



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103450201 A

(43) 申请公布日 2013.12.18

(21) 申请号 201210171921.5

(22) 申请日 2012.05.30

(71) 申请人 博瑞生物医药技术(苏州)有限公司

地址 215123 江苏省苏州市苏州工业园区星湖街 218 号生物纳米园 C27 幢

(72) 发明人 袁建栋

(51) Int. Cl.

C07D 473/04 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07F 7/10 (2006.01)

权利要求书2页 说明书10页

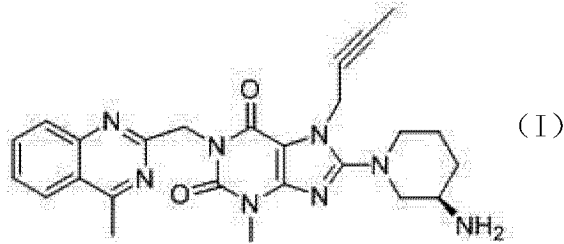
(54) 发明名称

手性 8-(3-氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤的制备方法

(57) 摘要

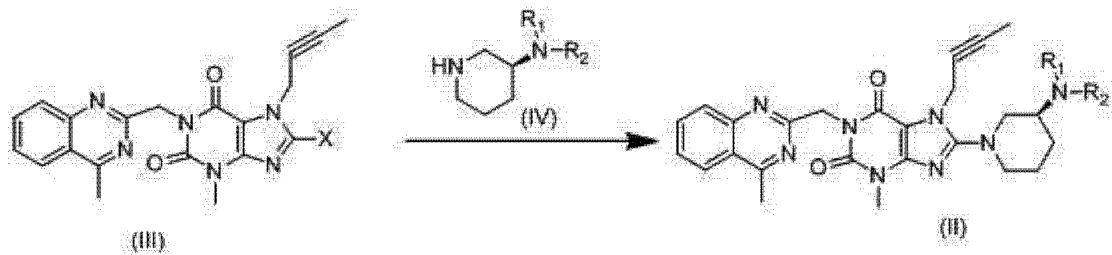
本发明涉及手性 8-(3-氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤的制备方法:3-氨基哌啶的氨基进行保护后,与 1-[3-腈基-吡啶-2-基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-溴黄嘌呤进行反应。本发明的制备方法反应收率高,保障了 8-(3-氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤的纯度,适合工业化生产。

1. 一种制备式(I)所示化合物的方法,



包括下列合成步骤:

1) 将式(III)所示的化合物与式(IV)所示的化合物或其盐反应, 获得式(II)所示的化合物:

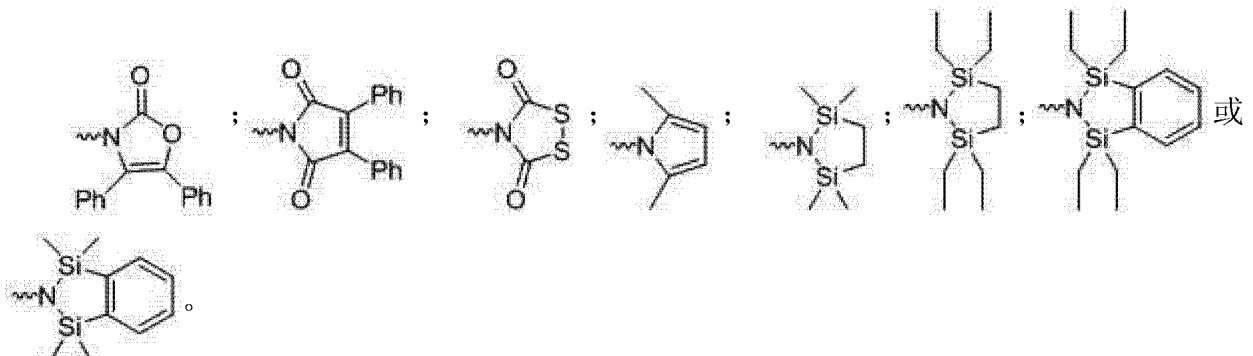


其中, 所述 R1 连同 R2 与相邻的氨基环合形成氨基保护基; X 为卤素或磺酸酯;

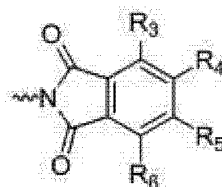
2) 将式(II)所示的化合物去保护, 获得式(I)所示的化合物。

2. 根据权利要求1所述的方法, 其特征在于, 所述的 R1 连同 R2 与相邻的氨基环合形成环状酰亚胺结构的基团; 或 R1 连同 R2 与相邻的氨基环合形成环状内酰胺结构的基团。

3. 根据权利要求2所述的方法, 其特征在于, 所述的 R1 连同 R2 与相邻的氨基环合形成包括下述所示结构的基团:

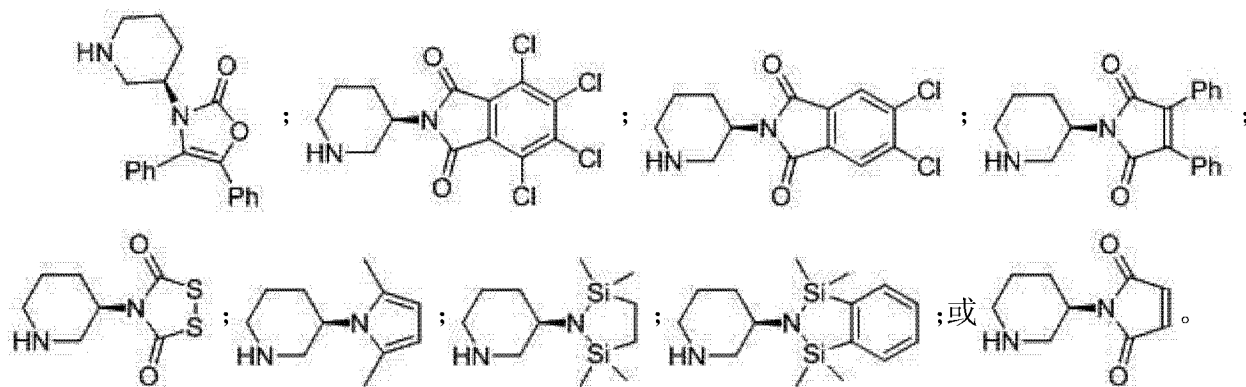


4. 根据权利要求2所述的方法, 其特征在于, 所述的 R1 连同 R2 与相邻的氨基环合形成下述所示结构的基团:



