苯甲酸阿格列汀有关物质的合成

董 超[1,2]，杨汉跃[2]，闫显光[2]，董淑波[2]，史大华[1*]
（1. 江苏海洋大学药学院，江苏连云港 222005；2. 江苏德源药业股份有限公司，江苏连云港 222047）

摘要：以苯甲酸阿格列汀（**1**）的工业化生产路线为基础，制备了苯甲酸阿格列汀的 7 个有关物质：2,2'-[[6- 氯 -3- 甲基 -2,4- 二氧代 -3,4- 二氢嘧啶 -1,5(2*H*)- 基]- 二（亚甲基）] 二苯甲腈（**7**）、2-[[5- 溴 -6- 氯 -3- 甲基 -2,4- 二氧代 -3,4- 二氢嘧啶 -1(2*H*)- 基] 甲基]- 苯甲腈（**8**）、2,2'-[[6- 乙氧基 -3- 甲基 -2,4- 二氧代 -3,4- 二氢嘧啶 -1,5(2*H*)- 基]- 二（亚甲基）] 二苯甲腈（**9**）、（*R*）-2-[[3- 甲基 -2,4- 二氧代 -6-[（哌啶 -3- 基）氨基]-3,4- 二氢嘧啶 -1(2*H*)- 基] 甲基] 苯甲腈（**10**）、（*R*）-2-[[6-[3-[[3-(2- 氰苄基)-1- 甲基 -2,6- 二氧代 -1,2,3,6- 四氢嘧啶 -4- 基] 氨基] 哌啶 -1- 基]-3- 甲基 -2,4- 二氧代 -3,4- 二氢嘧啶 -1(2*H*)- 基] 甲基] 苯甲腈（**11**）、（*R*）-2-[[3- 甲基 -6-[3-[（1- 甲基 -2,6- 二氧代 -1,2,3,6- 四氢嘧啶 -4- 基）氨基] 哌啶 -1- 基]-2,4- 二氧代 -3,4- 二氢嘧啶 -1(2*H*)- 基] 甲基] 苯甲腈（**12**）、（*R*）-*N*-[1-[3-(2- 氰基苄基)-1- 甲基 -2,6- 二氧代 -1,2,3,6- 四氢嘧啶 -4- 基] 哌啶 -3- 基] 苯甲酰胺（**13**），并通过 ^{1}H NMR、^{13}C NMR 和 MS 对其结构进行确证。其中 **7**、**9**、**12**、**13** 的合成为首次报道。

关键词：苯甲酸阿格列汀；有关物质；合成
中图分类号：R587.1；TQ460.6 **文献标志码：**A **文章编号：**1001-8255(2024)02-0221-06
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.02.008

Synthesis of Related Substances of Alogliptin Benzoate

DONG Chao[1], YANG Hanyue[2], YAN Xianguang[2], DONG shubo[2], SHI Dahua[1*]
(*1. School of Pharmacy, Jiangsu Ocean University, Lianyungang 222005; 2. Jiangsu Deyuan Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222047*)

ABSTRACT: In this article, based on the industrial synthetic route of alogliptin benzoate(**1**), seven related substances of **1** were synthesized, namely 2,2'-[[6-chloro-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidine-1,5(2*H*)-diyl]-bis(methylene)]-dibenzonitrile(**7**), 2-[[5-bromo-6-chloro-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidine-1(2*H*)-yl]-methyl]benzonitrile(**8**), 2,2'-[[6-ethoxy-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidine-1,5(2*H*)-diyl]bis(methylene)]-dibenzonitrile(**9**), (*R*)-2-[[3-methyl-2,4-dioxo-6-[(piperidin-3-yl)amino]-3,4-dihydropyrimidine-1(2*H*)-yl]methyl]-benzonitrile(**10**), (*R*)-2-[[6-[3-[[3-(2-cyanobenzyl)-1-methyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-4-yl]amino]-piperidin-1-yl]-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidine-1(2*H*)-yl]methyl]benzonitrile(**11**), (*R*)-2-[[3-methyl-6-[3-[(1-methyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-4-yl)amino]piperidin-1-yl]-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidine-1(2*H*)-yl]methyl]benzonitrile(**12**), (*R*)-*N*-[1-[3-(2-cyanobenzyl)-1-methyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-4-yl]piperidin-3-yl]benzamide(**13**). Their structures were confirmed by ^{1}H NMR, ^{13}C NMR and MS. The synthesis of **7**, **9**, **12**, and **13** were reported at the first time.

