



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102361557 A

(43) 申请公布日 2012. 02. 22

(21) 申请号 201080013649. 7

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 03. 25

A01N 43/54 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/163, 481 2009. 03. 26 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 09. 23

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IL2010/000260 2010. 03. 25

(87) PCT申请的公布数据

W02010/109468 EN 2010. 09. 30

(71) 申请人 MAPI 医药公司

地址 以色列奈斯佐那

(72) 发明人 E·马罗姆 M·米垂斯基

S·如博诺夫

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

公司 11245

代理人 赵蓉民 陆惠中

权利要求书 6 页 说明书 19 页

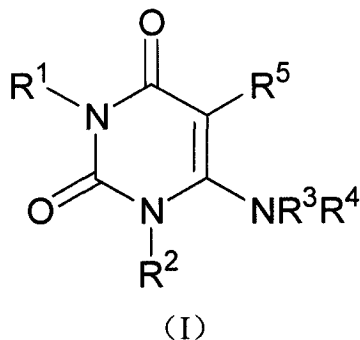
(54) 发明名称

制备阿格列汀的方法

(57) 摘要

本发明基于制备嘧啶二酮化合物,特别是阿格列汀及其衍生物的方法的发现,该方法包含式(VIII)的尿素衍生物与丙二酸或其衍生物的反应以生成式(VII)或(VII-A)的中间体,该中间体随后通过引入离去基团X转化为式(II)的化合物。然后化合物(II)与胺反应形成化合物(I),化合物(I)任选地被转化为式(IV)的其盐。

1. 生产嘧啶二酮衍生物的方法,所述嘧啶二酮衍生物由式(I)的结构代表:



其中:

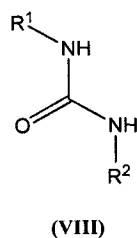
R¹ 和 R⁵ 每一个独立地是 H 或 (C₁-C₁₀) 烷基,

R² 是 CH₂Ar ;和

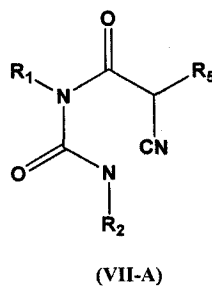
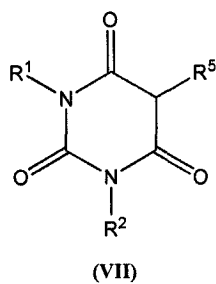
R³ 和 R⁴ 和其相连的氮共同形成 4、5、6 或 7 元环,所述环可以不被取代或被取代;

所述方法包括以下步骤:

1) 使式(VIII)的尿素衍生物与丙二酸或其具有式 RO₂CCH(R⁵)CO₂R 或 RO₂CCH(R⁵)CN 的衍生物反应,

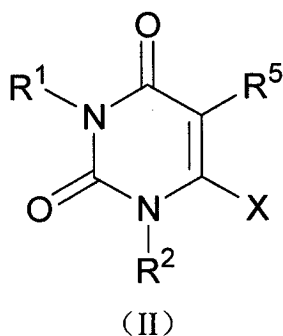


反应条件足以形成式(VII)或(VII-A)的化合物:



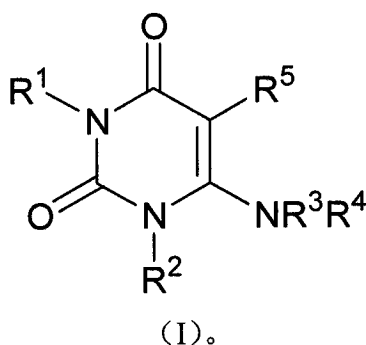
其中 R 是 H、(C₁-C₁₀) 烷基、苯基或 N-氧基琥珀酰亚胺酯,其中所述烷基或苯基每个可以不被取代或被取代;

2) 使化合物(VII)或(VII-A)与引入或形成基团 X 的试剂反应,反应条件足以形成式(II)的化合物:



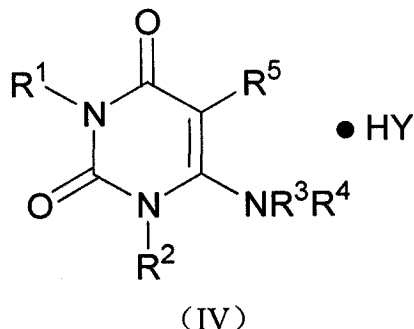
其中 X 是离去基团 ; 和

3) 使化合物 (II) 与式 (III) : HNR^3R^4 的试剂反应, 反应条件足以形成式 (I) 的化合物 :



2. 权利要求 1 所述的方法, 其中 X 选自 Hal (F、Cl、Br、I)、OTs、OMs、SMe、SPh、Im、Bta 和 NH_2 。

3. 权利要求 1 所述的方法, 还包括将式 (I) 的嘧啶二酮产物转化为式 (IV) 的盐的步骤

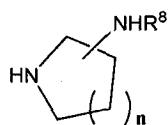


其中 Y 是选自醋酸根、三氟醋酸根、柠檬酸根、氯化物、L- 乳酸根、琥珀酸根、苯甲酸根和 L- 酒石酸根的相反离子。

4. 权利要求 3 所述的方法, 其中所述转化步骤包含使式 (I) 的化合物与酸 HY 反应。

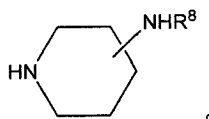
5. 权利要求 1 所述的方法, 其中式 (III) 的 HNR^3R^4 是式 (V) : $\text{HNR}^6\text{R}^7\text{-NHR}^8$ 的二胺, 其中 R^6 和 R^7 和与其相连的氮共同形成 4、5、6 或 7 元环, NHR^8 是所述环的取代基, R^8 是 H 或氮保护基团。

6. 权利要求 5 所述的方法, 其中 $\text{HNR}^6\text{R}^7\text{-NHR}^8$ 由以下结构代表 :



其中 R^8 是 H 或氮保护基团, n 是 0、1 或 2。

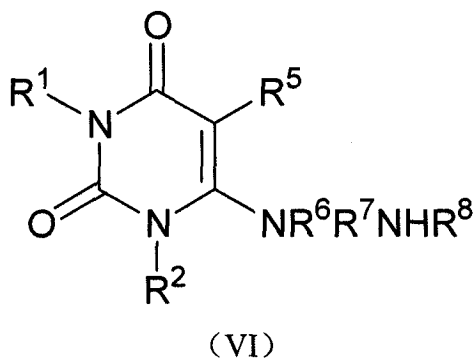
7. 权利要求 6 所述的方法, 其中 $\text{HNR}^6\text{R}^7\text{-NHR}^8$ 由以下结构代表 :



8. 权利要求 5-7 任一项所述的方法,其中 R^8 是氮保护基团,其优选地是酸不稳定氮保护基团。

9. 权利要求 5-8 任一项所述的方法,其中 R^8 是叔丁基氧基羰基 (boc)。

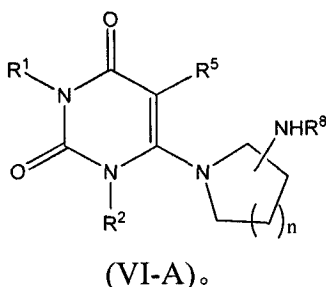
10. 权利要求 1 所述的方法,其中步骤 (3) 包含使式 (II) 的化合物与式 (V) : $HNR^6R^7-NHR^8$ 的二胺反应,反应条件足以形成式 (VI) 的化合物:



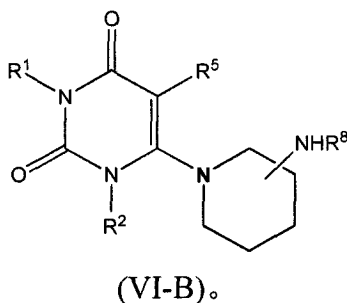
其中 R^1 、 R^2 和 R^5 如权利要求 1 所限定;

R^6 和 R^7 和与其相连的氮原共同形成 4、5、6 或 7 元环, NHR^8 是所述环的取代基;和 R^8 是氮保护基团。

11. 权利要求 10 所述的方法,其中式 (VI) 的化合物由式 (VI-A) 的结构代表:



12. 权利要求 10 所述的方法,其中式 (VI) 的化合物由式 (VI-B) 的结构代表:



13. 权利要求 10-12 任一项所述的方法,还包括使式 (VI) 的化合物与酸 HY 反应的步骤,其中 Y 是选自醋酸根、三氟醋酸根、柠檬酸根、氯化物、L- 乳酸根、琥珀酸根、苯甲酸根和 L- 酒石酸根的相反离子。

14. 权利要求 10-13 任一项所述的方法,还包括以下步骤:

- (a) 在足以形成化合物 (VI) 的条件下使式 (II) 的化合物与式 (V) 的二胺反应;
- (b) 使化合物 (VI) 与酸 HY 反应以形成盐,作为一步合成,不分离和纯化化合物 (VI);

和

(c) 任选地, 如果需要, 除去所述保护基团从而形成式 (I) 的化合物。

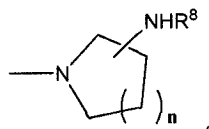
15. 权利要求 14 所述的方法, 其中所述保护基团在步骤 (b) 中用酸 HY 处理时除去, 并且不进行步骤 (c)。

16. 前述权利要求任一项所述的方法, 其中 R^1 是 (C_1-C_{10}) 烷基。

17. 权利要求 16 所述的方法, 其中 R^1 是甲基。

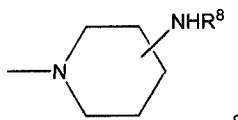
18. 权利要求 1 所述的方法, 其中 R^2 是 $-(CH_2)-(2-氰基苯)-$ 。