其中所述的 R3, R4, R5, R6 不同时为氢, 分别选自卤素, H, 低取代的烷基。

5. 一种用于制备利拉利汀的哌啶中间体或其盐, 选自具有如下结构的化合物:



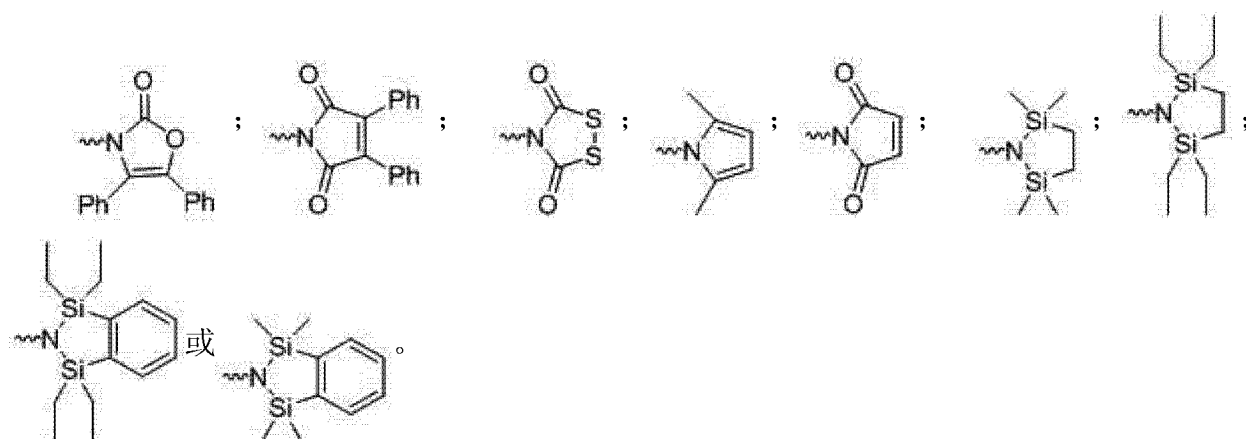
6. 根据权利要求 5 所述的中间体的盐,包括:酒石酸盐、樟脑酸盐、苹果酸盐、二苯甲酰酒石酸盐。

7. 一种制备式(IV)所示的手性中间体或其盐的合成方法,包括如下步骤:

1) 将外消旋的 3-氨基哌啶于适当溶剂中和氨基保护基反应形成环状酰亚胺或内酰胺;

2) 通过加入旋光性的酸成盐拆分,分离获得式(IV)所示的化合物的盐;

所述的环状内酰亚胺或内酰胺结构是指包括下述所示结构的基团:



8. 根据权利要求 7 所述的方法,其特征在于,所述的旋光性的酸是 D-(-)酒石酸,D-樟脑酸,D-苹果酸或 D-二苯甲酰酒石酸。

9. 根据权利要求 8 的所述的方法,其特征在于,所述的旋光性酸是 D-(-)酒石酸。

10. 一种制备式(IV)所示的手性中间体或其盐的合成方法,包括将 R 构型的 3-氨基哌啶于适当溶剂中和氨基保护基反应形成环状酰亚胺或内酰胺。

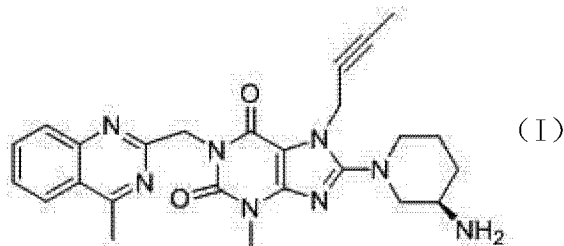
手性 8-(3-氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种制备利拉利汀的合成方法。本发明的另一方面涉及一种用于制备利拉利汀的中间体及其合成方法。

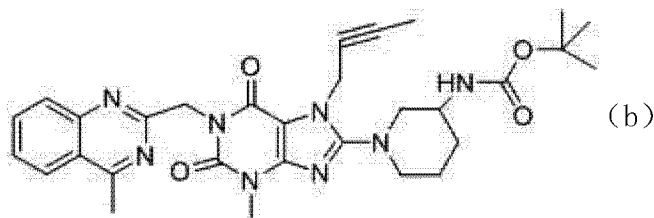
背景技术

[0002] 利拉利汀(Linagliptin)是一种二肽激酶 IV (DPPIV)抑制剂,属于手性 8-(3-氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤化合物,具有如下式 I 的化学结构:



利拉利汀特别适合用于预防或治疗 DPPIV 活性相关的疾病,特别是 I 型或 II 型糖尿病或高血糖症。临床研究结果显示,利拉利汀能够升高胰高血糖素样肽(GLP-1)浓度、降低 II 型糖尿病患者的血糖浓度,显著降低糖尿病患者的糖化血红蛋白(Hb1Ac)水平。

[0003] W02004018468 中公开了一种通过叔丁氧羰基(Boc)保护的氨基化合物(式 b 所示)为中间体,通过脱去相应的 Boc 保护的方法制备手性 8-(3-氨基哌啶-1-基)-黄嘌呤化合物:



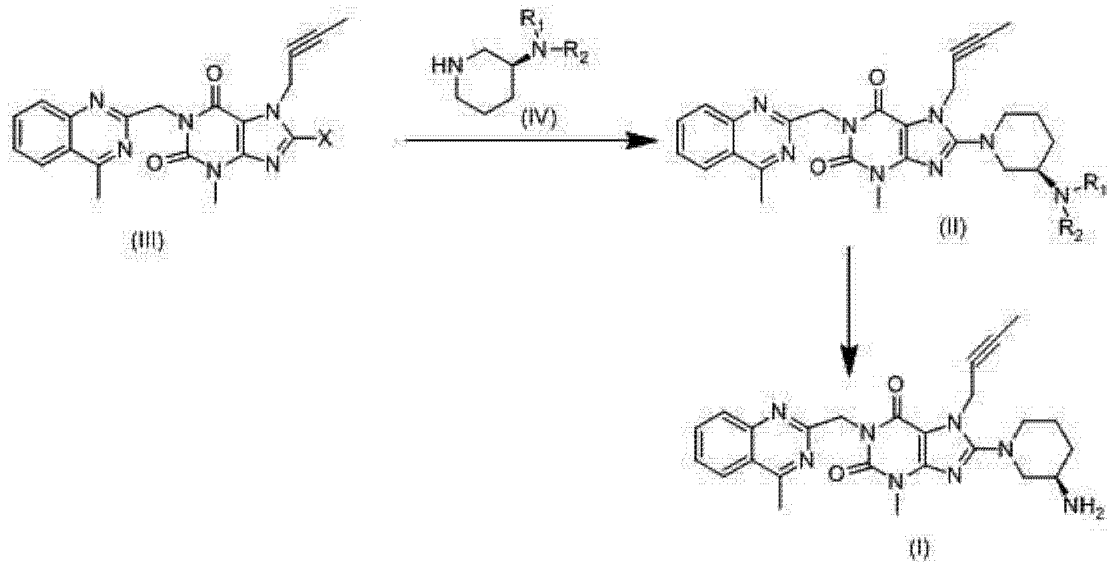
然而,由于哌啶氨使用 Boc 保护,在生产利拉利汀工业放大时会引入难除的杂质,不易于利拉利汀的纯化,降低了利拉利汀的产品质量和产率。整个的纯化过程也会导致生产成本的增加。对于生产药用级的利拉利汀极为不利。