Key Words: alogliptin benzoate; related substance; synthesis

苯甲酸阿格列汀（alogliptin benzoate，**1**），化学名为 2-[[6-[(3*R*)-3- 氨基 -1- 哌啶基]-3- 甲基 -2,4- 二氧代 -3,4- 二氢嘧啶 -1(2*H*)- 基] 甲基] 苯甲腈苯甲酸盐，是由日本武田制药株式会社研发的二肽基

收稿日期：2023-08-17
作者简介：董 超(1986—)，男，硕士研究生，专业方向：药物化学。
通信作者：史大华(1977—)，男，教授，从事药物化学的研究。
E-mail：shidahua@jou.edu.cn

肽酶Ⅳ（DPP-4）抑制剂，于 2010 年 4 月首先在日本获批上市，2013 年 7 月获批进口中国，商品名为 Nesina®（尼欣那®），临床上主要用于 2 型糖尿病患者的血糖控制[1]。

目前 **1** 的合成方法已有较多报道[1—3]，常见路线[3]如图 1 所示。以 3- 甲基 -6- 氯 -2,4(1*H*,3*H*)- 二氧代嘧啶（**2**）为起始原料，与 2- 氰基溴苄（**3**）缩合，得到 2-[[3- 甲基 -6- 氯 -2,4- 二氧代 -3,4- 二氢嘧啶 -1(2*H*)- 基] 甲基] 苯甲腈（**4**）。**4** 与（*R*）-3- 氨基哌啶二盐酸盐（**5**）进行亲核取代反应，得到（*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(2*H*)- 基] 甲基] 苯甲腈（**6**）。**6** 再与苯甲酸成盐得到 **1**。总收率 67.86%（以 **2** 计），纯度 99.2%。该路线收率高、工艺安全，操作简单，是适合工业化生产的路线。

目前 **1** 未被《中华人民共和国药典》收录，从工艺[2—3]及质量研究[4]的相关报道分析，**1** 的制备及贮存过程中可能引入如下 7 个有关物质：**4** 与过量的 **3** 反应，生成 2,2'-[[6- 氯 -3- 甲基 -2,4- 二氧代 -3,4- 二氢嘧啶 -1,5(2*H*)- 基]- 二（亚甲基）] 二苯甲腈（**7**）；**4** 与生产过程中产生的溴自由基（由 **3** 引入）反应，生成 2-[[5- 溴 -6- 氯 -3- 甲基 -2,4- 二氧代 -3,4- 二氢嘧啶 -1(2*H*)- 基] 甲基]- 苯甲腈（**8**）；**7** 与乙醇发生醇解反应，生成 2,2'-[[6- 乙氧基 -3- 甲基 -2,4- 二氧代 -3,4- 二氢嘧啶 -1,5(2*H*)- 基]- 二（亚甲基）] 二苯甲腈（**9**）；**4** 与 **5** 的伯胺基发生取代，生成（*R*）-2-[[3- 甲基 -2,4- 二氧代 -6-[（哌啶 -3- 基）氨基]-3,4- 二氢嘧啶 -1(2*H*)- 基] 甲基] 苯甲腈（**10**）；后者与残留的 **4** 发生反应，生成（*R*）-2-[[6-[3-[[3-(2- 氰苄基)-1- 甲基 -2,6- 二氧代 -1,2,3,6- 四氢嘧啶 -4- 基] 氨基] 哌啶 -1- 基]-3- 甲基 -2,4- 二氧代 -3,4- 二氢嘧啶 -1(2*H*)- 基] 甲基] 苯甲腈（**11**）；化合物 **6** 与残留的 **2** 发生反应，生成（*R*）-2-[[3- 甲基 -6-[3-[(1- 甲基 -2,6- 二氧代 -1,2,3,6- 四氢嘧啶 -4- 基）氨基] 哌啶 -1- 基]-2,4- 二氧代 -3,4- 二氢嘧啶 -1(2*H*)- 基] 甲基] 苯甲腈（**12**）[5-6]；化合物 **1** 在制备和贮存的过程中可能降解，产生（*R*）-*N*-[1-[3-(2- 氰基苄基)-1- 甲基 -2,6- 二氧代 -1,2,3,6- 四氢嘧啶 -4- 基] 哌啶 -3- 基] 苯甲酰胺（**13**）[5-6]。

