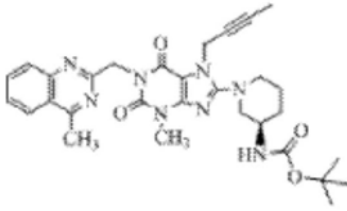




1. 式V的利拉利汀中间体的晶型B1,



式-V

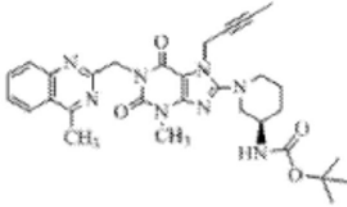
其表征为根据图1的XPRD花样。

2. 根据权利要求1的式V的利拉利汀中间体的晶型B1,其特征在于,所述晶型B1在 $3.14+0.2$ 、 $6.31+0.2$ 、 $8.34+0.2$ 、 $10.93+0.2$ 、 $13.75+0.2$ 和 $14.46+0.2$ 度 $2\theta$ 具有显著峰。

3. 根据权利要求1的式V的利拉利汀中间体的晶型B1,其特征在于,所述晶型B1在 $53.87^{\circ}\text{C}$ 及 $162.97^{\circ}\text{C}$ 具有DSC吸热。

4. 式V的利拉利汀中间体的晶型B1的制备方法,所述方法包括以下步骤:

- a. 在溶剂中加热粗制的式V的利拉利汀中间体.
  - b. 在升高的温度向以上步骤的反应物料添加合适的抗溶剂.
  - c. 加热所述反应物料至升高的温度.
  - d. 将反应物料冷却并分离所述晶型的式V的利拉利汀中间体.
5. 根据权利要求4的制备方法,其特征在于,所述溶剂是乙腈。
6. 根据权利要求4的制备方法,其特征在于,所述抗溶剂是水。
7. 式V的利拉利汀中间体的晶型B2,



式-V

其表征为根据图1的XPRD花样。

8. 根据权利要求7的式V的利拉利汀中间体的晶型B2,其特征在于,所述晶型B2在 $3.43+0.2$ 、 $8.10+0.2$ 、 $9.96+0.2$ 和 $17.02+0.2$ 度 $2\theta$ 具有显著峰。

9. 根据权利要求7的式V的利拉利汀中间体的晶型B2,其特征在于,所述晶型B2在 $168.69^{\circ}\text{C}$ 具有DSC吸热。

10. 式V的利拉利汀中间体的晶型B2的制备方法,所述方法包括以下步骤:

- a. 用预加热的溶剂处理粗制的式V的利拉利汀中间体.
  - b. 向以上步骤的反应物料添加抗溶剂.
  - c. 加热所述反应物料至升高的温度.
  - d. 将反应物料冷却并分离所述晶型的式V的利拉利汀中间体.
11. 根据权利要求4的制备方法,其特征在于,所述溶剂是乙腈。
12. 根据权利要求4的制备方法,其特征在于,所述抗溶剂是水。

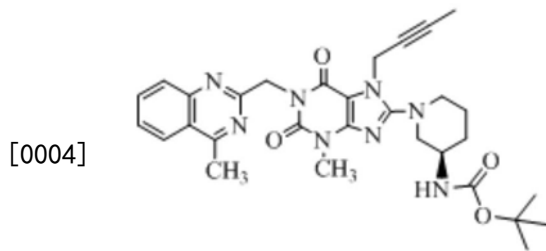
## 结晶的利拉利汀中间体及利拉利汀的制备方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求我方于2017年9月27日提交的印度专利申请IN 201741034292的优先权的利益,所述申请通过引用结合于此。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及经由利拉利汀中间体的新晶型制备利拉利汀的方法。更特别地,本发明涉及利拉利汀中间体的新晶型及由以下结构式V表示的利拉利汀中间体的新晶型的制备方法。



式-V

### 背景技术

[0005] TRADJENTA是二肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂,其被指示作为饮食和运动的辅助以改善患有2型糖尿病的成人中的血糖控制(1.1)。利拉利汀是二肽酶-4 (DPP-4) 酶的口服活性抑制剂。其在化学上命名为1H-嘌呤-2,6-二酮,8-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-7-(2-丁炔-1-基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-噻唑啉基)甲基]。

[0006] 美国专利号7,407,955中公开了利拉利汀。利拉利汀,化学上为1H-嘌呤-2,6-二酮,8-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-7-(2-丁炔-1-基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-噻唑啉基)甲基]。

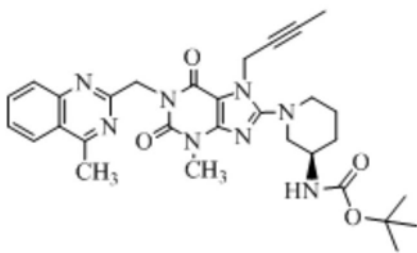
[0007] US 9,266,888中公开了利拉利汀的晶型A、B、C、D、E以及无水形式A/B。

### 发明内容

[0008] 本申请的各方面提供式V的利拉利汀中间体的新晶型的安全的、更简单且经济的制备方法以及利拉利汀的无水形式A/B的新制备方法。本文中公开的方法的各步骤预期处于所述多步顺序和单独的步骤顺序的语境下。

[0009] 本发明的一个方面是式V的利拉利汀中间体的新晶型B1。

[0010]



式-V

[0011] 在本发明的另一个方面,式V的利拉利汀中间体的新晶型B1进一步表征为具有一些显著 $2\theta$ 值 $3.14\pm 0.2$ 、 $6.31\pm 0.2$ 、 $8.33\pm 0.2$ 、 $10.92\pm 0.2$ 、 $13.74\pm 0.2$ 、 $14.45\pm 0.2$ 、 $19.67\pm 0.2$ 的PXRD和与图1一致的PXRD花样。

[0012] 在本发明的另一方面,式V的利拉利汀中间体的新晶型B1被进一步表征为在约 $53.87^{\circ}\text{C}$ 和 $163^{\circ}\text{C}$ 具有吸热的DSC以及与图2一致的DSC花样。

[0013] 在本发明的另一方面,式V的利拉利汀中间体的新晶型B1进一步由FT-IR表征并且FT-IR花样与图3一致。

[0014] 在本发明的另一方面,式V的利拉利汀中间体的新晶型B2被进一步表征为在 $3.43\pm 0.2$ 、 $8.10\pm 0.2$ 、 $9.96\pm 0.2$ 和 $17.02\pm 0.2$ 度 $2\theta$ 具有一些显著 $2\theta$ 值的PXRD以及与图4一致的PXRD花样。

[0015] 在本发明的另一方面,式V的利拉利汀中间体的新晶型B2被进一步表征为在约 $168.69^{\circ}\text{C}$ 具有吸热的DSC以及与图5一致的DSC花样。

