

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102633750 A

(43) 申请公布日 2012.08.15

(21) 申请号 201210081122.9

(22) 申请日 2012.03.26

(71) 申请人 浙江昂利康制药有限公司

地址 312400 浙江省嵊州市嵊州大道北
1000 号

(72) 发明人 王明光 邢良 徐成苗 杨国栋
方南平

(51) Int. Cl.

C07D 295/135(2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 6 页

(54) 发明名称

一锅法合成治疗糖尿病的药物瑞格列奈

(57) 摘要

本发明采用一锅法合成瑞格列奈的方法,用市售的(S)-3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁胺 L-N-乙酰谷氨酸盐和 4-乙氧羰基-3-乙氧基苯乙酸为原料进行制备,从而大大的缩短了反应路线,有利于生产的稳定性和连续性;对于酯化反应,用酰化剂/缚酸剂代替三苯基磷/四氯化碳进行反应,且不用对中间体进行结晶,通过一锅法直接进行水解,能够通过粗品的重结晶的方法得到符合要求的中间体,避免了柱层分离,同时废液也更易处理,同时收率也大大提高,更有利于工业化生产的顺利进行。

1. 一锅法合成瑞格列奈的方法,包括以下步骤:

A、(S)-3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁胺的制备:在溶剂和水存在下(S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)丁胺 L-N-乙酰谷氨酸盐用碱常温下调节 pH,经溶剂萃取、水洗、干燥剂干燥、浓缩有机溶剂等步骤后,加入下步反应所需的溶剂溶解后,直接用于下步反应。

B、(S)-4-(2-((4-甲氧基苄基)(3-甲基-1-(2-(1-哌啶基)苯基)丁基)氨基)-2-氧代乙基)-2-乙氧基苯甲酸乙酯的制备:在反应釜中加入 4-乙氧羰基-3-乙氧基苯乙酸、反应溶剂、酰化剂、缚酸剂、搅拌溶清,低温进行酰化后,再滴加上步制得(S)-3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁胺溶液。TLC 监测反应终点。加水萃取,经后处理,蒸出溶剂后得到的油状物,直接进行下步反应。

C、瑞格列奈粗品的制备:在油状物中加入溶剂、碱性水解, TLC 监测反应终点。经调酸后,处理得到瑞格列奈粗湿品。

D、瑞格列奈精品的制备:瑞格列奈粗湿品中加入溶剂、溶清后加入活性炭脱色、过滤、结晶、抽滤、干燥得到瑞格列奈精品。

2. 如权利要求 1 所述的一锅法合成治瑞格列奈的方法,其特征在于:所述的(S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)丁胺 L-N-乙酰谷氨酸盐:酰化剂: 4-乙氧羰基-3-乙氧基苯乙酸的摩尔比为 1 : 1 ~ 1.5 : 1 ~ 1.2。

3. 如权利要求 1 所述的一锅法合成治瑞格列奈的方法,其特征在于:所述的步骤 A 所述溶剂选自二氯甲烷、氯仿、正己烷、环己烷、乙酸乙酯、乙酸丁酯、乙醚、石油醚、异丙醚等的任意一种或几种。

4. 如权利要求 1 所述的一锅法合成治瑞格列奈的方法,其特征在于:所述的步骤 A 所述的碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、三乙胺、三正丁胺的任意一种。

5. 如权利要求 1 所述的一锅法合成治瑞格列奈的方法,其特征在于:所述的步骤 A 所述常温为 0 ~ 40℃。

6. 如权利要求 1 所述的一锅法合成治瑞格列奈的方法,其特征在于:所述的步骤 A 所述干燥剂选自无水氯化钙、无水硫酸镁、无水硫酸钠、分子筛等中性干燥。

7. 如权利要求 1 所述的一锅法合成治瑞格列奈的方法,其特征在于:所述的步骤 B 所述的溶剂二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯、乙酸丁酯、苯、甲苯、二甲苯的任意一种。