本研究制备了 **1** 的有关物质 **7** ～ **13**（图 2），以期为 **1** 的生产控制和质量标准制定提供参考。有关物质 **7**、**9**、**12**、**13** 的合成为首次报道。

参考 GUIJARRO 等[7]关于丙二酸酯羰基 α- 位碳烷基化反应的报道，本研究以四氢呋喃为溶剂将 **4** 溶解，用氢化钠作碱，拔去 **4** 中羰基 α- 位碳上的氢，形成碳负离子中间态，再加入 **3** 进行亲核取代反应，产物经柱色谱分离纯化得到 **7**，收率 11.2%（以 **4** 计），纯度 97.65%。

将 **7** 悬浮于乙醇中，在碱性条件下进行乙醇解，得到 **9**，收率 78.2%（以 **7** 计），纯度 97.18%。

在常规溶剂体系中，**6** 与 **2** 较难发生亲核取代反应。本研究采用无溶剂体系，将 **6** 与 **2** 充分混合后，直接加热熔融，得到 **12**，收率 44.7%（以 **6** 计），纯度 96.65%。

以二氯甲烷为溶剂，三乙胺为碱，**6** 与苯甲酰氯进行亲核取代反应，得到 **13**，收率 63.5%（以 **6** 计），纯度 97.82%。

参考文献[8]，进行有关物质 **8** 的合成，以过氧化二苯甲酰（BPO）为引发剂，以 *N*- 溴代丁二酰亚胺（NBS）为溴代试剂，**4** 经取代反应得到 **8**，收

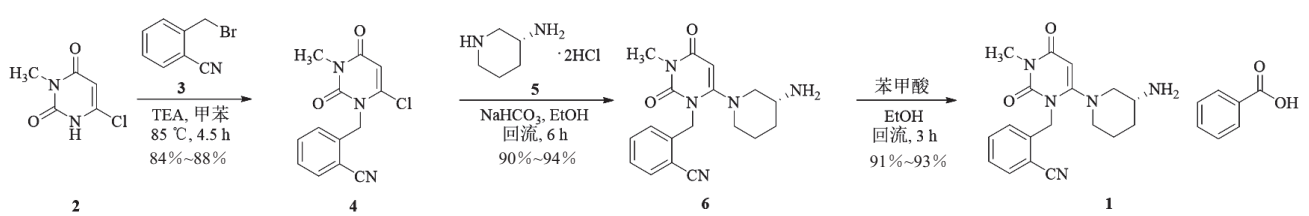


图 1　1 的合成路线

Fig.1　The Synthetic Route of **1**

率 87.6%（以 **4** 计），纯度 96.87%。相较于文献[8]，本研究采用的试剂更经济、易得，且反应时间由 12 h 缩短至 6 h。参考文献[9]，进行有关物质 **10** 的合成，替换反应溶剂为二甲基亚砜，制备中间体 **10**-Boc 的反应时间由 13 h 缩至 5 h，单步收率由 78% 提升至 81.3%，总收率 67.8%（以 **4** 计），纯度 97.82%。参考文献[9]，进行有关物质 **11** 的合成，以 **10** 为原料，替换溶剂为二甲基亚砜，反应温度由 65 ℃提升至 85 ℃，使反应时间由 5 h 缩短至 3 h。

实验部分

2,2'-[[6-氯-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1,5(2*H*)-基]-二（亚甲基）]二苯甲腈（7）

将 **4**（参考文献[3]自制，20.00 g，72.5 mmol）、*N*,*N*-二甲基甲酰胺（100 mL）加至 500 mL 三口烧瓶中，密闭体系，用氮气置换瓶内气体 3 次。于冰水浴中，分批加入 60%氢化钠固体（浸润在矿物油中）（8.70 g，217.5 mmol），控制内温不超过 15 ℃，室温搅拌 12 h 后，分批加入 **3**（14.21 g，72.5 mmol，内蒙古京东药业有限公司），室温搅拌 3 h。于冰水浴搅拌下，滴加水（5 mL）淬灭反应。反应液中再加水（200 mL）和二氯甲烷（100 mL），搅拌 5 min 后，静置分层。有机相用水（50 mL）洗涤后，再用饱和氯化钠水溶液（50 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液于 45 ℃减压浓缩至干，剩余物用柱色谱［洗脱剂：A 为二氯甲烷，B 为乙酸乙酯，梯度洗脱（0—65 min，A 83%；65—80 min，A 83%—75%；80—140 min，A 75%；140—160 min，A 75%—50%；160—210 min，A 50%）］分离纯化，得到白色粉末状固体 **7**（3.16 g，11.2%）。mp 209.8～212.6 ℃，纯度 97.65%［HPLC 归一化法：色谱柱 Inertsil C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为水、乙腈和三氟乙酸（体积比 1 900∶100∶1）的混合溶液，B 为水、乙腈和三氟乙酸（体积比 100∶1 900∶1）的混合溶液，梯