[0004] 因此,需要一种始于工业化生产,可能提高利拉利汀的产率,保障其产品纯度和质量的新的合成方法。

发明内容

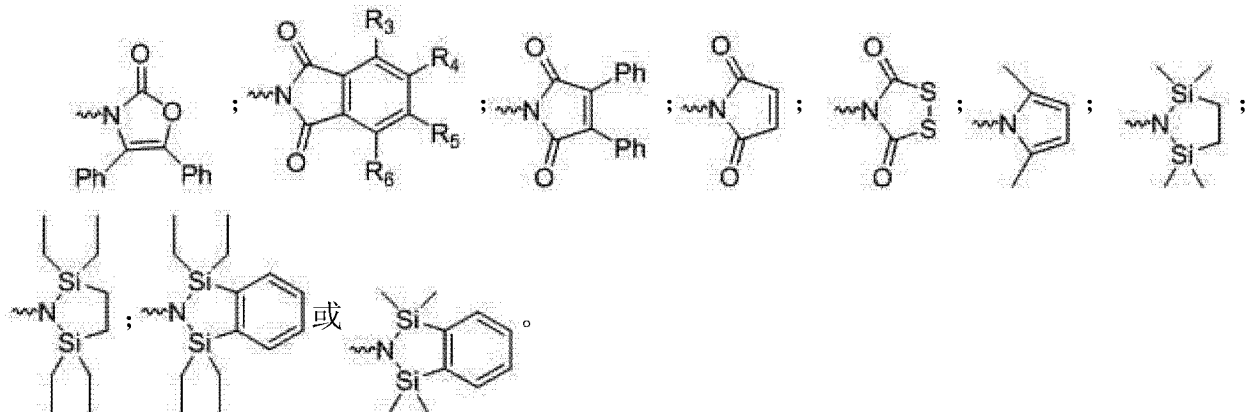
[0005] 本发明的目的是提供一种收率高,纯度有保障,适合工业化生产的利拉利汀的合成方法。

[0006] 本发明提供了一种如下所示的利拉利汀的合成路线:

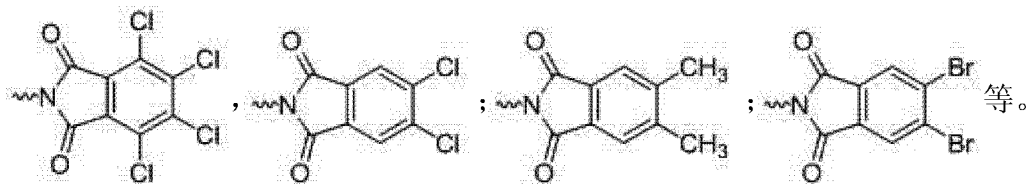


上述化学式中，

其中所述 R_1 连同 R_2 与相邻的氨基环合形成氨基保护基。优选的所述的 R_1 连同 R_2 与相邻的氨基环合形成环状酰亚胺结构的基团；或 R_1 连同 R_2 与相邻的氨基环合形成环状内酰胺结构的基团。更优选的，所述的 $\overset{R_1}{\sim}N-R_2$ 包括下述所示结构的基团：



[0007] 所述的 R_3, R_4, R_5, R_6 不同时为氢，分别选自卤素，H，低取代的烷基。优选的， R_3, R_4, R_5, R_6 均为氯或溴，或 R_3, R_4, R_5, R_6 中任意两项为氯、溴或甲基，另外两项为H，例如：



[0008] 所述的 X 为离去基团，选自卤素，例如氟、氯或溴原子；或磺酸酯，例如苯磺酰氧基、对甲苯磺酰氧基、甲基磺酰氧基或三氟甲基磺酰氧基等。X 优选为氯或溴。

[0009] 上述合成路线中，首先将所述的式 III 所示的化合物与式 IV 所示的手性化合物或其盐在适当的溶剂中反应，例如在 0-160℃ 温度下，优选在 20-140℃ 温度下，在例如四氢呋喃 (THF)、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基乙酰胺 (DMA)、N-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP) 或二甲亚砜 (DMSO) 中反应。随后将氨基保护基除去，获得利拉利汀。所述的脱保护基的方法，包括酸或碱性条件水解，或还原的方式。

[0010] 所述的式 IV 所示的手性化合物的盐包括酒石酸盐、樟脑酸盐、苹果酸盐、二苯甲酰酒石酸盐等。优选酒石酸盐。

[0011] 本发明所述的利拉利汀的合成方法,采用了新的氨基保护基团,特别适合于伯胺的保护。本发明的合成方法降低了利拉利汀生产过程中的杂质含量,避免了反应过程中潜在的利拉利汀化合物中的手性中心的消旋过程,有效提高了利拉利汀的产品质量和产率。特别适合工业化生产。

[0012] 本发明的另一个目的,是提供一种制备式 IV 所示的手性中间体或其盐的合成方法,包括将外消旋的 3-氨基哌啶于适当溶剂中和相应的氨基保护基反应,进一步通过旋光性的酸成盐拆分获得式 IV 所示的(R)构型的氨基保护的 3-氨基哌啶异构体的盐。或进一步的,采用本领域常规技术手段将盐除去,获得游离的式 IV 所示的化合物。