8. 如权利要求 1 所述的“一锅法合成治瑞格列奈的方法,其特征在于:所述的步骤 B 所述的缚酸剂为乙二胺、三乙胺、吡啶、氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠等任意一种。

9. 如权利要求 1 所述的一锅法合成治瑞格列奈的方法,其特征在于:步骤 B 所述的低温为 -20℃ ~ 40℃。

10. 如权利要求 1 所述的一锅法合成治瑞格列奈的方法,其特征在于:所述的步骤 B 中所述的酰氯化试剂为丁二酰氯、三甲基乙酰氯、氯化亚砷、草酰氯、五氯化磷、苯甲酰氯等任意一种。

11. 如权利要求 1 所述的一锅法合成治瑞格列奈的方法,其特征在于:所述的步骤 C 中溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮乙腈等任意一种。

12. 如权利要求 1 所述的一锅法合成治瑞格列奈的方法,其特征在于:所述的步骤 C 水解碱为氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸钾、碳酸钠、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾等任意一种或与水

的混合溶剂。

13. 如权利要求 1 所述的一锅法合成治瑞格列奈的方法,其特征在于:所述的步骤 C 水解温度为 50℃~70℃。

14. 如权利要求 1 所述的一锅法合成治瑞格列奈的方法,其特征在于:所述的步骤 C 调酸所用的酸为盐酸、硫酸、冰乙酸、三氟乙酸等任意一种。

15. 如权利要求 1 所述的一锅法合成治瑞格列奈的方法,其特征在于:所述的步骤 D 中溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮乙腈等任意一种或与水的混合溶剂。

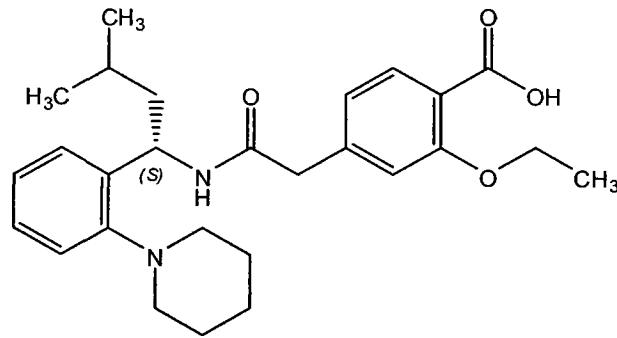
一锅法合成治疗糖尿病的药物瑞格列奈

技术领域

[0001] 本发明涉及一锅法合成治瑞格列奈的方法,属于化学制药行业的瑞格列奈合成技术领域。

[0002] 瑞格列奈的结构如下:

[0003]