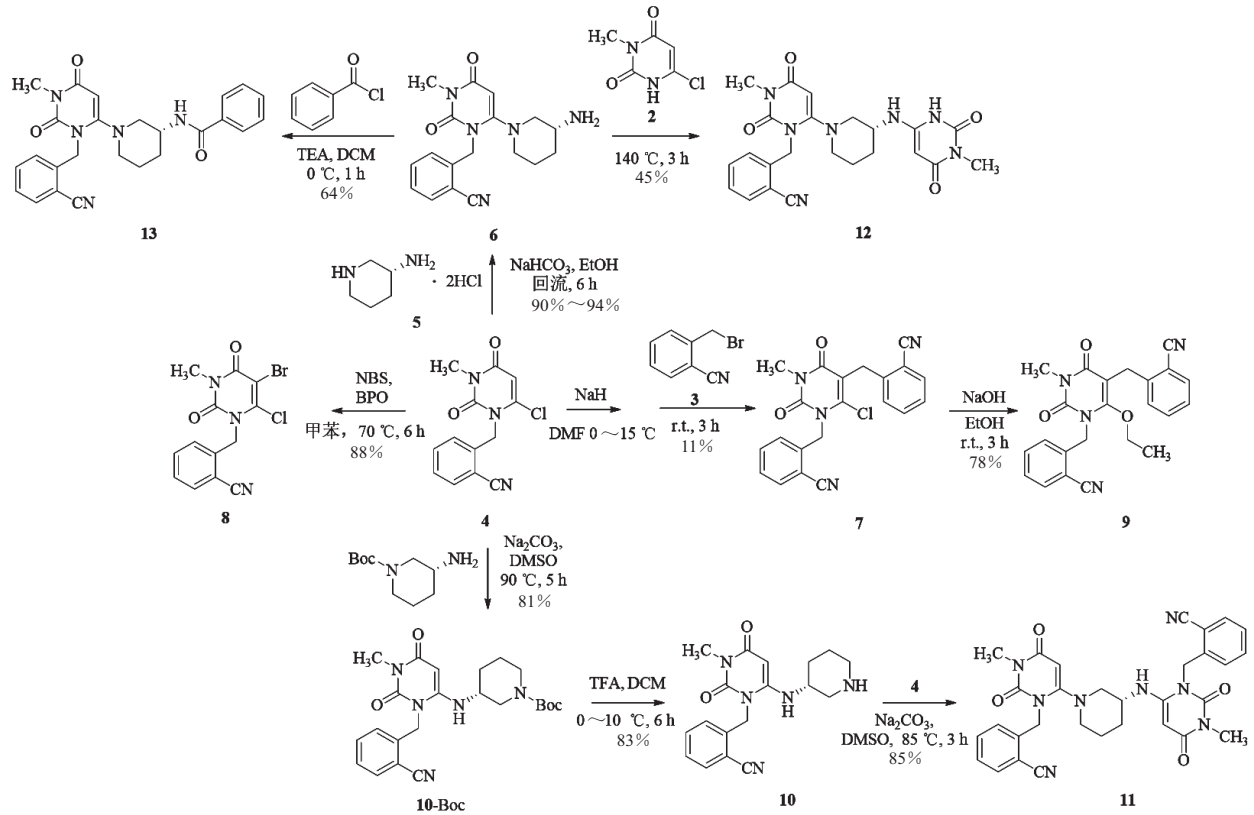


图 2　有关物质 7～13 的合成路线

Fig.2　The Synthetic Routes of Related Substances of **7** – **13**

度洗脱（0—30 min，A 99%—75%；30—50 min，A 75%—10%；50—51 min，A 10%—99%；51—60 min，A 99%）；检测波长 278 nm；流速 1.0 mL/min；柱温 25 ℃；进样量 10 μL。与 **6** 相对保留时间为 1.99］。^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）δ: 7.89（dd, *J*=7.6、0.8 Hz，1H），7.81（dd, *J*=7.6、0.8 Hz, 1H），7.71（td, *J*=8.0、0.8 Hz, 1H），7.61（td, *J*=7.6、1.2 Hz, 1H），7.46 ～ 7.56（m, 2H），7.40 ～ 7.45（m, 2H），5.46（s, 2H），4.01（s, 2H），3.24（s, 3H）；^{13}C NMR（100 MHz，DMSO-d_6）δ: 160.9, 150.6, 144.0, 141.7, 139.6, 133.7, 133.3, 133.2, 132.8, 128.3, 128.1, 127.2, 126.7, 117.6, 116.9, 111.5, 109.5, 109.5, 48.7, 31.1, 28.5；MS（*m*/*z*）: 429.05［M+K］$^+$。

2-［［5- 溴 -6- 氯 -3- 甲基 -2,4- 二氧代 -3,4- 二氢嘧啶 -1（2*H*）- 基］甲基］- 苯甲腈（8）

将 **4**（参考文献[3]自制，2.67 g，9.7 mmol）和甲苯（工业级，80 mL）加至 250 mL 三口烧瓶中，搅拌下依次加入 NBS（2.06 g，11.6 mmol）、BPO（0.12 g，0.5 mmol）。油浴搅拌下升至 70 ℃，搅拌反应 6 h，TLC［展开剂：乙酸乙酯和正己烷（体积比 1 ∶ 1）］跟踪反应。反应液降至 0 ～ 10 ℃，加 5% 碳酸氢钠水溶液（50 mL），搅拌 2 h，过滤，滤饼用水（20 mL）洗涤后，于 60 ℃鼓风干燥，得白色粉末状固体 **8**（3.01 g，87.6%）。mp 225.5 ～ 227.2 ℃，纯度 96.87%（HPLC 归一化法：条件同化合物 **7**；与 **6** 相对保留时间为 1.78）。