研究论文

利格列汀的合成工艺及其有关物质研究

王 兵，李 震，夏林涛，迟永建，李 忠*

（烟台药物研究所，烟台市纳米药物与高端制剂重点实验室，山东烟台 264035）

摘要：对降血糖药利格列汀（**1**）的合成工艺进行了优化，并确定了各步关键工艺参数及产生的杂质。以8-溴-7-（2-丁炔基）-3-甲基黄嘌呤（**3**）为原料，经2步取代反应、脱保护得**1**粗品，经乙醇重结晶得**1**精品。总收率74.6%（以**3**计），HPLC纯度99.85%，单杂小于0.05%。该工艺将脱保护试剂改为三氟甲磺酸三甲基硅酯（TMSOTf），工艺稳定，操作简单，可大幅度减少**1**的二聚体杂质（即有关物质B）的生成，适合工业化生产。该研究合成了9个有关物质，其中有关物质A、C、D、E、F、G、H和I的合成路线为自主设计，可为**1**的质量控制提供一定的参考。

关键词：利格列汀；降血糖药；二肽基肽酶Ⅳ抑制剂；2型糖尿病；有关物质；合成工艺

中图分类号：TQ460.6；R977.1^{+}5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)09-1129-10

引用：王 兵, 李 震, 夏林涛, 等. 利格列汀的合成工艺及其有关物质研究[J]. 中国医药工业杂志, 2025, **56**(9): 1129-1138. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.09.003

Study on Synthesis Process of Linagliptin and Its Related Substances

WANG Bing[1], LI Zhen[1], XIA Lintao[1], CHI Yongjian[1], LI Zhong[1]*

(*Yantai Key Lab. of Nanomedicine & Advanced Preparations, Yantai Institute of Materia Medica, Yantai 264035*)

ABSTRACT: The synthesis process of the antihyperglycemic drug linagliptin(**1**) was optimized, and the key process parameters for each step were determined, along with the impurities generated. Starting from 8-bromo-7-(but-2-yn-1-yl)-3-methylxanthine(**3**), crude **1** was obtained through a two-step substitution reaction and deprotection. The pure target **1** was afforded by recrystallization from ethanol with an overall yield of 74.6% (based on **3**) and HPLC purity of 99.85%, while individual impurity below 0.05%. By replacing the deprotection reagent with trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate(TMSOTf), the process was stabilized and simplified, significantly reducing the formation of the dimer impurity of **1**(namely related substance B). This optimized process was suitable for industrial production. Furthermore, nine related substances were synthesized, among which the synthetic routes of related substances A, C, D, E, F, G, H, and I were reported at the first time. This study is expected to provide a valuable reference for the quality control of **1**.

Key Words: linagliptin; antihyperglycemics; dipeptidyl peptidase Ⅳ inhibitor; type 2 diabetes; related substance; synthesis process

利格列汀（Linagliptin，**1**），化学名为8-[(3*R*)-3-氨基-1-哌啶基]-7-(2-丁炔基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-喹唑啉基)甲基]-1*H*-嘌呤-2,6-二酮，是德国勃林格殷格翰公司（Boehringer Ingelheim）研发的高活性、高选择性、长效的口服二肽基肽酶Ⅳ（dipeptidyl peptidase Ⅳ，DPP-Ⅳ）抑制剂，能升高活性肠促胰岛素激素的浓度，以葡萄糖依赖性的方式刺激胰岛素释放，降低体循环中的胰高血糖素水平，用于2型糖尿病患者的血糖控制。

收稿日期：2025-02-17

作者简介：王 兵，硕士，工程师，从事药品合成工艺与质量研究。

通信作者：李 忠，博士，工程师，从事药品合成工艺与质量研究。

1 于 2011 年 5 月经 FDA 批准首次上市，于 2013 年 3 月在中国上市[1—2]，商品名为欧唐宁®。与其他 DPP-Ⅳ抑制剂相比，**1** 不仅抑制作用更强，还具有良好的耐受性和安全性。**1** 主要通过肝肠系统或尿液排泄，因此肾功能或肝功能不全的患者无需调整剂量[3—5]，具有显著的临床优势。

文献[6—14]报道了 **1** 的多种合成路线，适合工业化生产的主流路线如图 1 所示。一般，先得到关键中间体 8-溴-7-(2-丁炔-1-基)-1-[(4-甲基-2-喹唑啉基）甲基]-3-甲基黄嘌呤（**2**），有如下 3 条路线。路线①，**2** 与 (*R*)-3-氨基哌啶二盐酸盐（**8**）经取代反应，直接得目标产物 **1**。总收率 50%～60%，纯度 99.9%。路线②，**2** 与 (*R*)-3-哌啶基邻苯二甲酰亚胺（**9**）经取代反应得中间体 **10**，**10** 脱保护基，得目标产物 **1**。总收率 50%～60%，纯度 99.8%。路线③，**2** 与 (*R*)-3-叔丁氧羰基氨基哌啶（**6**）经取代反应得中间体 (*R*)-[1-[7-(2-丁炔基)-3-甲基-1-[(4-甲基喹唑啉-2-基）甲基]-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1*H*-嘌呤-8-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯（**4**），**4** 脱保护基得目标产物 **1**。总收率 50%～