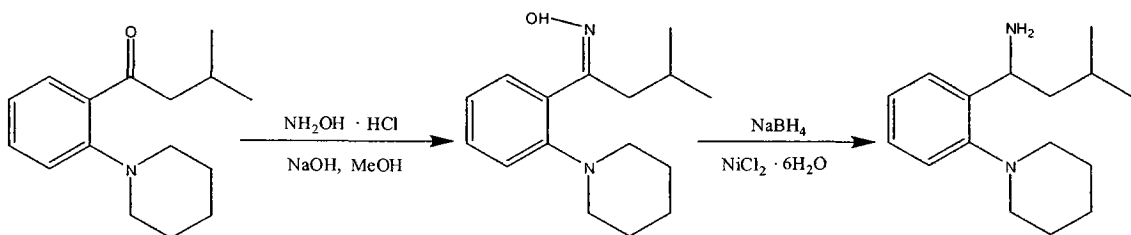


式 I

背景技术

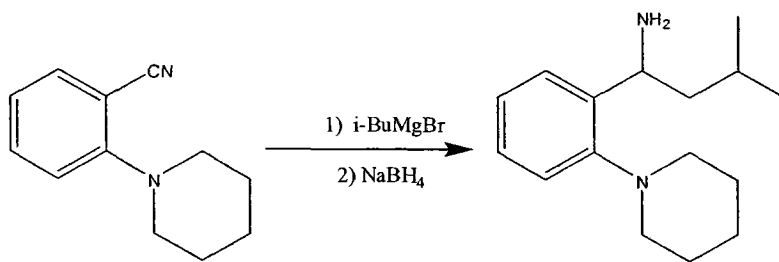
[0004] 瑞格列奈 (Repaglinide) 是一种新型非磺酰脲类促胰岛素分泌剂,临床主要用于治疗饮食控制及运动锻炼不能有效控制的非胰岛素依赖型 (II 型) 糖尿病患者的治疗,该药具有疗效确切、剂量小、副作用低等特点。目前对于瑞格列奈的制备,通常先以 1-[2-(1-哌啶基)苯基]-3-甲基丁酮或邻哌啶基苯腈反应制备 3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁胺,用 N-乙酰-L-谷氨酸进行拆分得到 (S)-3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁胺,随后与 4-乙氧羰基-3-乙氧基苯乙酸在进行对接反应、水解从而得到瑞格列奈终产品,具体反应路线如下:以 1-[2-(1-哌啶基)苯基]-3-甲基丁酮为原料制备 3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁胺

[0005]



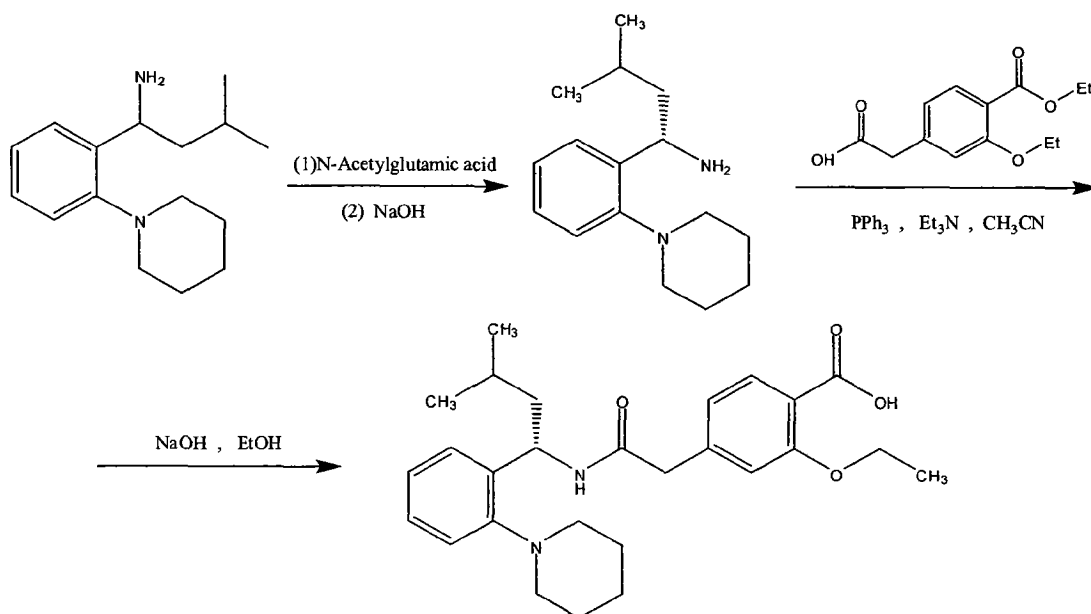
[0006] (2) 以邻哌啶基苯腈为原料制备 3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁胺

[0007]



[0008] (3) 瑞格列奈的制备

[0009]



