



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101772491 A

(43) 申请公布日 2010.07.07

(21) 申请号 200880102093.1

乔恩·瓦尔盖尔森

(22) 申请日 2008.06.05

(74) 专利代理机构 上海金盛协力知识产权代理有限公司 31242

(30) 优先权数据

代理人 段迎春

1160/CHE/2007 2007.06.06 IN

1515/CHE/2007 2007.07.16 IN

(51) Int. Cl.

(85) PCT申请进入国家阶段日

C07D 295/135(2006.01)

2010.02.04

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2008/002548 2008.06.05

(87) PCT申请的公布数据

W02009/004485 EN 2009.01.08

(71) 申请人 阿克塔维什集团 PTC 公司

地址 冰岛夏拿佐杜亚

(72) 发明人 索尼·塞巴斯蒂安

沙希达·维恩卡他·巴拉

拉马穆蒂·卡提卡雷迪

尼廷·萨拉德钱德拉·普拉德汉

权利要求书 8 页 说明书 21 页

(54) 发明名称

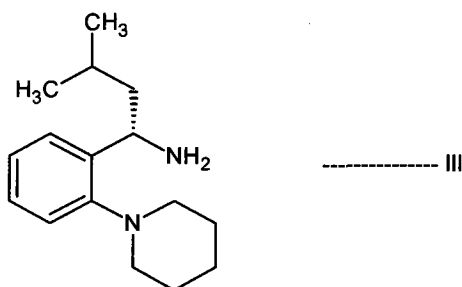
基本不含有二聚体杂质的瑞格列奈

(57) 摘要

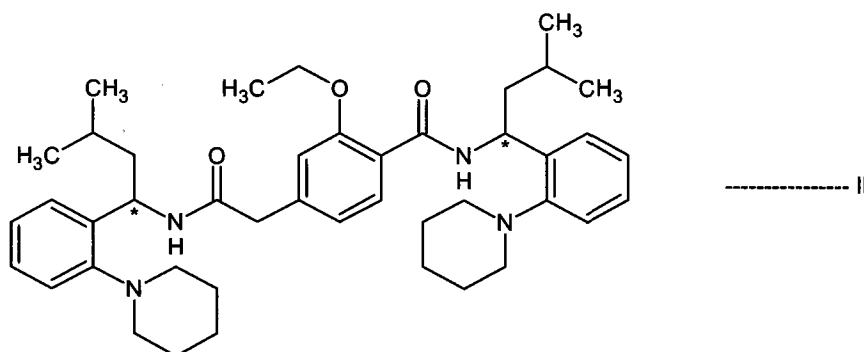
本发明提供了基本不含二聚体杂质的高纯度的瑞格列奈及其制备方法。本发明也涉及瑞格列奈的杂质 2-乙氧基-N-[(1S)-3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁基]-4-[2-[[[(1S)-3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁基]氨基]-2-氧乙基]苯甲酰胺,及其制备和分离方法。本发明还涉及包含基本不含二聚体杂质的纯瑞格列奈或其可药用盐的固体颗粒的药物组合物,其中所述固体颗粒的90体积%的大小小于约400微米。本发明也提供了外消旋的3-甲基-1-(2-哌啶基-苯基)-1-丁胺的光学拆分方法,及其用于制备瑞格列奈的用途。

CN 101772491 A

1. 用于制备瑞格列奈或其可药用盐的、具有式 III 结构的光学纯的 (S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺或其盐,



其中,瑞格列奈的总纯度大于约 99%,并且含有小于约 0.25%的式 II 的二聚体或其立体异构体或立体异构体的混合物



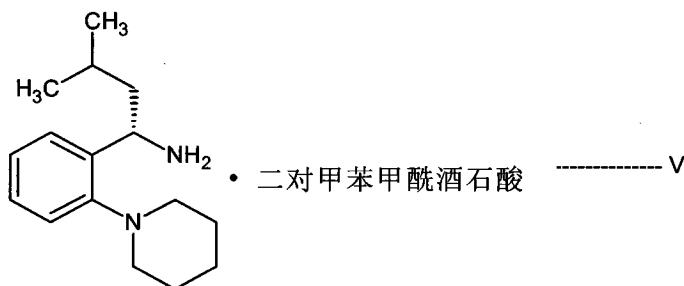
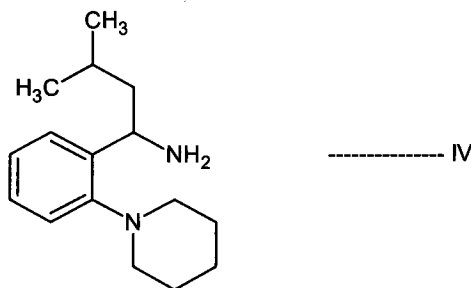
2. 权利要求 1 所述的化合物,其中所述 (S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺的通过 HPLC 测量的光学纯度大于约 99%。

3. 权利要求 2 所述的化合物,其中所述 (S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺的通过 HPLC 测量的光学纯度大于约 99.95%。

4. 权利要求 3 所述的化合物,其中所述 (S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺的通过 HPLC 测量的光学纯度大于约 99.98%。

5. 具有式 III 结构的光学纯的 (S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺或其盐的制备方法,其包括如下步骤:

a) 在任选地存在合适的酸时,使具有式 IV 结构的外消旋的 (±)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺与光学活性的二对甲苯甲酰酒石酸反应,以生成式 V 的非对映体过量的二对甲苯甲酰酒石酸盐化合物;



- b) 若需要时,分离式 V 的非对映异构体 ;
 c) 以碱在合适的溶剂中中和步骤 (a) 的产物或步骤 (b) 的分离的非对映异构体 ;及
 d) 回收式 III 的光学纯的 (S)-3- 甲基 -1-(2- 哌啶基苯基) -1- 丁胺,并任选地将所获得的产物转化成其盐。

6. 权利要求 5 所述的方法,用于所述步骤 (a) 中的光学活性的二对甲苯甲酰酒石酸选自:二对甲苯甲酰 -D- 酒石酸、二对甲苯甲酰 -L- 酒石酸及其水合物。

7. 权利要求 6 所述的方法,其中所述光学活性的手性酸是二对甲苯甲酰 -D- 酒石酸。

8. 权利要求 5 ~ 7 任一项所述的方法,其中所述光学活性的手性酸任选地与合适的选自无机酸和有机酸的酸(佐酸)组合使用。

9. 权利要求 8 所述的方法,其中所述佐酸选自:盐酸、对甲苯磺酸、甲磺酸及其混合物。

10. 权利要求 9 所述的方法,其中所述佐酸是对甲苯磺酸。

11. 权利要求 5 所述的方法,其中所述步骤 (a) 的反应在选自如下的溶剂中进行:水、丙酮、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、乙酸乙酯、甲苯、二甲苯、戊烷、己烷、庚烷、乙醚、异丙醚、四氢呋喃、1,4- 二氧六环、乙二醇、1,2- 二甲氧基乙烷及其混合物。

12. 权利要求 11 所述的方法,其中所述溶剂选自:甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、水及其混合物。

13. 权利要求 5 所述的方法,其中所述步骤 (a) 的反应在 -20°C 至所用溶剂的回流温度下进行。

14. 权利要求 13 所述的方法,其中所述反应在 20°C 至所用溶剂的回流温度下进行。

15. 权利要求 5 所述的方法,其中所述步骤 (b) 中的非对映异构体的分离使用色谱技术或分步结晶进行。

16. 权利要求 15 所述的方法,其中所述分离通过分步结晶进行。

17. 权利要求 16 所述的方法进行,其中所述分步结晶通过冷却、除去部分溶剂、使用反溶剂、加入晶种或其组合进行。

18. 权利要求 5、16 和 17 任一项所述的方法,其中用于分离所述非对映体混合物的溶剂

包括：水、醇、酮、酯、乙腈、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、二氧六环、碳酸二乙酯及其混合物。

19. 权利要求 18 所述的方法，其中所述溶剂选自：水、甲醇、乙醇、异丙醇及其混合物。

20. 权利要求 5 所述的方法，其中用于所述步骤 (c) 中的碱是有机碱或无机碱。

21. 权利要求 20 所述的方法，其中所述碱是选自碱金属或碱土金属的氢氧化物、碳酸盐和碳酸氢盐的无机碱。

22. 权利要求 21 所述的方法，其中所述无机碱选自：氢氧化钠、氢氧化钙、氢氧化镁、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸锂、叔丁醇钠、异丙醇钠和叔丁醇钾。

23. 权利要求 22 所述的方法，其中所述无机碱是氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠或碳酸钾。

24. 权利要求 5 所述的方法，其中所述步骤 (c) 所用的溶剂包括：水、醇、酮、环醚、脂肪醚、烃、氯代烃、腈、醚及其混合物。

25. 权利要求 24 所述的方法，其中所述溶剂选自：水、正戊烷、正己烷、正庚烷、环己烷、甲苯、二甲苯及其混合物。

26. 权利要求 5 所述的方法，其中通过过滤或离心回收在步骤 (d) 中获得的式 III 的光学纯化合物。

27. 权利要求 5 所述的方法，其中所述获得的 (S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺的光学纯度大于约 98%。

28. 权利要求 27 所述的方法，其中所述获得的 (S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺的光学纯度大于约 99%。

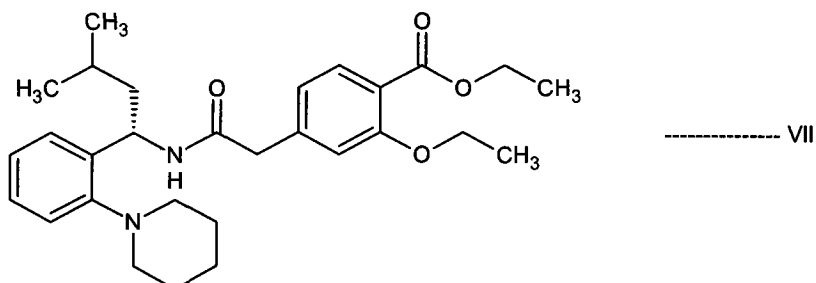
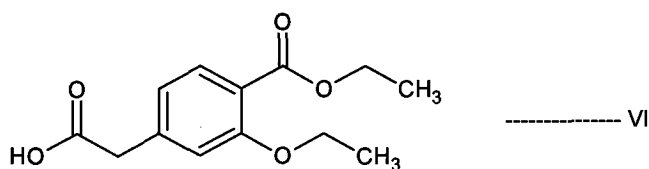
29. 权利要求 28 所述的方法，其中所述获得的 (S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺的光学纯度大于约 99.95%。

30. 权利要求 29 所述的方法，其中所述获得的 (S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺的光学纯度大于约 99.98%。

31. 高纯度的瑞格列奈或其可药用盐的制备方法，其使用了按照权利要求 5 ~ 30 任一项所述的方法制备的式 III 化合物或其盐。

32. 权利要求 31 所述的方法，包括如下步骤：

a) 在存在脱水剂时在合适的溶剂中使式 III 化合物与式 VI 的 3-乙氧基-4-乙氧基羰基苯乙酸或其盐反应，以生成式 VII 化合物或其盐；



b) 在酸或碱存在的情况下脱除式 VII 化合物或其盐的保护,以制备瑞格列奈粗产物或其可药用盐;

c) 提供瑞格列奈粗产物在选自如下溶剂中的溶液:芳香烃、酯、极性非质子性溶剂及其混合物;

d) 使步骤(c)的溶液与反溶剂混合;及

e) 回收基本不含二聚体杂质的纯瑞格列奈,并且任选地将获得的纯瑞格列奈转化成其可药用盐。

33. 权利要求 32 所述的方法,其中所述步骤(c)中的溶剂选自:甲苯、二甲苯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯、乙酸异丁酯、乙酸叔丁酯、甲酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷及其混合物。