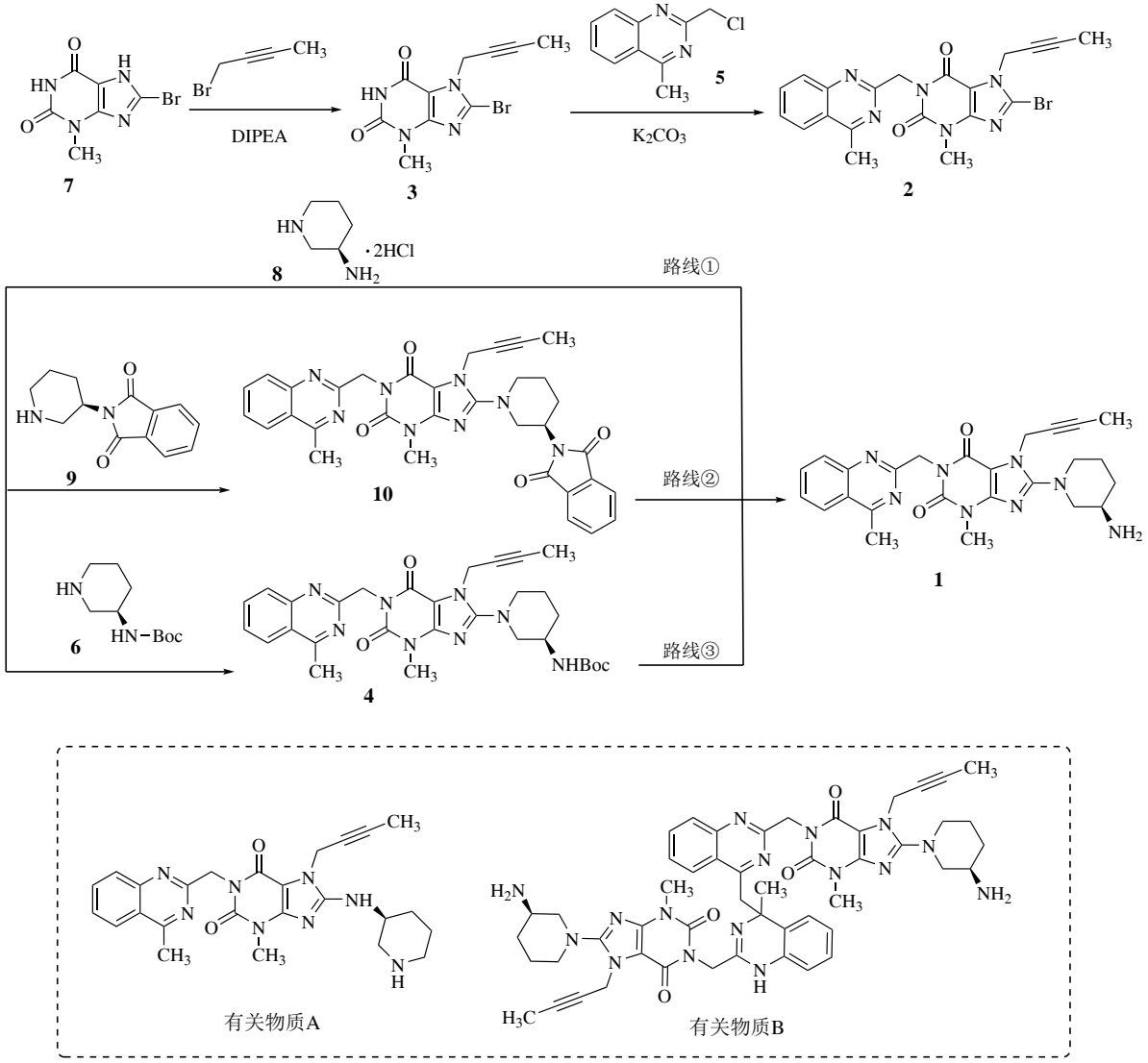


图 1　1 的合成路线及有关物质 A 和 B

Fig.1　Synthetic Routes of **1** and Related Substances A and B

60%，纯度 99.8%。

上述路线存在如下问题。①若不对氨基进行保护，采用 **8** 直接反应，环外氨基也会参与取代反应，生成 **1** 的同分异构体副产物 8-[(1*R*)-1- 氨基 -3- 哌啶基]-7-(2- 丁炔基)-3,7- 二氢 -3- 甲基 -1-[(4- 甲基 -2- 喹唑啉基) 甲基]-1*H*- 嘌呤 -2,6- 二酮（有关物质 A）；该杂质与 **1** 性质相似，无法通过重结晶或者成盐等精制方式去除，给纯化工作带来困难。② **9** 在市场上无大规模供应，采购困难；另外，采用邻苯二甲酰亚胺保护氨基，会引入多个带有邻苯二甲酰亚胺基的杂质，不易去除，虽后续可采用与 D- 酒石酸成盐的方式除杂，但提高了生产成本。③虽然 **6** 经济、易得，合成工艺操作简单，但在脱叔丁氧羰基（*t*-butyloxy carbonyl，Boc）保护基时需使用大量强酸，产生难以去除的酸降解二聚体杂质，即 8-[(3*R*)-3- 氨基 -1- 哌啶基]-1-[[4-[[2-[[8-[(*R*)-3- 氨基 -1- 哌啶基]-7-(2- 丁炔基)-3- 甲基 -2,6- 二氧代 -2,3,6,7- 四氢 -1*H*- 嘌呤 -1- 基] 甲基]-4- 甲基 -1,4- 二氢喹唑啉 -4- 基] 甲基] 喹唑啉 -2- 基] 甲基]-7-(2- 丁炔基)-3- 甲基 -3,7- 二氢 -1*H*- 嘌呤 -2,6- 二酮（有关物质 B），且强酸对设备的腐蚀性较大。

本研究在文献 [6—8] 报道的基础上，对 **1** 的合成工艺进行优化，具体如图 2 所示。

以 8- 溴 -7-(2- 丁炔基)-3- 甲基黄嘌呤（**3**）为起始原料，与 2- 氯甲基 -4- 甲基喹唑啉（**5**）经取代反应得 **2**，**2** 与 **6** 经取代反应得 **4**，**4** 在三氟甲磺酸三甲基硅酯（trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate，TMSOTf）作用下脱保护，得 **1** 粗品，经乙醇结晶后得 **1** 精制品。总收率 74.6%（以 **3** 计），纯度 99.85%。

改进后的路线有以下优势。①制备 **2** 时，采用市售粉末状碳酸钾（74 ～ 150 μm）为缚酸剂，相较于颗粒状碳酸钾，反应时间可由 21 h 缩短至 7 h。②制备 **2** 时，控制反应内温为 70 ～ 75 ℃。提高温度会导致 **5** 水解成杂质 2- 羟甲基 -4- 甲基喹唑啉（有关物质 C，图 3），降低温度则会导致反应速度变慢。③中间体 **2** 的后处理步骤中采用加水析晶的方式，并控制内温小于 30 ℃，可使水解杂质 8- 羟基 -7-(2- 丁炔 -1- 基)-1-[(4- 甲基 -2- 喹唑啉基) 甲基]-3- 甲基黄嘌呤（有关物质 D，图 3）控制在 0.2% 以内。④研究表明，在脱 Boc 时使用盐酸、硫酸、甲磺酸等酸性体系，会造成 **1** 的二聚体杂质（有关物质 B）达到 10% 以上，反应液中 **1** 的纯度低于 80%；而使用三氟乙酸（超过 10 eq），有关物质 B 可减少至 1% 以内。但后处理蒸除三氟乙酸时，有关物质 B 会回升至 5% 左右；并且，大