[0010] 文献采用的路线较长,容易造成生产上的不稳定以及生产周期过长,不利于工业化生产;酯化反应时使用三苯磷/四氯化碳进行反应,得到的产物需要通过色谱柱分离才能够得到符合要求的纯度的中间体,不符合工业化生产的要求,同时该步反应产生的含磷废液的后处理也比较困难,且乙腈价格比较昂贵,这些都不利于产品的生产和成本的降低。因此,需要对瑞格列奈的合成路线进行适当的优化,使之能够较好的适应工业化生产的要求。

发明内容

[0011] 针对上述现有瑞格列奈制备方法所存在的缺陷,本发明目的是寻找一条能提高收率和产品质量,降低生产成本,操作简便,适合工业生产的瑞格列奈的合成方法。为了实现上述目的,我们对瑞格列奈的合成工艺进行了进一步的探索和优化。首先,直接改入市售的(S)-3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁胺 L-N-乙酰谷氨酸盐和 4-乙氧羰基-3-乙氧基苯乙酸为原料进行制备,从而大大的缩短了反应路线,有利于生产的稳定性和连续性;对于酯化反应,用酰化剂/缚酸剂代替三苯基磷/四氯化碳进行反应,且不用对中间体(S)-4-(2-((4-甲氧基苄基)(3-甲基-1-(2-(1-哌啶基)苯基)丁基)氨基)-2-氧代乙基)-2-乙氧基苯甲酸乙酯进行结晶,可以通过一锅法直接进行水解,能够通过粗品的重结晶的方法得到符合要求的中间体,避免了柱层分离,同时废液也更易处理,同时收率也大大提高,更有利于工业化生产的顺利进行。

[0012] 一锅法合成治瑞格列奈的方法,包括以下步骤:

[0013] A、(S)-3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁胺的制备：在溶剂和水存在下(S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)丁胺 L-N-乙酰谷氨酸盐用碱常温下调节 pH，经溶剂萃取、水洗、干燥剂干燥、浓缩有机溶剂等步骤后，加入下步反应所需的溶剂溶解后，直接用于下步反应。

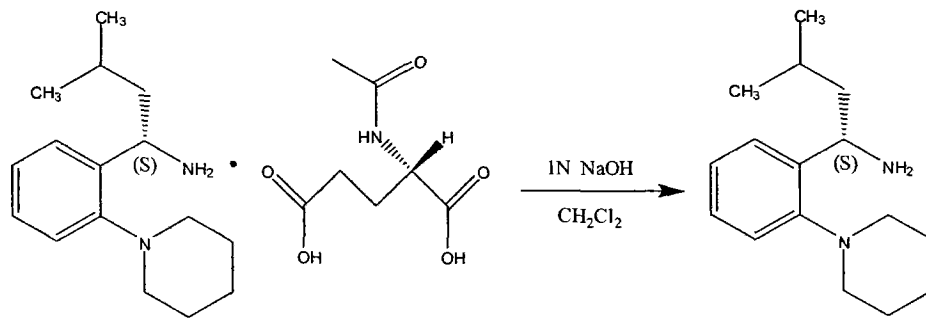
[0014] B、(S)-4-(2-((4-甲氧基苄基)(3-甲基-1-(2-(1-哌啶基)苯基)丁基)氨基)-2-氧代乙基)-2-乙氧基苯甲酸乙酯的制备：在反应釜中加入 4-乙氧羰基-3-乙氧基苯乙酸、反应溶剂、酰化剂、缚酸剂、搅拌溶清，低温进行酰化后，再滴加上步制得 (S)-3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁胺溶液。TLC 监测反应终点。加水萃取，经后处理，蒸出溶剂后得到的油状物，直接进行下步反应。

