

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039402**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.01.24

(51) Int. Cl. **C07D 417/14** (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)

(21) Номер заявки
201992376

(22) Дата подачи заявки
2018.02.02

(54) **ОКСАЛАТЫ ТЕНЕЛИГЛИПТИНА И ИХ СОЛЬВАТЫ, ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ
СОЕДИНЕНИЯ, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ И ИХ МАРКЕРЫ**

(31) **201721004095**

(56) US-B2-9518048
WO-A1-2015173779
US-B2-8003790

(32) **2017.02.03**

(33) **IN**

(43) **2020.03.31**

(86) **PCT/IN2018/050652**

(87) **WO 2018/142327 2018.08.09**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ГЛЕНМАРК ФАРМАСЬТИКАЛЗ
ЛИМИТЕД (IN)**

(72) Изобретатель:
**Кадам Суреш Махадев, Кансагра
Бипин Парсоттам, Кале Шрикришна
Кантилал, Бхируд Шекхар Бхаскар,
Двиведи Раджеш Кумар (IN)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В данном изобретении представлены оксалаты тенелиглиптина и его сольваты, обладающие превосходными физико-химическими свойствами. В частности, описана кристаллическая форма 1,0 гидрата 2,5 оксалата тенелиглиптина и кристаллическая форма 1,0 гидрата 3,0 оксалата тенелиглиптина. Также представлены способы их получения и их применение.

B1

039402

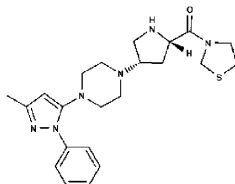
**039402
B1**

Область техники

Данное изобретение относится к оксалатам 3-{{(2S,4S)-4-[4-(3-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пиперазин-1-ил]пирролидин-2-илкарбонил}тиазолидина (Тенелиглиптина) и их сольватам, которые являются ингибиторами дипептидилпептидазы-IV и применяются в качестве противодиабетического агента. Также представлены способы получения оксалатов тенелиглиптина, промежуточных соединений и соединения, применяемого для определения чистоты оксалатов Тенелиглиптина.

Уровень техники

3-{{(2S,4S)-4-[4-(3-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пиперазин-1-ил]пирролидин-2-илкарбонил}тиазолидин (МНН Тенелиглиптин) является эффективным фармацевтическим лекарственным средством, применяемым для лечения сахарного диабета 2 типа, и принадлежит к классу противодиабетических лекарственных средств, известных как ингибиторы дипептидилпептидазы-4. Тенелиглиптин структурно представлен формулой (I)



Формула (I)

Гидробромид Тенелиглиптина является ингибитором ДПП-IV, доступным в форме 20 мг таблеток в Японии под торговым наименованием Tenelia®. Он показан в случаях, демонстрирующих недостаточное улучшение гликемического контроля даже после контроля питания и упражнений или сочетания контроля питания, упражнений и лекарственных средств класса сульфонилмочевины тиазолидина. Терапия Тенелиглиптином у индивидуумов с диабетом 2 типа значительно снижает уровни гемоглобина А1с (HbA1c) с минимальными нежелательными побочными эффектами, такими как увеличение веса или гипогликемия. Тригидрохлорид Тенелиглиптина описан в патенте США 7,074,794, полное содержание которого включено сюда в качестве ссылки. 2,5 Гидробромид Тенелиглиптина и его гидрат описаны в патенте США 8,003,790, полное содержание которого включено сюда в качестве ссылки. В заявке на патент Китая 104650065 описан тригидрат гидробромид Тенелиглиптина. Ни в одной из этих ссылок конкретно не описаны оксалаты тенелиглиптина и их применение в фармацевтических композициях.

Объект изобретения

Объектом данного изобретения является получением новых, фармацевтически приемлемых оксалатов тенелиглиптина и их сольватов, которые могут иметь одно или более улучшенных физико-химических свойств, таких как, но не ограниченных ими, стабильность, растворимость, гигроскопичность, биодоступность, эффективность, проницаемость, технологичность и подобные.