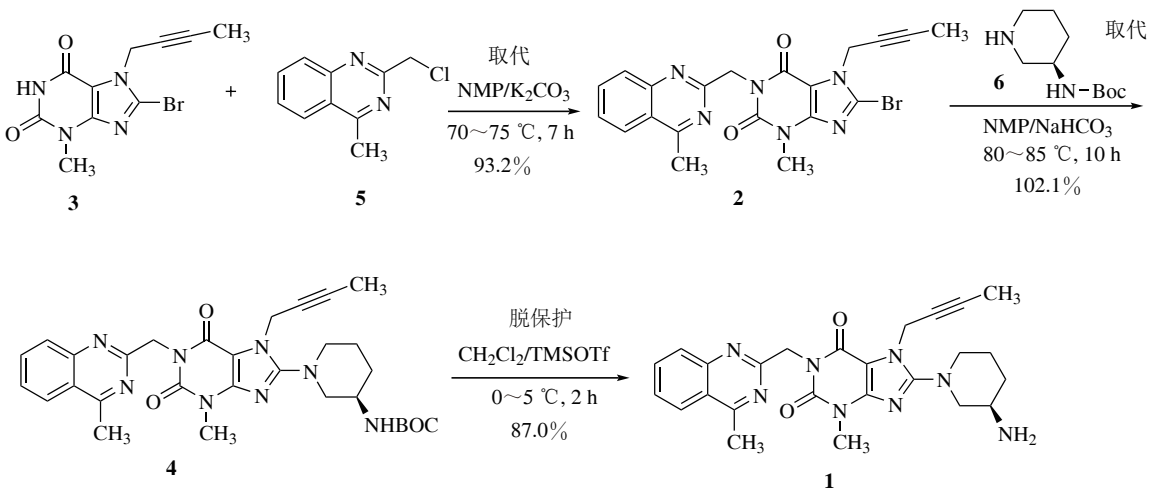


图 2　1 的改进合成路线

Fig.2　Improved Synthetic Route of **1**

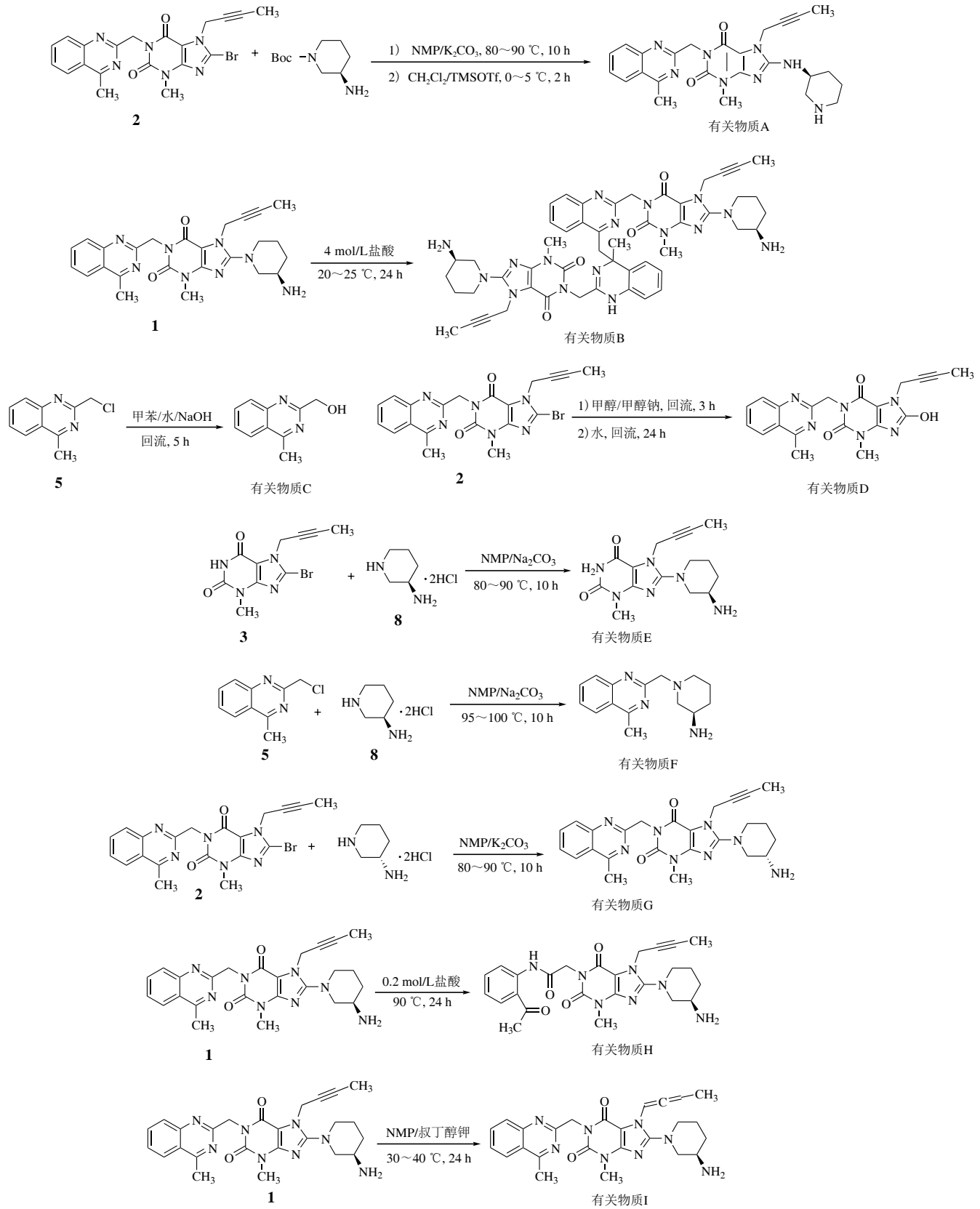


图 3　有关物质的合成

Fig.3　Synthetic Routes of the Related Substances

量三氟乙酸还会增加后处理难度，使成本增加。改用温和的路易斯酸（TMSOTf）作为脱 Boc 试剂，可将反应液中的有关物质 B 控制在 1%以内，反应液中 **1** 的纯度大于 95%，且后处理操作简单。⑤ **1** 的后处理过程中加入 3%连二亚硫酸钠（保险粉），可有效避免产品氧化变色。上述工艺已经过多批小试验证，单杂 <0.05%，适合工业化生产。

除上述介绍的有关物质 A、B、C 和 D 以外，在小试工艺优化及降解试验的过程中，发现了以下 **1** 的有关物质（因 **1** 未被中、欧、美、日药典收录，各有关物质按文中介绍顺序编号）。

制备 **2** 时，产品中可能残留部分起始原料 **3** 和 **5**，此二者在制备中间体 **4** 的过程中，均会参与后续反应。**2** 中残留的少量 **3** 会与 **6** 发生取代反应，并在制备 **1** 的过程中脱 Boc 保护基，得 8-[(3*R*)-3- 氨基 -1- 哌啶基]-7-(2- 丁炔基)-3,7- 二氢 -3- 甲基 -1*H*- 嘌呤 -2,6- 二酮，即有关物质 E。

同理，中间体 **2** 中残留的少量 **5**，与 **6** 通过取代反应、脱保护基，得 2-[(3*R*)-3- 氨基 -1- 哌啶基]-4- 甲基喹唑啉，即有关物质 F。