[0016] 根据本发明的另一方面,提供利拉利汀的无水形式A/B的制备方法。

[0017] 表征技术:

[0018] 将FT-IR、DSC和PXRD技术用于表征共晶。红外光谱法展现大量关于化学键和相互作用的信息。其是无损的快速分析方法。

[0019] 粉末X-射线衍射是最常用于确定不同晶体结构的技术之一。该技术可以区分新的晶体学基序(其可以是多形体或共晶)的存在。其是一种无损方法并且展现各种结构独有的衍射花样。

[0020] 差示扫描量热法是一种基于不同热事件中涉及的反应热的表征方法。对于制药工业,DSC主要被用于获得API的熔点并且由此确定其纯度。

[0021] 仪器参数:

[0022] 在Discovery DSC (TA仪器)上进行DSC。约3-5mg样品置于要被放置在自动取样器上的卷曲铝样品盘中。温度范围为 $30-350^{\circ}\text{C}@10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 。将样品用流速为 $50\text{mL}/\text{min}$ 的氮气流吹扫。

[0023] 平衡: $30^{\circ}\text{C}$

[0024] 斜升: $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$

[0025] 范围: $30^{\circ}\text{C}-350^{\circ}\text{C}$

[0026] 使用配备有KBr分束器和DTGS KBr检测器的Fisher Scientific (NICOLET-iS50-FTIR)记录FT-IR谱(傅里叶变换R光谱学)。记录的谱图的范围为 $4000\text{cm}^{-1}$ 至 $400\text{cm}^{-1}$ 。

[0027] 在 $40\text{mA}$ 电流强度和 $40\text{kV}$ 电压下使用配备有LYNXEYE检测器的仪器XRD BRUKER D8 ADVANCE获得粉末X-射线粉末衍射图(XRPD)。

- [0028] 将样品布置在Si-零背景样品支持物上并且使用以下参数进行分析：
- [0029] -扫描范围(°):3.000至60.000
- [0030] -步长(°):0.03
- [0031] -扫描类型:锁定耦合
- [0032] -扫描模式:连续
- [0033] -计数时间/步(s):0.5
- [0034] -延迟时间(s):0
- [0035] -发散狭缝:0.300
- [0036] -防散射狭缝:0.300
- [0037] 本发明的优点：
- [0038] API可以多种固态形式存在,其包括:多形体;溶剂化物;水合物;盐;共晶和无定型形式。各种形式显示独特的理化性质,所述理化性质可以深刻影响配制的API的生物利用度、稳定性、可制造性和其他性能特征。
- [0039] 当与无定型形式相比时,晶型常常显示理想的独特的物理和/或生物学特征,所述特征通常有助于将活性化合物制备或配制成监管批准所需的纯度水平和均一性。因此,理想的是以API的基本上纯的、结晶且稳定的形式提供药物活性成分。
- [0040] 此外,提供药用化合物的另外的晶型为改善药物产品的性能特征提供了机会。特别地,不是所有的固体形式的药用化合物都同等地适用于开发药物剂型。因此,需要拓宽制剂科学家可以选择的材料库,以使其可以设计具有改善的特征的药物的新剂型。

#### 附图说明

- [0041] 为了使本公开可以被容易理解并且付诸实践,现在将参见关于附图说明的示例性实施方案。附图与以下的详述一起结合在本申请文件中并形成其部分,并且用以进一步说明实施方案并且解释根据本公开的各种原则和优点,其中：
- [0042] 图1:显示如由实施例-2a的步骤2获得的新晶体式V的利拉利汀中间体的PXRD花样。
- [0043] 图2:显示如由实施例-2a的步骤2获得的新晶体式V的利拉利汀中间体的DSC温谱图。
- [0044] 图3:显示如由实施例-2a的步骤2获得的新晶体式V的利拉利汀中间体的FT-IR。
- [0045] 图4:显示如由实施例-2b的步骤2获得的新晶体式V的利拉利汀中间体的PXRD花样。
- [0046] 图5:显示如由实施例-2b的步骤2获得的新晶体式V的利拉利汀中间体的DSC温谱图。
- [0047] 图6:显示如由实施例-3的步骤3获得的利拉利汀的无水形式A/B的DSC温谱图。
- [0048] 以上附图中提及的化合物的分析方法如下：
- [0049] PXRD分析
- [0050] 将约300mg的粉末样品放在样品支持物上并且用载玻片紧密均匀压紧在样品支持物上,并且在Bruker D8 Advance衍射计(Bruker-AXS,Karlsruhe,德国)上使用Cu-K $\alpha$ X-放射( $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$ )以40kV和30mA记录粉末X-射线衍射。在 $2\theta$ 范围 $3-50^\circ$ 内以 $1^\circ/\text{min}$ 的扫

描速率收集粉末X-射线衍射花样。

[0051] DSC分析

[0052] 在Mettler Toledo DSC 822e模块上进行DSC。将4-6mg样品置于卷曲但通风的铝样品盘上。温度范围为30-250℃@10℃/min。用以80mL/min流动的氮气流吹扫样品。