^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）δ: 7.89（d, *J*=7.2 Hz, 1H），7.69（td, *J*=7.6、1.2 Hz, 1H），7.45 ～ 7.56（m, 2H），5.46（s, 2H），3.26（s, 3H）；^{13}C NMR（100 MHz，DMSO-d_6）δ: 157.7, 150.1, 144.4, 139.2, 133.6 133.2, 128.3, 126.7, 116.8, 109.4, 98.2, 49.8, 29.4；MS（*m*/*z*）: 353.96［M+H］$^+$。

2,2'-［［6- 乙氧基 -3- 甲基 -2,4- 二氧代 -3,4- 二氢嘧啶 -1,5（2*H*）- 基］- 二（亚甲基）］二苯甲腈（9）

将 **7**（3.91 g，10.0 mmol）和无水乙醇（200 mL）加至 500 mL 三口烧瓶中，搅拌下加入氢氧化钠（0.48 g，12.0 mmol）的乙醇（20 mL）溶液，溶清，室温搅拌反应 3 h，TLC（条件同上）跟踪反应，待反应完成后，降至 0 ～ 10 ℃，搅拌 1 h，过滤，滤饼用无水乙醇（10 mL）洗涤，于 60 ℃鼓风干燥，得到白色粉末状固体 **9**（3.13 g，78.2%）。mp 140.1 ～ 140.8 ℃，纯度 97.18%（HPLC 归一化法：条件同化合物 **7**；与 **6** 相对保留时间为 1.86）。^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）δ: 7.87（dd, *J*=8.0、0.8 Hz, 1H），7.78（dd, *J*=7.6、0.8 Hz, 1H），7.69（td, *J*=7.6、2 Hz, 1H），7.59（td, *J*=8.0、1.2 Hz, 1H），7.49（t, *J*=7.6 Hz, 1H），7.32 ～ 7.45（m, 3H），5.23（s, 2H），4.00（q, *J*=7.2 Hz, 2H），3.89（s, 2H），3.19（s, 3H），1.14（t, *J*=6.8 Hz, 3H）；^{13}C NMR（100 MHz，DMSO-d_6）δ: 163.3, 158.6, 150.8, 143.4, 140.7, 133.6, 133.2, 133.1, 132.7, 128.3, 128.0, 126.9, 126.8, 117.8, 117.1, 111.3, 109.7, 97.0, 72.3, 44.4, 28.1, 27.9, 14.7；MS（*m*/*z*）: 423.14［M+Na］$^+$。