6 主要为 *R* 构型结构，但其中也存在极少量 (*S*)-**6**，即 (*S*)-3- 叔丁氧羰基氨基哌啶，与 **2** 发生取代反应，并进一步脱保护基，可得 8-[(3*S*)-3- 氨基 -1- 哌啶基]-7-(2- 丁炔基)-3,7- 二氢 -3- 甲基 -1-[(4- 甲基 -2- 喹唑啉基) 甲基]-1*H*- 嘌呤 -2,6- 二酮，即有关物质 G。

对 **1** 的降解试验结果表明，酸性条件降解可得 8-[(3*R*)-3- 氨基 -1- 哌啶基]-7-(2- 丁炔基)-3,7- 二氢 -3- 甲基 -1-[*N*-(2- 乙酰基苯基)-2- 乙酰胺基]-1*H*- 嘌呤 -2,6- 二酮，即有关物质 H。该杂质为潜在的致突变杂质 [15]。而碱性条件下降解，可得 8-[(3*R*)-3- 氨基 -1- 哌啶基]-7-(丁 -1,2- 二烯 -1- 基)-3,7- 二氢 -3- 甲基 -1-[(4- 甲基 -2- 喹唑啉基) 甲基]-1*H*- 嘌呤 -2,6- 二酮，即有关物质 I。

上述有关物质在 **1** 粗品中的含量均可控制在单杂 0.10%以下。

对上述有关物质进行合成及结构确证，具体路线如图 3 所示。上述有关物质结构均非首次报道，但有关物质 A、C、D、E、F、G、H 和 I 的合成路线为自主设计，与文献 [16—17] 报道的路线不同，仅有关物质 B 为参考文献 [18] 合成。

以化合物 **2** 为原料，与 (*R*)-1- 叔丁氧羰基 -3- 氨基哌啶经取代、脱保护反应，得有关物质 A。收率 77.9%，纯度 96.05%。

以化合物 **1** 为原料，在 4 mol/L 盐酸作用下，经聚合反应得有关物质 B。收率 15.9%，纯度 97.01%。

以化合物 **5** 为原料，在氢氧化钠作用下，经水解反应得有关物质 C。收率 44.4%，纯度 96.10%。

以化合物 **2** 为原料，在甲醇钠 / 甲醇及水作用下，经取代、水解反应，得有关物质 D。收率 69.7%，纯度 97.10%。

以化合物 **3** 为原料，与 **8** 经取代反应，得有关物质 E。收率 66.5%，纯度 97.50%。

以化合物 **5** 为原料，与 **8** 经取代反应，得有关物质 F。收率 29.5%，纯度 96.50%。

以化合物 **2** 为原料，与 (*S*)-3- 氨基哌啶二盐酸盐经取代反应，得有关物质 G。收率 72.0%，纯度 98.25%。

以化合物 **1** 为原料，在 0.2 mol/L 盐酸作用下，经水解反应得有关物质 H。收率 28.8%，纯度 95.63%。

以化合物 **1** 为原料，在叔丁醇钾作用下，得有关物质 I。收率 11.0%，纯度 96.73%。

实验部分

8- 溴 -7-(2- 丁炔 -1- 基)-1-[(4- 甲基 -2- 喹唑啉基) 甲基]-3- 甲基黄嘌呤 (2)

室温，将 *N*- 甲基吡咯烷酮 (NMP，500 g) 加至 2 L 三口瓶中，搅拌下加入 **3**(100.0 g，0.336 5 mol)、**5**(71.5 g，0.4039 mol) 和粉末状碳酸钾 (55.9 g，0.403 9 mol，74 ～ 150 μm)，搅拌下升至 70 ～ 75 ℃反应 7 h。反应液降至 10 ～ 20 ℃，滴加水 (1 000.0 g) 并控温于 15 ～ 25 ℃，保温搅拌反应 1 h。反应液过滤，滤饼用水 (300.0 g) 淋洗后于 70 ℃鼓风干燥 10 h，得黄色固体 **2**(142.3 g，收率 93.2%)。mp 242.1 ～

244.2 ℃。纯度 99.22％［HPLC 归一化法：色谱柱 Waters X-Bridge C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为 0.1％磷酸水溶液，B 为乙腈，梯度洗脱（0—3 min，A 80％；3—8 min，A 80％—60％；8—25 min，A 60％—25％；25—35 min，A 25％；35—40 min，A 25 ％—80 ％；40—45 min，A 80 ％）；柱温 35 ℃；检测波长 225 nm；流速 1.0 mL/min］。^{1}H NMR（400 MHz, $CHCl_3$-*d*）δ: 8.01（d, *J*=8.8 Hz, 1H）, 7.85（d, *J*=8.4 Hz, 1H）, 7.72 ～ 7.81（m, 1H）, 7.47 ～ 7.57（m, 1H）, 5.55（s, 2H）, 5.06 ～ 5.17（m, 2H）, 3.59（s, 3H）, 2.88（s, 3H）, 1.78（t, *J*=2.4 Hz, 3H）。ESI-MS（*m*/*z*）: 453.35［M+H］$^+$。

（*R*）-［1-［7-（2- 丁炔基）-3- 甲基 -1-［（4- 甲基喹唑啉 -2- 基）甲基］-2,6- 二氧代 -2,3,6,7- 四氢 -1*H*- 嘌呤 -8- 基］哌啶 -3- 基］氨基甲酸叔丁酯（4）

将 NMP（260.0 g）加至 2 L 三口瓶中，搅拌下加入 **2**（130.0 g，0.2867 mol）、**6**（69.0 g，0.3441 mol）和碳酸氢钠（12.0 g，0.317 mol），搅拌下升至 80 ～ 85 ℃，反应 10 h。反应液控温于 50 ～ 60 ℃，加入水（1 300.0 g），降至 30 ～ 35 ℃，过滤，滤饼用水（390.0 g）淋洗后于 80 ℃鼓风干燥 10 h，得棕黄色固体 **4**（167.7 g，收率 102.1 ％）。mp 146.5 ～ 148.6 ℃。纯度 99.11 ％（HPLC 归一化法，条件与化合物 **2** 相 同）。^{1}H NMR（400 MHz, $CHCl_3$-*d*）δ: 8.00（d, *J*=9.6 Hz, 1H）, 7.87（d, *J*=8.5 Hz, 1H）, 7.75（d, *J*=15.4 Hz, 1H）, 7.47 ～ 7.55（m, 1H）, 5.69（s, 1H）, 5.55（s, 2H）, 4.96（s, 1H）, 4.82（d, *J*=16.2 Hz, 1H）, 3.88（s, 1H）, 3.55（s, 4H）, 3.26 ～ 3.43（m, 3H）, 2.87（s, 3H）, 1.79（s, 8H）, 1.44（s, 9H）。ESI-MS（*m*/*z*）: 573.60［M+H］$^+$。