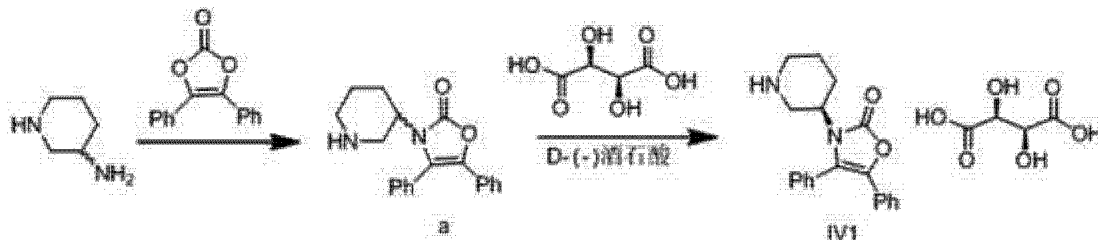
[0013] 在本发明的另一个实施例中,所述的制备式 IV 所示的手性中间体或其盐的合成方法,包括将 R 构型的 3-氨基哌啶于适当溶剂中和相应的氨基保护基反应制备。进一步的可与旋光性酸成盐。

[0014] 所述的旋光性的酸包括 D-(-)酒石酸,D-樟脑酸,D-苹果酸,D-二苯甲酰酒石酸等。优选 D(-)酒石酸。

具体实施方式

[0015] 本发明如下所述仅为本发明的优选实施例,并不用以限制本发明。本发明实施例中使用的原料如非特别说明,均可通过市售购买获得。

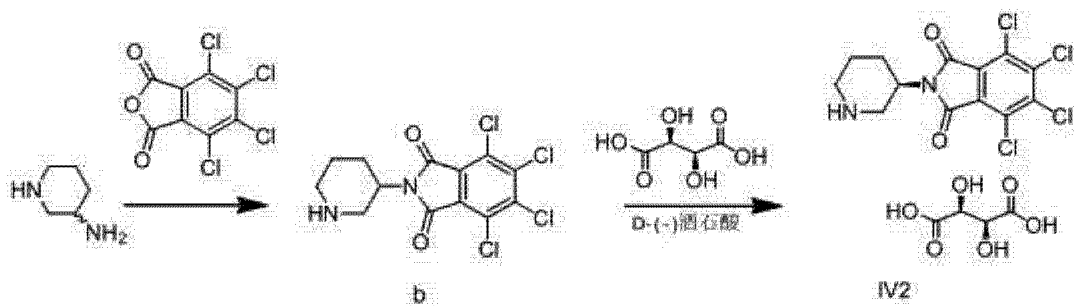
[0016] 实施例 1 中间体式 IV1 化合物的合成方法



步骤 a 将 3-氨基哌啶(50.1g)溶于 2L 的 DMF 中,加入 1,2-二苯基亚乙烯基碳酸酯(119.1g),三乙胺(1L),于冰水浴下搅拌至反应完全(约 30min)后,加入乙酸乙酯萃取,合并有机层,用无水硫酸钠干燥,除去有机溶剂。将所得的产物溶于 1L 三氟醋酸中,至于 20℃下搅拌 2 小时,真空浓缩,除去多余的三氟醋酸,获得上式中式 a 的产物(148.5g,产率 92.3%)。m/z :320.16。

[0017] 步骤 b 将上步反应中的式 a 化合物加入无水乙醇(约 400ml)中,加入 D-(-)酒石酸(80g)搅拌,加热回流至大量结晶产物析出,冷却,将产物滤出,用无水乙醇洗涤。用乙醇和水混合溶剂重结晶,干燥得式 IV1 化合物 89.3g (产率 41.2%,HPLC 纯度 99.7%)。

[0018] 实施例 2 中间体式 IV2 化合物的合成方法

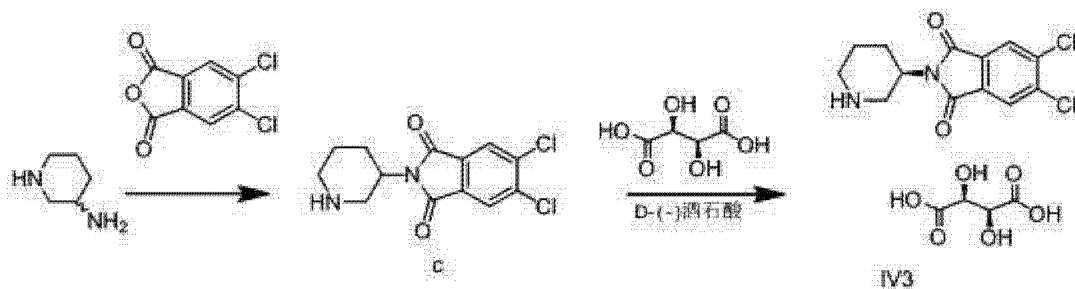


步骤 a 将四氯邻苯二甲酸酐(142g)和 3-氨基哌啶(50.1g)混合,加入 400ml 甲苯和三乙胺(59.8g),回流分水 48 小时,蒸除溶剂。残余物加入水和乙酸乙酯,再加入三乙胺(约 60g),搅拌至溶解,乙酸乙酯萃取,获得上式 b 的化合物(163g,产率 88.6%)。m/z :367.9。

[0019] 步骤 b 将式 b 的化合物加入无水乙醇(约 500ml)中,加入 D-(-)酒石酸(84g)搅拌,加热回流至大量结晶产物析出,冷却,将产物滤出,用无水乙醇洗涤。用乙醇和水混合溶剂重结晶,干燥得式 IV2 化合物 88.3g (产率 38.5%, HPLC 纯度 99.8%)。

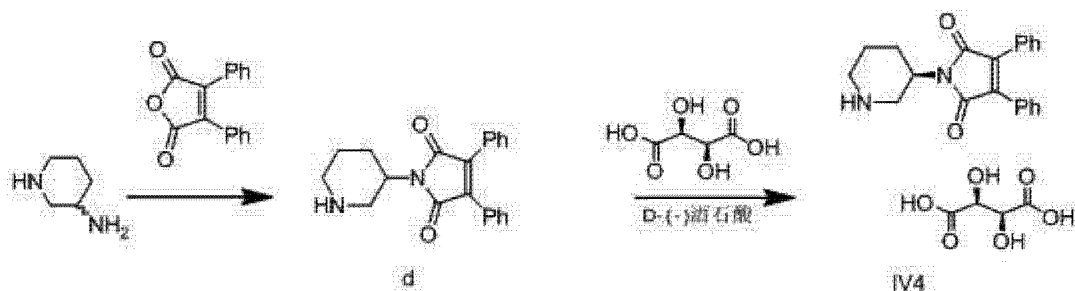
[0020]

实施例 3



采用实施例 2 的方法,以二氯邻苯二甲酸酐为原料制备式 IV3 的化合物,产率约 40.2%, HPLC 纯度 99.8%)。式 c 化合物的 m/z 为 298.0。