34. 权利要求 33 所述的方法,其中所述溶剂是甲苯。

35. 权利要求 32 所述的方法,其中所述步骤(c)中的溶液通过将瑞格列奈粗产物溶于合适的溶剂中制备。

36. 权利要求 35 所述的方法,其中在所述步骤(c)中在高于约 25°C 的温度下将瑞格列奈粗产物溶于所述溶剂中。

37. 权利要求 36 所述的方法,其中在约 30°C~约 80°C 的温度下将瑞格列奈粗产物的溶于所述溶剂中。

38. 权利要求 32 所述的方法中,其中将所述步骤(c)中获得的溶液任选地以碳处理。

39. 权利要求 32 所述的方法,其中在所述步骤(d)中所用的反溶剂选自:C3~C7 直链或环状脂肪烃溶剂及其混合物。

40. 权利要求 39 所述的方法,其中所述反溶剂选自:己烷、庚烷、环戊烷、环己烷、环庚烷及其混合物。

41. 权利要求 40 所述的方法,其中所述反溶剂是环己烷。

42. 权利要求 41 所述的方法,其中在所述步骤(d)中的混合通过将所述反溶剂加入所述溶液或将所述溶液加入所述反溶剂中进行。

43. 权利要求 42 所述的方法,其中所述加入在约 40°C~约 80°C 的温度下进行至少 20 分钟。

44. 权利要求 43 所述的方法,其中所述加入在约 50°C~约 75°C 的温度下进行约 30 分钟~约 4 小时。

45. 权利要求 32 所述的方法,其中在所述步骤 (e) 中的纯瑞格列奈的回收通过过滤或离心进行。

46. 权利要求 32 所述的方法,其中所述获得的瑞格列奈的总纯度大于约 99.9%。

47. 权利要求 46 所述的方法,其中所述瑞格列奈的总纯度大于约 99.99%。

48. 瑞格列奈或其可药用盐,其中瑞格列奈的总纯度大于约 99%,并且还包含少于约 0.25% (基于重量/重量) 式 II 的二聚体或其立体异构体或其立体异构体的混合物。

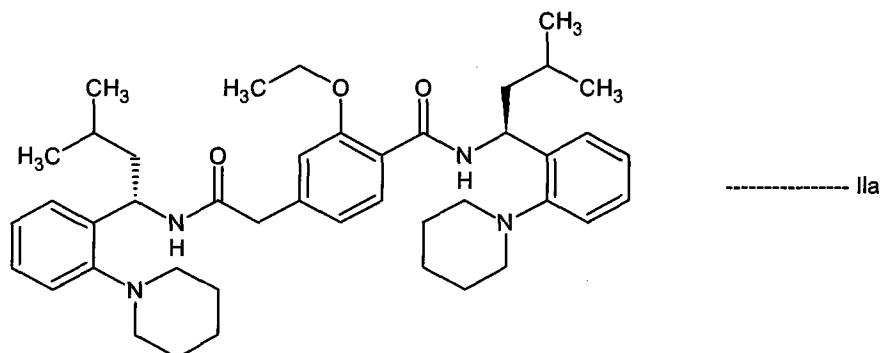
49. 权利要求 48 所述的瑞格列奈,其包含少于约 0.15% 的二聚体化合物 II 或其立体异构体或其立体异构体的混合物。

50. 权利要求 49 所述的瑞格列奈,其包含少于约 0.05% 的二聚体化合物 II 或其立体异构体或其立体异构体的混合物。

51. 权利要求 50 所述的瑞格列奈,其包含少于约 0.02% 的二聚体化合物 II 或其立体异构体或其立体异构体的混合物。

52. 权利要求 48 所述的瑞格列奈,其包含约 0.05%~0.1% 的二聚体化合物 II 或其立体异构体或其立体异构体的混合物。

53. 瑞格列奈或其可药用盐,其中瑞格列奈的纯度大于约 99%,并且还包含少于约 0.25% (基于重量/重量) 的式 IIa 的二聚体



54. 权利要求 53 所述的瑞格列奈,其包含少于约 0.15% 的二聚体杂质。

55. 权利要求 54 所述的瑞格列奈,其包含少于约 0.05% 的二聚体杂质。

56. 权利要求 55 所述的瑞格列奈,其包含少于约 0.02% 的二聚体杂质。

57. 权利要求 53 所述的瑞格列奈,其包含约 0.05%~0.1% 的二聚体杂质。

58. 权利要求 48~57 任一项所述的瑞格列奈,其总纯度大于约 99%。

59. 权利要求 58 所述的瑞格列奈,其总纯度大于约 99.9%。

60. 权利要求 58 所述的瑞格列奈,其总纯度为约 99%~约 99.9%。

61. 权利要求 58 所述的瑞格列奈,其总纯度为约 99%~约 99.99%。

62. 一种药物组合物,其包含权利要求 48~61 所述的含有少于约 0.25% 的二聚体化合物 II 的瑞格列奈或其可药用盐,并包含一种或多种可药用赋形剂。

63. 一种药物组合物,其包含权利要求 48~61 所述的含有少于约 0.25% 的二聚体化合物 IIa 的瑞格列奈或其可药用盐,并包含一种或多种可药用赋形剂。

64. 权利要求 63 所述的药物组合物,其中所述药物组合物是选自如下的剂型:液体、粉剂、酞剂及注射剂。

65. 权利要求 64 所述的药物组合物,其中所述药物组合物是选自如下的剂型:固体剂和口服混悬剂。

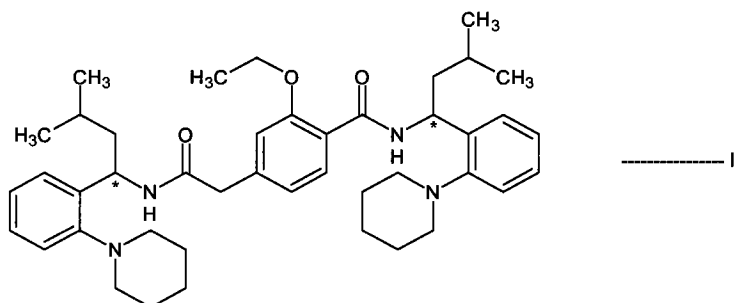
66. 一种药物组合物,包含含有少于约 0.25% 的二聚体杂质的纯瑞格列奈或其可药用盐的晶体颗粒,其中 90 体积%的颗粒 (D90) 的粒径小于或等于约 400 微米。

67. 权利要求 66 所述的药物组合物,其中 90 体积%的颗粒 (D90) 的粒径小于或等于约 300 微米。

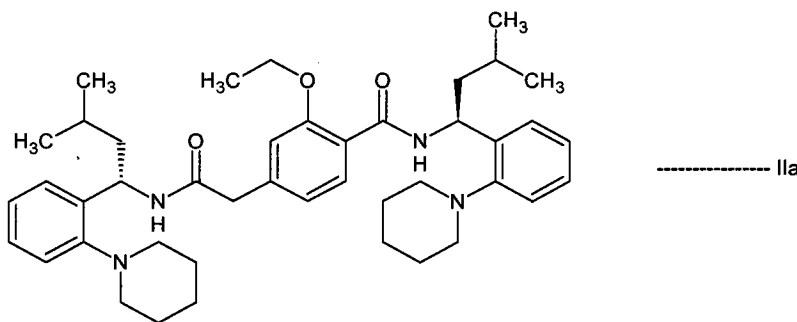
68. 权利要求 67 所述的药物组合物,其中 90 体积%的颗粒 (D90) 的粒径小于或等于约 100 微米。

69. 权利要求 68 所述的药物组合物,其中 90 体积%的颗粒 (D90) 的粒径小于或等于约 15 微米。

70. 一种化合物,具有式 II、其立体异构体和其立体异构体的混合物

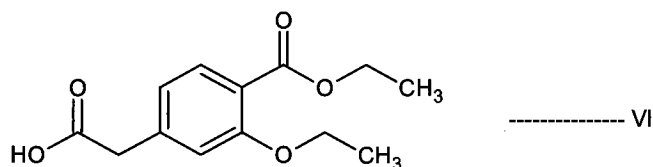
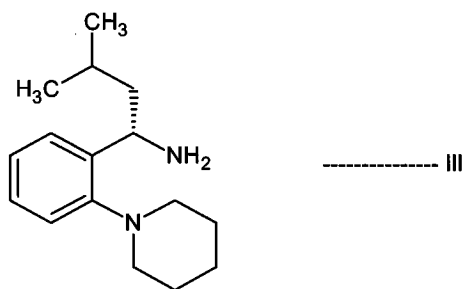


71. 瑞格列奈的二聚体杂质 2-乙氧基-N-[(1S)-3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁基]-4-[2-[[[(1S)-3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁基]氨基]-2-氧乙基]苯甲酰胺,其具有式 IIa 的结构



72. 权利要求 71 所述的化合物的制备方法,其包含:

在存在脱水剂及合适的溶剂时,使具有式 III 结构的 (S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺或其盐与具有式 VI 结构的 3-乙氧基-4-乙氧基羰基苯乙酸或其盐反应,以产生式的 IIa 化合物;



其中所述脱水剂是硼酸、硼酸衍生物或其组合。

73. 权利要求 72 所述的方法, 其中所述硼酸衍生物是芳基硼酸或取代芳基硼酸。

74. 权利要求 73 所述的方法, 其中所述硼酸衍生物选自: 苯基硼酸, 2-氯苯基硼酸, 2-硝基苯基硼酸, 3-硝基苯基硼酸, 4-硝基苯基硼酸, 2-羧基苯基硼酸, 2-氯-4-羧基苯基硼酸, 2-氯-5-羧基苯基硼酸, 3-氯-4-羧基苯基硼酸, 2-氯-4-氟苯基硼酸, 4-氯-2-氟苯基硼酸, 2-氯-4-甲基苯基硼酸, 2-氯-5-甲基苯基硼酸, 2-氯-3-甲基吡啶-5-硼酸, 萘基硼酸以及包含一种或多种上述硼酸衍生物的组合。

75. 一种纯化瑞格列奈的方法, 其包括:

- a) 提供瑞格列奈粗产物在合适溶剂中的溶液;
- b) 使步骤 (a) 的溶液与反溶剂混合; 及
- c) 回收基本上不含二聚体杂质的纯瑞格列奈。

76. 权利要求 75 所述的方法, 其中在所述步骤 (a) 中所用的溶剂选自: 芳香烃、酯、极性非质子性溶剂及其混合物。

77. 权利要求 76 所述的方法, 其中所述溶剂选自: 甲苯、二甲苯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯、乙酸异丁酯、乙酸叔丁酯、甲酸乙酯、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷及其混合物。

78. 权利要求 77 所述的方法, 其中所述溶剂是甲苯。

79. 权利要求 75 所述的方法, 其中所述步骤 (a) 中的溶液通过将瑞格列奈粗产物溶于合适的溶剂中制备。

80. 权利要求 79 所述的方法, 其中在高于约 25°C 的温度下将瑞格列奈粗产物溶于溶剂中。

81. 权利要求 80 所述的方法, 其中在约 30°C ~ 约 80°C 的温度下将瑞格列奈粗产物的溶于溶剂中。

82. 权利要求 75 所述的方法中, 其中将所述步骤 (a) 中获得的溶液任选地以碳处理。

83. 权利要求 75 所述的方法, 其中在所述步骤 (b) 中所用的反溶剂选自: C3 ~ C7 直链或环状脂肪烃溶剂及其混合物。

84. 权利要求 83 所述的方法, 其中所述反溶剂选自: 己烷、庚烷、环戊烷、环己烷、环庚烷及其混合物。

85. 权利要求 84 所述的方法,其中所述反溶剂是环己烷。
86. 权利要求 85 所述的方法,其中在所述步骤 (b) 中的混合通过将所述反溶剂加入所述溶液或将所述溶液加入所述反溶剂中进行。
87. 权利要求 86 所述的方法,其中所述加入在约 40°C~约 80°C 的温度下进行至少 20 分钟。
88. 权利要求 87 所述的方法,其中所述加入在约 50°C~约 75°C 的温度下进行约 30 分钟~约 4 小时。
89. 权利要求 75 所述的方法,在所述步骤 (c) 中的基本不含二聚体杂质的纯瑞格列奈的回收通过过滤或离心进行。
90. 权利要求 75 所述的方法,其中所述获得的瑞格列奈含有的二聚体杂质的量少于约 0.25%。
91. 权利要求 90 所述的方法,其中所述瑞格列奈含有的二聚体杂质的量少于约 0.15%。
92. 权利要求 91 所述的方法,其中所述瑞格列奈含有的二聚体杂质的量少于约 0.05%。
93. 权利要求 92 所述的方法,其中所述瑞格列奈含有的二聚体杂质的量少于约 0.02%。
94. 权利要求 75 所述的方法,其中所述获得的瑞格列奈的总纯度大于约 99.9%。
95. 权利要求 94 所述的方法,其中所述瑞格列奈的总纯度大于约 99.99%。
96. 权利要求 32~47 或 72~59 任一项所述的方法,其中所述瑞格列奈粗产物纯度至少为 99%,并含有至少 0.2% 式 II 的二聚体或其立体异构体或其立体异构体的混合物。

基本不含有二聚体杂质的瑞格列奈

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求分别于 2007 年 6 月 6 日以及 2007 年 7 月 16 日提交的印度临时申请 NO. 1160/CHE/2007 和 1515/CHE/2007 的优先权, 将其引入本文作为参考。