[0053] IR分析

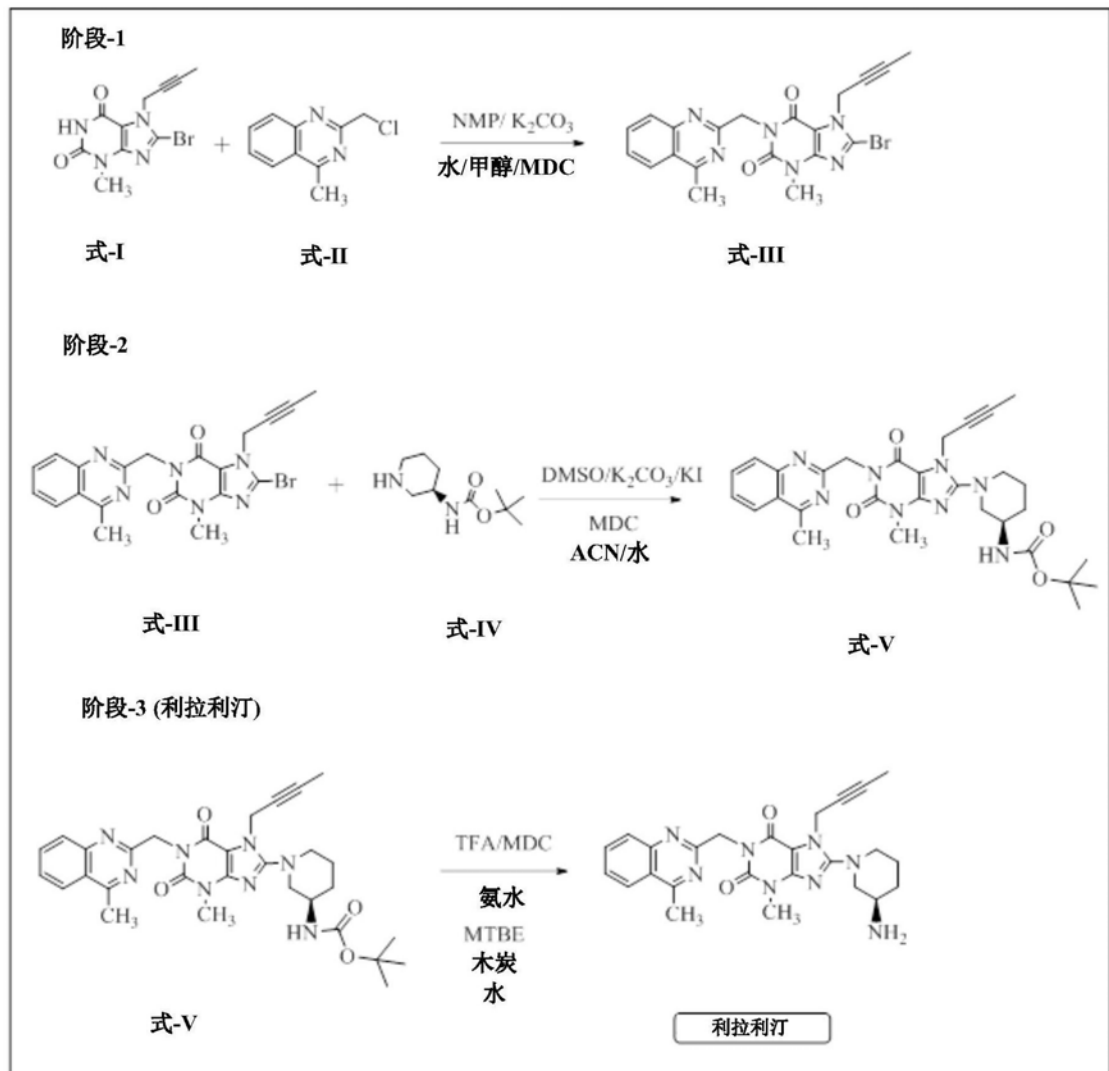
[0054] 在Fisher Scientific (NICOLET-iS50-FTIR) 上进行IR。将约5mg样品铺展在菱形ATR取样站的区域上并且收集4000cm<sup>-1</sup>至400cm<sup>-1</sup>之间的样品谱以获得合适强度的谱图(在2000cm<sup>-1</sup>高于60%透射)。

### 具体实施方式

[0055] 下文中使用具体实施例进一步描述本发明的实施方案。提供所述实施例以用于更好地理解本发明的某些实施方案,并且绝不是用于限制其范围。对于使用本说明书的教导和本发明的领域中的一般技术的本领域技术人员明显的可能的改进和等效物也应当形成本申请文件的部分并且意在被包括在其范围内。

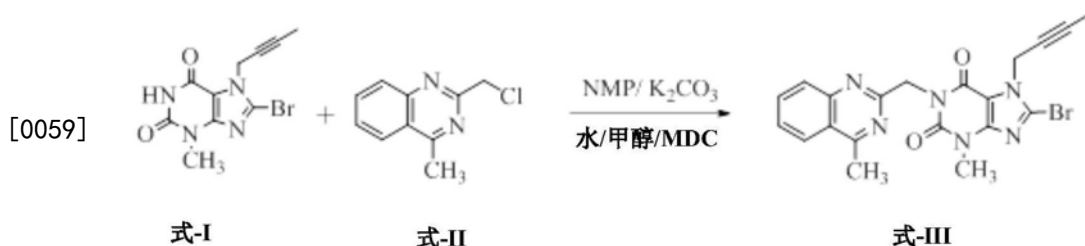
[0056] 本发明的合成方案:

[0057]



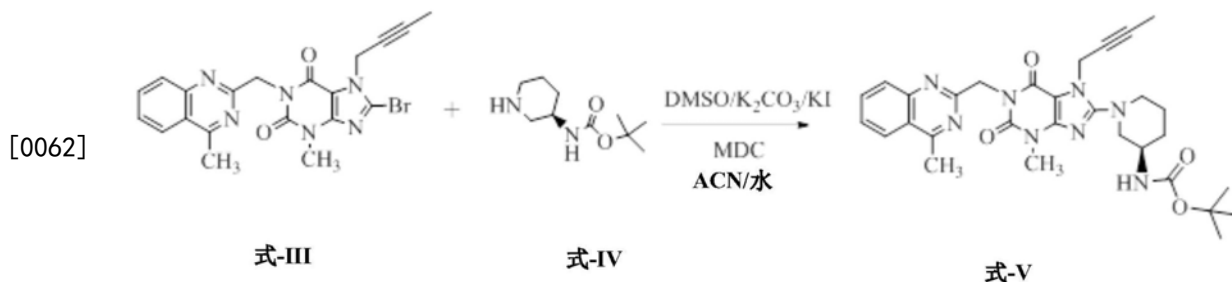
[0058] 实施例1:制备8-溴-7-(丁-2-炔-1-基)-3-甲基-1-((4-甲基喹唑啉-2-基)甲基)-

3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮(式III)：



[0060] 向配备有搅拌器、冷凝器和温度计探针的3000mL玻璃容器加入式I (100.0g, 0.33mol)、式II (70.02g, 0.36mol)、碳酸钾 (51.16g, 0.37mol) 和N-甲基-2-吡咯烷酮 (500.0mL, 5.00体积) 并将物料加热至 $80 \pm 2^\circ\text{C}$ 。在搅拌下将反应物料在 $80 \pm 2^\circ\text{C}$ 保持6h至8h。将反应物料冷却至 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 并在持续搅拌下向反应物料加入水 (1000mL)。将物料过滤, 并且固体用水 (200mL) 洗涤之后用甲醇 (200mL) 洗涤, 吸干并且在真空下在 $45 \pm 5^\circ\text{C}$ 干燥8h-10h以获得式III的化合物, 为浅黄色固体。使用甲醇和MDC的混合物将其进一步纯化。

[0061] 实施例2a: 制备(R)-(1-(7-(丁-2-炔-1-基)-3-甲基-1-((4-甲基喹啉-2-基)甲基)-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(式V)：



[0063] 向配备有搅拌器、冷凝器和温度计探针的3000mL玻璃容器加入式III (100.0g, 0.22mol)、式IV (50.81g, 0.25mol)、碘化钾 (3.66g, 0.02mol)、碳酸钾 (36.65g, 0.26mol) 和DMSO (400mL)。将物料加热至 $82 \pm 2^\circ\text{C}$ 。将反应物料在搅拌下在 $82 \pm 2^\circ\text{C}$ 保持6h-9h。将反应物料冷却至 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ , 在1h至2h的持续搅拌下向反应物料加入MDC (400mL) 和水 (600mL)。分离各层。用MDC (2x200mL) 对水层进行再萃取。合并MDC层并用水 (200mL) 洗涤。分离各层并且将MDC层部分浓缩以获得式V的MDC溶液。