（*R*）-2-［［3- 甲基 -2,4- 二氧代 -6-［（哌啶 -3- 基）- 氨基］-3,4- 二氢嘧啶 -1（2*H*）- 基］甲基］苯甲腈（10）

将 **4**（参考文献[3]自制，20.00 g，72.5 mmol）、（*R*）-1- 叔丁氧羰基 -3- 氨基哌啶（15.26 g，76.2 mmol，北京伊诺凯科技有限公司）、碳酸钠（15.37 g，145.0 mmol）和二甲基亚砜（200 mL）加至 1 000 mL 三口烧瓶中。油浴条件下升至 90 ℃，搅拌反应 5 h 后，水浴降至 40 ℃，加水（400 mL），搅拌 0.5 h。反应液过滤，滤饼转移至 250 mL 圆底烧瓶中，用乙醇（50 mL）于冰水浴中打浆 2 h 后，过滤，滤饼于 60 ℃鼓风干燥，得到类白色粉末状固体 **10**-Boc（25.91 g，81.3%），下一步备用。MS（*m*/*z*）: 440.23［M+H］$^+$。

将 **10**-Boc（4.40 g，10.0 mmol）和二氯甲烷（工业级，30 mL）加至 100 mL 三口烧瓶中，降至 0 ～ 10 ℃，搅拌下滴加三氟乙酸（6.84 g，60.0 mmol），滴毕，控温 0 ～ 10 ℃搅拌反应 6 h。将反应液转移至 250 mL 烧瓶中，搅拌下滴加碳酸氢钠（5.04 g，60 mmol）的水（60 mL）溶液，调至 pH 8.0 左右，静置分层。有机相用水（60 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液于 40 ℃减压浓缩，剩余物用甲苯（20 mL）回流打浆 0.5 h 后，降至 0 ～ 10 ℃，搅拌 1 h，过滤，滤饼于 60 ℃

鼓风干燥，得到类白色粉末状固体 **10**（2.83 g，83.4%）。mp 158.5 ～ 161.4 ℃，纯度 97.82%（HPLC 归一化法：条件同化合物 **7**；与 **6** 相对保留时间为 0.98）。^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）δ: 7.87（dd, J=7.6、1.2 Hz, 1H）, 7.66（td, J=8.0、1.2 Hz, 1H）, 7.47（t, J=7.6 Hz, 1H）, 7.09（d, J=8.0 Hz, 1H）, 6.26（s, br s, 1H）, 5.40（d, J=18.0 Hz, 1H）, 5.32（d, J=18.0 Hz, 1H）, 4.90（s, 1H）, 3.20 ～ 3.35（m, 2H）, 3.10（s, 3H）, 2.92（d, br s, J=10.8 Hz, 1H）, 2.73（d, br s, J=12.4 Hz, 1H）, 2.20 ～ 2.38（m, 2H）, 1.75（m, 1H）, 1.25 ～ 1.50（m, 3H）；^{13}C NMR（100 MHz，DMSO-d_6）δ: 161.6, 151.7, 151.4, 140.2, 133.5, 133.2, 127.8, 125.4, 117.0, 109.7, 74.4, 50.0, 49.8, 45.4, 43.6, 29.5, 27.1, 24.7；MS（m/z）: 340.18［M+H］$^+$。

（*R*）-2-［［6-［3-［［3-（2- 氰苄基）-1- 甲基 -2,6- 二氧代 -1,2,3,6- 四氢嘧啶 -4- 基］氨基］哌啶 -1- 基］-3- 甲基 -2,4- 二氧代 -3,4- 二氢嘧啶 -1（2*H*）- 基］甲基］- 苯甲腈（11）