19. 前述权利要求任一项所述的方法, 其中 R^3 和 R^4 和与其相连的氮共同形成如以下结构所代表的环:



其中 R^8 是 H 或氮保护基团, n 是 0、1 或 2。

20. 权利要求 19 所述的方法, 其中 R^3 和 R^4 和与其相连的氮共同形成如以下结构所代表的环:



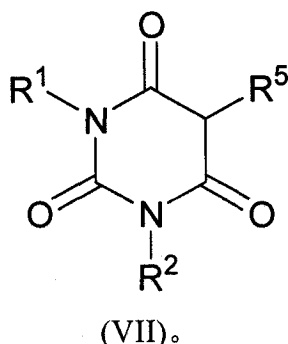
21. 前述权利要求任一项所述的方法, 其中式 (III) 或 (V) 的化合物是 (R)-3-哌啶基氨基甲酸叔丁酯。

22. 前述权利要求任一项所述的方法, 其中 R^5 是 H。

23. 前述权利要求任一项所述的方法, 其中式 (I) 的嘧啶二酮是 2-[6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-1-基甲基]苄腈 (阿格列汀) 或其盐。

24. 权利要求 23 所述的方法, 其中所述盐是苯甲酸盐 (苯甲酸阿格列汀)。

25. 权利要求 1 所述的方法, 其中 X 是 Hal, 步骤 (2) 包含使式 (VII) 的化合物与含卤素的试剂在足以引入或形成 X 基团的条件下反应:



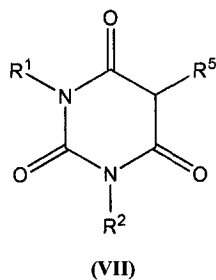
26. 权利要求 25 所述的方法, 其中所述含卤素试剂选自磷酰氯、五氯化磷、亚硫酰氯、三溴化磷和 N-溴琥珀酰亚胺。

27. 权利要求 1 所述的方法, 其中所述丙二酸衍生物是丙二酸酯。

28. 权利要求 27 所述的方法, 其中所述酯是甲酯、乙酯、未取代或取代的苯基酯或 N-氧

基琥珀酰亚胺酯。

29. 式 (VII) 的化合物, 其中所述化合物由以下结构代表:



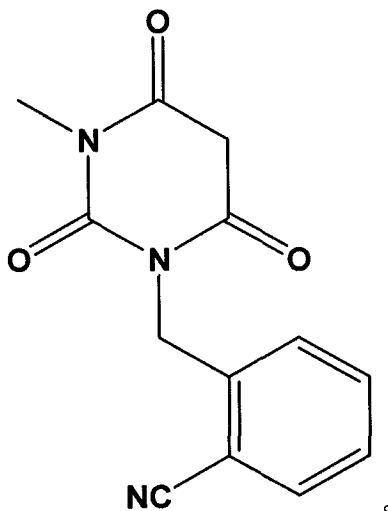
其中:

R^1 是 H 或 (C_1-C_{10}) 烷基,

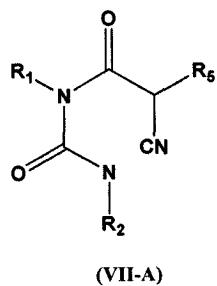
$R^2 = CH_2Ar$, 和

$R^5 = H$ 。

30. 权利要求 29 所述的化合物, 其由以下结构代表:



31. 式 (VII-A) 的化合物, 其中所述化合物由以下结构代表:



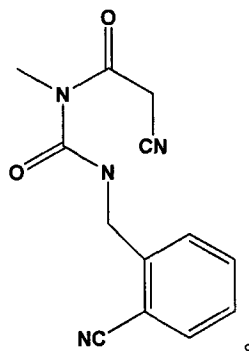
其中

R^1 是 H 或 (C_1-C_{10}) 烷基,

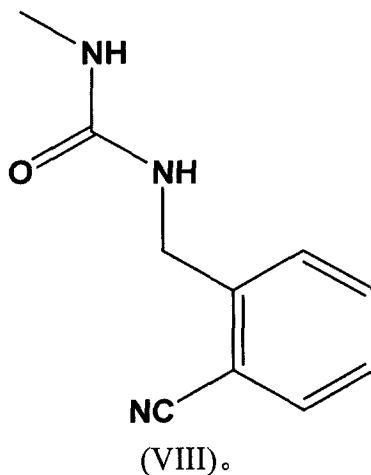
$R^2 = CH_2Ar$, 和

$R^5 = H$ 。

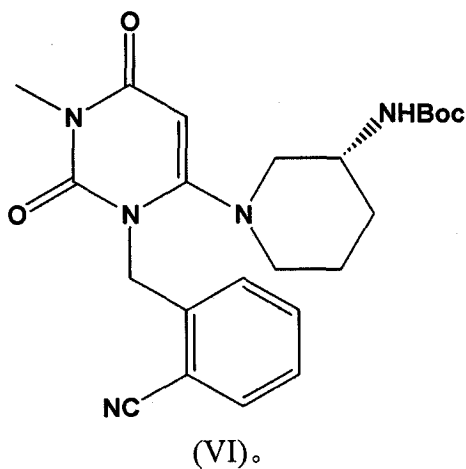
32. 权利要求 31 所述的化合物, 其由以下结构代表:



33. 式 (VIII) 的化合物, 其中所述化合物由以下结构代表:



34. 式 (VI) 的化合物, 其中所述化合物由以下结构代表:



35. 式 (I) 的化合物, 其根据权利要求 1 所述的方法制备。

36. 式 (IV) 的化合物, 其根据权利要求 3 所述的方法制备。

37. 权利要求 35 或 36 的化合物, 用于治疗糖尿病, 优选地 II 型糖尿病。

38. 治疗糖尿病, 优选地 II 型糖尿病的方法, 包括向需要的对象施用权利要求 35 或 36 的化合物的步骤。

制备阿格列汀的方法

发明领域

[0001] 本发明涉及制备阿格列汀 (alogliptin) 及其类似物的方法,阿格列汀及其类似物是二肽基肽酶-4 (DPP-4) 的抑制剂,用于治疗 II 型糖尿病。

[0002] 发明背景

[0003] 糖尿病影响全世界数百万人,被认为是 21 世纪人类死亡的主要威胁之一。在 2006 年,世界卫生组织 (WHO) 估计全世界有超过 1.8 亿人患有糖尿病,该数次被预测到 2030 年会加倍。随着时间推移,不被控制的糖尿病能损坏身体系统,包括心脏、血管、眼、肾和神经。根据 WHO,2005 年有约 110 万人死于糖尿病,预计未来十年中糖尿病相关的死亡会增加超过 50%。在全世界范围,糖尿病的社会经济负担很可观。

[0004] 有两种主要类型的糖尿病,命名为 I 型和 II 型,其中 II 型糖尿病占全世界所有糖尿病的超过 90%。I 型糖尿病特征为胰岛素缺乏,主要由自身免疫介导的胰岛 β 细胞破坏引起,II 型糖尿病特征为胰岛素分泌异常和随之而来的胰岛素耐受。为预防引起酮酸中毒,患有 I 型糖尿病的患者必须摄取外源胰岛素以存活。尽管 II 型糖尿病患者不像 I 型糖尿病患者那样依赖于外源胰岛素,他们可能需要外源胰岛素以控制血糖水平。

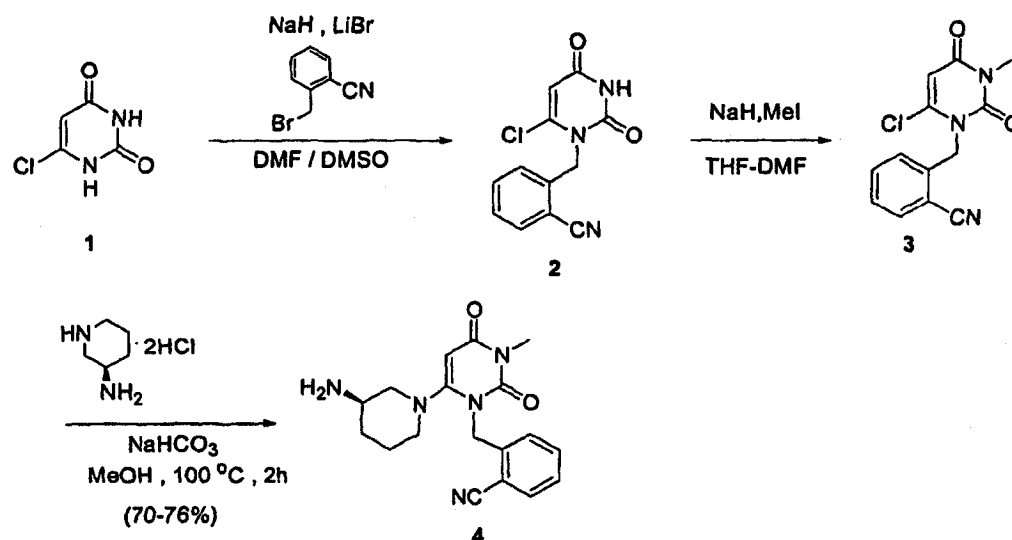
[0005] 由于糖尿病已成为全球性健康关注点,针对该状况的研究兴趣迅速增加。除了对预防的研究,人们进行了许多旨在发展新的治疗糖尿病特别是 II 型糖尿病的介入的研究。目前可用的治疗和控制 II 型糖尿病的药物包括二甲双胍、磺脲类、噻唑烷二酮和胰岛素。然而,这些治疗普遍与二次失效相关,并可能引起低血糖症。由 β 细胞功能减弱引起的胰岛素耐受和逐渐恶化的低血糖症是控制 II 型糖尿病中的主要挑战。证据显示,胰岛素耐受的患者在其 β 细胞不能产生足够的胰岛素之前不会发展低血糖症。因此,新的能以可持续的葡萄糖依赖性方式增强胰岛 β 细胞分泌胰岛素的药剂具有治疗 II 型糖尿病的希望。