[0064] 粗制的式V的纯化：

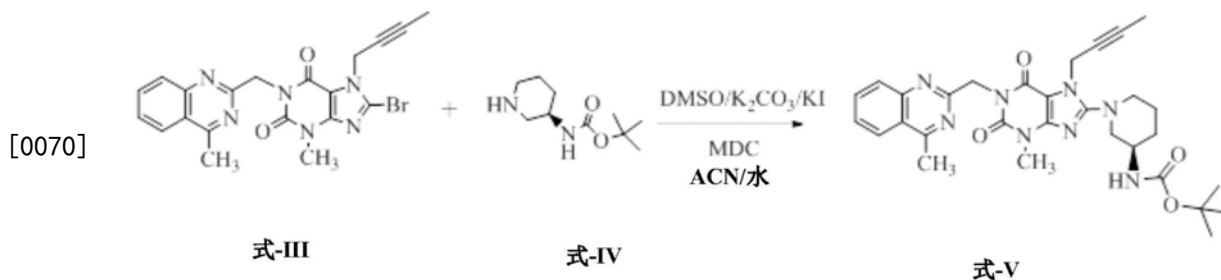
[0065] 向式V的化合物的MDC溶液加入乙腈并浓缩。添加另一份乙腈并将反应物料加热至 $78 \pm 3^\circ\text{C}$ 达2h。在温度 $70 \pm 5^\circ\text{C}$ 充入 (charge) 水。在 $75 \pm 5^\circ\text{C}$ 保持2小时。将反应物料缓慢冷却至 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 。将物料在 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 搅拌1小时。所得的产物滤出, 用乙腈洗涤并, 之后用水洗涤, 吸干并且在 $70 \pm 5^\circ\text{C}$ 在真空下干燥16h-18h以获得式V的化合物, 为浅黄色固体。

[0066] 根据实施例-2制备的新晶体式V的利拉利汀中间体由如图1中所示的XPRD来表征。

[0067] 根据实施例-2制备的新晶体式V的利拉利汀中间体由如图2中所示的DSC来表征。

[0068] 根据实施例-2制备的新晶体式V的利拉利汀中间体由如图3中所示的FTIR来表征。

[0069] 实施例2b: 制备(R)-(1-(7-(丁-2-炔-1-基)-3-甲基-1-((4-甲基喹啉-2-基)甲基)-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(式V)：



[0071] 向配备有搅拌器、冷凝器和温度计探针的3000mL玻璃容器加入式III (100.0g, 0.22mol)、式IV (50.81g, 0.25mol)、碘化钾 (3.66g, 0.02mol)、碳酸钾 (36.65g, 0.26mol) 和 DMSO (400mL)。将物料加热至 $82 \pm 2^\circ\text{C}$ 。将反应物料在 $82 \pm 2^\circ\text{C}$ 在搅拌下保持6h-9h。将反应物料冷却至 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ ，在1h至2h的持续搅拌下向反应物料加入MDC (400mL) 和水 (600mL)。分离各层。用MDC 2x200mL) 对水层进行再萃取。合并MDC层并用水 (200mL) 洗涤。分离各层并且将MDC层部分浓缩以获得式V的MDC溶液。

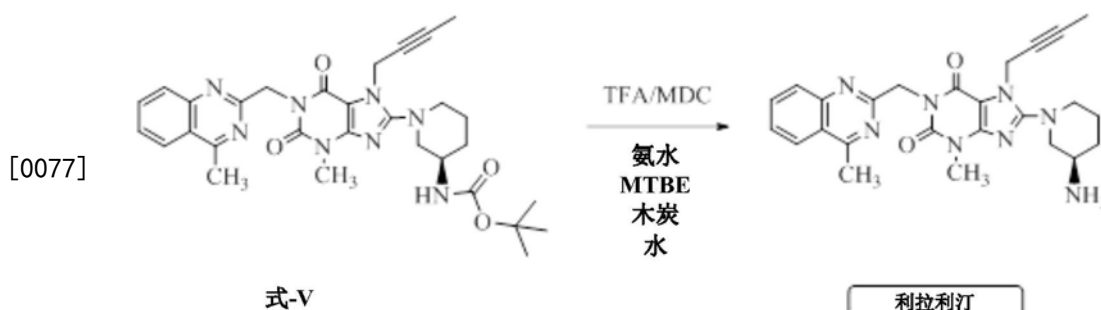
[0072] 粗制的式V的纯化：

[0073] 向式V的化合物的MDC溶液加入预热的 ( $60^\circ\text{C}$ ) 乙腈 (800mL) 充至粗制的式V，加热反应物料至 $55 \pm 5^\circ\text{C}$ 并且加入水 (500mL)。将反应混合物加热至 $70 \pm 5^\circ\text{C}$ 并且搅拌2h-4h并且将反应物料缓慢冷却至室温。将反应物料在 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 搅拌1h。将物料过滤，并且固体用乙腈 (60mL) 洗涤，之后用水 (140mL) 洗涤，吸干并在 $70 \pm 5^\circ\text{C}$ 在真空下干燥16h-18h以获得式V的化合物，为浅黄色固体。

[0074] 根据实施例-2制备的新晶体式V的利拉利汀中间体由如图4中所示的XPRD来表征。

[0075] 根据实施例-2制备的新晶体式V的利拉利汀中间体由如图5中所示的DSC来表征。

[0076] 实施例3：制备利拉利汀：



[0078] 向配备有搅拌器、冷凝器和温度计探针的3000mL玻璃容器加入式V (100.0g, 0.17mol) 和MDC (600mL, 6.0体积)，在 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 搅拌至溶解。将反应混合物冷却至 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 并缓慢加入TFA (200mL, 2.0体积) 并且加温至 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 并搅拌6h-8h。在完成反应后加入MDC (500mL) 并将反应物料冷却至 $3 \pm 3^\circ\text{C}$ ，加入预冷至 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 的水 (500mL) 并使用氨水将反应物料的pH调至9至11，保持反应温度在 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 。将反应物料加温至 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 并搅拌2h。分离各层并保留MDC层。用MDC (300mL) 对水层进行再萃取。用活性木炭处理合并的MDC层并搅拌30min。将反应物料在硅藻土床上过滤并用MDC (200mL) 洗涤硅藻土床。在低于 $45^\circ\text{C}$ 的温度将获得的滤液浓缩至相对于用作投入的式V的重量的3.0体积。在 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 将MTBE (1200mL) 逐滴加入部分浓缩的产物并搅拌1h。将反应物料进一步冷却至 $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 并搅拌2h。将获得的产物滤出，用MTBE (200mL) 洗涤并吸干。将产物在 $45 \pm 5^\circ\text{C}$ 在真空下干燥10h以获得利拉利汀，为浅黄色固体。将产物保持在 $-5 \pm 5^\circ\text{C}$ 达36h，将温度升至 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 并且将其保持4h-5h以获