技术领域

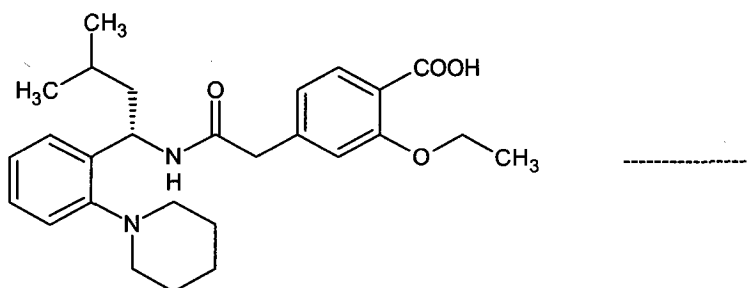
[0003] 本发明提供了基本不含二聚体杂质的高纯度的瑞格列奈, 以及其制备方法。本发明也涉及瑞格列奈的杂质 2-乙氧基-N-[(1S)-3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁基]-4-[2-[[[(1S)-3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁基]氨基]-2-氧乙基]苯甲酰胺, 及其制备和分离方法。本发明还涉及包含基本不含二聚体杂质的纯瑞格列奈或其可药用盐的固体颗粒的药物组合物, 其中 90 体积%的颗粒 (D_{90}) 的粒径小于约 400 微米。本发明也提供了外消旋 3-甲基-1-(2-哌啶基-苯基)-1-丁胺的光学拆分方法, 及其用于制备瑞格列奈的用途。

[0004] 发明背景

[0005] 美国专利 No. 5, 312, 924 公开了许多苯乙酸苄胺衍生物及其盐、其制备方法、包含这些衍生物的药物组合物及其使用方法。这些化合物是降血糖剂。在这些化合物中, 瑞格列奈, (S)-(+)-2-乙氧基-4-[N-[1-(2-哌啶基苯基)-3-甲基-1-丁基]氨基羰基甲基]苯甲酸, 是一种氯茴苯酸类口服降血糖药, 其用于治疗 2 型糖尿病 (也被称为非胰岛素依赖的糖尿病或 NIDDM)。

[0006] 瑞格列奈通过刺激胰腺释放胰岛素而降低血糖水平。瑞格列奈的这种作用取决于胰岛中的 β 细胞的功能。胰岛素释放是葡萄糖依赖的, 并且在低葡萄糖浓度时会减少。瑞格列奈以下述结构式 I 表示:

[0007]



[0008] 在美国专利 5, 312, 924、PCT 公布 WO 03/027072A1 和 WO 2004/103983A1、及美国专利申请 2007/0123564A1 中公开了瑞格列奈以及相关的化合物的各种制备方法。

[0009] 根据美国专利 5, 312, 924 (下文称之为 ‘924’ 专利), 通过 (S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺与 3-乙氧基-4-乙氧基羰基-苯乙酸在脱水剂存在时的反应制备瑞格列奈。所述脱水剂包括氯甲酸乙酯、亚硫酸氯、三氯化磷、五氧化二磷、N,N’-二环己基碳二亚胺、N,N’-二环己基碳二亚胺 /N-羟基琥珀酰亚胺、N,N’-羰基二咪唑或 N,N’-亚硫酸二咪唑或三苯基磷 / 四氯化碳。所述反应任选地在存在无机碱 (例如碳酸钠) 或叔有机碱 (例如三乙胺) 时, 在溶剂中 (例如二氯甲烷), 在 -25°C 至 250°C 的温度下, 优选在 -10°C 至所

用溶剂沸点的温度下进行,从而制备乙基 (S)-2- 乙氧基 -4-[N-[1-(2- 哌啶基苯基)-3- 甲基 -1- 丁基] 氨基羰基甲基] 苯甲酸酯。随后脱除保护基团,这优选通过水解反应进行,所述水解反应可方便地在存在酸或碱时,在合适的溶剂中在 -10℃ 至 120℃ 下进行,所述酸例如盐酸、硫酸、磷酸、三氯乙酸,所述碱例如氢氧化钠或氢氧化钾,所述溶剂例如水、甲醇、甲醇 / 水、乙醇、乙醇 / 水、水 / 异丙醇或水 / 二氧六环。

[0010] 根据 PCT 公开 WO 03/027072A1 (下文称之为 ‘072’ 申请),瑞格列奈按如下方法制备:通过 (S)-3- 甲基 -1-(2- 哌啶基苯基)-1- 丁胺与 3- 乙氧基 -4- 乙氧基羰基 - 苯乙酸在特戊酰氯和碱存在时在溶剂中的反应来制备乙基 (S)-2- 乙氧基 -4-[N-[1-(2- 哌啶基苯基)-3- 甲基 -1- 丁基] 氨基羰基甲基] 苯甲酸酯,然后在碱存在时脱除保护基以制备瑞格列奈,所述溶剂选自:二氯甲烷、甲苯和对二甲苯。

[0011] 根据 PCT 公开 WO 2004/103983A1 (下文称之为 ‘983’ 申请),瑞格列奈按如下方法制备:通过 (S)-3- 甲基 -1-(2- 哌啶基苯基)-1- 丁胺与 3- 乙氧基 -4- 乙氧基羰基 - 苯乙酸在存在丙烷磷酸酐 (propane phosphonic acid anhydride) 时反应以制备乙基 (S)-2- 乙氧基 -4-[N-[1-(2- 哌啶基苯基)-3- 甲基 -1- 丁基] 氨基羰基甲基] 苯甲酸酯,然后在碱存在时脱除保护基以制备瑞格列奈。

[0012] 通过上述现有技术中所述的方法获得的瑞格列奈并不具有令人满意的纯度。通常会有不可接受量的杂质伴随着瑞格列奈形成。另外,这些方法包括另外的柱色谱纯化步骤或多步结晶。涉及柱色谱纯化或多步结晶的方法通常不适于大规模操作,因此使得这些方法在工业上不能实施。

[0013] 与任何合成的化合物一样,瑞格列奈可含有许多来源的外来化合物或杂质。它们可以是未反应的起始原料、反应副产物、副反应产物或降解产物。在瑞格列奈或任何活性药物成分 (API) 中的杂质是不期望的,并且在极端的情况下,甚至可能对正在以含有该 API 的制剂治疗的患者产生伤害。

[0014] 本领域也已知的是,在 API 中的杂质可能是 API 自身降解所致,这与在存储期间纯 API 的稳定性有关,也与其包括化学合成的制备工艺有关。工艺杂质包括未反应的起始原料、包含在起始原料中的杂质的化学衍生物、合成副产物及降解产物。

[0015] 稳定性是 API 保存期限的一个因素,除此之外,在工业化生产工艺中制备的 API 的纯度也明显也是工业化的必要条件。必须将在工业化生产工艺期间引入的杂质控制在很小的范围内,优选是基本不含有杂质。例如,人用药品注册技术要求国际协调会 (ICH) 对 API 生产者的 Q7A 指南要求:应通过在生产工艺中规定原料的质量、控制工艺参数 (例如温度、压力、时间及化学计量比) 及采取纯化步骤 (例如结晶、蒸馏、及液液萃取),将工艺杂质保持在限量之下。

[0016] 化学反应的产物混合物很少是满足药物标准的具有足够纯度的单一化合物。在大多数情况下,副反应产物、反应副产物及反应所用的辅助试剂 (adjunct reagent) 也会存在于产物混合物中。在 API,瑞格列奈,的生产工艺期间的某个阶段,通常必须通过 HPLC、TLC 或 GC 分析纯度,以确定其是否适合于继续生产,并且最终是否适合用于药品中。API 通常不必是绝对的纯净,因为绝对的纯度仅是个理论值,通常不可能达到。另外,会设定一个纯度标准,该标准确保 API 尽可能不含有杂质,因此在临床应用中会尽可能的安全。如上所述,在美国,食品与药品监督管理局 (the Food and Drug Administration) 指南推荐将一些杂

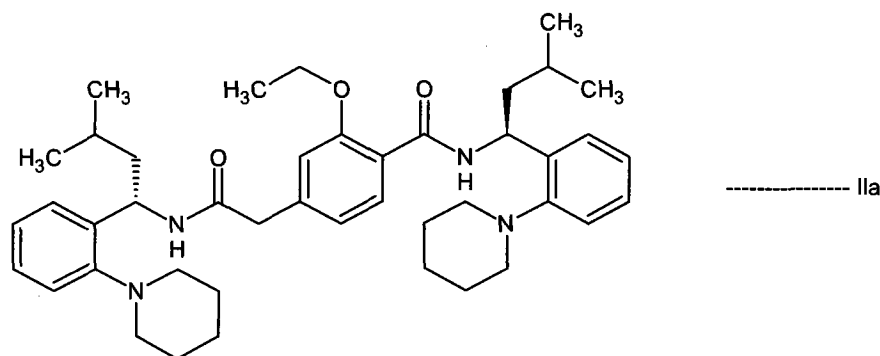
质的量限定在小于 0.1%。

[0017] 通常,通过光谱和其他的物理方法鉴别杂质(副反应产物、副产物和助剂),然后将杂质与在色谱中的峰位置(或在 TLC 板上的点)联系起来。然后,通过其在色谱中的位置鉴别杂质,该位置通常以在色谱柱上注入样品和特定组分的洗脱液通过检测器之间的分钟计算,其也被称为“保留时间”(“Rt”)。该时间段基于设备的条件和许多其他因素每天会不同。为减少这些变量对精确鉴定杂质的影响,技术人员使用了“相对保留时间”(“RRt”)以鉴定杂质。

[0018] 在 J. Pharm. Biomed. Anal. 的第 32(3) 卷的 461-7 页(2003) 中披露了瑞格列奈的四种可能的杂质(I、II、III 和 IV) 的名单。这些杂质被确证为 4-羧甲基-2-乙氧基-苯甲酸(I)、4-环己氨基-氨基甲酰甲基-2-乙氧基-苯甲酸(II)、1,3-二环己基脲(III) 和 1-环己基-3-[3-甲基-1-(2-哌啶-1-基-苯基)丁基]-脲(IV)。

[0019] 本发明涉及新的杂质以及其鉴定、分离和合成,其具有式 IIa 结构 2-乙氧基-N-[(1S)-3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁基]-4-[2-[[(1S)-3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁基]氨基]-2-氧乙基]苯甲酰胺(下文称之为“二聚体杂质”),其在瑞格列奈中发现并且在现有技术中未曾报道,

[0020]



[0021] 式 IIa 化合物的结构在 ^1H 、 ^{13}C NMR 谱和 FAB 质谱的帮助下推导出来。在 680.96 的母离子与确证的结构一致。

[0022] 相应地,现仍需要基本不含二聚体杂质的高纯度瑞格列奈,以及用于制备该高纯度瑞格列奈的纯化工艺。

[0023] 发明人进行了大量的实验以减少二聚体杂质的水平。因此,发现了在瑞格列奈制备中形成的二聚体杂质的含量可通过如下方法降低:提供瑞格列奈粗产物在合适溶剂中的溶液,使该溶液与 C_5 - C_{10} 脂肪烃或脂环烃溶剂接触以形成沉淀,再回收基本不含二聚体杂质的纯瑞格列奈。具体的有机溶剂是芳香烃、酯、极性非质子性溶剂以及它们的混合物,更具体是芳香烃溶剂。

[0024] 许多因素可影响活性药物的比表面积。比表面积与粒径分布(PSD)之间有一般的关联;粒径分布越小,比表面积越大。溶解性差的药物的溶解速率是其被机体吸收的限速因素。粒径的降低可通过增加与液体介质接触的固相的比表面积而提高所述化合物的溶解速率,从而导致含有所述化合物的组合物的生物利用度的提高。通常不可能预测任何具体的药物达到具体的溶解性质或具体的体内行为所需的精确的粒径和分布,这是因为不同的药物在其粒径降低时表现出不同的溶解性质。

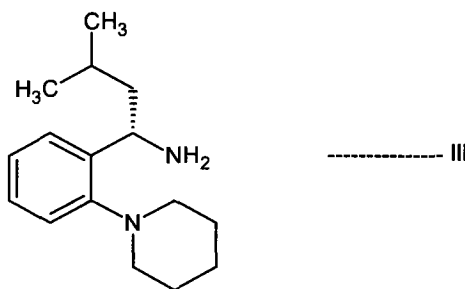
[0025] 瑞格列奈是白色至灰白色的粉末。药物瑞格列奈的溶解度非常低(在 pH 为 5.0

的缓冲液中,9 微克/毫升)。瑞格列奈较差的溶解度会产生问题,因为水不溶性活性成分的生物利用度通常较差。在本领域中需要制备具有期望表面积的活性药物成分(如瑞格列奈)的颗粒,从而获得生物利用度更高的制剂并补偿在制剂前表面积的任何损失。