利格列汀（1）

混合溶液：将碳酸钠（57.0 g，0.537 8 mol）、保险粉（4.5 g，安耐吉化学试剂）和水（750.0 g）加至 1 L 反应瓶中，混匀，待用。

将化合物 **4**（150.0 g, 0.261 9 mol）和二氯甲烷（900.0 g）加至 2 L 三口瓶中，搅拌下降至 0 ～ 5 ℃，滴加 TMSOTf（104.8 g，0.472 0 mol，安耐吉化学试剂），于 0 ～ 5 ℃反应 2 h。将上述配制的混合溶液滴加至反应液中，搅拌下升至 30 ～ 35 ℃，调节体系 pH 值至 8 ～ 9，静置分层，水相用二氯甲烷（300.0 g）萃取，有机相合并后用水（750.0 g）洗涤，减压蒸除溶剂，得黄色发泡状固体（117.6 g）。向剩余物中加入乙醇（222.0 g），搅拌下升至 78 ～ 80 ℃，回流 1 h，缓慢降至 －5 ～ 5 ℃，搅拌析晶 2 h，过滤，滤饼用冷无水乙醇（40.0 g）淋洗，于 50 ～ 55 ℃鼓风干燥 8 h，得浅黄色固体，即 **1** 粗品（107.7 g，收率 87.0％）。纯度 99.70 ％［HPLC 归一化法：色谱柱 Waters X-Bridge C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为 0.01 mol/L 磷酸二氢钾溶液（用磷酸调至 pH 3.4），B 为乙腈，梯度洗脱（0—5 min，A 80％；5—25 min，A 80％—65％；25—30 min，A 65％—25％；30—45 min，A 25％；45—50 min，A 25％—80％；50—55 min，A 80％）；柱温 35 ℃；检测波长 225 nm；流速 1.0 mL/min］。

精制：将 **1** 粗品（95.0 g，0.2010 mol）、活性炭（4.8 g）和无水乙醇（265.0 g）加至 1 L 三口瓶中，搅拌下升至 78 ～ 80 ℃，回流 1.5 h。趁热过滤，滤饼用热无水乙醇（10.0 g）淋洗。所得滤液在缓慢搅拌条件下降至 －10 ～ 0 ℃，保温 2 h；过滤，滤饼用冷无水乙醇（20.0 g）淋洗，于 60 ℃鼓风干燥 8 h，得微黄色固体，即 **1**（85.4 g，89.9％），mp 205.2 ～ 207.5 ℃（文献[16]：205 ～ 207 ℃）。纯度 99.85％，且单杂小于 0.05％（HPLC 归一化法，条件同上）。$[\alpha]_D^{20}$= －18.6°（*c* 1, CH_3OH）［文献[11]：$[\alpha]_D^{20}$= －15.2°（*c* 0.144, CH_3OH）］。^{1}H NMR（400 MHz, $CHCl_3$-*d*）δ: 7.96 ～ 8.01（m, 1H）, 7.85（dd, *J*=8.5、1.0 Hz, 1H）, 7.74（ddd, *J*=8.4、6.9、1.4 Hz, 1H）, 7.50（ddd, *J*=8.2、6.9、1.2 Hz, 1H）, 5.55（s, 2H）, 4.77 ～ 4.96（m, 2H）, 3.68（dd, *J*=12.1、3.7 Hz, 1H）, 3.54（s, 4H）, 3.01 ～ 3.15（m, 2H）, 2.87（s, 4H）, 1.99（dd, *J*=13.1、5.1 Hz, 1H）, 1.87（dd, *J*=8.7、4.1 Hz, 1H）, 1.78（t, *J*=2.4 Hz, 3H）, 1.73（dd, *J*=10.1、3.7 Hz, 1H）, 1.29 ～ 1.41（m, 1H）, 1.17（s, 1H）；^{13}C NMR（100 MHz, $CHCl_3$-*d*）δ: 168.51, 161.29, 156.31, 154.53, 151.99, 150.09, 148.13, 133.21, 129.05, 126.70, 124.90, 123.24, 104.58, 81.35, 73.27, 58.42, 50.49, 47.51, 46.40, 35.83, 33.63, 29.80, 23.49, 21.87, 3.79。ESI-MS（*m*/*z*）: 473.20［M+H］$^+$。

8-[(1*R*)-1- 氨基 -3- 哌啶基]-7-(2- 丁炔基)-3,7- 二氢 -3- 甲基 -1-[(4- 甲基 -2- 喹唑啉基) 甲基]-1*H*- 嘌呤 -2,6- 二酮（有关物质 A）

将化合物 **2**（4.0 g，8.8 mmol）、（*R*）-1- 叔丁氧羰基 -3- 氨基哌啶（2.3 g，11.5 mmol）、NMP（40.0 g）和碳酸钾（1.8 g，13.2 mmol）加至 250 mL 三口瓶中，升至 80 ～ 90 ℃反应 10 h。反应液中加入水（60.0 g）析晶，过滤，滤液于 60 ℃烘干后得棕色固体（5.5 g）。将此中间体（5.5 g）加至 250 mL 三颈瓶中，加入二氯甲烷（50.0 g），置冰水浴中搅拌，然后缓慢加入 TMSOTf（3.9 g，17.6 mmol），于 0 ～ 5 ℃反应 2 h。滴加 10%碳酸钠水溶液，调至 pH 8 ～ 9，搅拌下升至 30 ～ 35 ℃，分液，有机相减压蒸除溶剂，得黄色发泡状固体（4.2 g）。向剩余物中加入乙醇（10.0 g），搅拌下升至 78 ～ 80 ℃，回流 1 h，缓慢降至 0 ～ 5 ℃，过滤，滤饼于 60 ℃鼓风干燥，得浅黄色固体有关物质 A（3.2 g，77.9 %）。mp 205.1 ～ 207.4 ℃。纯度 96.05%（HPLC 归一化法，条件同化合物 **1**；与 **1** 的相对保留时间为 0.93）。^{1}H NMR（400 MHz, $CHCl_3$-*d*）δ: 8.24（d, *J*=6.0 Hz, 1H）, 7.91（t, *J*=8.0 Hz, 1H）, 7.80（d, *J*=4.0 Hz, 1H）, 7.67（t, *J*=8.0 Hz, 1H）, 7.37（d, *J*=4.0 Hz, 1H）, 5.31（s, 2H）, 4.93（s, 2H）, 4.09 ～ 4.11（m, 1H）, 3.14 ～ 3.94（m, 3H）, 2.88（s, 3H）, 2.80 ～ 2.86（m, 2H）, 1.90 ～ 2.04（m, 2H）, 1.77（s, 3H）, 1.63 ～ 1.73（m, 2H）; ^{13}C NMR（100 MHz, $CHCl_3$-*d*）δ: 168.77, 160.97, 156.11, 153.20, 150.90, 149.02, 147.72, 134.01, 127.83, 127.07, 125.67, 122.45, 103.17, 81.10, 73.74, 57.61, 49.54, 47.27, 45.54, 35.47, 33.23, 29.38, 23.28, 21.53, 3.05。ESI-MS（*m*/*z*）: 473.36[M+H]$^+$。