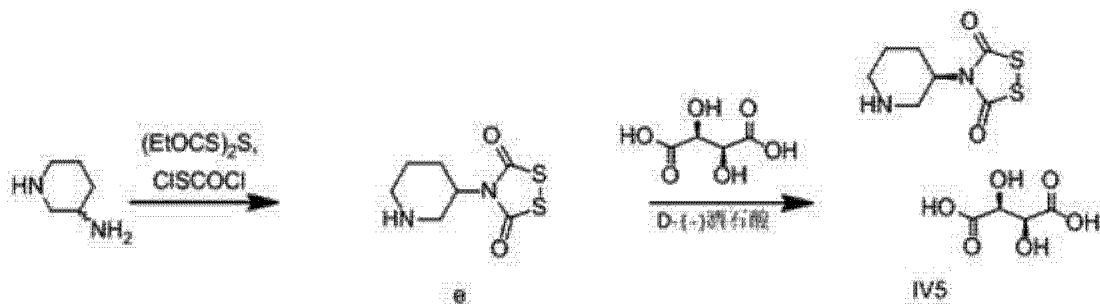
[0021] 实施例 4



步骤 a 将 2,3-二苯基马来酸酐(125g)和 3-氨基哌啶(50.1g)混合,加入 1L 二氯甲烷,室温搅拌 1 小时,除去溶剂。残余物加入醋酐和醋酸钠混合物中,加热回流 2 小时,反应完全后,冷却,加入水和乙酸乙酯萃取,获得上式 d 的化合物(150.5g,产率 90.6%)。m/z : 332.1。

[0022] 步骤 b 将式 d 的化合物加入无水乙醇(约 400ml)中,加入 D-(-)酒石酸(82g)搅拌,加热回流至大量结晶产物析出,冷却,将产物滤出,用无水乙醇洗涤。用乙醇和水混合溶剂重结晶,干燥得式 IV4 化合物 94.2g (产率 43.1%, HPLC 纯度 99.8%)。

[0023] 实施例 5

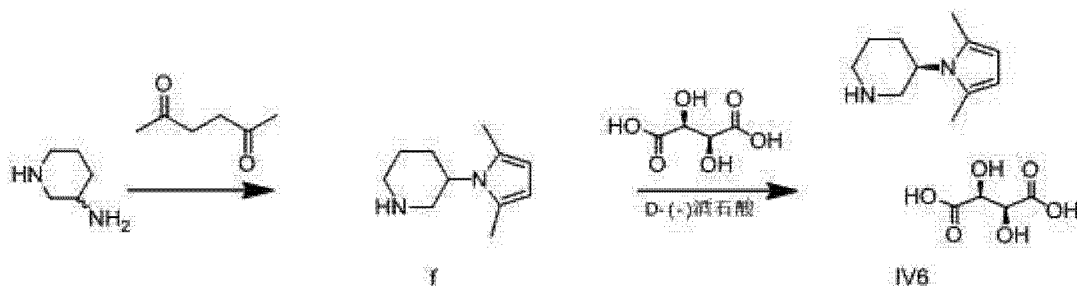


步骤 a 将二(乙氧基硫代羰基)硫化物(114g)和 3-氨基哌啶(50.1g)混合置于 1L 的乙醇水混合液(1:1)中,冰浴中,搅拌,逐渐滴加 4N 的氢氧化钠水溶液,直至混合物澄清。室温搅拌 24 小时,移除溶剂,所得固体置于二氯甲烷-吡啶混合液中(1:1, 500ml),搅拌 1 小时,加入醋酐 500ml 搅拌过夜。蒸除溶剂,干燥,将所得的产物溶于无水乙腈中,无水条件下加入氯羰基次磺酰氯(62.7ml),室温搅拌 4 小时,反应液用二氯甲烷稀释,依次用碳酸氢钠、水和食盐水洗涤,干燥浓缩,获得式 e 所示的化合物(99.6g, 收率 90.4%)。m/z :218.0。

[0024] 步骤 b 将式 e 的化合物加入无水乙醇(约 300ml)中,加入 D-(-)酒石酸(86g)搅拌,加热回流至大量结晶产物析出,冷却,将产物滤出,用无水乙醇洗涤。用乙醇和水混合溶剂重结晶,干燥得式 IV5 化合物 68.1g (产率 41%, HPLC 纯度 99.8%)。

[0025] 本实施例中的原料二(乙氧基硫代羰基)硫化物可以通过现有技术公开的方法制备,例如采用 Oliva 等人在 *Heterocyclic Communications*, 14(5), 329-335; 2008 中公开的方法制备。

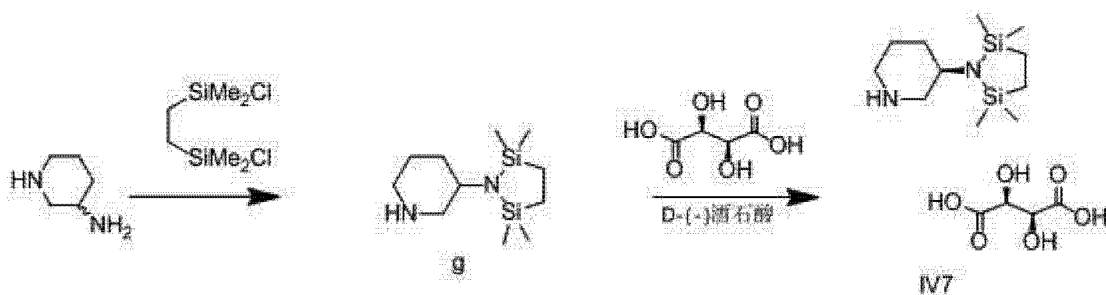
[0026] 实施例 6



步骤 a 将 3-氨基哌啶(50.1g), 2,5-己二酮(110ml), 甲苯 200ml 混合,氮气保护,搅拌,加热回流分水至反应完全(约 6 小时)。冷却,反应液用乙醚处理,浓缩,得式 f 所示的化合物 82.8g (产率 93.1%), m/z :178.2。

[0027] 步骤 b 将式 e 的化合物加入无水乙醇(约 300ml)中,加入 D-(-)酒石酸(88g)搅拌,加热回流至大量结晶产物析出,冷却,将产物滤出,用无水乙醇洗涤。用乙醇和水混合溶剂重结晶,干燥得式 IV6 化合物 62.0g (产率 40.0%, HPLC 纯度 99.8%)。