[0026] 因此,本领域需要基本不含二聚体杂质的高纯度的具有降低的粒径分布的瑞格列奈或其可药用盐,其具有良好的流动性质和更好的溶出度和溶解度,从而获得具有更高生物利用度的制剂。

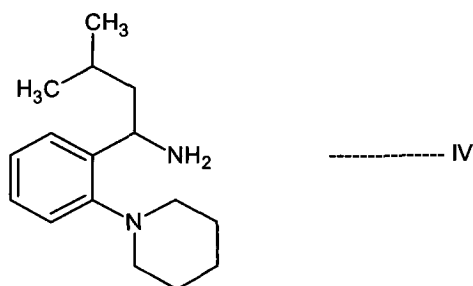
[0027] 在瑞格列奈的制备中,式 III 的 (S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺是一个关键的中间体。

[0028]



[0029] 在美国专利 5,312,924 中公开了该中间体 ((S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺) 已知的合成方法,其涉及通过如下方式拆分消旋的式 IV 的 (±)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺:在回流条件下,使用 N-乙酰基-L-谷氨酸用作光学活性酸,并存在丙酮和甲醇,随后分解所得盐。

[0030]



[0031] 通过在‘924’专利中说明的方法获得的式 III 的 (S)-胺化合物不具有令人满意的对映体纯度。在‘924’专利中所用的方法还有一些缺点,例如试剂成本高、产品收率低、需要额外的纯化步骤。

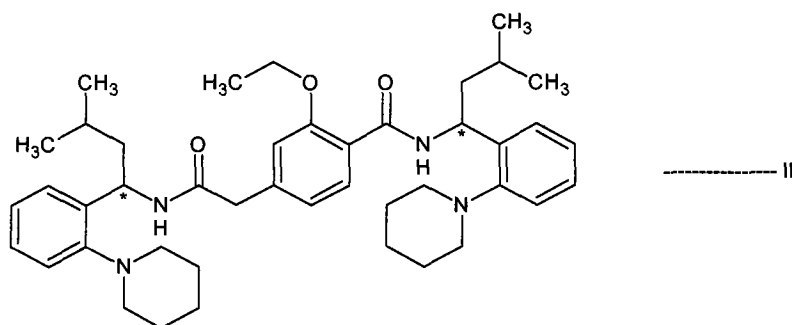
[0032] 本发明的目的在于提供一种工业可行的方法以获得式 IV 化合物的期望的对映体,并且具有良好的收率和合适的对映体纯度,本发明的目的还在于该方法用于制备瑞格列奈的用途。期望的方法包括试剂无毒且环境友好的、低成本、更简洁、较高的对映体纯度和化学纯度以及较高的产品收率等特点。

[0033] 发明概述

[0034] 一方面,本发明提供了基本不含二聚体杂质的纯瑞格列奈或其可药用盐。

[0035] 在另一方面,本发明提供了瑞格列奈或其可药用盐,其含有少于约 0.25% 的二聚体化合物 II 或二聚体化合物 II 的立体异构体或立体异构体的混合物。

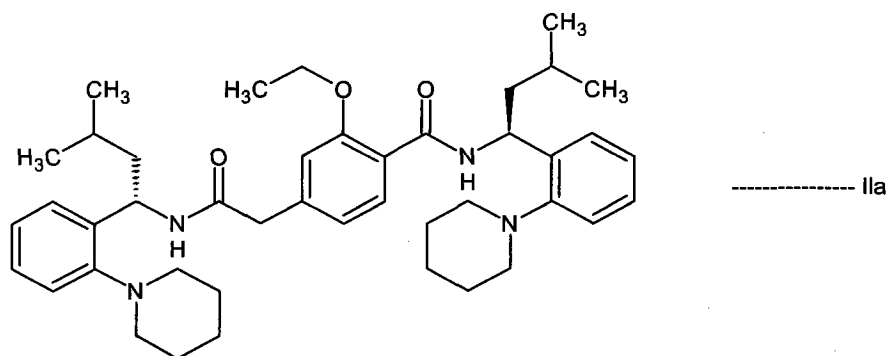
[0036]



[0037] 本发明优选的瑞格列奈含有少于约 0.15%，更优选少于约 0.1%，还更优选地少于约 0.05%，最优选少于约 0.02% 的二聚体化合物 II 或其立体异构体或立体异构体的混合物。

[0038] 在一个具体的方面，本发明提供了瑞格列奈或其可药用盐，其含有少于约 0.25% 的式 IIa 的二聚体杂质。

[0039]



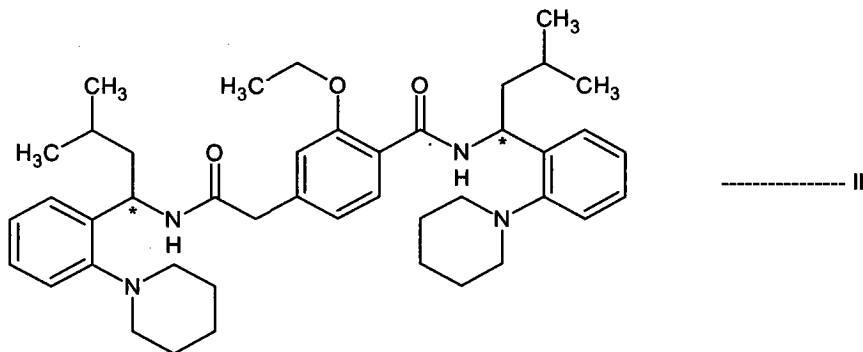
[0040] 本发明优选的瑞格列奈含有少于约 0.15%，更优选少于约 0.1%，还更优选地少于约 0.05%，最优选少于约 0.02% 的二聚体杂质。

[0041] 在另一方面，本发明瑞格列奈的由 HPLC 测量的总纯度高于约 99.7%，特别是高于约 99.9%，更特别的是高于约 99.95%。

[0042] 在另一方面，本发明包括基本不含有二聚体杂质的高纯度瑞格列奈或其可药用盐的制备方法。

[0043] 在另一方面，本发明包括新的化合物 2-乙氧基-N-[3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁基]-4-[2-[[3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁基]氨基]-2-氧乙基]苯甲酰胺（将其称为二聚体化合物 II），其具有下述结构式。

[0044]

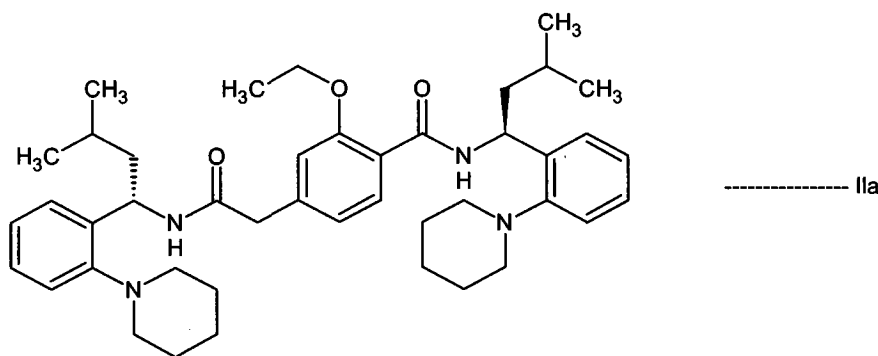


[0045] 该二聚体化合物 II 含有两个手性中心（星号所标识出的手性中心），因此其具

有 4 种光学异构体。这些中心的绝对构型以立体标记 R 和 S 表示, R 和 S 标记法与在 Pure Appl. Chem. 1976, 45, 11-30 中所述的规则相应。除非另外指出或说明, 化合物的名称表示所有可能的立体异构体的混合物, 所述混合物含有基本分子结构的所有的非对映异构体和对映异构体。式 II 化合物的立体异构体显然被意图包括在本发明范围之内。

[0046] 在另一方面, 本发明包括瑞格列奈的杂质 2-乙氧基-N-[(1S)-3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁基]-4-[2-[[[(1S)-3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁基]氨基]-2-氧乙基]苯甲酰胺(被称为二聚体杂质), 其具有式 IIa 的结构。

[0047]



[0048] 在另一方面, 本发明涉及合成二聚体杂质的方法, 其通过使 3-乙氧基-4-乙氧基羰基苯乙酸与 (S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺在脱水剂存在时在合适的溶剂中反应, 所述脱水剂选自硼酸或硼酸衍生物。

[0049] 在另一方面, 本发明提供了含有通过本发明方法获得的含有少于约 0.25% 的二聚体杂质的纯瑞格列奈或其可药用盐的药物组合物, 此组合物还含有一种或多种可药用赋形剂。

[0050] 在另一方面, 本发明提供了含有少于约 0.25% 的二聚体杂质的纯瑞格列奈或其可药用盐的固体颗粒, 其中 90 体积% 的颗粒 (D_{90}) 的粒径小于或等于 400 微米, 具体地小于或等于约 300 微米, 更具体地小于或等于约 100 微米, 还更具体地小于或等于 60 微米, 最具体地小于或等于约 15 微米。

[0051] 在另一方面, 本发明提供了一种药物组合物, 其包括本发明的含有少于约 0.25% 的二聚体杂质的纯瑞格列奈或其可药用盐的固体颗粒, 以及一于约 0.25% 的二聚体杂质的纯瑞格列奈或其可药用盐的固体颗粒, 以及一种或多种可药用赋形剂, 其中 90 体积% 的颗粒 (D_{90}) 的粒径小于或等于 400 微米, 具体地小于或等于约 300 微米, 更具体地小于或等于约 100 微米, 还更具体地小于或等于 60 微米, 最具体地小于或等于约 15 微米。

[0052] 在另一方面, 本文提供了有效的、方便的、商业可行的及环境友好的拆分方法以制备光学纯的瑞格列奈的中间体 (S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺。

[0053] 在另一方面, 本发明提供了由 HPLC 测量的光学纯度高于约 98% 的, 具体高于约 99.9% 的, 更具体高于约 99.95% 的, 最具体地高于约 99.98% 的 (S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺。

[0054] 在又一方面, 本发明也包括由本发明方法所获得的光学纯的 (S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺在制备瑞格列奈中的用途。

[0055] 发明详述

[0056] 除非另外说明, 下列定义用于说明和定义各种用于说明本发明的各种术语的含义

和范围。

[0057] 术语“可药用的”是指可用于制备药用组合物的，所述药用组合物通常是无毒的且不是生物排斥的，还包括可作兽用和 / 或人类药用。

[0058] 术语“药物组合物”意图包括药物产品，该产品包括活性成分、组成载体的可药用赋形剂、以及直接或间接地来自任何两种或多种所述成分的组合、复合或聚集的任何产物。因此，本发明药物组合物包含通过混合活性成分、活性成分分散剂或复合物、另外的活性成分及可药用赋形剂而制备的任何组合物。

[0059] 术语“可药用盐”是指这样的盐，其在合理的医学判断范围之内适于与人类和低等动物组织接触而没有异常的毒性、刺激性、过敏反应等，具有合理的益处 / 风险比，并在其预期用途上是有效的。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、钙、钾和镁盐等。

[0060] 本文使用的术语“治疗有效量”是指化合物这样的量，当其给药至哺乳动物以治疗一种状态、疾病或症状时，其足以实现所述治疗。所述“治疗有效量”将是不同的，这取决于化合物、疾病及其严重程度、待治疗的哺乳动物的年龄、体重、身体状况和反应。

[0061] 本文使用的术语“输送”是指向在主体中的特定位置提供治疗有效量的活性成分，产生在特定位置的治疗有效量的活性成分的血药浓度。这可例如通过将活性成分局部 (topical, local) 或系统给药至主体而实现。

[0062] 本文使用的术语“缓冲剂”意图表示用于抵抗由稀释、加入酸或碱引起的 pH 变化的化合物。所述化合物包括但不局限于例如偏磷酸钾、磷酸钾、一元乙酸钠 (monobasic sodium acetate) 和无水和脱水柠檬酸钠以及本领域技术人员已知的其他的这类物质。

[0063] 本文使用的术语“甜味剂”意图表示用于赋予制剂甜味的化合物。所述化合物包括但不局限于例如：阿司帕坦 (aspartame)、葡萄糖、甘油、甘露醇、糖精钠、山梨醇、蔗糖、果糖和其他本领域技术人员已知的这类物质。

[0064] 本文使用的术语“粘结剂”意图表示在制粒中用于引起粉末状颗粒粘附的物质。所述化合物包括但不局限于例如：阿拉伯胶藻酸、黄蓍胶、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、可压缩糖 (例如 NuTab)、乙基纤维素、明胶、液体葡萄糖、甲基纤维素、聚维酮、预胶化淀粉及其组合以及本领域技术人员已知的其他的这类物质。