[0015] C、瑞格列奈粗品的制备：在油状物中加入溶剂、碱性水解，TLC 监测反应终点。经后处理得到瑞格列奈粗湿品。

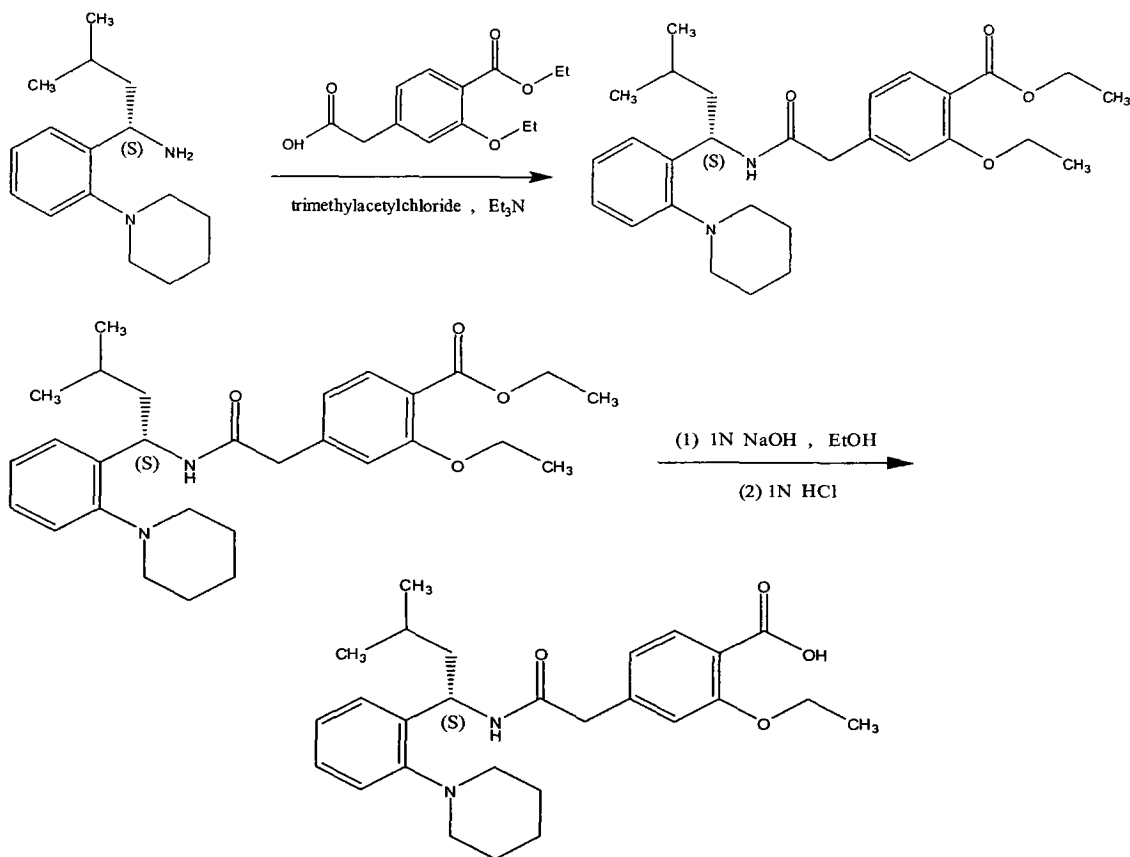
[0016] D、瑞格列奈精品的制备：瑞格列奈粗湿品中加入溶剂、溶清后加入活性炭脱色、过滤、结晶、抽滤、干燥得到瑞格列奈精品。

[0017] 本发明涉及的化学反应式如下：

[0018]



[0019]



[0020] 本发明的有益效果：

[0021] 1、本发明直接采用市售的 (S)-3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁胺 L-N-乙酰谷氨酸盐和 4-乙氧羰基-3-乙氧基苯乙酸为原料进行制备，从而大大的缩短了反应路线，有利于生产的稳定性和连续性