将 **10**（3.39 g，10.0 mmol）、**4**（参考文献[3]自制，2.76 g，10.0 mmol）和碳酸钠（3.18 g，30 mmol）加至 100 mL 三口烧瓶中，再加二甲基亚砜（50 mL），油浴，升至 85 ℃，搅拌反应 3 h 后，趁热过滤，滤液室温搅拌 0.5 h 后，再加水（25 mL），冰水浴搅拌 0.5 h，过滤，滤饼于 60 ℃鼓风干燥，得类白色粉末状固体 **11**（4.92 g，85.0%）。mp 292.0 ～ 293.3 ℃，纯度 95.34%（HPLC 归一化法：条件同化合物 **7**；与 **6** 相对保留时间为 1.75）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 7.80 ～ 7.90（m, 2H）, 7.60 ～ 7.75（m, 2H）, 7.40 ～ 7.50（m, 2H）, 7.30（d, J=8.0 Hz, 1H）, 7.01（d, J=8.0 Hz, 1H）, 6.37（d, J=7.2 Hz, 1H）, 5.34（s, 1H）, 5.20 ～ 5.30（m, 3H）, 5.06（d, J=16.0 Hz, 1H）, 4.79（s, 1H）, 3.35 ～ 3.46（m, 1H）, 3.09（s, 3H）, 3.08（s, 3H）, 3.00 ～ 3.15（m, 2H）, 2.52（m, 1H）, 2.48（m, 1H）, 1.79 ～ 1.90（m, 1H）, 1.53 ～ 1.75（m, 2H）, 1.29 ～ 1.44（m, 1H）；^{13}C NMR（100 MHz, DMSO-d_6）δ: 162.1, 161.5, 159.3, 151.9, 151.6, 151.3, 141.2, 140.4, 133.6, 133.4, 133.1, 133.1, 127.9, 127.7, 127.2, 125.2, 117.2, 117.1, 109.8, 109.6, 89.9, 74.9, 53.8, 51.1, 48.7, 45.9, 43.7, 28.8, 27.3, 27.1, 22.9；MS（m/z）: 601.23［M+Na］$^+$。

（*R*）-2-［［3- 甲基 -6-［3-［（1- 甲基 -2,6- 二氧代 -1,2,3,6- 四氢嘧啶 -4- 基）氨基］哌啶 -1- 基］-2,4- 二氧代 -3,4- 二氢嘧啶 -1（2*H*）- 基］甲基］苯甲腈（12）

将 **6**（参考文献[3]自制，1.00 g，2.9 mmol）、**2**（0.48 g，3.0 mmol，安庆奇创药业股份有限公司）和二氯甲烷（10 mL）加入至 250 mL 烧瓶中，室温搅拌 0.5 h 后，于 40 ℃减压浓缩。将装有剩余物的烧瓶用氮气置换 3 次，密闭体系，于 140 ℃油浴搅拌反应 3 h。剩余物用柱色谱［洗脱剂：A 为二氯甲烷，B 为甲醇，梯度洗脱（0—40 min，A 97%；40—45 min，A 97%—95%；45—85 min，A 95%）］分离纯化，得类白色粉末状固体 **12**（0.61 g，44.7%）。mp 254.9 ～ 257.1 ℃，纯度 96.65%（HPLC 归一化法：条件同化合物 **7**；与 **6** 相对保留时间为 1.47）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 9.86（s, br s, 1H）, 7.78（d, J=7.2 Hz, 1H）, 7.59（t, J=7.6 Hz, 1H）, 7.42（t, J=7.2 Hz, 1H）, 7.23（d, J=8.0 Hz, 1H）, 6.06（d, J=8.0 Hz, 1H）, 5.75（s, 1H）, 5.41（s, 1H）, 5.23（d, J=15.6 Hz, 1H）, 5.08（d, J=16.0 Hz, 1H）, 4.53（d, J=2.4 Hz, 1H）, 3.48（s, br s, 1H）, 3.07（s, 3H）, 3.01（s, 3H）, 2.68 ～ 3.00（m, 3H）, 1.83（s, br s, 1H）, 1.70（s, br s, 1H）, 1.64（s, br s, 1H）, 1.46（s, br s, 1H）；^{13}C NMR（100 MHz, DMSO-d_6）δ: 163.0, 162.2, 159.7, 151.7, 151.1, 150.7, 141.1, 133.3, 132.9, 127.8, 126.9, 117.1, 109.8, 90.0, 73.0, 54.8, 54.0, 51.1, 46.4, 45.7, 28.6, 27.2, 25.8；MS（m/z）: 462.37［M－H］$^-$。