得利拉利汀的无水晶型A/B。

[0079] 根据实施例-3制备的利拉利汀的无水晶型A/B由图6中所示的DSC来表征。

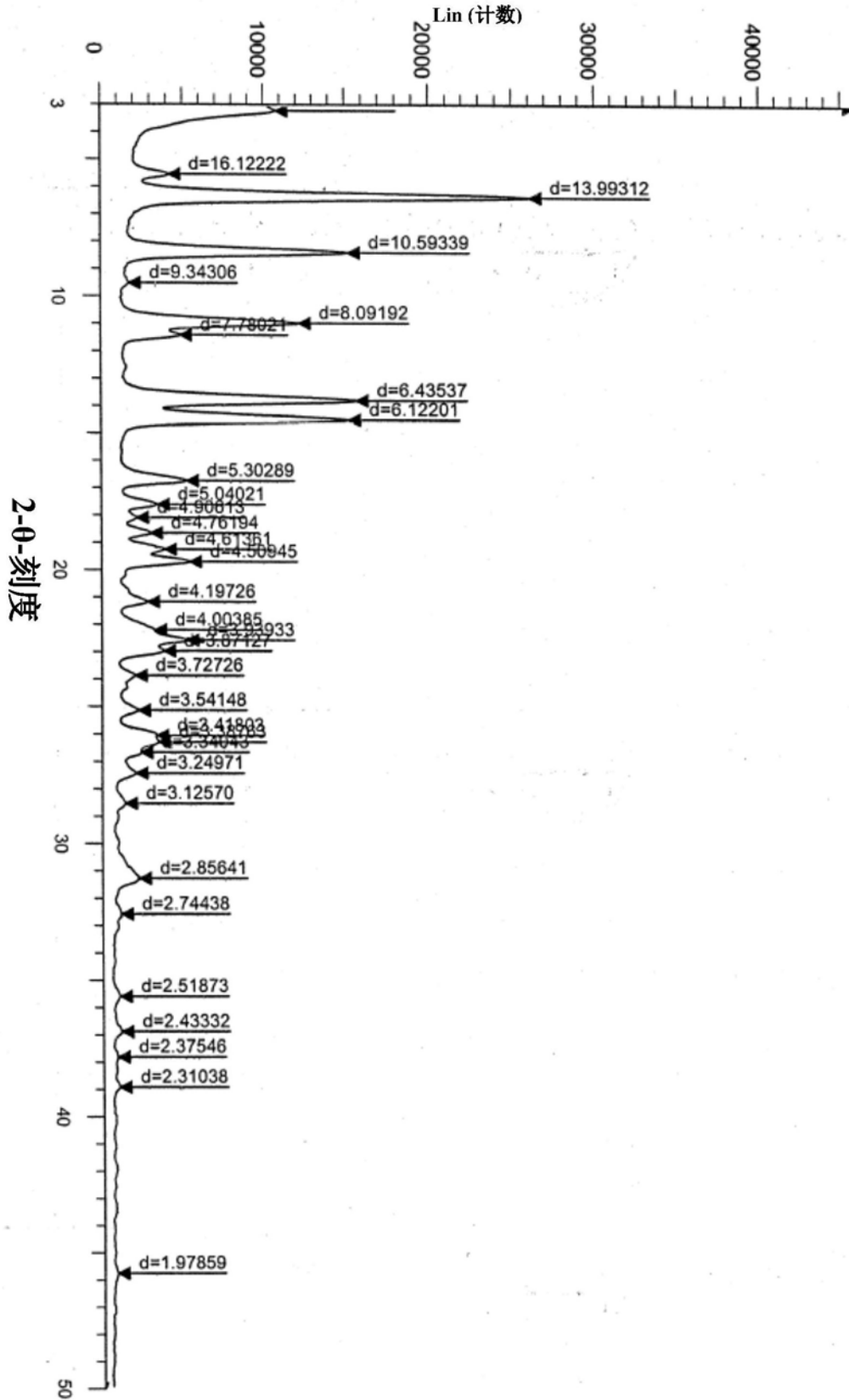


图1

编号	Gonio	d	Int	I/Imax
1	3.1471	28.0519	459	40.9
2	5.4771	16.1222	173	15.4
3	6.3113	13.9931	1123	100.0
4	8.3399	10.5934	651	58.0
5	9.4584	9.34306	68	6.1
6	10.9249	8.09192	521	46.4
7	11.3641	7.78021	202	18.0
8	13.7493	6.43537	673	59.9
9	14.4568	6.12201	653	58.1
10	16.7047	5.30289	218	19.5
11	17.5820	5.04021	141	12.6
12	18.0665	4.90613	85	7.6
13	18.6183	4.76195	123	10.9
14	19.2225	4.61361	159	14.1
15	19.6709	4.50945	225	20.1
16	21.1502	4.19726	113	10.1
17	22.1846	4.00385	133	11.8
18	22.5526	3.93933	218	19.4
19	22.9545	3.87127	156	13.9
20	23.8541	3.72726	80	7.2
21	25.1254	3.54148	88	7.9
22	26.0485	3.41803	137	12.2
23	26.2865	3.38763	142	12.6
24	26.6647	3.34043	95	8.5
25	27.4234	3.24971	82	7.3
26	28.5340	3.1257	54	4.8
27	31.2898	2.85641	90	8.0
28	32.6019	2.74438	42	3.8
29	35.6160	2.51873	38	3.4
30	36.9104	2.43332	41	3.6
31	37.8432	2.37546	31	2.8
32	38.9515	2.31038	35	3.1
33	45.8241	1.97859	27	2.4