[0065] 示例性的粘结剂包括淀粉、聚乙二醇、瓜尔胶、多糖、膨润土、糖、转化糖、泊洛沙姆 (PLURONIC(TM)F68、PLURONIC(TM)F127)、胶原、白蛋白、在非水溶剂中的纤维素及其组合等。其他的粘结剂包括例如：聚丙二醇、聚氧乙烯-聚丙烯共聚物、聚乙烯酯、聚乙烯失水山梨糖酯、聚氧乙烯、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮及其组合。

[0066] 本文使用的术语“稀释剂”或“填料”意图表示在制备固体制剂的过程中用作填充剂以产生期望的体积、流动性质和压缩性质的惰性物质。所述化合物包括但不局限于例如：磷酸氢钙、高岭土、蔗糖、甘露醇、微晶纤维素、粉末状纤维素、沉淀碳酸钙、山梨醇、淀粉及其组合。

[0067] 本文使用的术语“助流剂”意图表示用于固体制剂中以提高在压片期间的流动性质和产生防结块作用的试剂。所述化合物包括但不局限于例如：胶体二氧化硅、硅酸钙、硅酸镁、硅凝胶、玉米淀粉、滑石及其组合。

[0068] 本文使用的术语“润滑剂”意图表示用于固体制剂中以降低在固体剂型压片期间的摩擦力的物质。这类化合物包括但不局限于例如：硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、硬脂酸、

硬脂酸锌及其组合。

[0069] 本文使用的术语“崩解剂”意图表示用于固体制剂中以促进固体物料分解成更加易于分散或溶解的小颗粒的化合物。示例性的崩解剂包括但不限于例如：淀粉（例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、预胶化淀粉）、甜味剂、粘土（例如膨润土），粗晶纤维素（例如 Avicel(TM)）、一种离子交换树脂（carsium）（例如 Amberlite(TM)）、藻酸盐、淀粉羟乙酸钠、胶（例如琼脂、瓜儿胶、刺槐豆胶、刺梧桐胶、果胶、黄蓍胶）及其组合。

[0070] 本文使用的术语“润湿剂”意图包括用于帮助使固体颗粒和液体之间获得紧密接触的化合物。示例性的润湿剂包括但不限于例如：明胶、酪蛋白、卵磷脂（磷脂）、阿拉伯胶、胆固醇、黄蓍胶、硬脂酸、苯扎氯铵、硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、十八醇十六醇混合物、聚西托醇乳化蜡、失水山梨醇酯、聚氧乙烯烷基醚（例如，如聚西托醇 1000 之类的聚乙二醇醚）、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯失水山梨醇脂肪酸酯（例如 TWEEN(TM) s）、聚乙二醇、聚氧乙烯硬脂酸酯胶体二氧化硅、磷酸盐、十二烷基硫酸钠、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、非晶纤维素、硅酸镁铝、三乙醇胺、聚乙烯醇和聚乙烯吡咯烷酮（PVP）。

[0071] 当用于本文时， D_x 表示 X% 的颗粒的直径小于一具体的直径 D。因此，小于 300 微米的 D_{90} 表示在组合物中 90 体积%的微粉化颗粒的直径小于 300 微米。

[0072] 本文使用的术语“微粉化”表示降低颗粒群的粒径的过程或方法。

[0073] 当用于本文时，术语“微米”或“ μm ”含义相同，均是指 1×10^{-6} 米。

[0074] 当用于本文时，“晶体颗粒”表示单晶、聚集物和团聚物的任何组合。

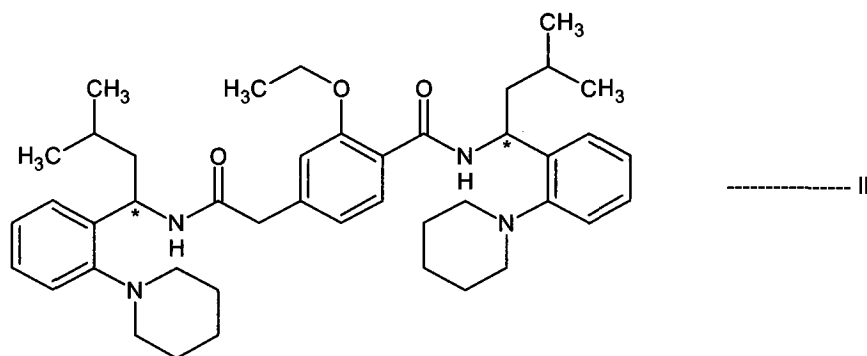
[0075] 当用于本文时，“粒径分布（P. S. D）”表示等效球体直径的累积体积粒径分布，所述直径通过在 Malvern Master Sizer 2000 仪器中或同等的仪器中进行激光衍射测定。相应地“平均粒径分布，即 D_{50} ”表示所述粒径分布的中位数。

[0076] 用于本文的术语“瑞格列奈粗产物”是指纯度至少为 90% 的，最合适为 95% 的，更优选为至少 99% 的瑞格列奈。

[0077] 根据本发明的一方面，本发明提供了基本不含二聚体杂质的纯瑞格列奈或其可药用盐。

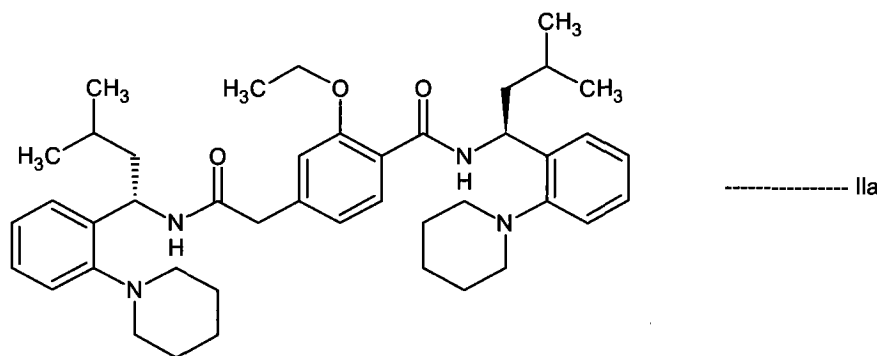
[0078] 当用于本文时，“基本不含二聚体杂质的纯瑞格列奈”是指含有少于约 0.25% 的二聚体化合物 II 或其立体异构体或其立体异构体的混合物的瑞格列奈，

[0079]



[0080] 具体地，二聚体杂质具有式 IIa 结构：

[0081]



[0082] 本发明优选的瑞格列奈含有少于约 0.15%，更优选少于约 0.1%，还更优选地小于约 0.05%，最优选少于约 0.02% 的二聚体化合物 II 或其立体异构体或其立体异构体的混合物。

[0083] 本发明更优选的瑞格列奈含有少于约 0.15%，更优选少于约 0.1%，还更优选地少于约 0.05%，最优选少于约 0.02% 的式 IIa 的二聚体杂质。例如，本发明的纯瑞格列奈含有少于约 0.2%，优选少于约 0.1%，更优选少于约 0.05%，最优选少于约 0.02% 的二聚体杂质。纯度优选通过 HPLC 测量。

[0084] 本发明瑞格列奈的由 HPLC 测量的总纯度高于约 99%，特别是高于约 99.90%，更特别的是高于约 99.95%。例如，本发明纯瑞格列奈的总纯度可以是约 99%~约 99.95% 或约 99%~约 99.99%。

[0085] 根据本发明的另一方面，提供了纯化瑞格列奈的方法，该方法包括：

[0086] a) 提供瑞格列奈粗产物在合适溶剂中的溶液；

[0087] b) 使步骤 (a) 的溶液与反溶剂混合；及

[0088] c) 回收基本上不含二聚体杂质的纯瑞格列奈。

[0089] 在所述步骤 (a) 中所用的溶剂选自：芳香烃、酯、极性非质子性溶剂及其混合物。示例性的芳香烃溶剂包括但不限于： C_6 至 C_{12} 芳香烃溶剂，例如苯、烷基取代的苯及其混合物。具体的芳香烃溶剂是甲苯、二甲苯及其混合物，更具体的是甲苯。示例性的酯溶剂包括但不限于： C_2 至 C_6 乙酸烷基酯，例如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯、乙酸异丁酯、乙酸叔丁酯，甲酸乙酯及其混合物。具体的酯溶剂是乙酸乙酯、乙酸异丙酯及其混合物。示例性的极性非质子性溶剂包括但不限于： N,N -二甲基甲酰胺、 N,N -二甲基乙酰胺、二甲基亚砜及其混合物。用于步骤 (a) 的最优选的溶剂是甲苯。

[0090] 提供瑞格列奈粗产物的溶液的步骤 (a) 包括将瑞格列奈粗产物溶于溶剂中，或从前一方法步骤获得已有的溶液。

[0091] 优选在高于约 25℃，更优选在约 30℃~约 110℃，还更优选在约 30℃~约 80℃ 的温度下将瑞格列奈粗产物溶于溶剂中。

[0092] 步骤 (a) 中的溶液也可通过如下制备：在存在脱水剂时，任选地在存在有机碱或无机碱时，在合适的溶剂中在合适的条件下使 (S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺与 3-乙氧基-4-乙氧基羰基苯乙酸反应，然后在酸或碱存在时通过水解反应制备含有瑞格列奈粗产物的反应物料，再使用例如洗涤、萃取等常规的操作，以及在高于约 25℃，更优选在约 25℃~约 110℃，还更优选在约 25℃~约 80℃ 的温度下将所得瑞格列奈粗产物溶解在溶剂中。

[0093] 供选地,步骤(a)中的溶液可通过如下制备:用碱处理瑞格列奈的酸加成盐以释放瑞格列奈并将瑞格列奈溶于溶剂中。

[0094] 作为酸加成盐,该盐衍生自治疗可接受的酸,所述酸例如盐酸、乙酸、丙酸,更具体地该盐衍生自二元酸或多元酸,所述酸可以使用例如磷酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、柠檬酸、戊二酸、柠康酸、戊烯二酸和酒石酸。

[0095] 以碱处理酸加成盐可以在任何溶剂中进行,所述溶剂的选择并不是关键。多种溶剂可以使用,例如氯代溶剂、烃溶剂、醚溶剂、醇溶剂、酮溶剂、酯溶剂等。

[0096] 碱可以是无机碱或有机碱。优选的碱是无机碱,其选自:碱金属氢氧化物、碳酸盐和碳酸氢盐。优选的碱金属是钠和钾。

[0097] 在步骤(a)中获得溶剂可任选地以碳处理。碳处理可以通过本领域已知的方法进行,例如通过在低于约70°C的温度下将溶液与细粉末状的碳搅拌至少15分钟,优选在约40°C至约70°C下搅拌至少约30分钟,然后通过硅藻土(hyflo)过滤所得混合物以除去碳而获得含有瑞格列奈的滤液。优选的,细粉末状的碳是活性炭。

[0098] 用于步骤(b)中的反溶剂选自: $C_3 \sim C_7$ 直链或环状脂肪烃溶剂,例如己烷、庚烷、环戊烷、环己烷、环庚烷及其混合物。具体的反溶剂是己烷、庚烷、环己烷及其混合物,更具体的是环己烷。

[0099] 当用于本文时,“反溶剂”是指当其加入物质已有的溶液时会降低该物质的溶解度的溶剂。

[0100] 步骤(b)中的混合可以以任何顺序完成,例如可将反溶剂加入溶液中,或供选地将溶液加入反溶剂中。当将热溶液加入反溶剂中时,温度的差异会引起快速的结晶化。加入可以是滴加或一次性加入(in one volume)。加入可在约40°C~约80°C的温度下进行至少20分钟,更优选地在约50°C至约75°C的温度下进行约30分钟~约4小时。在加入过程完成后,优选在低于30°C的温度下,更优选在约0°C~约30°C的温度下冷却该混合物。

[0101] 在步骤(c)中,基本不含二聚体杂质的纯瑞格列奈的回收可以通过过滤或离心进行。

[0102] 若需要时,可通过常规的方法将在步骤(c)中获得的基本不含二聚体杂质的纯瑞格列奈转化成可药用盐。

[0103] 瑞格列奈的可药用盐可通过使用由本文公开的方法获得的基本不含二聚体杂质的纯瑞格列奈经已知的方法制备。

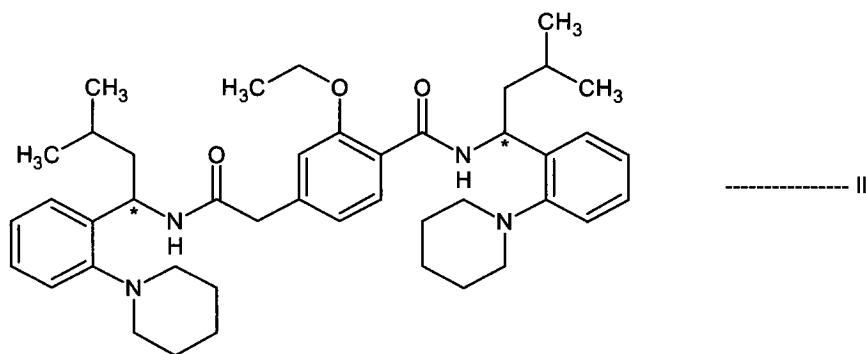
[0104] 由本文公开的方法获得的瑞格列奈含有二聚体杂质的量优选少于约0.25%,更优选少于0.15%,还更优选少于0.05%,最优选少于0.02%。