8-[(3*R*)-3- 氨基 -1- 哌啶基]-1-[[4-[[2-[[8-[(*R*)-3- 氨基 -1- 哌啶基]-7-(2- 丁炔基)-3- 甲基 -2,6- 二氧代 -2,3,6,7- 四氢 -1*H*- 嘌呤 -1- 基] 甲基]-4- 甲基 -1,4- 二氢喹唑啉 -4- 基] 甲基] 喹唑啉 -2- 基]- 甲基]-7-(2- 丁炔基)-3- 甲基 -3,7- 二氢 -1*H*- 嘌呤 -2,6- 二酮（有关物质 B）

将化合物 **1**（9.44 g，20 mmol）和 4 mol/L 盐酸（30 mL）加至 250 mL 三口瓶中，于 20 ～ 25 ℃搅拌 24 h，补加 4 mol/L 氢氧化钠水溶液（30 mL），过滤，滤饼于 60 ℃鼓风干燥得棕色油状物（8.0 g）。剩余物用二氯甲烷（100.0 g）溶解，加入硅胶（150 g，48 ～ 74 μm）搅拌，经柱色谱［洗脱剂：二氯甲烷和甲醇（体积比 30 ∶ 1）］分离、纯化，得黄色固体有关物质 B（1.5 g，15.9 %）。mp 324.5 ～ 328.8 ℃。纯度 97.01 %（HPLC 归一化法，条件同化合物 **1**；与 **1** 的相对保留时间为 0.80）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 7.75 ～ 7.86（m, 3H）, 7.45（s, 1H）, 6.96 ～ 7.00（t, 1H）, 6.83（d, *J*=2.3 Hz,1H）, 6.75（d, *J*=6.3 Hz, 2H）, 5.25 ～ 5.38（m, 2H）, 4.85 ～ 4.93（m, 4H）, 4.34（d, *J*=5.4 Hz, 1H）, 3.65 ～ 3.69（t, *J*=6.8 Hz, 3H）, 3.53 ～ 3.60（m, 7H）, 3.41（s, 5H）, 3.27（s, 2H）, 2.96 ～ 3.05（t, *J*=3.4 Hz, 2H）, 2.83 ～ 3.04（m, 6H）, 1.90（d, *J*=7.2 Hz, 2H）, 1.80 ～ 1.82（m, 3H）, 1.74 ～ 1.77（t, *J*=6.3 Hz, 6H）, 1.63 ～ 1.66（d, *J*=2.8 Hz, 2H）, 1.52（s, 3H）; ^{13}C NMR（100 MHz, DMSO-d_6）δ: 170.61, 168.65, 168.40, 161.15, 157.30, 156.80, 156.43, 154.94, 154.88, 151.70, 150.44, 150.39, 133.25, 131.44, 128.56, 126.70, 126.15, 124.90, 123.20, 122.80, 118.40, 118.40, 109.16, 107.25, 107.23, 81.10, 77.80, 77.60, 73.85, 73.80, 68.25, 68.10, 60.81, 54.83, 54.76, 51.97, 50.63, 50.05, 49.95, 48.15, 36.72, 24.65, 24.60, 20.45, 20.40, 3.43, 3.46。ESI-MS（*m*/*z*）: 945.10[M+H]$^+$。

2- 羟甲基 -4- 甲基喹唑啉（有关物质 C）

将氢氧化钠（2.0 g，50.0 mmol）和水（20.0 g）加至 250 mL 三口瓶中，搅拌溶清，加入甲苯（20.0 g）和化合物 **5**（4.0 g，20.76 mmol），升至 100 ～ 110 ℃反应 5 h，降至 20 ～ 30 ℃，静置分层，有机相用水（20.0 g×2）洗涤后，减压浓缩得浅黄色固体，用乙酸乙酯（10 mL）打浆后过滤，滤饼于 60 ℃鼓风干燥，得类白色固体有关物质 C（0.8 g，44.4 %）。mp 82.1 ～ 84.5 ℃。纯度 96.10%（HPLC 归一化法，条件同化合物 **2**；与 **2** 的相对保留时间为 0.26）。^{1}H NMR（400 MHz, $CHCl_3$-*d*）δ: 8.10（d, *J*=7.8 Hz, 1H）, 7.88（d, *J*=8.4 Hz, 1H）, 7.70 ～ 7.82（m, 1H）, 7.51 ～ 7.60（m, 1H）, 5.35（s, 2H）, 4.62 ～ 4.66（m, 1H）, 2.88（s, 3H）; ^{13}C NMR（100 MHz, $CHCl_3$-*d*）δ: 172.61, 162.16,

150.08, 129.30, 126.15, 123.10, 122.60, 65.40, 20.80。ESI-MS(*m/z*): 175.25[M+H]$^+$。

8-羟基-7-(2-丁炔-1-基)-1-[(4-甲基-2-喹唑啉基)甲基]-3-甲基黄嘌呤(有关物质D)

将化合物**2**(5.0 g，11.04 mmol)、甲醇(100.0 g)和30%甲醇钠的甲醇溶液(15.50 g)加至250 mL三口瓶中，搅拌下加热至65 ℃，回流反应3 h，补加水(10.0 g)，继续回流反应24 h。反应液减压浓缩，加入水(100.0 g)，水相用二氯甲烷(50.0 g×4)洗涤，用30%盐酸调至pH 5～6，析出大量固体，过滤，滤饼分别用水(30.0 g)和二氯甲烷(20.0 g)洗涤，于45 ℃减压干燥，得淡黄色固体有关物质D(3.0 g，69.7%)。mp 299.5～302.8 ℃。纯度97.10%(HPLC归一化法，条件同化合物**2**；与**2**的相对保留时间为0.35)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ: 12.38(s, 1H), 8.15(d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.93(ddd, *J*=8.3、6.9、1.3 Hz, 1H), 7.81(d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.65～7.73(m, 1H), 5.31(s, 2H), 4.57(d, *J*=2.3 Hz, 2H), 3.35(s, 3H), 2.89(s, 3H), 1.74(t, *J*=2.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6)δ: 169.28, 161.07, 152.84, 151.65, 150.38, 149.47, 137.75, 134.55, 128.39, 127.63, 126.26, 122.95, 97.10, 79.84, 75.08, 46.14, 31.66, 31.39, 22.11, 3.49。ESI-MS(*m/z*): 391.20[M+H]$^+$。