[0006] 一种有希望的方法基于抑制丝氨酸蛋白酶二肽基肽酶 IV (DPP IV),DPP IV 是后脯氨酸二肽氨基肽酶,属于蛋白质水解酶的 S9b 肽酶家族。已知 DPP IV 通过控制胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP, 又称胃抑制多肽) 的肠促胰岛素活性,在维持葡萄糖内稳态中起到关键作用。因此,抑制 DPP IV 被认为是新的治疗 II 型糖尿病的治疗途径。

[0007] 最近,人们开发了一系列 DPP IV 抑制剂。在这些高度有效的化合物中,苯甲酸阿格列汀 (alogliptin benzoate, SYR-322) 及其类似物显示出了令人鼓舞的抗糖尿病功效 (EP 1586571 (WO 2005/095381); WO 2008/067465; WO 2007/035379 和 US 2004/097510)。

[0008] 苯甲酸阿格列汀可以如 EP 1586571 (WO 2005/095381) 所述,根据方案 1 所示的方法制备:

[0009]



[0010] 方案 1

[0011] 根据该方法,在 NaH 和 LiBr 存在下,在 DMF-DMSO 混合物中用 2-(溴甲基)苯基氰将 6-氯尿嘧啶 (1) 烷基化,产生 N-苄基尿嘧啶衍生物 (2),收率为 54%。用碘代甲烷和 NaH 在 DMF/THF 中进一步烷基化化合物 (2) 以获得 1,3 二取代尿嘧啶 (3),收率为 72%。然后在溶于热甲醇中的 NaHCO₃ 或溶于含水异丙醇中的 K₂CO₃ 存在下,用 3(R)-氨基哌啶双盐酸盐取代氯尿嘧啶 (IV),产生阿格列汀 (4),通过用溶于乙醇的苯甲酸处理,将阿格列汀以其对应的苯甲酸盐的形式分离。该三步方法的总收率为约 20-25%。上述方法的其中一个缺点是难以分离和纯化具有高沸点的溶剂混合物 (例如 DMF/DMSO) 用于回收利用。另一缺点是使用危险物质例如氢化钠,这需要无水溶剂作为反应介质。

[0012] 中间体 2-((6-氯-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)苯基氰 (3) 可选地通过溶于 NMP 的二异丙基乙胺 (WO 2007/035629),用 2-(溴甲基)苯基氰烷基化 6-氯-3-甲基尿嘧啶获得。尽管该方法比前述方法 (EP 1586571) 技术更好,但总收率仍然一般 (50-55%)。该方法也存在混合溶剂 (甲苯、NMP、二异丙基乙胺) 分离的问题。

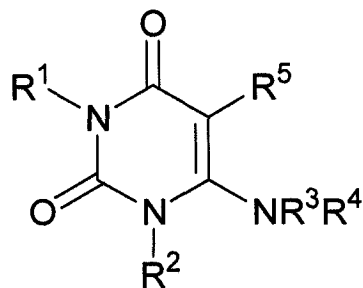
[0013] 因此,长久以来需要不仅克服了上述本领域方法中的问题,而且安全,有成本效益,以及工业上可行的制备阿格列汀和相关衍生物的方法。

[0014] 发明概述

[0015] 本发明基于制备嘧啶二酮化合物,特别是阿格列汀及其盐和衍生物的方法的发现,该方法包含式 (VIII) 的尿素衍生物与丙二酸或其衍生物的反应,以形成式 (VII) 或 (VII-A) 的中间体,该中间体随后通过引入离去基团 X 转化为式 (II) 的化合物。然后化合物 (II) 与胺反应形成化合物 (I),化合物 (I) 任选地被转化为式 (IV) 的其盐。本方法中的一个或多个步骤可以在一个阶段完成,不需要分离或纯化中间体。本发明的方法安全,有成本效益,并能以工业规模实施,而没有面临现有技术程序的问题。

[0016] 因此,在一种实施方式中,本发明提供生产由式 (I) 的结构所示的嘧啶二酮衍生物的方法:

[0017]



(I)

[0018] 其中：

[0019] R^1 和 R^5 每一个独立地是 H 或 (C_1-C_{10}) 烷基，

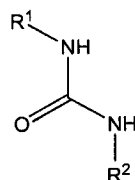
[0020] R^2 是 CH_2Ar ；和

[0021] R^3 和 R^4 和其相连的氮共同形成 4、5、6 或 7 元环，该环可以不被取代或被取代；

[0022] 该方法包括以下步骤：

[0023] 1) 使式 (VIII) 的尿素衍生物与丙二酸或其具有式 $RO_2CCH(R^5)CO_2R$ 或 $RO_2CCH(R^5)CN$ 的衍生物反应，

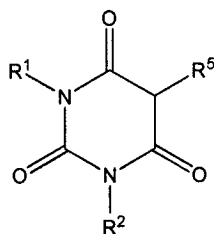
[0024]



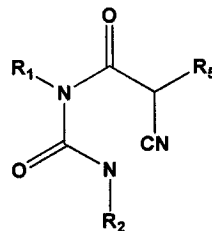
(VIII)

[0025] 反应条件足以形成式 (VII) 或 (VII-A) 的化合物；

[0026]



(VII)

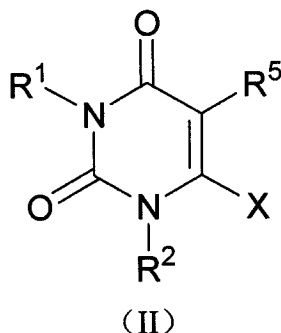


(VII-A)

[0027] 其中 R^1 、 R^2 和 R^5 的限定如上，R 是 H， (C_1-C_{10}) 烷基、苯基或 N-氧基琥珀酰亚胺，其中每个烷基和苯基可以被取代或不被取代；

[0028] 2) 使式 (VII) 或 (VII-A) 的化合物与引入或形成基团 X 的试剂反应，反应条件足以形成式 (II) 的化合物：

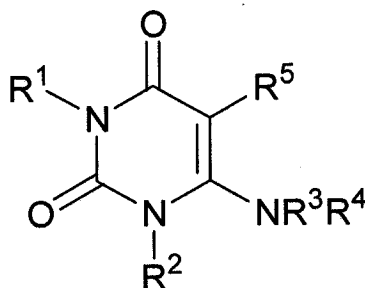
[0029]



[0030] 其中 X 是离去基团 ; 和

[0031] 3) 使化合物 (II) 与式 (III) : HNR^3R^4 的试剂反应, 反应条件足以形成式 (I) 的化合物 :

[0032]

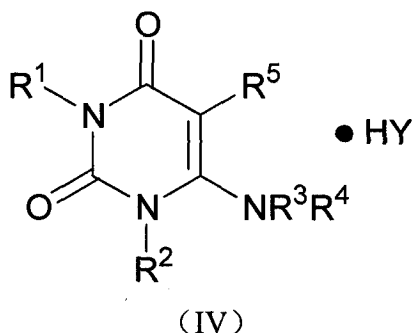


[0033] (I)。

[0034] 在一个具体实施方式中, 步骤 (1) 包含尿素 (VIII) 和式 $\text{RO}_2\text{CCH}(\text{R}^5)\text{CO}_2\text{R}$ 的丙二酸酯之间的反应, 以产生式 (VII) 的化合物。在另一个具体实施方式中, 步骤 (1) 包含尿素 (VIII) 和式 $\text{RO}_2\text{CCH}(\text{R}^5)\text{CN}$ 的衍生物之间的反应, 以产生式 (VII-A) 的化合物。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方式。

[0035] 任选地, 该方法进一步包含将式 (I) 的嘧啶二酮产物转化为式 (IV) 的盐的步骤

[0036]



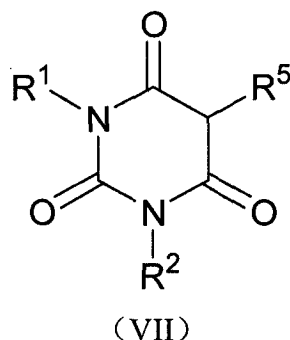
[0037] 其中 Y 是选自醋酸根、三氟醋酸根、柠檬酸根、氯化物、L- 乳酸根、琥珀酸根、苯甲酸根和 L- 酒石酸根的相反离子。根据此步骤, 化合物 (I) 与酸 HY 反应产生相应的盐。目前优选的盐是苯甲酸盐。酸 HY 的实例包括但不限于醋酸 (Y = 醋酸根)、三氟醋酸 (Y = 三氟醋酸根)、柠檬酸 (Y = 柠檬酸根)、盐酸 (Y = Cl)、L- 乳酸 (Y = L- 乳酸根)、琥珀酸 (Y = 琥珀酸根)、苯甲酸 (Y = 苯甲酸根) 和 L- 酒石酸 (Y = 酒石酸根)。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方式。

[0038] 在一个实施方式中, 在化合物 (II) 与式 (III) 的胺反应生成化合物 (I) 后与酸 HY 反应的步骤在同一阶段进行, 不用分离或纯化任何中间体。

[0039] 基团 X 可以是任何离去基团,但通常选自卤素 ($\text{Hal} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}$ 或 I)、磺酸根 (例如甲苯磺酸根 (OTs)、甲磺酰根 (OMs) 和类似物)、硫化物 (例如 SMe、Sph 和类似物)、咪唑 (Im)、苯并三唑 (Bta)、 NH_2 和类似物。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方式。

[0040] 在一个目前优选的实施方式中, X 是 Hal, 步骤 (2) 包含使式 (VII) 的化合物与含卤素试剂反应,

[0041]