[0105] 通过本文公开的方法获得的瑞格列奈的经HPLC测量的总纯度大于约99.9%,具体地大于约99.95%,更具体地大于约99.99%。

[0106] 在说明书中的术语“瑞格列奈粗产物”指含有多于约0.25%的二聚体杂质的瑞格列奈。

[0107] 根据本发明的另一方面,提供了新的化合物2-乙氧基-N-[3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁基]-4-[2-[[3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁基]氨基]-2-氧乙基]苯甲酰胺(将其称为二聚体化合物II),其具有式II的结构:

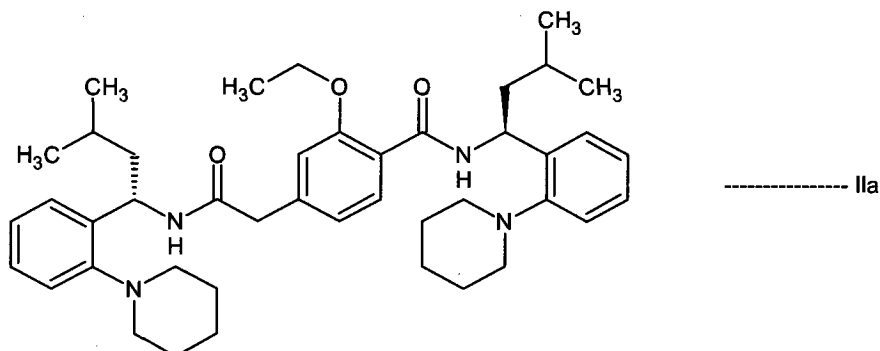
[0108]



[0109] 该二聚体化合物 II 含有两个手性中心（星号所标识出的手性中心），因此其具有 4 种光学异构体。这些中心的绝对构型以立体标记 R 和 S 表示，R 和 S 标记法与在 Pure Appl. Chem. 1976, 45, 11-30 中所述的规则相应。除非另外指出或说明，化合物的名称表示所有可能的立体异构体的混合物，所述混合物含有基本分子结构的所有的非对映异构体和对映异构体。式 II 化合物的立体异构体显然被意图包括在本发明范围之内。

[0110] 根据本发明的另一方面，提供了瑞格列奈的杂质 2-乙氧基-N-[(1S)-3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁基]-4-[2-[[1S)-3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁基]氨基]-2-氧乙基]苯甲酰胺（被称为二聚体杂质），其具有式 IIa 的结构：

[0111]

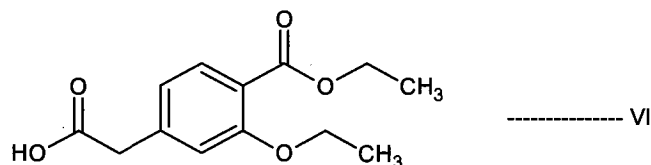
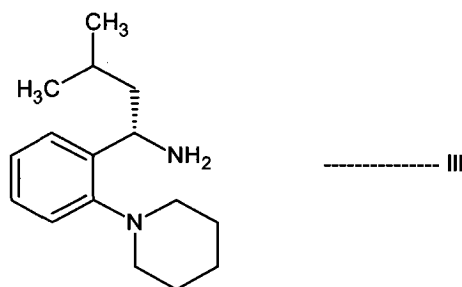


[0112] 二聚体杂质具有： ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.89-0.97 (d, 4x3H), 1.3-1.7 (m, 20H), 1.38-1.41 (t, 3H), 2.58-2.6 (m, 2H), 3.08-3.1 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 4.07-4.12 (q, 2H), 5.37-5.38 (m, 1H), 5.5-5.57 (m, 1H), 6.8-7.6 (m, 8H), 6.8-7.6 (d, 3H), 8.32-8.34 (d, 1H), 8.41-8.44 (d, 1H) ; 及 MS : m/z : 681。

[0113] 根据本发明的另一方面，提供了式 IIa 的二聚体杂质的制备方法，其包括：

[0114] 在选自硼酸或硼酸衍生物的脱水剂存在时及在合适的溶剂中，使具有式 III 结构的 (S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺或其盐与具有式 VI 结构的 3-乙氧基-4-乙氧基羰基苯乙酸或其盐反应，以产生式的 IIa 化合物 2-乙氧基-N-[(1S)-3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁基]-4-[2-[[1S)-3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁基]氨基]-2-氧乙基]苯甲酰胺。

[0115]



[0116] 示例性的硼酸衍生物包括但不限于：芳基或取代芳基硼酸，例如苯基硼酸，2-氯苯基硼酸，2-硝基苯基硼酸，3-硝基苯基硼酸，4-硝基苯基硼酸，2-羧基苯基硼酸，2-氯-4-羧基苯基硼酸，2-氯-5-羧基苯基硼酸，3-氯-4-羧基苯基硼酸，2-氯-4-氟苯基硼酸，4-氯-2-氟苯基硼酸，2-氯-4-甲基苯基硼酸，2-氯-5-甲基苯基硼酸，2-氯-3-甲基吡啶-5-硼酸，萘基硼酸以及包含一种或多种上述硼酸衍生物的组合。具体的脱水剂是硼酸、苯基硼酸以及包含一种或多种上述脱水剂的组合。

[0117] 示例性的溶剂包括但不限于：烃、酮、环醚、脂肪醚、腈、烷类等及其混合物。示例性的烃溶剂包括但不限于：甲苯、苯、二甲苯及其混合物。示例性的酮溶剂包括但不限于：丙酮、甲基异丁基酮等及其混合物。示例性的环醚溶剂包括但不限于：四氢呋喃、二氧六环等及其混合物。示例性的腈溶剂包括但不限于：乙腈等及其混合物。示例性的烷类溶剂包括但不限于：正己烷、庚烷、环己烷等及其混合物。具体的溶剂是甲苯、二氯甲烷、四氢呋喃、乙腈、二甲基亚砷及其混合物，更具体的是甲苯。

[0118] 该反应在 -25°C 至所用溶剂的回流温度下进行，具体在 0°C 至所用溶剂的回流温度下进行，更具体地在 25°C 至所用溶剂的回流温度下进行，最具体地在所用溶剂的回流温度下进行。

[0119] 当用于本文时，“回流温度”是指溶剂或溶剂系统在大气压下回流或沸腾的温度。

[0120] (S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺与3-乙氧基-4-乙氧基羰基苯乙酸的摩尔比是关键，从而确保反应的合适进程。具体地，每1摩尔3-乙氧基-4-乙氧基羰基苯乙酸，需使用约1~5摩尔，更具体地使用约1.2~3摩尔的(S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺。

[0121] 在一个实施方案中，为确保反应合适地进行，每1摩尔(S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺需使用约0.01~0.5摩尔脱水剂，更具体地使用约0.01至约0.2摩尔脱水剂。

[0122] 在一个实施方案中，通过本领域已知的方法从合适的有机溶剂中以固体形式分离获得的式IIa的化合物，所述已知的方法例如冷却、从溶液中除去部分溶剂、加入沉淀溶剂或其组合。合适的溶剂包括但不限于醇、烃、酮、环醚、脂肪醚、腈、烷等及其混合物。

[0123] 根据本发明的另一方面，提供了含有本发明的含有少于约0.25%的二聚体杂质的纯瑞格列奈或其可药用盐的药物组合物，此组合物还含有一种或多种可药用赋形剂。

[0124] 本发明还包括含有少于约 0.25% 的二聚体杂质的纯瑞格列奈或其可药用盐用于制备药物组合物的用途。

[0125] 获得的含有少于约 0.25% 的二聚体杂质的纯瑞格列奈或其可药用盐以相对高的纯度和相对低的一种或多种有机挥发性杂质含量的形式提供。

[0126] 根据本发明的另一方面,提供了含有少于约 0.25% 的二聚体杂质的纯瑞格列奈或其可药用盐的固体颗粒,其中 90 体积%的颗粒 (D_{90}) 的粒径小于或等于 400 微米,具体地小于或等于约 300 微米,更具体地小于或等于约 100 微米,还更具体地小于或等于 60 微米,最具体地小于或等于约 15 微米。

[0127] 根据本发明的另一方面,含有少于约 0.25% 的二聚体杂质的纯瑞格列奈或其可药用盐可通过粉碎或降低颗粒大小的机械方法获得,从而使固体具有期望的粒径范围,所述机械方法包括一种或多种:切 (cutting)、削 (chipping)、压 (crushing)、磨 (milling)、碾 (grinding)、微粉化 (micronizing)、研磨 (trituration) 或其他本领域已知的降低粒径的方法。

[0128] 然后可将本发明的含有少于约 0.25% 的二聚体杂质的纯瑞格列奈或其可药用盐的微粉化的颗粒配制成药物组合物或剂型所述药物组合物可以例如液体剂、粉末剂、酞剂、注射溶液等的任何剂型给药至哺乳动物患者。这些剂型可适合经过口、颊、肠胃外、眼、直肠、皮肤途径给药至患者。口服剂型包括但不限于:片剂、丸剂、胶囊、含片、囊剂、混悬剂、粉剂、锭剂、酞剂等。本发明的含有少于约 0.25% 的二聚体杂质的纯瑞格列奈或其可药用盐也可作为栓剂给药。这些剂型可含有作为组合物或作为组合物的一部分的本发明的含有少于约 0.25% 的二聚体杂质的纯瑞格列奈或其可药用盐。药物组合物还可含有一种或多种本文所述的可药用赋形剂。

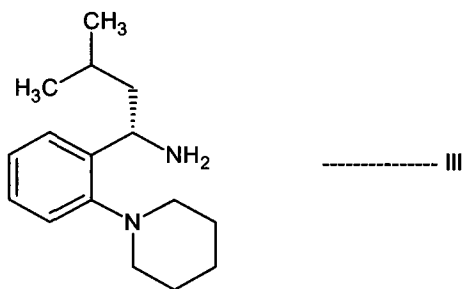
[0129] 压片组合物可含有较少或许多组分,这取决于所用的压片方法和期望的释放速率以及其他因素。例如本发明组合物可含有稀释剂,例如纤维素衍生的物质(例如粉末状的纤维素、微晶纤维素、超细纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素盐和其他取代和未取代的纤维素);淀粉;预胶化淀粉;无机稀释剂,例如碳酸钙和二磷酸钙;以及本领域普通技术人员已知的其他稀释剂。还有的其他合适的稀释剂包括蜡、糖(例如乳糖)和糖醇(甘露醇和山梨醇)、丙烯酸酯聚合物和共聚物以及果胶、糊精和明胶。

[0130] 本发明考虑的其他赋形剂包括粘结剂,例如用于湿法和干法制粒和直接压片工艺 (direct compression tableting process) 的阿拉伯胶、预胶化淀粉、海藻酸钠、葡糖糖和其他粘结剂;崩解剂,例如羧甲淀粉钠、交聚维酮、低取代的羟丙基纤维素及其他;润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸钙和硬脂酰醇富马酸钠;调味剂;甜味剂;防腐剂;可药用染料和例如二氧化硅的助流剂。

[0131] 本发明的含有少于约 0.25% 的二聚体杂质的纯瑞格列奈或其可药用盐在本发明组合物中的真实剂量水平可以不同以获得一定量的含有少于约 0.25% 的二聚体杂质的纯瑞格列奈或其可药用盐,对于一个具体的组合物和给药方法,该量可有效地获得期望的治疗反应。

[0132] 本文也提供了式 III 化合物 (S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺或其盐的改进制备方法,