[0028] 实施例 7

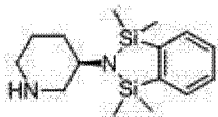


步骤 a 将 1,2-二(氯甲基硅基)乙烷(112.5g)溶于 200ml 无水二氯甲烷中,向其中加入含有 3-氨基哌啶(50.1g)和三乙胺(101g)的 400ml 无水二氯甲烷溶液。氮气保护,室温搅拌反应至完全(约 2 小时),将反应液导入磷酸二氢钠水溶液中,蒸出溶剂,得式 g 化合物 115.4g (收率 95.4%), m/z :242.1。

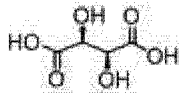
[0029] 步骤 b 将式 g 的化合物加入无水乙醇(约 300ml)中,加入 D-(-)酒石酸(91g)搅拌,加热回流至大量结晶产物析出,冷却,将产物滤出,用无水乙醇洗涤。用乙醇和水混合溶剂重结晶,干燥得式 IV7 化合物 70.2g (产率 37.6%,HPLC 纯度 99.8%)。

[0030] 实施例 8

采用实施例 7 的方法,以,2-二(二甲基硅烷基)苯为原料制备式 IV8 的化合物,产率 36.8%,HPLC 纯度 99.8%。

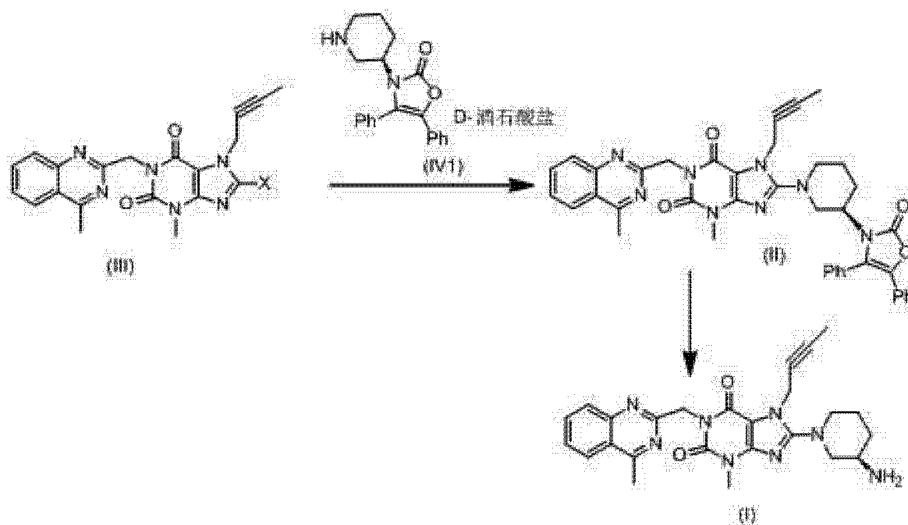


[0031] (IV 8)



实施例 9 利拉利汀的制备方法

实施例 9-1

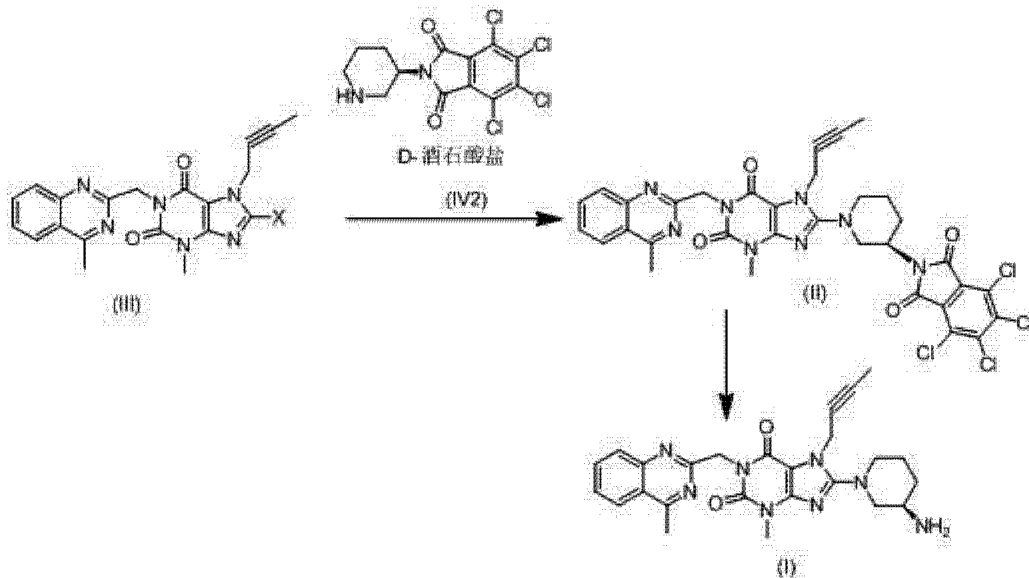


步骤 a 将 103g 的 1-[3-腈基-吡啶-2-基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-溴黄嘌呤(根据 W02004018468 公开的方法制备获得)、176g 的式 IV1 所示的化合物加入 500ml 的 N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)中,加热至 140°C,逐渐滴加 250ml 二异丙基乙胺,滴加完毕后,于 140°C 下搅拌至反应完全(约 3 小时)。将反应混合物冷却,加入甲醇稀释后加入水,冷却至室温,过滤,得固体 164g (产率 95%)

步骤 b 将步骤 a 中获得的产物,10% 的钯碳(40g),乙醇混和,室温下充分搅拌至反应完全,过滤,滤液浓缩干燥,粗品用甲醇重结晶,得利拉利汀 107.8g,产率 96.1%,ee 值 >99%,HPLC 纯度 99.8%。

[0032]