（*R*）-*N*-［1-［3-（2- 氰基苄基）-1- 甲基 -2,6- 二氧代 -1,2,3,6- 四氢嘧啶 -4- 基］哌啶 -3- 基］苯甲酰胺（13）

将 **6**（参考文献[3]自制，1.00 g，2.9 mmol）、三乙胺（99%，0.40 g，4.0 mmol）加至 500 mL 三口烧瓶中，加二氯甲烷（10 mL），于 0 ℃搅拌滴加苯甲酰氯（0.40 g，2.8 mmol）的二氯甲烷（10 mL）溶液，搅拌反应 1 h 后，加水（10 mL），搅拌 10 min，静置分层。有机相用无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液于 40 ℃减压浓缩，剩余物用甲

苯（8 mL）回流溶清后，降至 0 ～ 10 ℃，搅拌 1 h，过滤，滤饼于 60 ℃鼓风干燥，得到类白色粉末状固体 **13**（0.83 g，63.5 %）。mp 257.3 ～ 257.6 ℃，纯度 97.82%（HPLC 归一化法：条件同化合物 **7**；与 **6** 相对保留时间为 1.76）。^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）δ: 8.24（d, *J*=7.6 Hz, 1H）, 7.82（d, *J*=7.6 Hz, 1H）, 7.72 ～ 7.79（m, 2H）, 7.58 ～ 7.66（m, 1H）, 7.37 ～ 7.55（m, 4H）, 7.26（d, *J*=7.6 Hz, 1H）, 5.39（s, 1H）, 5.20（s, 2H）, 3.96（s, br s, 1H）, 3.23（dd, *J*=11.2、2.4 Hz, 1H）, 3.09（s, 3H）, 3.04（d, *J*=12.0 Hz, 1H）, 2.55 ～ 2.80（m, 2H）, 1.70 ～ 1.95（m, 2H）, 1.46 ～ 1.65（m, 2H）；^{13}C NMR（100 MHz，DMSO-d_6）δ: 166.0, 162.1, 159.4, 151.9, 141.0, 134.3, 133.4, 133.0, 131.0, 128.0, 127.8, 127.2, 126.9, 117.1, 109.9, 89.1, 54.7, 51.1, 46.0, 45.6, 28.8, 27.2, 22.9；MS（*m*/*z*）: 442.37［M－H］$^{-}$。

参考文献：

［1］ 徐声辉, 郝 群, 周伟澄. 阿格列汀及曲格列汀合成路线图解[J]. 中国医药工业杂志, 2016, **47**(2): 230-232.

［2］ FENG J, ZHANG Z Y, WALLACE M B, *et al*. Discovery of alogliptin: a potent, selective, bioavailable, and efficacious inhibitor of dipeptidyl peptidase IV［J］. *J Med Chem*, 2007, **50**(10): 2297-2300.

［3］ 董琳琳. 苯甲酸阿格列汀的合成工艺研究报告[D]. 吉林: 延边大学硕士学位论文, 2022.

［4］ 张贻伦, 赵心怡, 董淑波, 等. 苯甲酸阿格列汀中未知杂质的分离与鉴定[J]. 中国药科大学学报, 2020, **51**(4): 488-493.

［5］ ZHANG K, MA P Q, JING W N, *et al*. A developed HPLC method for the determination of Alogliptin Benzoate and its potential impurities in bulk drug and tablets［J］. *Asian J Pharm Sci*（*Shenyang, China*）, 2015, **10**(2): 152-158.

［6］ 周现滢, 荣 荣, 赵云丽, 等. HPLC法测定苯甲酸阿格列汀的有关物质含量[J]. 沈阳药科大学学报, 2016, **33**(6): 444-449.

［7］ GUIJARRO D, YUS M. Synthesis of substituted cyclopropanes from 1,3-diols through the corresponding cyclic sulfates［J］. *Tetrahedron*, 1995, **51**(42): 11445-11456.

［8］ WANG W J, YANG X X, DAI R H, *et al*. Catalytic electrophilic halogenation of arenes with electron-withdrawing substituents［J］. *J Am Chem Soc*, 2022, **144**(29): 13415-13425.

［9］ 陆文通, 戴德标, 张经纬. 一种阿格列汀二聚体的制备方法: 中国, 106496194A［P］. 2017-03-15.

广告索引

封二：《中国医药工业杂志》征订信息

封底：中国医药工业信息中心

封三：鲁南厚普制药有限公司

175 页：公益广告