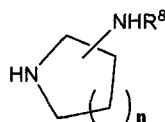
[0042] 反应条件为足以引入基团 X。

[0043] 示例性含卤素试剂包括但不限于磷酰氯、五氯化磷、亚硫酰氯、三溴化磷和 N- 溴琥珀酰亚胺,以及其他本领域技术人员熟知的任何其他含卤素试剂。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方式。

[0044] 式 (VII) 或 (VII-A) 的丙二酸衍生物可以是丙二酸或丙二酸酯例如甲基、乙基、苯基或 N- 氧基琥珀酰亚胺基酯、或相应的腈衍生物。

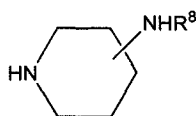
[0045] 胺 HNR^3R^4 是环状部分,其中 R^3 和 R^4 和与其相连的氮共同形成 4、5、6 或 7 元环,该环可以被取代。在一个实施方式中, HNR^3R^4 是式 (V) : $\text{HNR}^6\text{R}^7\text{-NHR}^8$ 的二胺,其中 R^6 和 R^7 和与其相连的氮共同形成 4、5、6 或 7 元环, NHR^8 是该环的取代基, R^8 是 H 或氮保护基团。在一个目前优选的实施方式中, HNR^3R^4 由以下结构代表:

[0046]



[0047] 其中 R^8 是 H 或氮保护基团, n 是 0、1 或 2 (因此限定 5、6 或 7 元环)。取代基 NHR^8 可以位于环上的任何位置。在另一个目前优选的实施方式中, HNR^3R^4 由以下结构代表:

[0048]

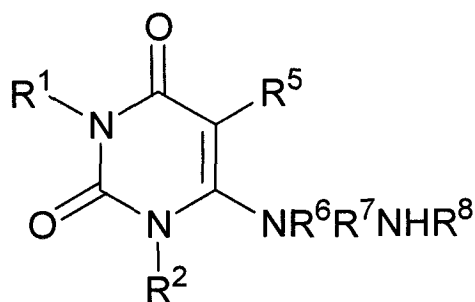


[0049] 每种可能性代表本发明的一个单独的实施方式。

[0050] 保护基团 R^8 可以是任何本领域技术人员熟知的氮保护基团。这种保护基团包括酸不稳定保护基团、碱不稳定保护基团、或可以在中性条件下除去的保护基团。根据一个目前优选的实施方式, R^8 是酸不稳定氮保护基团例如叔丁基氧基羰基 (boc)。

[0051] 根据其中 HNR^3R^4 是式 (V) : $\text{HNR}^6\text{R}^7\text{-NHR}^8$ 的二胺的实施方式,本发明的方法的步骤 (3) 包含使式 (II) 的化合物与 (V) 的二胺反应,反应条件足以形成式 (VI) 的化合物:

[0052]

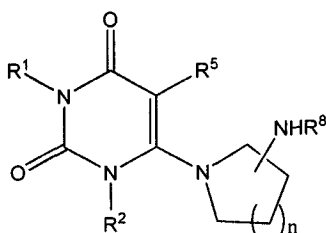


(VI)

[0053] 其中 R^1 、 R^2 和 R^5 、 R^6 、 R^7 以及 R^8 如上所限定。

[0054] 在一个目前优选的实施方式中,式 (VI) 的化合物由式 (VI-A) 的结构代表:

[0055]

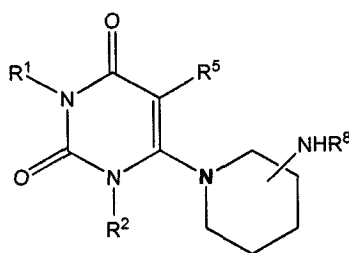


(VI-A)

[0056] 其中 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^8 和 n 如上所限定。

[0057] 在另一个目前优选的实施方式中,式 (VI) 的化合物由式 (VI-B) 的结构代表:

[0058]



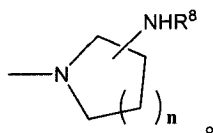
(VI-B)

[0059] 其中 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^8 和 n 如上所限定。

[0060] 在一个实施方式中,在化合物 (II) 与式 (III) 的二胺反应生成化合物 (I) 后与酸 HY 反应的步骤在一个阶段中进行,而不用分离或纯化任何中间体。根据该实施方式,本发明的方法包括以下步骤:(a) 在足以形成化合物 (VI) 的条件下使式 (II) 的化合物与式 (V) 的二胺反应;(b) 使化合物 (VI) 与酸 HY 反应以形成盐,作为一步合成,而不分离和纯化化合物 (VI);和 (c) 任选地,如果需要,除去保护基团从而形成式 (I) 的化合物。Y 是选自是选自醋酸根、三氟醋酸根、柠檬酸根、氯化物、L- 乳酸根、琥珀酸根、苯甲酸根和 L- 酒石酸根的相反离子。

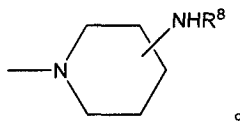
[0061] 在本发明的一个目前优选的实施方式中, R^1 是 (C_1-C_{10}) 烷基,优选地是甲基。在另一个目前优选的实施方式中, R^2 是 $-(CH_2)-(2- \text{氟基苯})$ 。根据本发明的另一个优选的实施方式, R^5 是 H。根据另一个目前优选的实施方式, R^3 和 R^4 和与其相连的氮共同形成如下结构所代表的环:

[0062]



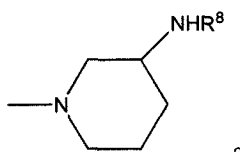
[0063] 其中 R^8 是 H 或氮保护基团 (优选地 boc), n 是 0、1 或 2。在一个实施方式中, R^3 和 R^4 和与其相连的氮共同形成如以下结构所代表的环:

[0064]



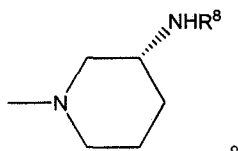
[0065] 在另一个实施方式中, R^3 和 R^4 和与其相连的氮共同形成如以下结构所代表的环:

[0066]



[0067] 在另一个实施方式中, R^3 和 R^4 和与其相连的氮共同形成如以下结构所代表的环:

[0068]



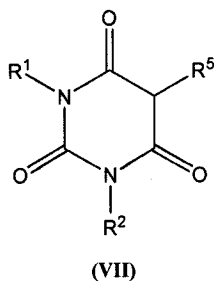
[0069] 每种可能性代表本发明的一个单独的实施方式。

[0070] 优选地, 式 (I) 的嘧啶二酮是 2-[6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-1-基甲基]苄腈 (阿格列汀), 或其盐, 特别是苯甲酸盐 (苯甲酸阿格列汀)。

[0071] 本发明进一步涉及在本文所述的方法中形成的某些中间体。这些中间体是新颖的, 构成本发明进一步的方面。

[0072] 因此, 在一个实施方式中, 本发明涉及式 (VII) 的化合物, 其中该化合物由以下结构代表:

[0073]



[0074] 其中

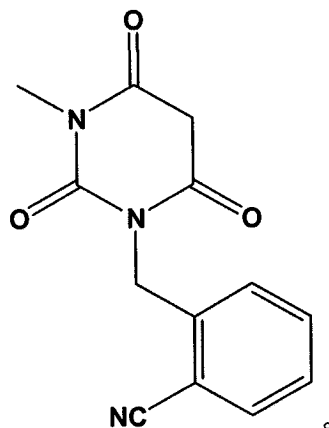
[0075] R^1 是 H 或 (C_1-C_{10}) 烷基,

[0076] $R^2 = CH_2Ar$, 和

[0077] $R^5 = H$ 。

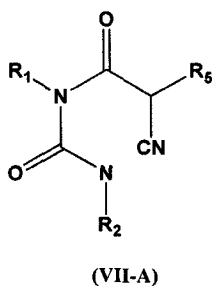
[0078] 在一个目前优选的实施方式中, 式 (VII) 的化合物由以下结构代表:

[0079]



[0080] 在另一个实施方式中,本发明涉及式 (VII-A) 的化合物,其中该化合物由以下结构代表:

[0081]

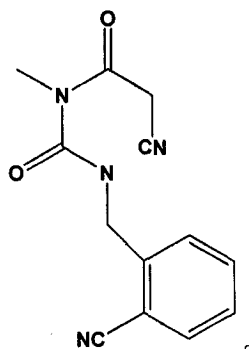


[0082] 其中

[0083] R^1 是 H 或 (C_1-C_{10}) 烷基,[0084] $R^2 = CH_2Ar$, 和[0085] $R^5 = H$ 。

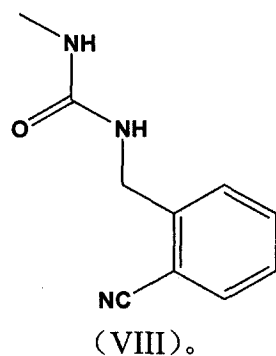
[0086] 在一个目前优选的实施方式中,式 (VII-A) 的化合物由以下结构代表:

[0087]



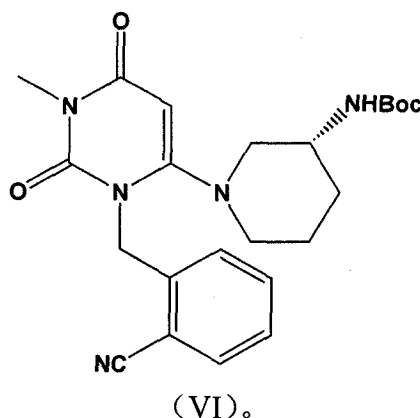
[0088] 在另一个实施方式中,本发明涉及式 (VIII) 的化合物,其中该化合物由以下结构代表:

[0089]



[0090] 在另一个实施方式中,本发明涉及式 (VI) 的化合物,其中该化合物由以下结构代表:

[0091]



[0092] 在另一个实施方式中,本发明涉及式 (I) 的化合物,或式 (IV) 的盐,其中该化合物根据本文所述的方法制备。

[0093] 在另一个实施方式中,本发明涉及式 (I) 的化合物,或式 (IV) 的盐,其中该化合物根据本文所述的方法制备,用于治疗糖尿病,优选地 II 型糖尿病。

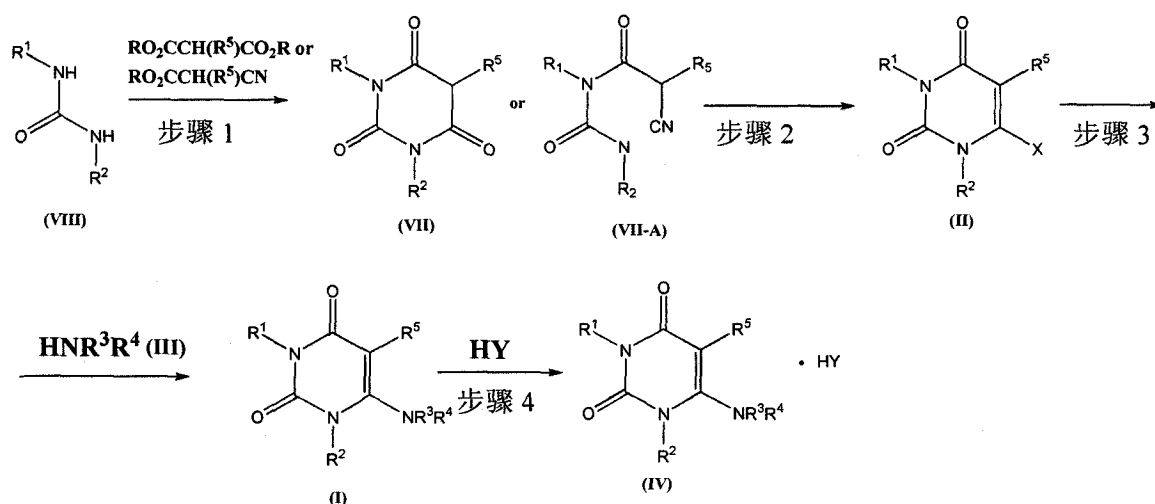
[0094] 在另一个实施方式中,本发明涉及治疗糖尿病,优选地 II 型糖尿病的方法,包括向需要的对象施用式 (I) 的化合物,或式 (IV) 的盐的步骤,其中该化合物根据本文所述的方法制备。

[0095] 在另一个实施方式中,本发明涉及式 (I) 的化合物或式 (IV) 的盐用于制备治疗糖尿病,优选地 II 型糖尿病的药物用途,其中该化合物根据本文所述的方法制备。

[0096] 发明详述

[0097] 申请人现已发现了可用于以生产规模由式 (VIII) 的化合物制备式 (IV) 的化合物(例如阿格列汀盐例如苯甲酸阿格列汀)的方法:

[0098]



[0099] 方案 2

[0100] 步骤 1

[0101] 化合物 (VII) 可以通过使化合物 (VIII) 与丙二酸或式 $\text{RO}_2\text{CCH}(\text{R}^5)\text{CO}_2\text{R}$ 的酯反应得到。化合物 (VII-A) 可以通过使化合物 (VIII) 与式 $\text{RO}_2\text{CCH}(\text{R}^5)\text{CN}$ 的相应腈衍生物 (例如腈乙酸或其酯) 反应得到。这些反应优选地在溶剂中以及在室温至回流之间的温度下进行。优选地, 本方法包括以下步骤:

[0102] (1) 允许丙二酸或丙二酸酯或腈衍生物 (例如腈乙酸或其酯) 与取代的尿素 (VIII) 反应, 例如以约 1.0-1.3 : 1.0-1.2 的摩尔比在溶剂中, 存在或不存在催化剂, 在反应器中, 在约 60-120°C 的温度下, 在搅拌和回流下反应约 5-10h 的时间, 然后冷却; 和

[0103] (2) 浇入冰水、过滤、用水和有机溶剂例如甲基叔丁基醚洗滤出的固体, 并再结晶以获得化合物 (VII) 或 (VII-A)。

[0104] 在一个实施方式中, 丙二酸盐衍生物是丙二酸衍生物 (即 $\text{RO}_2\text{CCH}(\text{R}^5)\text{CO}_2\text{R}$, 其中 R 是 H)。在另一个实施方式中, 丙二酸盐衍生物是丙二酸酯 (即 $\text{RO}_2\text{CCH}(\text{R}^5)\text{CO}_2\text{R}$), 例如甲基酯、乙基酯、苯基酯和类似酯, 以及活性酯, 例如琥珀酰亚胺酯、硝基苯基酯、五氟苯基酯和类似酯。在一个特定的实施方式中, 丙二酸酯是丙二酸二甲酯。在另一个特定的实施方式中, 丙二酸酯是丙二酸二乙酯。在另一个实施方式中, 丙二酸盐衍生物是腈衍生物 (即 $\text{RO}_2\text{CCH}(\text{R}^5)\text{CN}$), 其中 R 如上限定, 例如腈乙酸或其酯。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方式。

[0105] 该反应可进一步任选地使用催化剂例如金属醇盐或其它有机碱, 该催化剂加速该反应。催化剂, 如果被使用, 可以是, 例如叔丁醇钾、甲醇钠、乙醇钠、异丙醇钠和 / 或正 - 丁醇钠。催化剂的量可以变化, 但通常使用按重量计基于丙二酸盐和尿素衍生物 (VIII) 的总重量的约 25-30% 的量。

[0106] 溶剂的性质不受限制。示例性溶剂包括但不限于, 醚类溶剂例如 1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、四氢呋喃 (THF) 和类似物; 醇类例如乙醇和 2-二甲氧基乙醇; 酰胺类例如二甲基甲酰胺 (DMF) 或二甲基乙酰胺 (DMA); 芳香族溶剂例如苯、甲苯或二甲苯; 以及极性溶剂例如 DMSO、醋酸酐、醋酸、四甲基脲等。在一些实施方式中, 溶剂是醋酸和醋酸酐的混合物、低级脂肪醇或低级脂肪醇和苯、甲苯或二甲苯的混合物。低级脂肪醇是例如甲醇、乙醇、异丙醇和 / 或正丁醇。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方式。

[0107] 此外,微波条件可以将反应时间减少到 0.5-1h,因此这些条件可以根据本发明进一步的实施方式使用。

[0108] 取代的尿素 (VIII) 可以用本领域熟知的化学合成的标准方法制备,例如根据 Science of Synthesis, Vol.18;Knight, J.G., Ed.;Thieme Verlag;Stuttgart, 2005,665-758;J. Chem. Rev. 1996,96,2035;Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5th ed., Vol. A27;VCH;Weinheim, 1996,355-365;In Houben-Weyl, 4th ed., Vol. E4;Hagemann, H., Ed.;Thieme Verlag;Stuttgart, 1983,334-367;Tetrahedron Letters, Vol. 38, No. 9, pp. 1531-1532, 1997;J. Org. Chem. 2004,69,4741;SYNTHESIS, 2007, No. 22, pp. 3497-3506 及其引用文献中所述的方法。每篇参考文献的内容以引文合并入本文,如本文完整陈述。

[0109] 烷基和苯基丙二酸盐和丙二酸是商用化合物,丙二酸的活性酯可以使用化学合成的标准方法制备,例如,根据制备氨基酸活性酯的众所周知的程序(参见 Tetrahedron 61(2005)10827-10852;Current Organic Chemistry, 2001,5,45-87;Peptide synthesis and applications/edited by John Howl. (Methods in molecular biology, v.298, 2005);Houben-Weyl Volume E22a-d-Synthesis of Peptides and Peptidomimetics)。每篇参考文献的内容以引文合并入本文,如本文完整陈述。

[0110] 步骤 1 的产物,即化合物 (VII) 或 (VII-A),以及式 (VIII) 的某些化合物是新颖的,并形成本发明的进一步方面。

[0111] 步骤 2:

[0112] 在步骤 2,通过使化合物 (VII) 或 (VII-A) 与引入基团 X 和 / 或导致形成基团 X 的试剂接触,将化合物 (VII) 或 (VII-A) 转化为式 (II) 的化合物。在一个实施方式中, X 是卤素 (Hal),优选地是溴原子或氯原子,但也可以是其他卤素例如碘或氟。根据该实施方式,化合物 (II) 可以通过使化合物 (VII) 或 (VII-A) 与卤化剂例如五氯化磷、磷酰氯、亚硫酰氯、三溴化磷和 N- 溴琥珀酰亚胺等反应而制备。优选地,该反应在溶剂例如三氟甲磺酸、乙酸、浓硫酸、N, N- 二甲基甲酰胺 (DMF) 和类似溶剂中进行,或单独使用卤化剂例如磷酰氯、或其与作为溶剂的水的混合物,优选地在约室温到回流的温度范围内进行。

[0113] 在其他实施方式中, X 是离去基团例如磺酸根 (例如 OMs、OTs 等),硫化物 (例如 SMe、SPh)、咪唑 (Im)、苯并三唑 (Bta) 等。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方式。其中 X = OMs、OTs、SMe、SPh、咪唑 (Im) 或苯并三唑 (Bta) 的式 (II) 的化合物可以由 X 是 Hal 的式 (II) 化合物制备,或者可以用本领域技术人员熟知的另一适当方法制备该化合物。