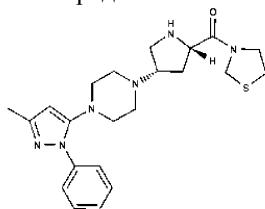
Другим объектом данного изобретения является получением способа получения фармацевтически приемлемых оксалатов тенелиглиптина и их сольватов.

Еще одним объектом данного изобретения является получение нового соединения Дибензоил-L-Тартрата Тенелиглиптина, применяемого при получении по существу чистой формы свободного основания тенелиглиптина или фармацевтически приемлемых солей тенелиглиптина и их сольватов.

Еще одним объектом данного изобретения является получение нового химического маркерного соединения формулы II, являющегося показателем нового способа получения фармацевтически приемлемых оксалатов тенелиглиптина и их сольватов.

Сущность изобретения

В одном варианте в данном изобретении представлен оксалат соединения формулы (I)



Формула (I)

и его сольваты.

В другом варианте в данном изобретении представлен оксалат соединения формулы (I) и его сольваты, где сольватом является n.гидрат. В другом аспекте этого варианта n.гидратом является 1,0-4,0 гидрат. В предпочтительном варианте, n равно 1,0.

В другом варианте в данном изобретении представлен 2,5 оксалат соединения формулы (I) или его сольват.

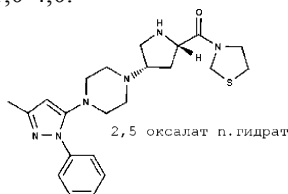
В еще одном варианте в данном изобретении представлен 3,0 оксалат соединения формулы (I) или его сольват.

В еще одном варианте оксалат соединения формулы (I) является по существу чистым.

В одном варианте в данном изобретении представлен оксалат соединения формулы (I), где указанный оксалат соединения формулы (I) имеет кристаллическую или аморфную форму.

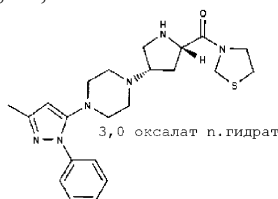
В одном варианте в данном изобретении представлен безводный оксалат соединения формулы (I).

В одном варианте в данном изобретении представлена кристаллическая форма соединения формулы (I) 2,5 оксалат n.гидрат, где n равно 1,0-4,0.



Формула (I)

В одном варианте в данном изобретении представлена кристаллическая форма соединения формулы (I) 3,0 оксалат n.гидрат, где n равно 1,0-4,0.



Формула (I)

В другом варианте в данном изобретении представлена безводная форма 2,5 оксалата тенелиглиптина.

В другом варианте в данном изобретении представлена безводная форма 3,0 оксалата тенелиглиптина.

В одном варианте в данном изобретении представлена аморфная форма оксалата соединения формулы (I) или его сольват.

В другом варианте в данном изобретении представлена аморфная форма 2,5 оксалата тенелиглиптина или его сольват.

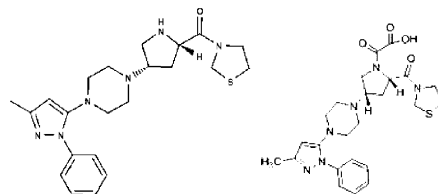
В еще одном варианте в данном изобретении представлена аморфная форма n.гидрата 2,5 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0.

В одном варианте в данном изобретении представлена аморфная форма 3,0 оксалата тенелиглиптина или его сольват.

В еще одном варианте в данном изобретении представлена аморфная форма n.гидрата 3,0 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0.

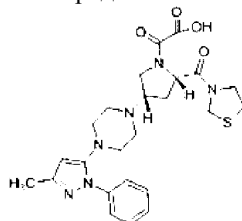
В одном варианте в данном изобретении представлен по существу чистый оксалат соединения формулы (I). Для целей данного изобретения, термин "по существу чистый" в данном описании включает ссылку на чистоту более чем 98%, более предпочтительно 99%, более предпочтительно 99,5%, более предпочтительно 99,9% чистоту, определенную, например, ВЭЖХ.