8-[(3*R*)-3-氨基-1-哌啶基]-7-(2-丁炔基)-3,7-二氢-3-甲基-1*H*-嘌呤-2,6-二酮(有关物质E)

将化合物**3**(5.0 g，16.8 mmol)、**8**(3.8 g，21.9 mmol)、碳酸钠(5.3 g，50.0 mmol)和NMP(75.0 g)加至250 mL三口瓶中，搅拌下升至80～90 ℃反应10 h后，降至60～65 ℃，趁热过滤，滤饼依次用水(100.0 g)和二氯甲烷(50.0 g)淋洗，于50 ℃减压干燥后得灰色固体有关物质E(3.5 g，收率66.5%)。mp 299.5～302.4 ℃(文献[16]：299～302 ℃)。纯度97.50%(HPLC归一化法，条件同化合物**1**；与**1**的相对保留时间为0.57)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ: 10.95(s, 1H), 8.27(s, 2H), 4.93(q, *J*=2.4 Hz, 2H), 3.66(m, 1H), 3.40～3.44(m, 1H), 3.33(m, 4H), 3.17(m, 2H), 2.00(m, 1H), 1.85～1.96(m, 1H), 1.81(t, *J*=2.2 Hz, 3H), 1.65(m, 2H)；^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6)δ: 154.97, 153.96, 150.76, 148.38, 103.93, 81.23, 73.75, 51.43, 50.30, 46.09, 35.16, 28.49, 27.23, 21.85, 3.14。ESI-MS(*m/z*): 317.15[M+H]$^+$。

2-[(3*R*)-3-氨基-1-哌啶基]-4-甲基喹唑啉(有关物质F)

将化合物**5**(2.8 g，14.6 mmol)、**8**(3.8 g，21.9 mol)、NMP(75.0 g)和碳酸钠(5.3 g，50.0 mol)加至250 mL三口瓶中，搅拌下升至80～90 ℃反应10 h后，降至60～65 ℃，趁热过滤，滤饼依次用水(100.0 g)和二氯甲烷(50.0 g)淋洗，于50 ℃减压干燥后得浅黄色固体有关物质F(1.1 g，29.5%)。mp 155.2～157.5 ℃。纯度96.50%(HPLC归一化法，条件与化合物**1**；与**1**的相对保留时间为0.28)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ: 8.77(d, *J*=8.3 Hz, 1H), 8.38(d, *J*=6.4 Hz, 1H), 8.06～8.11(m, 1H), 7.80～7.85(m, 1H), 4.82(s, 2H), 3.57～3.73(m, 2H), 2.97～3.06(m, 1H), 2.89(s, 3H), 2.71～2.86(m, 2H), 1.84～1.92(m, 1H), 1.62～1.70(m, 2H), 1.60(s, 2H), 1.19～1.31(d, *J*=3.9 Hz, 1H)；^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6)δ: 170.33, 149.15, 135.25, 128.84, 128.56, 126.46, 123.15, 53.28, 52.56, 48.96, 45.09, 40.62, 40.41, 40.20, 40.00, 39.79, 39.58, 39.37, 39.58, 30.58, 29.48, 26.54, 22.07, 17.69。ESI-MS(*m/z*): 257.45[M+H]$^+$。

8-[(3*S*)-3-氨基-1-哌啶基]-7-(2-丁炔基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-喹唑啉基)甲基]-1*H*-嘌呤-2,6-二酮(有关物质G)

将化合物**2**(4.0 g，8.8 mmol)、(*S*)-3-氨基哌啶二盐酸盐(2.0 g，11.5 mmol)、碳酸钾(3.1 g，22.4 mmol)和NMP(40.0 g)加至100 mL三口瓶中，升至80～90 ℃反应10 h。反应液过滤，滤液减压浓缩，向剩余物加入乙醇(20.0 g)，升至78～80 ℃回流搅拌1 h，梯度降温至20～25 ℃，过滤，滤饼用乙醇(15.0 g)淋洗，于45 ℃减压干燥，得淡黄色固体有关物质G(3.0 g，72.0%)。mp 202.1～204.4 ℃。纯度98.25%(HPLC归一化法，条件同化合物**1**；与**1**的相对保留时间为1.02)。$[\alpha]_D^{20}$=+18.6°(*c* 1, CH_3OH)。^{1}H NMR(400 MHz, $CHCl_3$-*d*)δ: 8.23(d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.92(t, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.85(d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.63(t,

J=7.0 Hz, 1H), 5.33(s, 2H), 4.91(d, *J*=2.2 Hz, 2H), 3.54 ～ 3.73(m, 2H), 3.41(s, 3H), 3.32(s, 2H), 2.97 ～ 3.06(m, 1H), 2.89(s, 3H), 2.71 ～ 2.86(m, 2H), 1.82 ～ 1.92(m, 1H), 1.78(t, *J*=2.2 Hz, 4H), 1.62 ～ 1.70(m, 1H), 1.19～1.30(m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ: 168.78, 160.97, 156.12, 153.20, 150.90, 149.06, 147.72, 134.04, 127.83, 127.08, 125.67, 122.46, 103.17, 81.12, 73.75, 57.61, 49.54, 47.29, 45.54, 35.47, 33.23, 29.36, 23.28, 21.53, 3.07。ESI-MS(*m*/*z*): 473.15[M+H]$^+$。

8-[(3*R*)-3-氨基-1-哌啶基]-7-(2-丁炔基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[*N*-(2-乙酰基苯基)-2-乙酰胺基]-1*H*-嘌呤-2,6-二酮（有关物质 H）

将化合物 **1**(2.0 g，4.2 mmol)、0.2 mol/L 盐酸(100 mL) 加至 250 mL 单口瓶中，振荡溶解，水浴控温于 90 ℃反应 24 h。反应液冷却至室温，用饱和碳酸钠水溶液调至 pH 8 ～ 9 后，用二氯甲烷 (20 mL) 萃取，有机相减压浓缩后得淡黄色固体，剩余物用二氯甲烷 (20 mL) 溶解后用制备型液相色谱[色谱柱 Welch Ultimate® AQ-C_{18} 柱 (30 mm×250 mm，10 μm)；流动相 A 为 0.1%甲酸水溶液，B 为乙腈，梯度洗脱 (0—5 min，A 80%；5—15 min，A 80%—25%；15—20 min，A25%；20—25 min，A 25%—80%；25—30 min，A 80%；柱温 30 ℃；检测波长 225 nm；流速 50.0 mL/min] 分离、纯化，得有关物质 H 的乙腈水溶液，减压浓缩得淡黄色固体，用异丙醇 (5 mL) 打浆后过滤，滤饼于 60 ℃鼓风干燥，得白色固体有关物质 H(0.6 g，28.8%)。mp 154.1 ～ 156.4 ℃。纯度 95.63 % (HPLC 归一化法，条件同化合物 **1**；与 **1** 的相对保留时间为 1.21)。^{1}H NMR(400 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ: 11.49(s, 1H), 8.33(d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.99(d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.61(t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.24(t, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.89(s, 2H), 4.66(s, 2H), 3.62 ～ 3.66(m, 2H), 3.42(s, 3H), 3.00 ～ 3.04(m, 1H), 2.76 ～ 2.86(m, 2H), 2.58(s, 3H), 1.99(s, 1H), 1.82 ～ 1.86(m, 1H), 1.76 ～ 1.82(m, 4H), 1.58 ～ 1.67(m, 1H)；^{13}C NMR(100 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ: 203.24, 167.32, 156.70, 153.33, 151.27, 148.51, 139.09, 134.76, 132.24, 124.49, 123.72, 120.94, 103.60, 81.66, 74.15, 57.78, 49.98, 47.71, 44.73, 36.06, 33.49, 29.96, 29.17, 23.75, 3.54。ESI-MS(*m*/*z*): 492.23[M+H]$^+$。