[0114] 在一个目前优选的实施方式中,反应以磷酰氯作为溶剂,在 60°C 至回流下进行。可以加入五氯化磷以加速反应。在这种情况下,反应可以在有机溶剂,优选地乙腈中进行,任选地在相转变剂和催化剂存在下进行。当使用时,催化剂优选地是含氯阴离子的化合物,更优选地,该相转变剂和催化剂是同一化合物,例如氯化苄基三乙基铵或类似物。

[0115] 在另一个实施方式中, X 是 NH₂。根据该实施方式,化合物 (II) 可以通过使化合物 (VIII) 与腈乙酸或其酯反应,由化合物 (VIII) 制备,类似于已知的程序 (J. of Organic Chemistry (1951), 39:1879-1890), 其内容引文合并入本文,如同本文完整陈述。该中间体 (化合物 VII-A) 可以通过与碱例如氢氧化物反应转化成化合物 (II)。

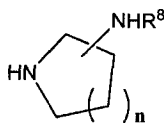
[0116] 步骤 3:

[0117] 在步骤 3 中,使化合物 (II) 与胺 HNR^3R^4 反应,以用基团 NR^3R^4 取代基团 X。在一个实施方式中,化合物 (I) 可以通过使化合物 (II) (例如 $\text{X} = \text{Hal}$) 与化合物 (III) 在溶剂中加热下反应得到。至于溶剂,可以提及醇溶剂例如含水或无水甲醇、乙醇和类似溶剂;醚溶剂例如 1,4-二噁烷、四氢呋喃 (THF) 和类似溶剂,极性溶剂例如 DMSO、DMF、二甲基乙酰胺 (DMA) 和类似溶剂,或其与水和类似物的混合物。该反应可以在碱存在下进行,碱例如无机碱例如氢氧化钠、碳酸氢钠、苏打灰、碳酸钾或有机碱例如叔胺,包括无环胺 (例如三甲胺、三乙胺、二甲基苯基胺、二异丙基乙胺、三丁胺)、环状胺 (例如 N-甲基吗啡啉) 和芳香胺 (二甲基苯胺、二甲基氨基吡啶、吡啶)。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方式。

[0118] 胺 HNR^3R^4 是环状部分,其中 R^3 和 R^4 和与其相连的氮共同形成 4、5、6 或 7 元环,该环可以被取代。适当的取代基包括但不限于卤素、氰基、羟基、烷氧基、芳氧基、羰基、酰胺基、烷基酰胺基、二烷基酰胺基、硝基、氨基 (NH_2)、烷氨基、二烷基氨基、羧基、硫代或硫代烷基。

[0119] 在一个实施方式中,化合物 (III) 是式 (V): $\text{HNR}^6\text{R}^7\text{NHR}^8$ 的二胺,其中 R^8 是 H 或如本文所述或另外本领域技术人员熟知的氮保护基团。 R^6 和 R^7 和与其相连的氮共同形成 4、5、6 或 7 元环, NHR^8 是该环任何位置上的取代基, R^8 是 H 或氮保护基团。在一个目前优选的实施方式中, HNR^3R^4 由以下结构代表:

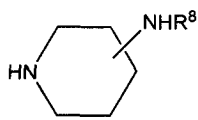
[0120]



[0121] 其中 R^8 是 H 或氮保护基团, n 是 0、1 或 2。

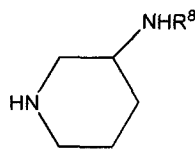
[0122] 在一个实施方式中, HNR^3R^4 由以下结构代表:

[0123]



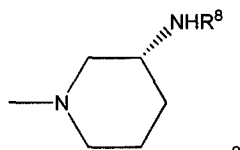
[0124] 在另一个实施方式中, HNR^3R^4 由以下结构代表:

[0125]



[0126] 在还有另一个实施方式中, R^3 和 R^4 和与其相连的氮形成以下结构代表的环:

[0127]



[0128] 每种可能性代表本发明的一个单独的实施方式。

[0129] 在另一个实施方式中,式(III)或(V)的化合物是环状二胺,由酸不稳定保护基团保护N。在一个实施方式中,式(III)或(V)的化合物是(R)-哌啶-3-基-氨基甲酸叔-丁酯。

[0130] 在一个实施方式中,化合物(I)可以通过使化合物(II)(X = OH)与化合物(III)在 Mitsunobu 型偶联条件下(存在偶联剂和活化剂),在有机溶剂例如 THF 中,室温至 40-50°C 的温度范围下,边搅拌边反应约 5-10h 得到。

[0131] 在另一个实施方式中,化合物(I)可以通过使化合物(II)(X = SMe)与化合物(III)在有机溶剂例如甲苯中,在 80°C 至回流的温度范围下反应得到。

[0132] 在另一个实施方式中,化合物(I)可以通过使化合物(II)(X = SMe)与化合物(III)反应而得到,化合物(III)作为自由碱或以和无机或有机酸的盐形式,优选地以盐酸盐的形式。

[0133] 步骤 4:

[0134] 根据任选步骤 4,化合物(IV)可以通过使化合物(I)与酸 HY 在溶剂中,在室温或加热下反应而得到。

[0135] 任选地,步骤 3 和步骤 4 可以合并为一个步骤,不用分离和纯化化合物(I)。根据该实施方式,在同一步骤中,化合物(II)与胺(III)反应,然后与酸 HY 反应,不用分离任何中间体。例如,对由化合物(V)的结构代表胺(III)的实施方式,使化合物(II)与化合物(V)反应的步骤和与酸 HY 的反应步骤可以在一个阶段进行,不用分离或纯化任何中间体。根据该实施方式,本发明的方法包括以下步骤:(a) 在足以形成化合物(VI)的条件下使式(II)的化合物与式(V)的二胺反应;(b) 使化合物(VI)与酸 HY 反应以形成盐,作为一步合成,不分离和纯化化合物(VI);和(c) 任选地,如果需要,除去保护基团从而形成式(I)的化合物。

[0136] Y 是选自醋酸根、三氟醋酸根、柠檬酸根、氯化物、L-乳酸根、琥珀酸根、苯甲酸根和 L-酒石酸根的相反离子。相应的酸 HY 是醋酸、三氟醋酸、柠檬酸、盐酸、L-乳酸、琥珀酸、苯甲酸和 L-酒石酸。目前优选的酸是苯甲酸。

[0137] 以下部分给出了本发明包含的化合物的制备方法的一些实例。然而,本发明的化合物的制备方法不限于这些实例。本领域技术人员知道,通过设计诸如在必要时向官能基团引入保护基团,然后在随后的步骤中去保护;使官能基团在每步作为前体和适当的步骤转变成官能基团;交换各生产方法和步骤的顺序;和类似方法得到修改或替代实施方式。

[0138] 每步的激发处理可以用典型方法完成,其中,在必要时,分离和纯化通过选择和组合常规方法,例如结晶、再结晶、蒸馏、分隔、硅胶色谱、制备型 HPLC 和类似方法来进行。

[0139] 化学定义

[0140] 本文所用的“烷基”基团指任何饱和脂肪族烃,包括直连、支链和环状烷基(环烷基)。在一个实施方式中,烷基基团有 1-10 个碳原子,本文称为 C₁-C₁₀ 烷基。在一个实施方式中,烷基基团有 1-6 个碳原子,本文称为 C₁-C₆ 烷基。在另一个实施方式中,烷基基团具有 1-4 个碳原子,本文称为 C₁-C₄ 烷基。烷基基团可以不被取代,或被一个或多个基团取代,包括但不限于卤素、氰基、羟基、烷氧基、芳氧基、羰基、酰胺基、烷基酰胺基、二烷基酰胺基、硝基、氨基(NH₂)、烷氨基、二烷氨基、羧基、硫代或硫代烷基。

[0141] “环烷基”基团指非芳香族单或多环系统。在一个实施方式中,环烷基基团有 3-10 个碳原子,在另一个实施方式中,环烷基基团有 5-10 个碳原子。示例性单环环烷基基团包括环戊基、环己基、环庚基和类似基团。烷基环烷基是与如本文所限定的环烷基基团结合的如本文所限定的烷基基团。环烷基基团可以不被取代,或被一个或多个如上文对烷基限定的取代基团取代。

[0142] “Ar”基团,即芳基基团,指含有 6-14 个环碳原子的芳环系统。芳环可以是单环、双环、三环等。芳基基团的非限制性实例是苯基、萘基——包括 1-萘基和 2-萘基等。目前优选的 Ar 基团是苯基。烷基芳基指被芳基基团取代的亚烷基基团(例如 CH_2)。该芳基基团可以不被取代,或被一个或多个如上文对烷基限定的取代基团通过可用的碳原子取代。

[0143] 所有上述化合物的立体异构体被考虑,以混合物或纯或基本上纯的形式。本发明的化合物可以在任何原子处具有不对称中心。因此,本发明的化合物能以对映体或非对映体的形式或其混合物存在。本发明考虑使用任何外消旋物(即含有相同量的每种对映异构体的混合物)、对映体富集的混合物(即富集了一种对映体的混合物)、纯对映体或非对映体,或其任意混合物。手性中心可被称为 R 或 S 或 R, S 或 d, D, l, L 或 d, l, D, L。