В другом варианте в данном изобретении представлен оксалат соединения формулы (I) и его сольваты, имеющие чистоту по крайней мере 99%, и содержащий менее 1 мас.% соединения формулы (II), как определено ВЭЖХ.



Формула (I) Формула (II)

В другом варианте в данном изобретении представлено соединение формулы (II)



Формула (II)

В одном варианте представлена кристаллическая форма 2,5 оксалата тенелиглиптин и его сольват.

В другом варианте в данном изобретении представлена кристаллическая форма 2,5 оксалата тенелиглиптина и его сольват, где сольватом является гидрат.

В предпочтительном варианте в данном изобретении представлена кристаллическая форма 3,0 оксалата тенелиглиптина n.гидрат, где n равно 1,0-4,0.

В одном варианте представлена кристаллическая форма 3,0 оксалата тенелиглиптина и его сольват.

В другом варианте в данном изобретении представлена кристаллическая форма 3,0 оксалата тенелиглиптина и его сольват, где сольватом является гидрат.

В предпочтительном варианте в данном изобретении представлена кристаллическая форма n.гидрата 2,5 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0.

В предпочтительном варианте в данном изобретении представлена кристаллическая форма n.гидрата 3,0 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0.

В одном варианте в данном изобретении представлен оксалат соединения формулы (I), где указанная соль является по существу чистой.

В одном варианте в данном изобретении представлена кристаллическая форма 2,5 оксалата тенелиглиптина и его сольват, где указанная соль является по существу чистой.

В одном варианте в данном изобретении представлена кристаллическая форма 3,0 оксалата тенелиглиптина и его сольват, где указанная соль является по существу чистой.

В одном варианте в данном изобретении представлена кристаллическая форма n.гидрата 2,5 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, где указанная соль является по существу чистой.

В одном варианте, в данном изобретении представлена кристаллическая форма n.гидрата 3,0 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, где указанная соль является по существу чистой.

В одном варианте, в данном изобретении представлен Дибензоил-L-Тартрат Тенелиглиптина и его сольваты.

В одном аспекте данного изобретения представлен Дибензоил-L-Тартрат Тенелиглиптина и его сольваты, отличающийся ДСК термограммой, имеющей эндотерм 62,66°C, 144,64°C, 176,17°C.

В одном аспекте данного изобретения представлен Дибензоил-L-Тартрат Тенелиглиптина и его сольваты, отличающийся ДСК термограммой, имеющей эндотерм 62,66°C, 144,64°C, 176,17°C для применения при получении по существу чистого свободного основания Тенелиглиптина или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте в данном изобретении представлен по существу чистый Дибензоил-L-Тартрат Тенелиглиптина и его сольваты.

В одном варианте, в данном изобретении представлен способ получения оксалата соединения формулы (I) или его сольвата.

В другом варианте в данном изобретении представлен способ получения 2,5 оксалата тенелиглиптина и его сольвата.

В другом варианте в данном изобретении представлен способ получения 3,0 оксалата тенелиглиптина и его сольвата.

В другом варианте в данном изобретении представлен способ получения n.гидрата 2,5 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0.

В еще одном варианте в данном изобретении представлен способ получения кристаллической формы n.гидрата 3,0 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0.

В одном варианте представлен способ получения Дибензоил-L-Тартрата Тенелиглиптина и его сольватов.

В одном аспекте данного изобретения представлено применение оксалата соединения формулы (I) и его сольватов в профилактическом или радикальном лечении расстройства метаболизма глюкозы, показанном у пациента.

В одном аспекте данного изобретения представлено применение кристаллической формы n.гидрата 2,5 оксалата тенелиглиптина или n.гидрата 3,0 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, в профилактическом или радикальном лечении расстройства метаболизма глюкозы, показанном у пациента.

В одном аспекте данного изобретения представлен способ профилактического или радикального лечения расстройства метаболизма глюкозы, включающий введение терапевтически эффективного количества оксалата соединения формулы (I) и его сольватов пациенту, нуждающемуся в таковом.