表-1

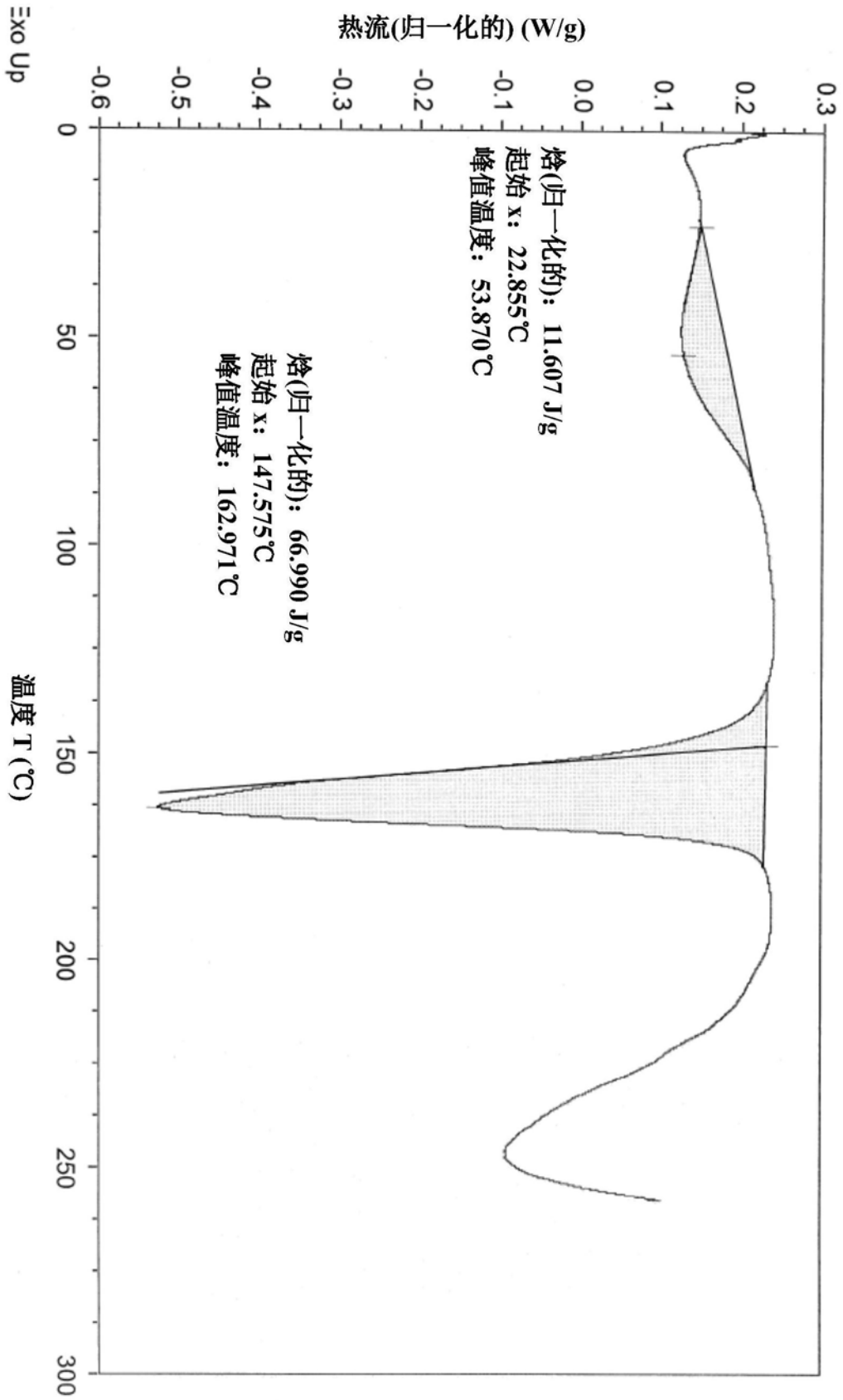


图2

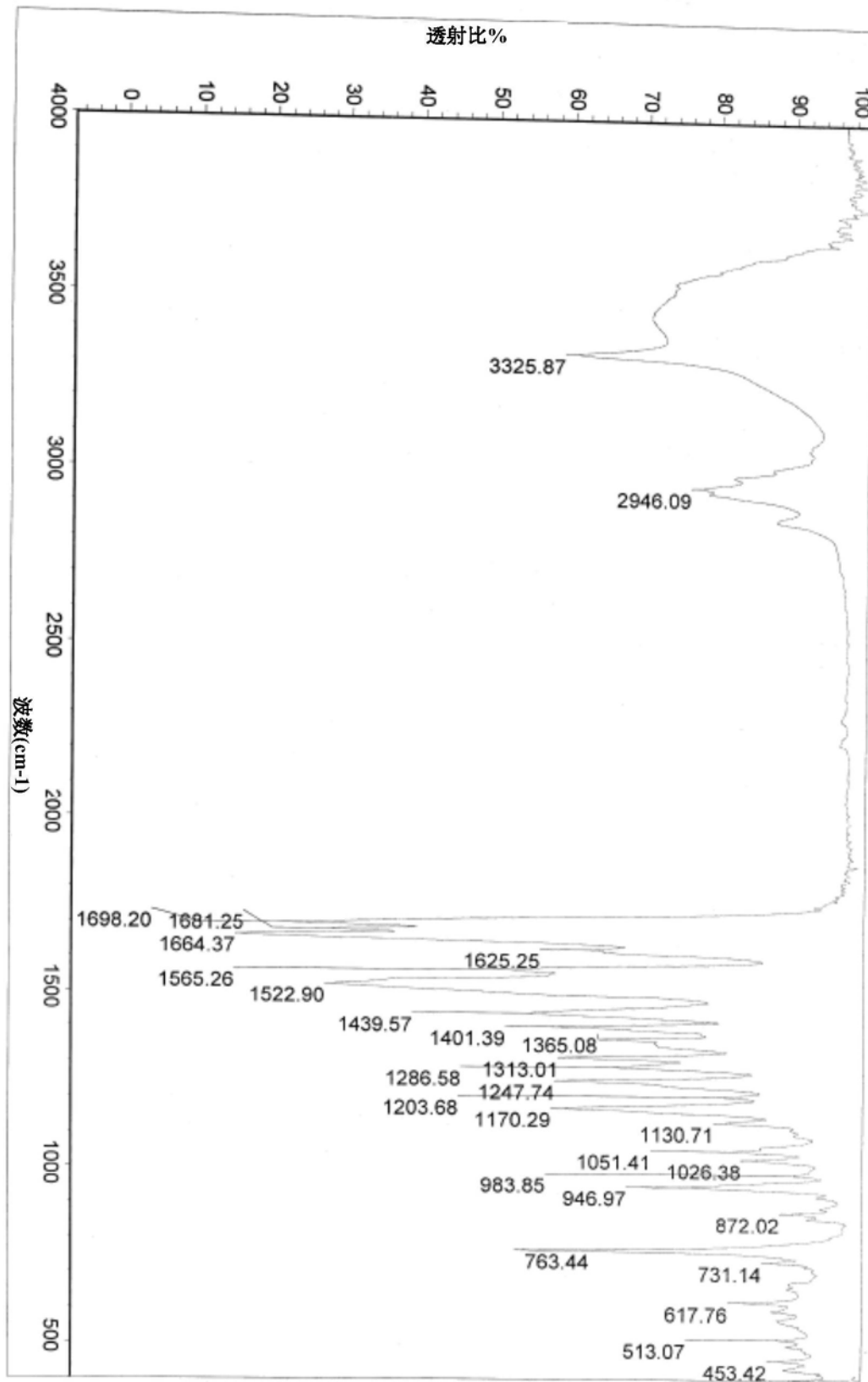


图3

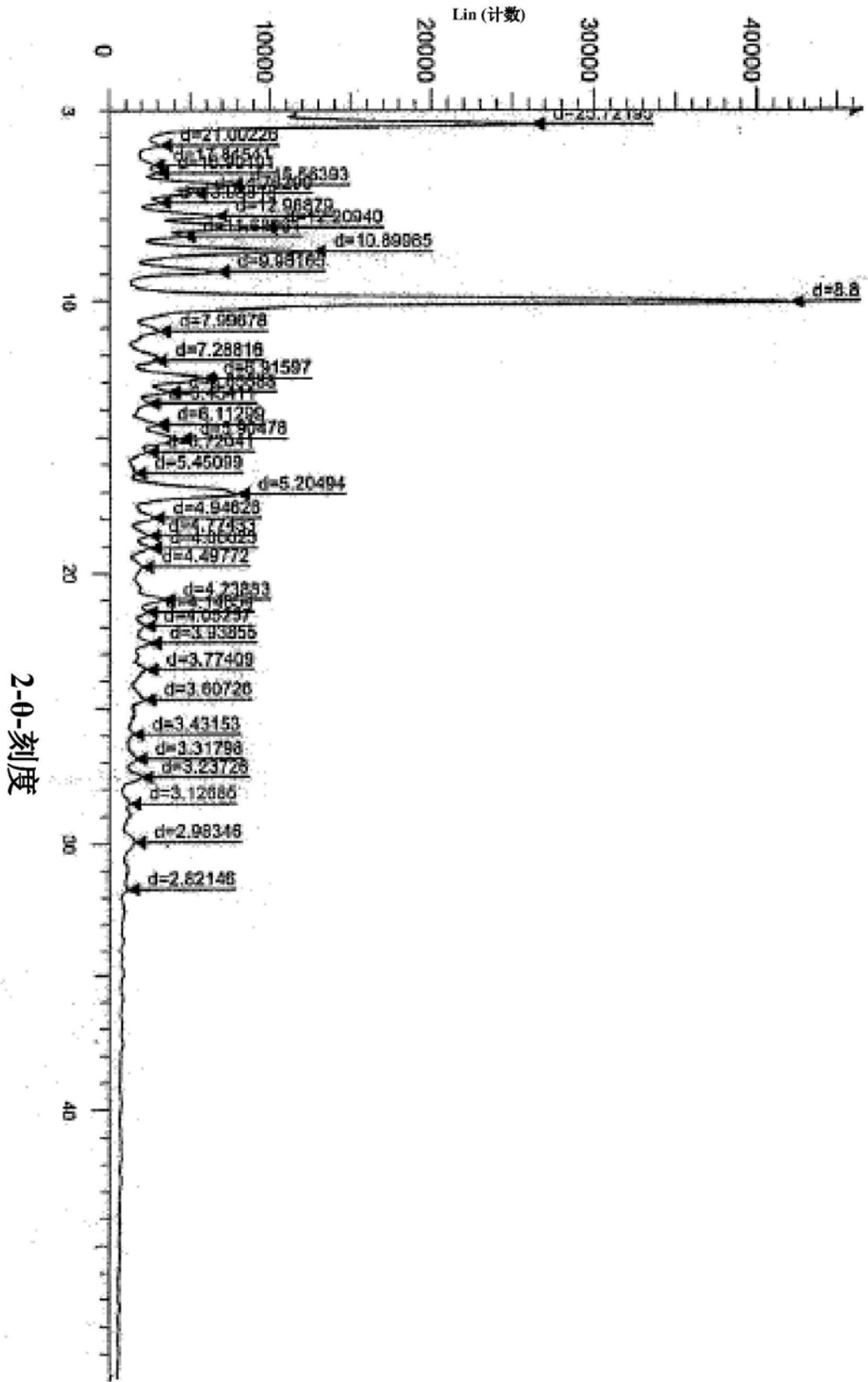


图4

编号	Gonio	d	Int	I/Imax
1	3.4322	25.722	1128	61.9
2	4.2038	21.0023	128	7.0
3	4.9479	17.8454	109	6.0
4	5.2243	16.9019	119	6.6
5	5.6738	15.5639	318	17.5
6	5.9819	14.7629	218	12.0
7	6.3135	13.9882	124	6.8
8	6.8103	12.9688	276	15.2
9	7.2345	12.2094	410	22.5
10	7.5566	11.6896	188	10.3
11	8.1050	10.8998	542	29.7
12	8.8520	9.98165	281	15.5
13	9.9569	8.87636	1821	100.0
14	11.0553	7.99678	125	6.8
15	12.1341	7.28816	114	6.3
16	12.7897	6.91597	243	13.3
17	13.2897	6.65688	149	8.2
18	13.7082	6.45411	94	5.2
19	14.4782	6.11299	117	6.4
20	14.9916	5.90478	179	9.8
21	15.4777	5.72081	80	4.9
22	16.2478	5.45099	58	3.2
23	17.0214	5.20494	336	18.6
24	17.9187	4.94626	107	5.9
25	18.5696	4.77433	94	5.2
26	19.0284	4.66023	97	5.1
27	19.7227	4.49772	77	4.2
28	20.9405	4.23883	133	7.3
29	21.4015	4.14854	88	4.8
30	21.9146	4.05257	83	4.5
31	22.5572	3.93855	98	5.4
32	23.5539	3.77409	90	4.9
33	24.6600	3.60726	84	4.6
34	25.9442	3.43153	53	2.9
35	26.8485	3.31798	61	3.1
36	27.5309	3.23726	76	4.2
37	28.5232	3.12685	44	2.4
38	29.9254	2.98346	58	3.2
39	31.6875	2.82146	39	2.2