[0144] 如本文所用,除非另有说明,术语“氮保护基团”指这样的基团,该基团可以连接到氮原子以保护所述氮原子避免其参与反应,并可以在反应后容易地除去。氮保护基团可以是酸不稳定保护基团、碱不稳定保护基团或可以在中性条件下除去的保护基团。常用的 N 保护基团包含酰基基团例如乙酰基、苯甲酰基、2-溴乙酰基、4-溴苯甲酰基、叔丁基乙酰基、甲醛基(carboxaldehyde)、2-氯乙酰基、4-氯苯甲酰基、 α -氯丁酰基、4-硝基苯甲酰基、*o*-硝基苯氧基乙酰基、邻苯二酰基、特戊酰基、丙酰基、三氯乙酰基和三氟乙酰基;磺酰基团例如苯磺酰基和对甲苯磺酰基;式 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}$ 的氨基甲酸盐基团,其中 R 是例如甲基、乙基、叔丁基、苄基、苯乙基、 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$,例如苯甲氧羰基(Cbz)、叔丁氧羰基(Boc)、对氯苯甲氧羰基、对甲氧基苯甲氧羰基和类似基团。目前优选的氮保护基团是叔丁氧羰基(Boc)。其它适当的氮保护基团包括但不限于:(Fmoc)、对硝基苯磺基乙氧羰基、炔丙氧羰基、甲代吡啶基、异戊二烯基、邻硝基苄氧基甲基、4-甲氧基苯氧基甲基、邻甲氧基苯酚甲基、硅氧基甲基,例如三异丙基硅氧基甲基、2-氰基乙氧基甲基、2-喹啉基甲基、二氯乙酰基、三氯乙酰基和 2-[4-硝基苯基]乙基磺酸、以及苄基、对甲氧基苯甲基、三苯甲基,cbz 基团,这些基团都能通过氢化作用方便地除去。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方式。

[0145] 其它氮保护基团的实例在 C. B. Reese and E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry," J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, 分别为第三章和第四章,以及 T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 2nd ed., John Wiley and Sons, New York, NY, 1991 第二章和第三章中有说明,每一篇以引文合并入本文。

[0146] 实验细节部分:

[0147] 根据以下实施例和反应顺序制备了本发明的代表性具体化合物;以下实施例和说明反应顺序的图解以举例说明的方式提供,用于帮助理解本发明,不应当被理解为以任何方式对随附的权利要求书所述的本发明进行限制。获得的化合物也可用作随后实施例中的中间体,以生产本发明的额外化合物。本领域技术人员明白如何通过常规调整反应时间、

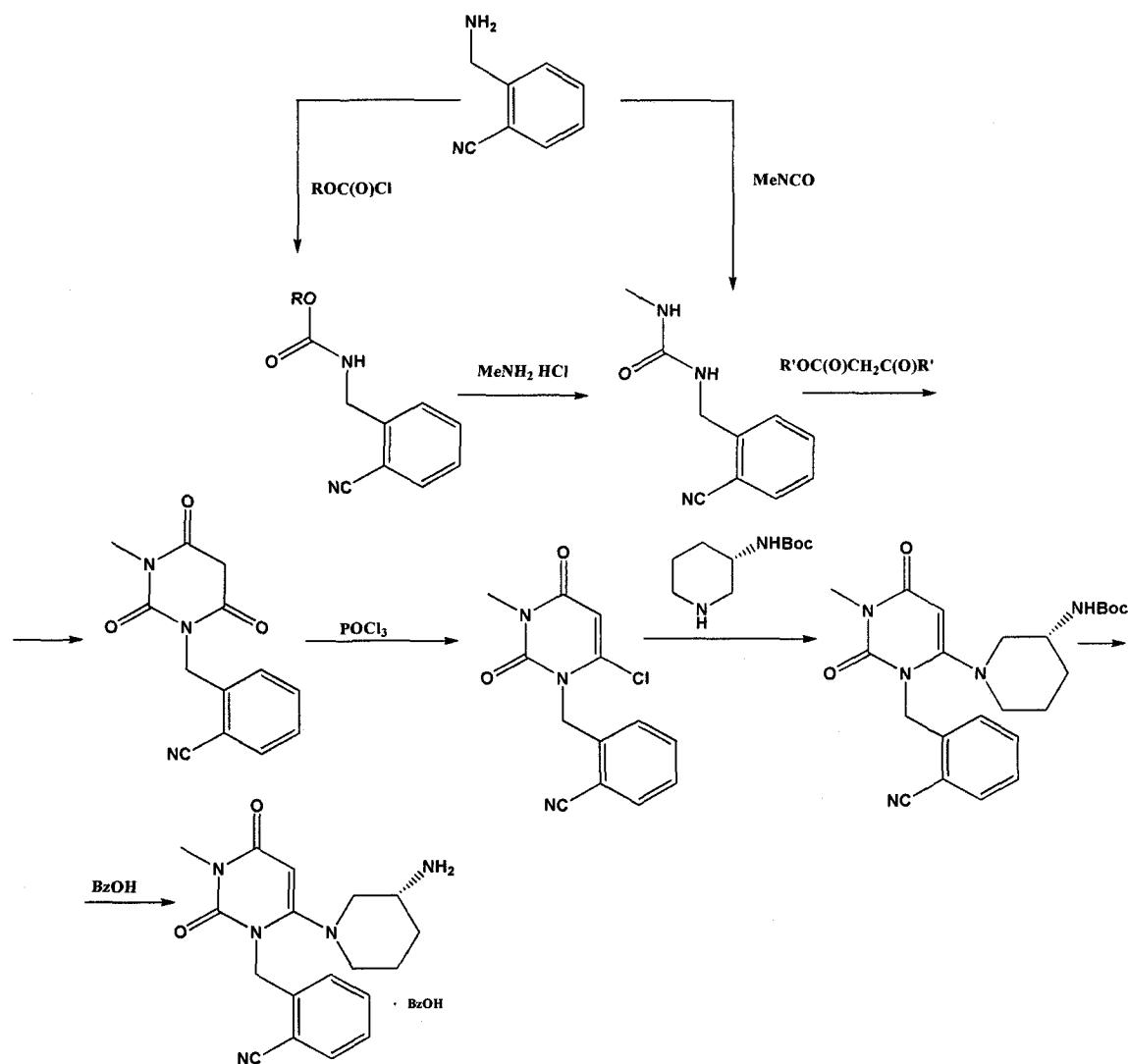
温度、溶剂和 / 或试剂来改变收率。

[0148] 除非另有说明, 实施例中所用的材料来自方便地可用的商业供应商, 或用本领域技术人员熟知的化学合成标准方法合成。除非另有说明, 取代基团是氢, 取代基团在不同实施例中有所不同。

[0149] 实施例 1

[0150] 经 6-氯-1-(2-异氰苄基)-3-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备 (R)-2-((6-(3-氨基哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)苄腈 (阿格列汀) (方案 3) :

[0151]



[0152] 方案 3

[0153] 制备 1-(2-异氰苄基)-3-甲基脲

[0154] 将盐酸 2-异氰苄基胺 (90g) 和二氯甲烷 (800ml) 放入圆底 (RB) 烧瓶中。在 5℃ 加入异氰酸甲酯 (45.6g)。在相同温度加入二氯甲烷 (300ml) 中的三乙胺 (81g), 在室温搅拌 16h。加入水 (1L) 并搅拌 30min。通过过滤收集获得的固体并在炉中于 50℃ 干燥 12h。收率是 85%, 纯度是 99.8%。

[0155] 制备 1-(2-异氰苄基)-3-甲基嘧啶-2,4,6(1H,3H,5H)-三酮

[0156] a) 向搅拌的在 80ml 无水乙醇中的 0.11mol 乙醇化钠溶液加入 0.1mol 1-(2-异氰苄基)-3-甲基脒和 0.1mol 丙二酸二乙酯。将该混合物回流 3-5h。用 0.1M 盐酸 (60ml) 酸化冷却的残留物。将分离的固体滤掉并从乙醇或任意适当溶剂中再结晶。收率是 78-85%，纯度 > 95%。

[0157] b) 在一个替代实施方式中，将 1-(2-异氰苄基)-3-甲基脒 (30g)、乙酸 (105ml) 和丙二酸 (18g) 混合并加热到 60℃。在 60℃ 加入醋酸酐 (60ml) 并在 80℃ 继续加热 2 小时。向该反应混合物浇冰水 (300ml)，将获得的固体过滤，用水 (1×500ml) 和甲基叔丁醚 (100ml) 洗涤。收率是 60%，纯度为 93.4%。

[0158] 按此制备的化合物可以不进行纯化用于下一步骤，或通过结晶或柱层析法纯化。

[0159] 制备 6-氯-1-(2-异氰苄基)-3-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0160] a) 将 1-(2-异氰苄基)-3-甲基嘧啶-2,4,6(1H,3H,5H)-三酮 (30g) 与磷酰氯 (300ml) 混合并冷却到 0℃。缓慢加入水 (9ml)，搅拌 10min，并加热到 110℃ 回流 5h。通过 TLC (50% 乙酸乙酯 / 己烷) 监测反应进度。在反应完成后，蒸馏除去磷酰氯。将粗产物溶解于二氯甲烷 (500ml) 并以小份倒入冰水 (500ml) 中。分层并将水层用二氯甲烷 (200ml) 提取。用水和盐水洗该合并的有机提取物，在硫酸钠上干燥并在减压下浓缩。通过柱层析，使用中性氧化铝和洗脱剂——25-50% 乙酸乙酯和己烷，分离和分开两种异构体的混合物 (4-氯和 6-氯衍生物 = 1 : 1)。获得灰白色固体，收率为 37%，纯度为 99.8%。¹H NMR 对应于文献数据 (J. Med. Chem. 2007, 50, 2297-2300)。

[0161] b) 在一个替代实施方式中，将乙腈 (80ml) 中 1-(2-异氰苄基)-3-甲基嘧啶-2,4,6(1H,3H,5H)-三酮 (18mol)、磷酰氯 (85ml)、苯甲基三乙基氯化铵 (16.5g, 72mmol) 和五氯化磷 (3.8g, 19mol) 的溶液边搅拌边回流 4-5h。在减压下蒸发后，将获得的油状残留物与亚甲基氯 (或氯仿) 混合，并将该混合物倒入冰水 (50ml) 中。将层分开并用二氯甲烷 (200ml) 提取水层。用水和盐水洗合并的有机提取物，在硫酸钠上干燥并在减压下浓缩。将粗产品从 THF-己烷结晶，以获得所需的化合物，收率为 70.5%。