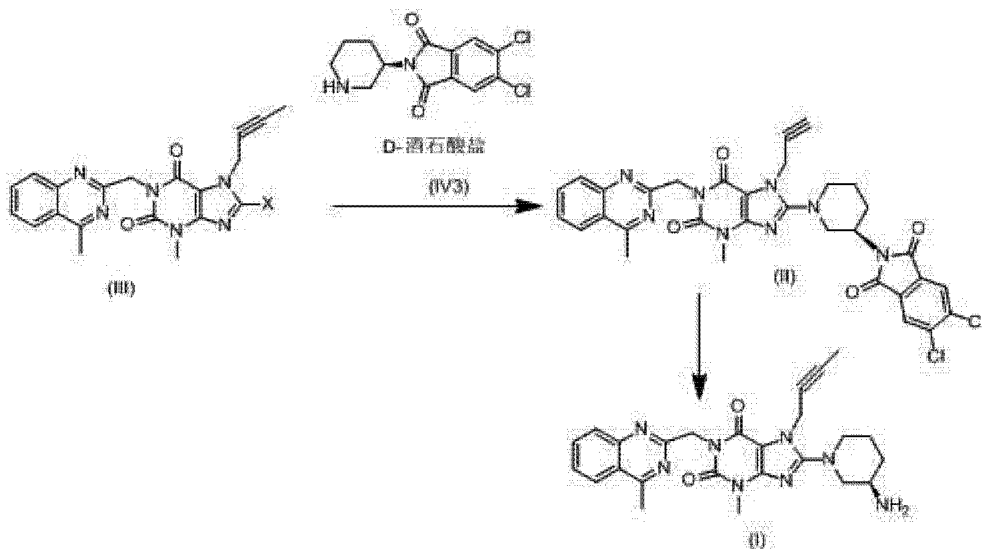
实施例 9-2



步骤 a 将 103g 的 1-[3- 腈基 - 吡啶 -2- 基]-3- 甲基-7- (2- 丁炔-1- 基)-8- 溴黄嘌呤(根据 W02004018468 公开的方法制备获得)、129g 的式 IV2 所示的化合物加入 500ml 的 N- 甲基-2- 吡咯烷酮(NMP)中,加热至 80℃,逐渐滴加 250ml 二异丙基乙胺,滴加完毕后,于 140℃ 下搅拌至反应完全。将反应混合物冷却,加入甲醇稀释后加入水,冷却至室温,过滤,得固体 174g (产率 94.1%)

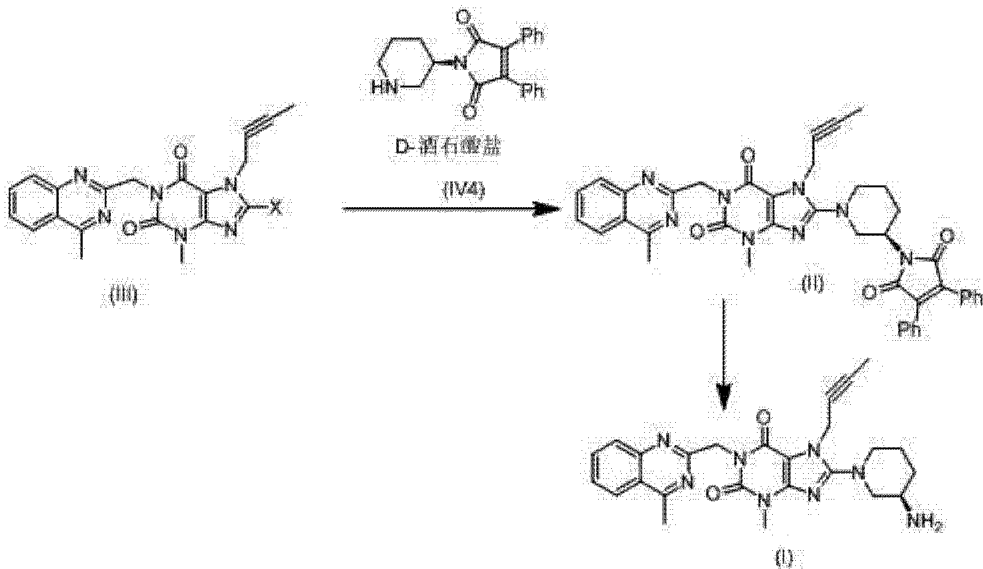
步骤 b 将步骤 a 中获得的产物和乙二胺(40g)混合,置于四氢呋喃(300ml)中,加热回流至反应完全(约 2 小时),加水处理,用氯仿萃取,无水硫酸钠干燥,蒸除溶剂,粗品用甲醇重结晶,得利拉利汀 102g 产率 92.0%, ee 值 >99%, HPLC 纯度 99.8%。

[0033] 实施例 9-3



按照实施例 9-2 的方法制备利拉利汀,所得利拉利汀产率 95.5%, ee 值 >99%, HPLC 纯度 99.8%。

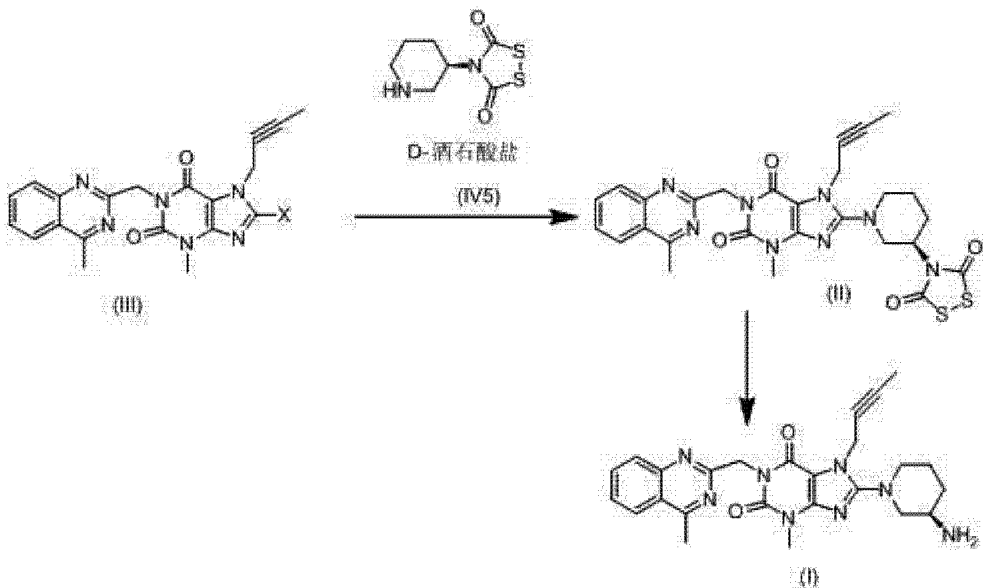
[0034] 实施例 9-4



步骤 a 将 103g 的 1-[3- 腈基 - 吡啶 -2- 基]-3- 甲基 -7- (2- 丁炔 -1- 基)-8- 溴黄嘌呤(根据 WO2004018468 公开的方法制备获得)、120g 的式 IV4 所示的化合物加入 500ml 的 N- 甲基 -2- 吡咯烷酮(NMP)中,加热至 140℃,逐渐滴加 250ml 二异丙基乙胺,滴加完毕后,于 140℃下搅拌至反应完全。将反应混合物冷却,加入甲醇稀释后加入水,冷却至室温,过滤,得固体 161.9 (产率 92%)