[0022] 2、本发明采用酰化剂 / 缚酸剂代替三苯基磷 / 四氯化碳进行反应，不产生处理比较困难的含磷废液，进一步降低了污染。

[0023] 3、本发明采用一锅法直接进行水解，能够通过粗品的重结晶的方法得到符合要求的中间体。简化了操作。

[0024] 本发明方法获得的瑞格列奈所有指标都能达到《中华人民共和国药典》2010 版二部标准。

[0025] 下面以具体实施例方式描述优选的实施方案，以说明本发明方法。然而，这些实施例并不构成本发明范围的限制。对本领域技术人员而言，在本发明的构思下对这些实施例进行的各种组合和替换，应包含在本发明的保护范围内。

具体实施方式

[0026] 实施例一：

[0027] A：(S)-3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁胺的制备

[0028] (S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)丁胺 L-N-乙酰谷氨酸盐 16g，二氯甲烷 75ml，自来水 20ml，搅拌降温 0 ~ 5℃；滴加 1N 氢氧化钠溶液，调节 pH = 9 ~ 10，固体全溶。0 ~ 5℃ 搅拌 30 分钟，静置分出有机相。水相加入 20ml 二氯甲烷再萃取一次。水相弃去，合并有机相用水 100ml 洗一次，水相弃去，有机相加无水硫酸钠 5 ~ 10g，常温搅拌脱水 1 小时，

抽滤。油层减压蒸除二氯甲烷至干；加入甲苯 30ml 溶解后，直接用于下步反应。

[0029] 实施例二：

[0030] A：(S)-3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁胺的制备

[0031] 萃取溶剂更换为乙酸乙酯、甲苯、环己烷等其余相同。

[0032] 实施例三：

[0033] B：(S)-4-(2-((4-甲氧基苄基)(3-甲基-1-(2-(1-哌啶基)苯基)丁基)氨基)-2-氧代乙基)-2-乙氧基苯甲酸乙酯的制备

[0034] 4-乙氧羰基-3-乙氧基苯乙酸 9.25g，甲苯 50ml，三乙胺 4.4g，搅拌溶清。降温至 -10 ~ -20℃ 加入 5g 三甲基乙酰氯与 10ml 甲苯的溶液，保温反应 1 小时；在加入上步得到的 (S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)丁胺与甲苯溶液。搅拌反应 10 小时。TLC 监测反应终点。反应完毕加入 60ml 水，搅拌、静置，水相弃去。有机相加入 50ml 食盐水洗一次，水层弃去，有机相浓缩甲苯至干，得到中间体油状物。

[0035] 实施例四：

[0036] B：(S)-4-(2-((4-甲氧基苄基)(3-甲基-1-(2-(1-哌啶基)苯基)丁基)氨基)-2-氧代乙基)-2-乙氧基苯甲酸乙酯的制备

[0037] 4-乙氧羰基-3-乙氧基苯乙酸 10g，乙酸乙酯 50ml，三乙胺 4.4g，搅拌溶清。降温至 -10 ~ -20℃ 加入 5g 三甲基乙酰氯与乙酸乙酯 10ml 的溶液，保温反应 1 小时；在加入上步得到的 (S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)丁胺与乙酸乙酯溶液。搅拌反应 10 小时。TLC 监测反应终点。反应完毕加入 60ml 水，搅拌、静置，水相弃去。有机相加入 50ml 食盐水洗一次，水层弃去，有机相浓缩乙酸乙酯至干，得到中间体油状物。

[0038] 实施例五：

[0039] B：(S)-4-(2-((4-甲氧基苄基)(3-甲基-1-(2-(1-哌啶基)苯基)丁基)氨基)-2-氧代乙基)-2-乙氧基苯甲酸乙酯的制备

[0040] 4-乙氧羰基-3-乙氧基苯乙酸 10g，甲苯 50ml，三乙胺 4.4g，搅拌溶清。降温至 -10 ~ -20℃ 加入 5.8g 苯甲酰氯与 10ml 甲苯的溶液，保温反应 1 小时；在加入上步得到的 (S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)丁胺与甲苯溶液。搅拌反应 10 小时。TLC 监测反应终点。反应完毕加入 60ml 水，搅拌、静置，水相弃去。有机相加入 50ml 食盐水洗一次，水层弃去，有机相浓缩甲苯至干，得到中间体油状物。