[0162] c) 在一个替代实施方式中，将 POCl₃ (30ml) 中的 1-(2-异氰苄基)-3-甲基嘧啶-2,4,6(1H,3H,5H)-三酮 (13.1mmol) 回流 1-3h。将该溶剂浓缩并用 CH₂Cl₂ (100ml) 和水 (100ml) 分开。用浓盐水洗有机层，在 Na₂SO₄ 上干燥并浓缩以获得固体的 6-氯化物 (约 95%)。化合物也可以用己烷从浓缩的二氯甲烷溶液中沉淀，用作下一步反应的粗材料，或者通过重新打浆于异丙醇，过滤，用异丙醇洗，在 55-60℃ 下真空干燥而纯化。

[0163] 制备 (R)-叔丁基 1-(3-(2-异氰苄基)-1-甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基) 哌啶-3-基氨基甲酸酯

[0164] a) 将 6-氯-1-(2-异氰苄基)-3-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (13g)、二甲基甲酰胺 (130ml)、碳酸钾 (13g) 和叔丁基-(R)-哌啶-3-基氨基甲酸酯 (10.4g) 加热到 80℃ 7h。将混合物自然冷却到室温并浇入冰水 (500ml)。将获得的固体过滤并用冷水 (500ml) 洗。将所得固体放入甲基叔丁基醚 (50ml) 中搅拌 10min，过滤并用己烷 (50ml) 洗，以获得 N-叔丁氧基羰基保护的化合物，收率为约 75%。

[0165] b) 在一个替代实施方式中，在装有搅拌棒的烧瓶中将 6-氯-1-(2-异氰苄基)-3-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (4.10mmol)、(R)-3-叔丁基氧基羰基氨基哌啶

(4.64mmol)、 K_2CO_3 (1.15g, 8.32mmol) 和 DMF (12mL) 在 75°C 搅拌 6h。然后, 加入水, 并用二氯甲烷提取该混合物。用盐水洗有机层, 在 Na_2SO_4 上干燥并浓缩, 以获得 N-叔丁氧基羰基保护的化合物, 收率为约 93-96%。

[0166] 制备 (R)-2-((6-(3-氨基哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)苄腈盐

[0167] a) 制备盐酸 (R)-2-((6-(3-氨基哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)苄腈

[0168] 将来自之前程序的粗产物 (R)-叔丁基 1-(3-(2-异氰苄基)-1-甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸酯溶解于 THF 并在保持温度低于 15°C 下用 6M 盐酸酸化。将获得的浆冷却到 0-5°C, 在此温度下搅拌 3-5h 后过滤。将该滤饼用异丙醇洗两次并在 45-50°C 下真空干燥, 以提供白色结晶固体状的氢氯化物。

[0169] b) 制备三氟乙酸 (R)-2-((6-(3-氨基哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)苄腈

[0170] 向来自上述过程的 (R)-叔丁基 1-(3-(2-异氰苄基)-1-甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸酯的二氯甲烷溶液加入 TFA (1ml)。将该溶液在室温下搅拌 1h, 将混合物在真空中浓缩。将残留物溶解于少量 MeOH 或异丙醇中, 通过加入二异丙醚沉淀出所需的盐。将固体滤掉, 用二异丙醚洗, 在 45-50°C 下真空干燥, 以提供灰白色粉末状的三氟乙酸盐。

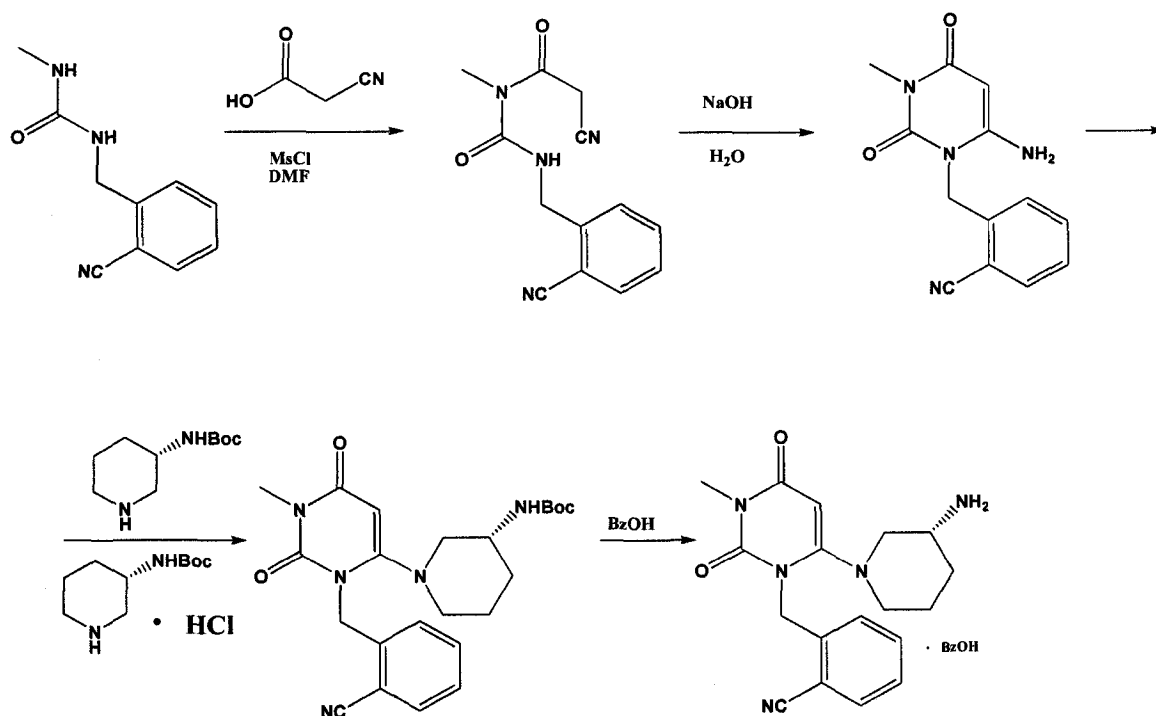
[0171] c) 制备苯甲酸 (R)-2-((6-(3-氨基哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)苄腈 (阿格列汀)

[0172] 将粗产物 (R)-叔丁基 1-(3-(2-异氰苄基)-1-甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸酯溶解在乙醇中。加入溶于乙醇的苯甲酸溶液, 并将该混合物缓慢加热到 65-70°C。在该温度下将溶液搅拌 1h, 然后通过冷却到 0-5°C 并搅拌 12hr 结晶。将溶液过滤, 用醇洗。将湿滤饼在氮气下调整 2h。将该滤饼在 40-50°C 干燥 8h 以提供白色结晶固体状的阿格列汀的苯甲酸盐。

[0173] 实施例 2:

[0174] 通过 6-氨基-1-(2-异氰苄基)-3-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备 (R)-2-((6-(3-氨基哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)苄腈 (阿格列汀) (方案 4)。

[0175]



[0176] 方案 4

[0177] 制备 6-氨基-1-(2-异氰苄基)-3-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0178] a) 将 1-(2-异氰苄基)-3-甲基脲 (0.2mol) 和 氰基乙酸 (0.22mol) 溶解到醋酸酐 (400ml) 中, 将混合物加热到 80℃ 2h。在减压下将醋酸酐蒸发掉, 加入水 (200ml)。将混合物冷却到 0-5℃, 加入 2N NaOH 溶液 (220ml), 并继续搅拌 2h。将获得的固体滤掉, 用冷甲醇洗, 并在真空下干燥。6-氨基-1-(2-异氰苄基)-3-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的收率是 72%。

[0179] b) 在氮气环境下, 将 1-(2-异氰苄基)-3-甲基脲 (98.4g) 和 氰基乙酸 (80.0g) 加入到 N, N-二甲基甲酰胺 (836ml) 中。将混合物在室温下搅拌, 在此温度下逐滴加入甲磺酰氯 (72.8ml) 并搅拌。将混合物在室温下搅拌 4h, 用水冷却, 并逐滴加入水-异丙醇 [2 : 1 (体积比), 1670ml]。将混合物在水冷却下搅拌 1h, 通过过滤收集沉淀的晶体并干燥, 以得到 3-(2-氰基-乙酰基)-3-甲基-1-(2-异氰苄基)-脲, 收率为 68%。

[0180] 向 3-(2-氰基-乙酰基)-3-甲基-1-(2-异氰苄基)-脲 (120g) 加入水 (962ml) 和 2N 氢氧化钠水溶液 (24.9ml), 将混合物搅拌并在 80℃ 加热 1h。在冷却到室温后, 通过过滤收集晶体并干燥, 得到 6-氨基-1-(2-异氰苄基)-3-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮, 收率为 76%。

[0181] c) 将 6-氨基-1-(2-异氰苄基)-3-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (0.1mol) 与适当的盐酸胺和 (R)-哌啶-3-基-氨基甲酸叔丁酯 (0.1mol) 的盐酸 (R)-哌啶-3-基-氨基甲酸叔丁酯 (0.1mol) 混合。将混合物在 100℃ 加热并持续沸腾 (鼓泡, bubbling) 3h。加入水至冷却的混合物并用二氯甲烷提取该混合物。用盐水洗该有机层, 在 Na₂SO₄ 上干燥并浓缩, 以获得 N-叔丁氧基羰基保护的化合物, 收率为约 93-96%。

[0182] d) 阿格列汀的苯甲酸盐的制备如上所述。

[0183] 尽管举例说明和描述了本发明的某些实施方式, 应当清楚, 本发明不限于本文所述的实施方式。多种修改、改变、变体、替换和等同物对本领域技术人员将是明显, 而不脱离

本发明精神和权利要求书限定的范围。