步骤 b 在氮气保护下将步骤 a 的产物,盐酸羟胺(247g)和三乙胺(346ml)置于乙醇和水的混合液(800ml :200ml)中,加热回流只反应完全。保持氮气保护,反应液在冰浴中冷却,缓慢加入氢氧化钠(200g),在室温下搅拌 24 小时,过滤,滤液浓缩,粗品用甲醇重结晶,得利拉利汀 104.2g (产率 96%), ee 值 >99%, HPLC 纯度 99.8%。

[0035] 实施例 9-5

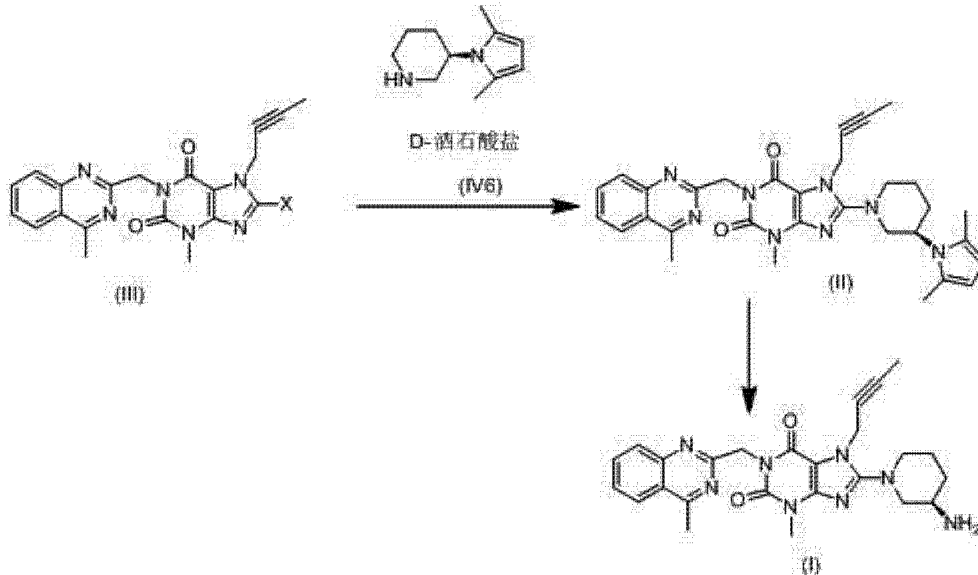


步骤 a 将 103g 的 1-[3- 腈基 - 吡啶 -2- 基]-3- 甲基 -7- (2- 丁炔 -1- 基)-8- 溴黄嘌呤(根据 WO2004018468 公开的方法制备获得)、90g 的式 IV5 所示的化合物加入 500ml 的 N- 甲基 -2- 吡咯烷酮(NMP)中,加热至 80℃,逐渐滴加 250ml 二异丙基乙胺,滴加完毕后,于 80℃下搅拌至反应完全(约 3 小时)。将反应混合物冷却至 75℃,加入甲醇稀释后加入水,冷

却至室温,过滤,得固体 139g (产率 94.3%)

步骤 b 将步骤 a 制得的化合物溶于无水氯仿(500ml),逐渐加入硼氢化钠(40g),搅拌至反应完全(约 15min)。反应结束后加入水,过滤,收集有机层,浓缩,甲醇重结晶,得利拉利汀 104g (产率 94%), ee 值 >99%, HPLC 纯度 99.8%。

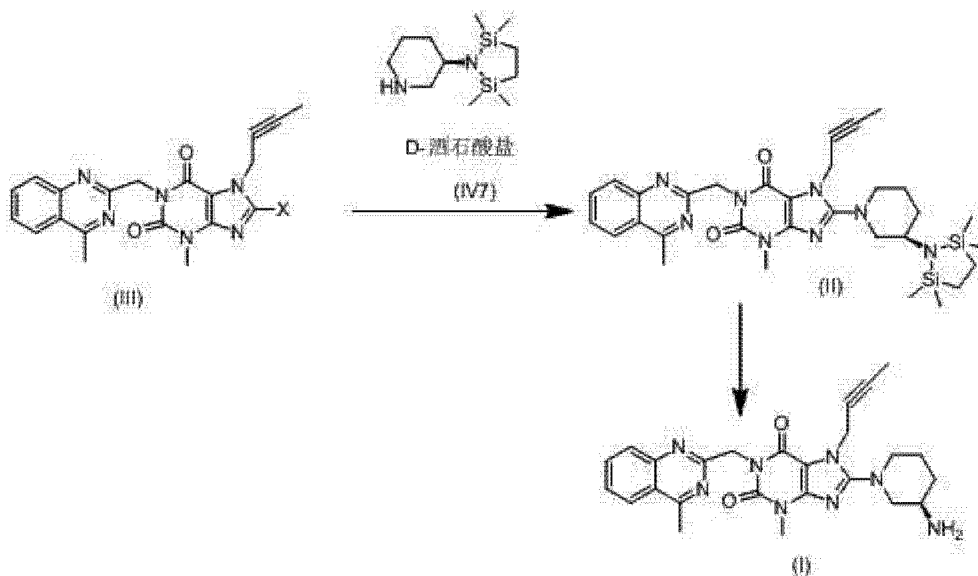
[0036] 实施例 9-6



步骤 a 将 103g 的 1-[3-腈基-吡啶-2-基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-溴黄嘌呤(根据 WO2004018468 公开的方法制备获得)、82g 的式 IV6 所示的化合物加入 300ml 的 N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)中,加热至 100℃,逐渐滴加 250ml 二异丙基乙胺,滴加完毕后,于 100℃下搅拌至反应完全。将反应混合物冷却至 75℃,加入甲醇稀释后加入水,冷却至室温,过滤,得固体 126g (产率 92%)

步骤 b 参照实施例 9-4 步骤 b 的方法,以步骤 a 的产物为原料制备利拉利汀,产率 96.1%, ee 值 >99%, HPLC 纯度 99.8%。

[0037] 实施例 9-7



步骤 a 将 103g 的 1-[3-腈基-吡啶-2-基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-溴黄嘌呤

嘌呤(根据 W02004018468 公开的方法制备获得)、98g 的式 IV7 所示的化合物加入 300ml 的 N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)中,加热至 80℃,逐渐滴加 250ml 二异丙基乙胺,滴加完毕后,于 80℃下搅拌至反应完全。将反应混合物冷却至 75℃,加入甲醇稀释后加入水,冷却至室温,过滤,得固体 147g (产率 96%)

步骤 b 将步骤 a 的产物溶于四氢呋喃中,加入醋酸水溶液,室温搅拌至反应完全,浓缩,过滤,用甲醇重结晶,获得 106g (产率 94%), ee 值 >99%, HPLC 纯度 99.8%。