8-[(3*R*)-3-氨基-1-哌啶基]-7-(丁-1,2-二烯-1-基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-喹唑啉基)-甲基]-1*H*-嘌呤-2,6-二酮（有关物质 I）

将化合物 **1**(4.72 g，10 mmol)、叔丁醇钾 (1.02 g，10 mmol) 加至 250 mL 三口瓶中，氮气保护下加入无水 NMP(100.0 g)，于 30 ～ 40 ℃搅拌反应 4 h。反应液中加入水 (150.0 g) 稀释，用二氯甲烷 (80.0 g×2) 萃取，有机相合并后用水 (80.0 g×3) 洗涤，减压浓缩后得黄色固体，用二氯甲烷 (20.0 g) 溶解后经制备型液相色谱[色谱柱 Welch Ultimate® AQ-C_{18} 柱 (30 mm×250 mm，10 μm)；流动相 A 为 0.1%甲酸水溶液，B 为乙腈，等度洗脱 (0—25 min，A 50%)；检测波长 225 nm；流速 50.0 mL/min] 分离、纯化，得有关物质 I 的乙腈水溶液，浓缩得淡黄色固体有关物质 I(0.52 g，11.0%)。mp 204.1 ～ 206.4 ℃。纯度 96.73% (HPLC 归一化法，条件同化合物 **1**；与 **1** 的相对保留时间为 1.08)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.25(d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.92(t, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.82(d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.68(t, *J*=7.0 Hz, 1H), 5.35(s, 2H), 4.99(s, 1H), 4.88(d, *J*=2.2 Hz, 1H), 3.57 ～ 3.73(m, 2H), 3.41(s, 3H), 3.32(s, 2H), 2.97 ～ 3.06(m, 1H), 2.89(s, 3H), 2.71 ～ 2.86(m, 2H), 1.84 ～ 1.92(m, 1H), 1.78(t, *J*=2.1 Hz, 4H), 1.62 ～ 1.70(m, 1H), 1.19 ～ 1.31(m, *J*=12.9、3.9 Hz, 1H)；^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6) δ: 168.77, 160.97, 156.11, 153.20, 150.90, 149.02, 147.72, 134.01, 127.83, 127.07, 125.67, 122.45, 103.17, 81.10, 73.74, 57.61, 49.54, 47.27, 45.54, 35.47, 33.23, 29.38, 23.28, 21.53, 3.05。ESI-MS(*m*/*z*): 473.23[M+H]$^+$。

参考文献：

[1] ECKHARDT M, LANGKOPF E, MARK M, *et al*. 8-(3-(*R*)-Aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione, a highly potent, selective, long-acting, and orally bioavailable DPP-

4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes [J]. *J Med Chem*, 2007, **50**(26): 6450-6453.

[2] THOMAS L, ECKHARDT M E, LANGKOPF E, *et al*. (*R*)-8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3- methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione (BI 1356), a novel xanthine-based dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, has a superior potency and longer duration of action compared with other dipeptidyl peptidase-4 inhibitors [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, **325**(1): 175-182.

[3] PENNO G, GAROFOLO M, DEL PRATO S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in chronic kidney disease and potential for protection against diabetes-related renal injury [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2016, **26**(5): 361-373.

[4] LAJARA R. Use of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin in combination therapy for type 2 diabetes [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, **13**(18): 2663-2671.

[5] SHEU W H H, PARK S W, GONG Y, *et al*. Linagliptin improves glycemic control after 1 year as add-on therapy to basal insulin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Curr Med Res Opin*, 2015, **31**(3): 503-512.

[6] 王　悦, 郭　珩, 岑均达, 等. 利格列汀合成路线图解 [J]. 中国医药工业杂志, 2014, **45**(11): 1093-1096.

[7] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Preparation of 8-[3-amino piperidin-1-yl] xanthines, the production thereof and the use of the same as medicaments: WO, 2004018468A2 [P]. 2004-03-04.

[8] 刘明媚, 李婉婷, 黄　强, 等. 利拉利汀的合成工艺研究 [J]. 中国药物化学杂志, 2015, **25**(4): 275-279.

[9] Boehringer Ingelheim International GmbH. Method for producing chiral 8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthines: WO, 2006048427 [P]. 2006-05-11.

[10] 贝林格尔·英格海姆国际有限公司. 手性 8-(3- 氨基哌啶 -1- 基) 黄嘌呤的制备方法: 中国, 101048409A [P]. 2007-10-03.

[11] 刘祥生, 张　毅, 张吉泉, 等. 利格列汀的合成 [J]. 中国医药工业杂志, 2016, **47**(1): 4-7.

[12] ALLEGRINI P, ATTOLINO E, ARTICO M. Process for the preparation of linagliptin: EP, 2468749A1 [P]. 2012-06-27.

[13] ALLEGRINI P, ATTOLINO E, ARTICO M. Process for the preparation of linagliptin: US, 2012165525A1 [P]. 2012-06-28.

[14] 隋立鹏, 牛晓亮, 宋　波, 等. 一种利格列汀的制备方法: 中国, 104672238B [P]. 2017-12-08.

[15] 马　磊, 马玉楠, 等. 遗传毒性杂质的警示结构 [J]. 中国新药杂志, 2014, **23**(18): 2106-2111.

[16] HUANG Y W, HE X Q, WU T Z, *et al*. Synthesis and characterization of process-related impurities of antidiabetic drug linagliptin [J]. Molecules, 2016, **21**(8): 1041.

[17] 封明明. 利格列汀的合成工艺及质量标准研究 [D]. 长春: 吉林大学硕士学位论文, 2018.

[18] Boehringer Ingelheim International GmbH. Substituted quinazolines, the preparation thereof and the use thereof in pharmaceutical compositions: WO, 2013010964 [P]. 2013-01-24.