表-2

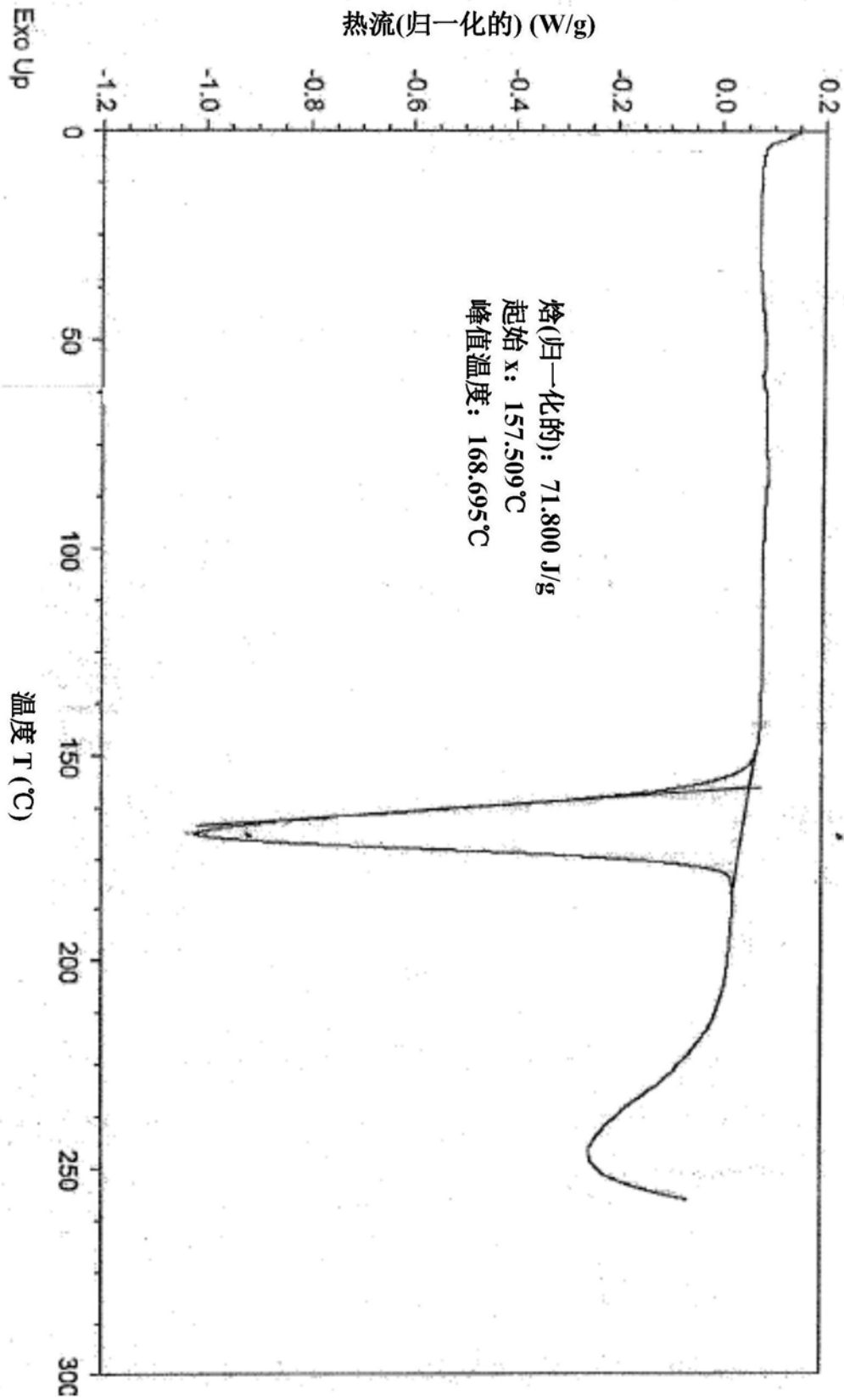


图5

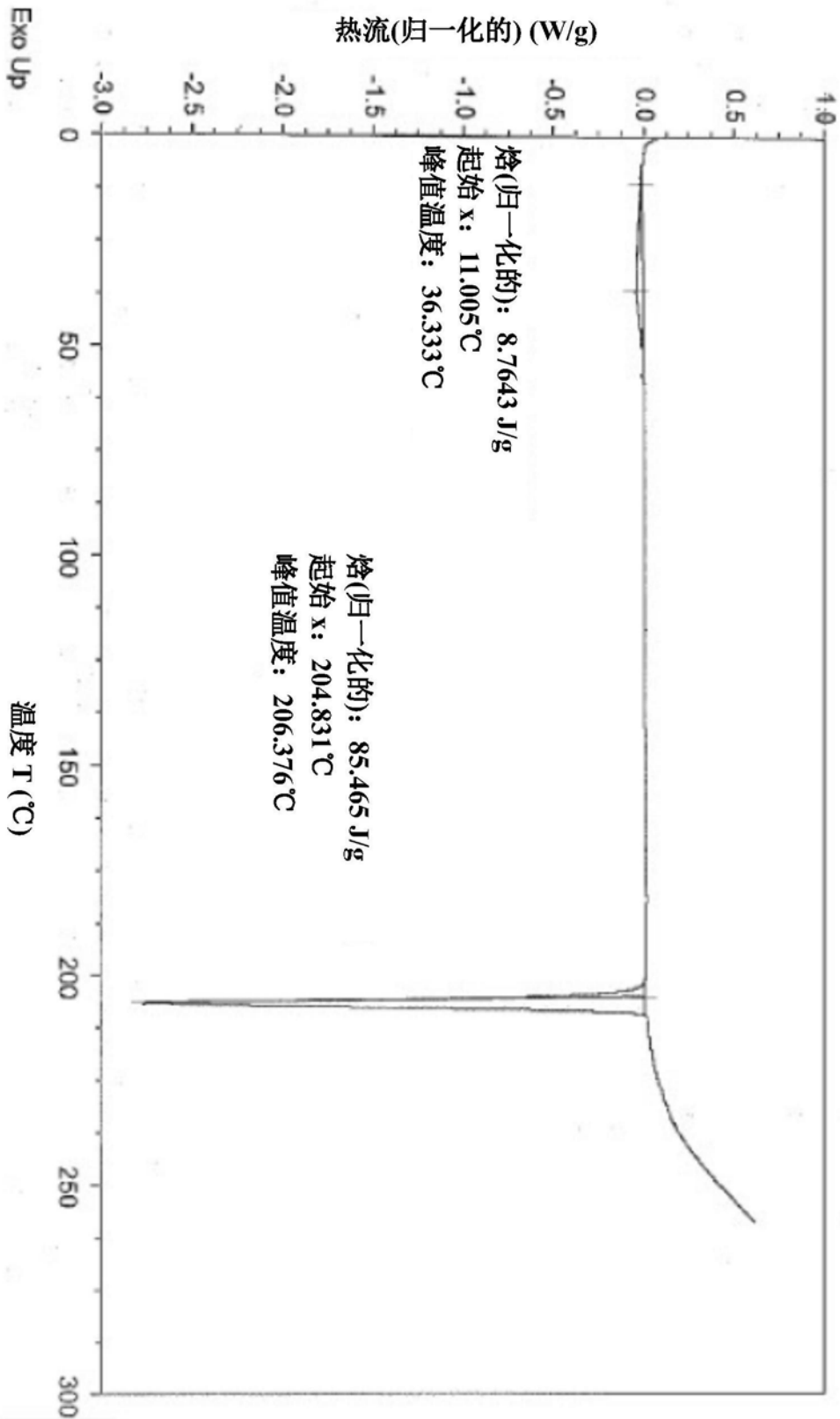


图6