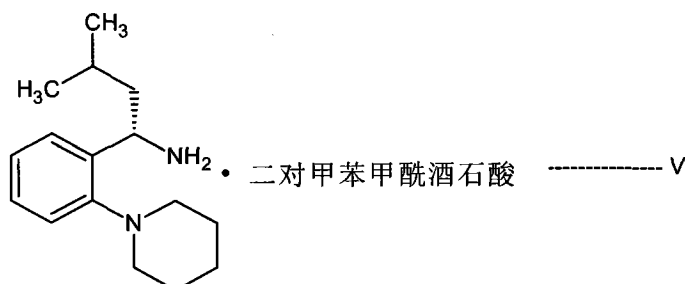
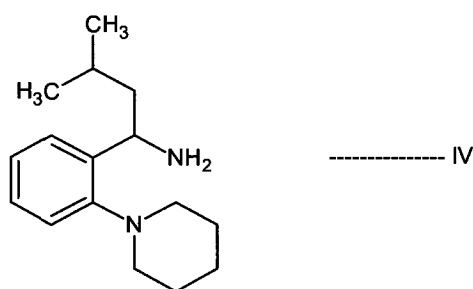
[0133]



[0134] 该方法包括：

[0135] a) 在任选地存在合适的酸时，使具有式 IV 结构的外消旋的 (±)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺与光学活性的二对甲苯甲酰酒石酸反应，以生成式 V 的非对映异构体过量的二对苯甲酰酒石酸盐化合物；

[0136]



[0137] b) 若需要时，分离式 V 的非对映异构体；及

[0138] c) 以碱在合适的溶剂中中和步骤 (a) 的产物或步骤 (b) 的分离的非对映异构体以获得式 III 的光学纯的化合物。

[0139] 术语“式 III 的光学纯的化合物”是指由 HPLC 测量的光学纯度高于约 98%，具体高于约 99.9%，更具体高于约 99.95%，最优选高于约 99.98% 的式 III 的化合物。

[0140] 用于步骤 (a) 中的光学纯的二对甲苯甲酰酒石酸选自：二对甲苯甲酰-D-酒石酸、二对甲苯甲酰-L-酒石酸及其水合物。更优选的光学活性酸是二对甲苯甲酰-D-酒石酸。

[0141] 步骤 (a) 中的光学活性的二对甲苯甲酰酒石酸可任选地与其他酸（佐酸 (adjuvant acid)）按照 0.5%~50% 间的摩尔比（此摩尔百分比是指手性酸和佐酸混合物的总量）混合，所述其他酸可以是有机或无机的，例如盐酸、对甲苯磺酸、甲二磺酸 (methanosulphonic acid) 或其混合物。最优选的佐酸是对甲苯磺酸。

[0142] 步骤 (a) 中的反应在合适的溶剂中或合适溶剂的混合物中进行。合适的溶剂包括水、丙酮、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二甲基甲酰胺、二甲

基亚砷、乙酸乙酯、甲苯、二甲苯、戊烷、己烷、庚烷、乙醚、异丙醚、四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙二醇、1,2-二甲氧基乙烷,且一般地,包括可用于化学工艺中的任何溶剂。优选的溶剂是甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、水及其混合物。

[0143] 步骤(a)的反应在 -20°C 至所用溶剂的回流温度下进行,具体在 0°C 至所用溶剂的回流温度下进行,更具体在 20°C 至所用溶剂的回流温度下进行。

[0144] 术语“非对映异构体过量”是指在式V的手性碳上的一种构型的非对映异构体的形成量比具有相反构型的非对映异构体多。优选地,一种非对映异构体的形成量超出其它对映异构体的量占非对映异构体混合物的约60%以上,更优选地为非对映异构体混合物的80%以上。

[0145] 形成的式V的化合物可直接用于下一步或将其从反应介质中分离然后再用于下一步。

[0146] 在步骤(b)中可能需要分离非对映异构体以获得具有期望光学纯度的立体异构体。已知的是非对映异构体在其性质(例如溶解度)上有所不同,因此可基于其这些性质上的差异分离。非对映异构体的分离可使用本领域技术人员已知的方法进行。这些方法包括色谱技术和分步结晶,优选的方法为分步结晶。

[0147] 优选地,将非对映异构体混合物的溶液进行分步结晶。非对映异构体混合物的溶液可以是按上述方法获得的反应混合物的溶液或将分离的非对映异构体混合物溶于溶剂而制备的溶液。优选的用于分离的溶剂包括但不限于:水;醇,例如甲醇、乙醇、异丙醇、丙醇、叔丁醇、正丁醇;酮,例如丙酮、甲乙酮、甲基异丁基酮、二乙基酮;酯,例如乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸异丙酯、乙酸叔丁基甲基酯和甲酸乙酯;乙腈;四氢呋喃;二甲基甲酰胺;二甲基亚砷;二氧六环;碳酸二乙酯及其混合物。优选的溶剂是水、甲醇、乙醇、异丙醇及其混合物。更优选的溶剂是水、甲醇及其混合物。

[0148] 优选地,从非对映异构体混合物的溶液中分步结晶一种非对映异构体可使用常规的方法进行,例如冷却、除去部分溶剂、使用反溶剂、加入晶种或其组合。

[0149] 分步结晶可以重复进行直至获得期望的光学纯度。但是通常一次或两次结晶便可以达到要求。

[0150] 步骤(c)中的碱可以是有机碱或无机碱。具体的有机碱是三乙胺、二甲基胺和叔丁基胺。优选的碱是无机碱。示例性的无机碱包括但不限于碱金属或碱土金属的氢氧化物、碳酸盐和碳酸氢盐。具体的碱金属是锂、钠和钾,更具体是钠和钾。具体的碱土金属是钙和镁,更具体是镁。

[0151] 具体的无机碱是:氢氧化钠、氢氧化钙、氢氧化镁、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸锂、叔丁醇钠、异丙醇钠和叔丁醇钾,更具体是氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠和碳酸钾。

[0152] 用于步骤(c)的示例性的溶剂包括但不限于水、醇、酮、环醚、脂肪醚、烃、氯代烃、腈、酯等及其混合物。具体的溶剂是水、烃、醇及其混合物。

[0153] 示例性的醇溶剂包括但不限于: C_1 至 C_8 直链或支链醇溶剂,例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、戊醇、己醇及其混合物。具体的醇溶剂是甲醇、乙醇、异丙醇及其混合物,最具体的醇溶剂是异丙醇。示例性的酮溶剂包括但不限于:丙酮、甲基异丁基酮等及其混合物。示例性的环醚溶剂包括但不限于:四氢呋喃、二氧六环等及其混合物。示例性的腈溶剂包括

但不局限于：乙腈等及其混合物。示例性的酯溶剂包括但不限于：乙酸乙酯、乙酸异丙酯等及其混合物。示例性的烃溶剂包括但不限于：正戊烷、正己烷和正庚烷及其混合物或异构体、环己烷、甲苯和对二甲苯。具体的烃溶剂是甲苯。示例性的氯代烃溶剂包括但不限于二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿和四氯化碳及其混合物。具体的烃溶剂是二氯甲烷。

[0154] 用于步骤(c)的优选的溶剂选自：水、正戊烷、正己烷、正庚烷、环己烷、甲苯、二甲苯及其混合物。

[0155] 在步骤(c)中获得的式 III 的光学纯化合物可以通过过滤或离心回收。

[0156] 在一个实施方案中，本发明的拆分方法可用于拆分包含任何比例的式 IV 化合物的两个对映异构体的混合物。因此，该方法可用于光学拆分通过任何物理或化学方法获得的式 IV 化合物的外消旋混合物（即其中两对映异构体的比为 1 : 1）和非消旋混合物（其中一种对映异构体占较大的比例）。

[0157] 通过本文公开的方法获得的 (S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺的经 HPLC 测量的光学纯度高于约 98%，具体高于约 99.9%，更具体高于约 99.95%，最具体高于约 99.98%。

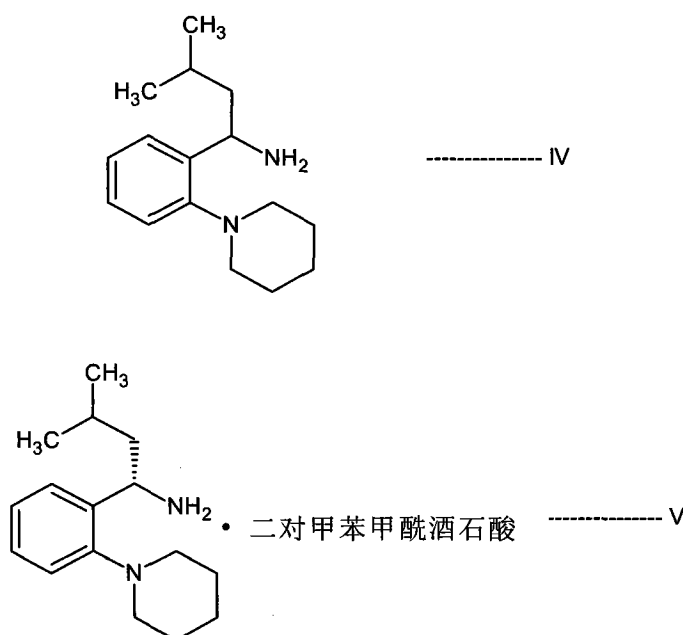
[0158] 瑞格列奈或其可药用盐可使用通过本文公开的方法所获得的光学纯的 (S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺或其酸加成盐，通过已知的方法以高纯度地制备。

[0159] 适当的是，本发明的方法适于制备高对映体纯度和高化学纯度的瑞格列奈或其可药用盐。

[0160] 根据本发明的另一方面，提供了基本不含二聚体杂质的高纯度的瑞格列奈或其可药用盐的制备方法，该方法包括：

[0161] a) 在任选地存在合适的酸时使具有式 IV 结构的外消旋的 (±)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺与光学活性的二对甲苯甲酰酒石酸反应以生成式 V 的非对映体过量的二对甲苯甲酰酒石酸盐化合物；

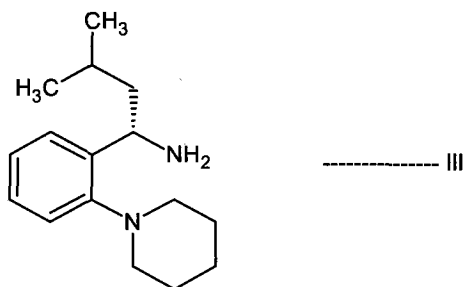
[0162]



[0163] b) 若需要时，分离式 V 的非对映异构体；及

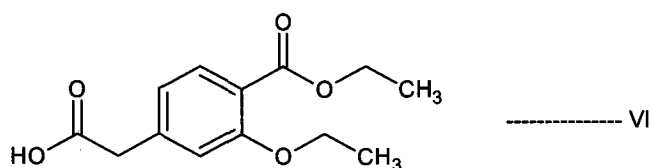
[0164] c) 以碱在合适的溶剂中中和步骤 (a) 的产物或步骤 (b) 的分离的非对映异构体, 以获得式 III 的光学纯 (S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺或其盐;

[0165]

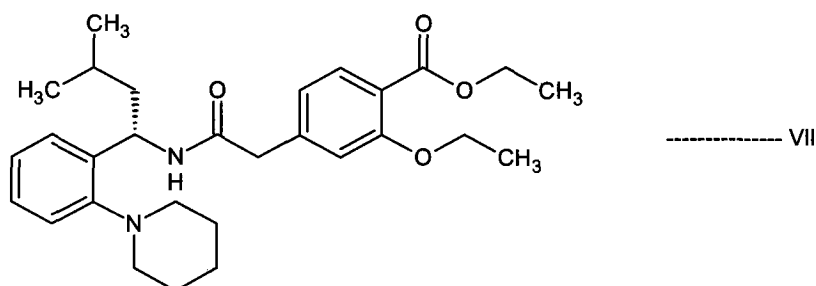


[0166] d) 在存在脱水剂时在合适的溶剂中使式 III 的化合物与式 VI 的 3-乙氧基-4-乙氧基羰基苯乙酸或其盐反应以制备式 VII 化合物或其盐;

[0167]



:



[0168] e) 在酸或碱存在的情况下脱除式 VII 化合物或其盐的保护以制备瑞格列奈粗产物或其可药用盐;

[0169] f) 提供瑞格列奈粗产物在如下溶剂中的溶液: 芳香烃、酯、极性非质子性溶剂及其混合物;

[0170] g) 将步骤 (f) 的溶液与选自下列的反溶剂混合: 己烷、庚烷、环戊烷、环己烷、环庚烷及其混合物; 及

[0171] h) 回收基本不含二聚体杂质的纯瑞格列奈, 并且任选地将获得的纯瑞格列奈转化成其可药用盐。

[0172] 测定化学纯度的 HPLC 方法:

[0173] 在下列条件下通过 HPLC 测量纯度:

[0174] 色谱柱: Zorbax SB-Aq (150x4.6mmx5 μ)

[0175] 流动相 A: 4.0 克/升的磷酸二氢钾溶液, 以稀磷酸将 pH 调节至 3.20

[0176] 流动相 B: 流动相 -A, 乙腈 (300 : 700v/v).

