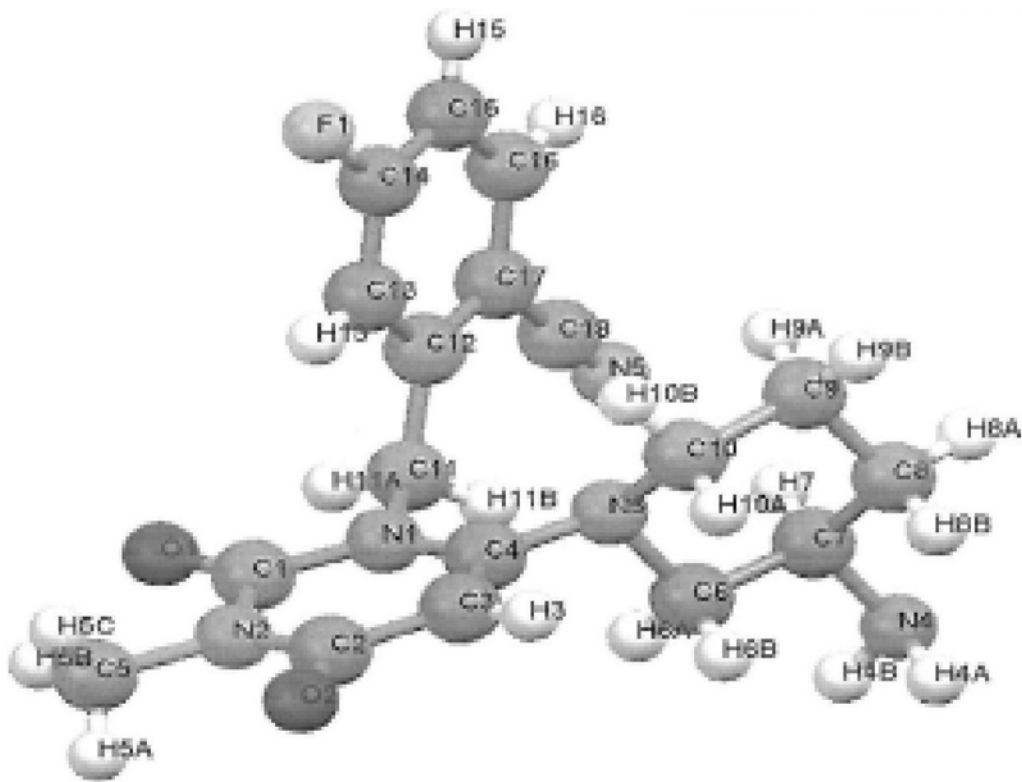
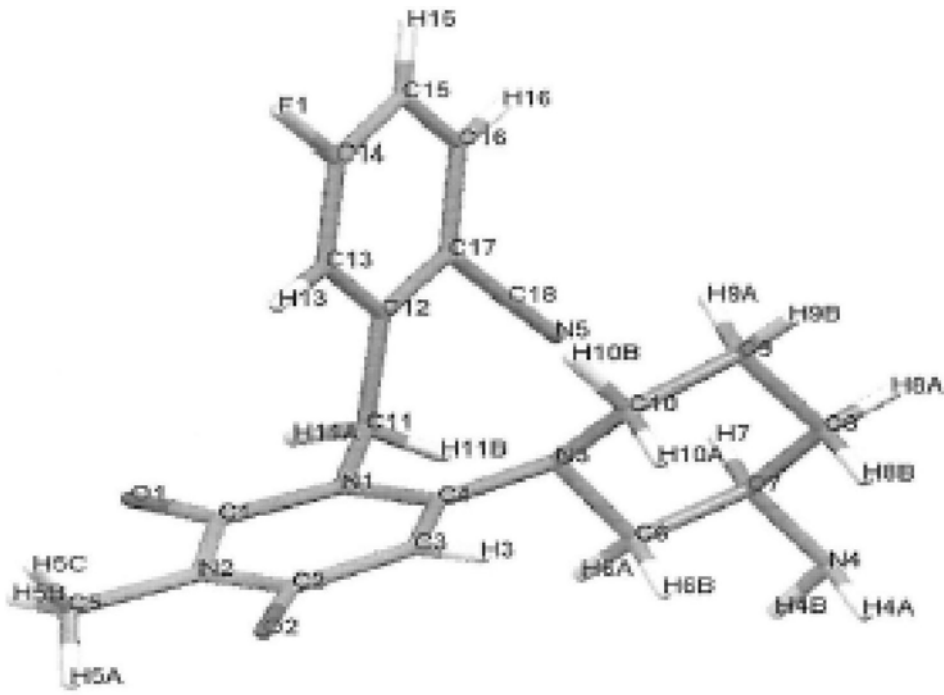


图5



(A)



(B)

图6