[0041] 实施例六：

[0042] B：(S)-4-(2-((4-甲氧基苄基)(3-甲基-1-(2-(1-哌啶基)苯基)丁基)氨基)-2-氧代乙基)-2-乙氧基苯甲酸乙酯的制备

[0043] 4-乙氧羰基-3-乙氧基苯乙酸 10g，甲苯 50ml，三正丁胺 8g，搅拌溶清。降温至 -10 ~ -20℃ 加入 5g 三甲基乙酰氯与 10ml 甲苯的溶液，保温反应 1 小时；在加入上步得到的 (S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)丁胺与甲苯溶液。搅拌反应 10 小时。TLC 监测反应终点。反应完毕加入 60ml 水，搅拌、静置，水相弃去。有机相加入 50ml 食盐水洗一次，水层弃去，有机相浓缩甲苯至干，得到中间体油状物。

[0044] 实施例七：

[0045] C：瑞格列奈粗品的制备

[0046] 油状物中加入 95% 乙醇 150ml。升温至 70℃，加入 1N 氢氧化钠水溶液 50g，搅拌

水解 1-2 小时。TLC 监测反应终点。确认反应完全降温到 25℃,用滴加盐酸调节 pH = 5.0 稳定后,再搅拌 1-2 小时,降温 0-5℃冷冻搅拌 2 小时。抽滤,冷的 60%乙醇溶液漂洗。得瑞格列奈粗品。

[0047] 实施例八:

[0048] C:瑞格列奈粗品的制备

[0049] 油状物中加入 95%甲醇 150ml。升温至 70℃,加入 1N 氢氧化钠水溶液 50g,搅拌水解 1-2 小时。TLC 监测反应终点。确认反应完全降温到 25℃,用滴加盐酸调节 pH = 5.0 稳定后,再搅拌 1-2 小时,降温 0-5℃冷冻搅拌 2 小时。抽滤,冷的 60%甲醇溶液漂洗。得瑞格列奈粗品。

[0050] 实施例九:

[0051] C:瑞格列奈粗品的制备

[0052] 油状物中加入 95%乙醇 150ml。升温至 70℃,加入 1N 氢氧化钠水溶液 50g,搅拌水解 1-2 小时。TLC 监测反应终点。确认反应完全降温到 25℃,用滴加稀硫酸调节 pH = 5.0 稳定后,再搅拌 1-2 小时,降温 0-5℃冷冻搅拌 2 小时。抽滤,冷的 60%乙醇溶液漂洗。得瑞格列奈粗品。

[0053] 实施例十:

[0054] D:瑞格列奈精品的制备

[0055] 粗品中加入 60%乙醇 160ml,加热溶清。加入活性炭 2g,50℃脱色 1-2 小时。抽滤,滤液慢速搅拌,自然降温至 20 ~ 25℃析晶 1 小时,再冷冻到 0-5℃,搅拌 2 小时。抽滤,适量 60%乙醇漂洗。50℃真空干燥至恒重,得成品 13-14g。总摩尔收率为:78.17% -84.19%

[0056] 实施例十一:

[0057] D:瑞格列奈精品的制备

[0058] 粗品中加入 60%甲醇 160ml,加热溶清。加入活性炭 2g,50℃脱色 1-2 小时。抽滤,滤液慢速搅拌,自然降温至 20 ~ 25℃析晶 1 小时,再冷冻到 0-5℃,搅拌 2 小时。抽滤,适量 60%乙醇漂洗。50℃真空干燥至恒重,得成品 13-14g。总摩尔收率为:78.17% -84.19%

[0059] 综上所述仅为本发明的实施例而已,并非用来限定本发明的实施范围。即凡依本发明申请专利范围的内容所作的等效变化与修饰,都应为本发明的技术范畴。