[0177] 稀释剂: 乙腈

[0178] 流速: 1.5 毫升/分钟

[0179] 运行时间 :57.0 分钟

[0180] 保留时间 :35.346

[0181] 给出下列实施例的目的在于说明本发明,不应将其理解为是对本发明的范围或精神的限制。

实施例

[0182] 实施例 1

[0183] 基本不含二聚体杂质的纯瑞格列奈的制备方法

[0184] 在 60-65°C 下将瑞格列奈粗产物 (15 克,二聚体杂质含量 :0.35%) 溶于甲苯 (90 毫升) 中。然后在 60-65°C 下将环己烷 (15 毫升) 加入此热溶液中。在 25-30°C 下缓慢冷却此溶液并搅拌 1-2 小时。过滤沉淀的产物,并以环己烷 (30 毫升) 洗涤,然后在 50-55°C 下真空干燥 6 小时,从而得到 12.5 克纯瑞格列奈 (收率 :83.3%;以 HPLC 测量的二聚体杂质含量 :0.06%)。

[0185] 实施例 2

[0186] 2-乙氧基-N-[(1S)-3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁基]-4-[2-[[[(1S)-3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁基]氨基]-2-氧乙基]苯甲酰胺的制备 (二聚体杂质)

[0187] 在装有 Dean Stark 冷凝器的圆底烧瓶中,将 (S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺 (2.0 克,0.00813 摩尔) 溶于甲苯 (50 毫升) 中,然后加入 3-乙氧基-4-乙氧基羰基苯乙酸 (0.91 克,0.00406 摩尔) 和苯基硼酸 (0.099 克,0.000813 摩尔)。将反应混合物回流 16-18 小时。再将反应混合物冷却至 25-30°C,然后过滤。甲苯层以水和 1% 的碳酸氢钠溶液洗涤。然后完全蒸除甲苯。向所得残余物中加入己烷 (20 毫升) 以沉淀固体并搅拌 1 小时。过滤所得固体并以己烷 (10 毫升) 洗涤。以柱色谱纯化粗产物以制备 2-乙氧基-N-[(1S)-3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁基]-4-[2-[[[(1S)-3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁基]氨基]-2-氧乙基]苯甲酰胺 (二聚体杂质),收率为 30%。

[0188] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) :0.89-0.97 (d, 4x3H), 1.3-1.7 (m, 20H), 1.38-1.41 (t, 3H), 2.58-2.6 (m, 2H), 3.08-3.1 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 4.07-4.12 (q, 2H), 5.37-5.38 (m, 1H), 5.5-5.57 (m, 1H), 6.8-7.6 (m, 8H), 6.8-7.6 (d, 3H), 8.32-8.34 (d, 1H), 8.41-8.44 (d, 1H); 以及 MS :m/z :681。

[0189] 实施例 3

[0190] (S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺的制备

[0191] 步骤-I : (S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺二对甲苯甲酰-D-酒石酸盐的制备;

[0192] 在 25-30°C 下,将二对甲苯甲酰酒石酸 (无水) (1.5 克,0.004 摩尔) 和对甲苯磺酸 (0.77 克,0.0047 摩尔) 加入外消旋的 (±)-3-甲基-1-(2-哌啶基-苯基)-1-丁胺 (2.0 克,0.008 摩尔) 的甲醇溶液 (15 毫升) 中,然后加入水 (5 毫升),然后将所得混合物在 25-30°C 下搅拌 4-5 小时。过滤所得固体并以甲醇和水的混合物 (4 : 1, 10 毫升) 洗涤,并在 50-55°C 下干燥 4-6 小时,从而制备 1.5 克 (S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺二对甲苯甲酰-D-酒石酸盐。

[0193] 步骤-II : (S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺的制备

[0194] 将该盐（步骤-I中获得的）悬浮于环己烷（15毫升）和水（15毫升）的混合物中。在25-30℃下，使用碳酸钾（0.81克）的水溶液（15毫升）碱化该反应混合物以将pH值调节至9.5-10。分离有机层并以10%的氯化钠溶液（15毫升）洗涤。在低于50℃下在真空中蒸发溶剂，从而制备0.5克(S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺（由HPLC测量的光学纯度:98.4%）。

[0195] 实施例4

[0196] (S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺的制备

[0197] 步骤-I:(S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺二对甲苯酰-D-酒石酸盐的制备；

[0198] 在圆底烧瓶中装入外消旋的(±)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺（4.0克，0.0162摩尔）和乙酸乙酯（40毫升）。然后加入二对甲苯甲酰-D-酒石酸（5.65克，0.0146摩尔）和环己烷（16毫升）。将所得物料在25-30℃下搅拌3-4小时。过滤沉淀的固体并以甲醇和水的混合物（1:1,25毫升）洗涤，并在50-55℃下干燥4-6小时，从而得到3.1克(S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺二对甲苯甲酰-D-酒石酸盐。

[0199] 步骤-II:(S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺的制备

[0200] 将该盐（步骤-I中获得的）悬浮于环己烷（31毫升）和水（31毫升）的混合物中。在25-30℃下，使用碳酸钾（1.7克）的水溶液（31毫升）碱化该反应混合物以将pH值调节至9.5-10。分离有机层并以10%的氯化钠溶液（31毫升）洗涤。在低于50℃下真空蒸发溶剂，制备1.0克(S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺（由HPLC测量的光学纯度:97.5%）。

[0201] 实施例5

[0202] (S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺的制备

[0203] 步骤-I:(S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺二对甲苯甲酰-D-酒石酸盐的制备；

[0204] 在圆底烧瓶中装入外消旋的(±)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺（4.0克，0.0162摩尔）和乙酸乙酯（40毫升）。然后一次性加入二对甲苯甲酰-D-酒石酸（3.14克，0.008摩尔）和对甲苯磺酸（1.4克，0.008摩尔）。向所得混合物中加入环己烷（16毫升），然后在25-30℃下搅拌3-4小时。过滤沉淀的固体并以甲醇和水的混合物（1:1,25毫升）洗涤。在50-55℃下进一步干燥所得固体4-6小时，从而得到3.3克(S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺二对甲苯甲酰-D-酒石酸盐

[0205] 步骤-II:(S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺的制备

[0206] 将该盐（步骤-I中获得的）悬浮于环己烷（33毫升）和水（33毫升）的混合物中。在25-30℃下，使用碳酸钾（1.8克）的水溶液（33毫升）碱化该反应混合物以将pH值调节至9.5-10。分离有机层并以10%的氯化钠溶液（33毫升）洗涤。在低于50℃下真空蒸发溶剂，从而制备1.1克(S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺（由HPLC测量的光学纯度:98.1%）。

[0207] 实施例6

[0208] 纯(S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺的制备

[0209] 步骤-I:纯化(S)-3-甲基-1-(2-哌啶基苯基)-1-丁胺二对甲苯甲酰-D-酒石

酸盐以提高光学纯度：

[0210] 将 (S)-3- 甲基 -1-(2- 哌啶基苯基) -1- 丁胺二对甲苯甲酰 -D- 酒石酸盐 (70 克) 溶于甲醇 (420 毫升) 和水 (280 毫升) 的混合物中, 并将所得混合物在 55-60°C 下加热 1 小时。将反应物料冷却至 25-30°C 并搅拌 2 小时。过滤沉淀的固体并以甲醇和水的混合物 (1 : 1, 140 毫升) 洗涤, 然后在 50-55°C 下干燥 3-4 小时, 从而得到 60 克 (S)-3- 甲基 -1-(2- 哌啶基苯基) -1- 丁胺二对甲苯甲酰 -D- 酒石酸盐 (收率 : 85.7%)。

[0211] 步骤 -II : (S)-3- 甲基 -1-(2- 哌啶基苯基) -1- 丁胺的制备

[0212] 将该盐 (步骤 -I 中获得的) 悬浮于环己烷 (600 毫升) 和水 (600 毫升) 的混合物中。在 25-30°C 下, 使用碳酸钾 (32.7 克) 的水溶液 (600 毫升) 碱化该反应混合物以将 pH 值调节至 9.5-10。分离有机层并以 10% 的氯化钠溶液 (600 毫升) 洗涤。在低于 50°C 下真空蒸发溶剂, 从而制备 21 克 (S)-3- 甲基 -1-(2- 哌啶基苯基) -1- 丁胺 (收率 : 90% ; 由 HPLC 测量的光学纯度 : 99.94%)。

[0213] 实施例 7

[0214] 纯 (S)-3- 甲基 -1-(2- 哌啶基苯基) -1- 丁胺的制备

[0215] 步骤 -I : (S)-3- 甲基 -1-(2- 哌啶基苯基) -1- 丁胺二对甲苯甲酰 -D- 酒石酸盐的制备

[0216] 在 25-30°C 下, 将对二甲苯甲酰 -D- 酒石酸 (613 克, 1.58 摩尔) 加入外消旋的 (±)-3- 甲基 -1-(2- 哌啶基苯基) -1- 丁胺 (600.0 克, 1.58 摩尔) 的甲醇溶液 (4.2 升) 中, 并搅拌 3-4 小时。冷却至 5-10°C 得到固体, 过滤并以甲醇和水 (1 : 1, 1.2 升) 的混合物洗涤, 在 50-55°C 下干燥 4-6 小时, 从而获得 442 克 (S)-3- 甲基 -1-(2- 哌啶基苯基) -1- 丁胺二对甲苯甲酰 -D- 酒石酸盐。

[0217] 步骤 -II : 纯 (S)-3- 甲基 -1-(2- 哌啶基苯基) -1- 丁胺的制备 :

[0218] 将该盐 (步骤 -I 中获得的) 悬浮于环己烷 (4.4 升) 和水 (4.4 升) 的混合物中。在 25-30°C 下, 使用碳酸钾 (241 克) 的水溶液 (4.4 升) 碱化该反应混合物以将 pH 值调节至 9.5-10。分离有机层并以 10% 的氯化钠溶液 (4.4 升) 洗涤。在低于 50°C 下真空蒸发溶剂, 从而制备 154.8 克 (S)-3- 甲基 -1-(2- 哌啶基苯基) -1- 丁胺 (由 HPLC 测量的光学纯度 : 99.98%)。

[0219] 实施例 8

[0220] 乙基 (S)-2- 乙氧基 -4-[N-[1-(2- 哌啶基苯基) -3- 甲基 -1- 丁基] 氨基羰基甲基] 苯甲酸酯的制备

[0221] 在装有 Dean Stark 冷凝器的圆底烧瓶中, 将 3- 乙氧基 -4- 乙氧基羰基苯乙酸 (10.26 克, 0.0426 摩尔) 溶于甲苯 (100 毫升) 中, 然后缓慢加入苯基硼酸 (0.494 克, 0.0040 摩尔) 和 (S)-3- 甲基 -1-(2- 哌啶基苯基) -1- 丁胺 (10 克, 0.0406 摩尔)。将反应混合物回流 16-18 小时。将反应混合物在室温下冷却, 然后过滤。甲苯层以水和 1% 的碳酸氢钠溶液洗涤。然后完全蒸除甲苯。向所得残余物中加入己烷 (50 毫升) 以沉淀固体并搅拌 1 小时。过滤所得固体并以己烷 (10 毫升) 洗涤。将湿的物质在 50-55°C 下在真空中进一步干燥 4-6 小时, 从而制备乙基 (S)-2- 乙氧基 -4-[N-[1-(2- 哌啶基苯基) -3- 甲基 -1- 丁基] 氨基羰基甲基] 苯甲酸酯 (收率 : 89.6% ; HPLC 纯度 : 99.46% ; 光学纯度 : 99.98%)。

[0222] 实施例 9

[0223] 2-乙氧基-4-[2-[[[(1S)-3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁基]氨基]-2-氧乙基]苯甲酸(瑞格列奈)的制备方法

[0224] 将乙基(S)-2-乙氧基-4-[N-[1-(2-哌啶基苯基)-3-甲基-1-丁基]氨基羰基甲基]苯甲酸酯(4.5克,0.0093摩尔)溶于甲醇(45毫升)中,然后加入氢氧化钠溶液(0.75克氢氧化钠溶于6毫升水)。将反应混合物在60-65℃下加热3-4小时。在真空下从反应混合物中除去甲醇(80-85%)。将剩下的反应混合物以水(45毫升)稀释,并以1N的盐酸将pH调节至6.5-7.0。将沉淀的固体搅拌2-3小时,然后过滤并以水(45毫升)洗涤。在50-55℃下在真空中进一步干燥产物6-8小时,从而制备瑞格列奈(收率:83.2%;HPLC纯度:99.81%;由HPLC测定的光学纯度:99.97%)。