В одном аспекте данного изобретения представлен способ профилактического или радикального лечения расстройства метаболизма глюкозы, включающий введение терапевтически эффективного количества кристаллической формы n.гидрата 2,5 оксалата тенелиглиптина или n.гидрата 3,0 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, пациенту, нуждающемуся в таковом.

Это краткое описание не предназначено для идентификации существенных характеристик заявленного объекта изобретения и не предназначено для использования при определении или ограничении объема заявленного объекта изобретения.

Краткое описание чертежей

Следующие чертежи составляют часть настоящего описания и включены для дополнительной иллюстрации аспектов данного изобретения. Изобретение может быть лучше понято при обращении к чертежам в сочетании с подробным описанием вариантов, представленных в данном документе.

На фиг. 1 изображена порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллического п.гидрата 2,5 оксалата тенелиглиптина в соответствии с вариантом данного изобретения.

На фиг. 2 изображена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллического п.гидрата 2,5 оксалата тенелиглиптина в соответствии с вариантом данного изобретения.

На фиг. 3 изображен ИК спектр с Фурье-преобразованием кристаллического п.гидрата 2,5 оксалата тенелиглиптина в соответствии с вариантом данного изобретения.

На фиг. 4 изображена порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллического п.гидрата 3,0 оксалата тенелиглиптин, в соответствии с вариантом данного изобретения.

На фиг. 5А и фиг. 5В изображена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллического п.гидрата 3,0 оксалата тенелиглиптина в соответствии с вариантом данного изобретения.

На фиг. 6 изображен ИК спектр с Фурье-преобразованием кристаллического п.гидрата 3,0 оксалата тенелиглиптина в соответствии с вариантом данного изобретения.

На фиг. 7 изображена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии дибензоил-L-тартрата тенелиглиптина в соответствии с вариантом данного изобретения.

Подробное описание изобретения

Специалистам в данной области техники будет известно, что изобретение, описанное здесь, подвержено изменениям и модификациям, отличным от конкретно описанных. Следует понимать, что изобретение, описанное здесь, включает в себя все такие варианты и модификации. Изобретение также включает в себя все такие стадии, характеристики, композиции и способы, упомянутые или указанные в этом описании, индивидуально или совместно, и любые и все комбинации любых двух или более указанных стадий или характеристик.

Определения

Для удобства, перед дальнейшим описанием данного изобретения, здесь собраны примеры определенных терминов, используемых в описании. Эти определения должны читаться в свете остальной части описания и пониматься специалистом в данной области. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимают специалисты в данной области техники. Термины, используемые в данном описании, определены следующим образом, если иное не ограничено конкретными случаями.

Используемые здесь термины определены следующим образом. Если определение, изложенное в настоящей заявке, и определение, изложенное позже в не предварительной заявке, требующей приоритета по настоящей предварительной заявке, противоречат друг другу, определение в не предварительной заявке должно определять значение терминов.

Термин "сольват" означает агрегат, состоящий из иона или молекулы растворяемого вещества и одной или более молекул растворителя. Сольватами могут быть, но не ограничены ими, гидрат, сольват в ацетоне, сольват в этаноле, сольват в метаноле, сольват в н-бутаноле, сольват в ТБС, сольват в хлороформе и другие органические и неорганические сольваты.

Термин "гидрат" означает соединение, в котором одна или более молекул воды химически связаны с другим соединением или молекулой или элементом, обычно кристаллическим.

Термин "раствор", применяемый в описании, включает смесь, суспензию и другие варианты, известные в данной области техники, и не должен быть ограничен по объему определенными вариантами, описанными здесь, который предназначены только для иллюстративных целей.

В данном описании и формуле изобретения, единственное число "a", "an" и "the" включает множественное число, если в контексте ясно не указано иное.

Настоящее описание не должно быть ограничено в объеме конкретными вариантами, описанными здесь, которые предназначены только для иллюстративных целей.

Термин "тенелиглиптин" в данном описании включает свободное основание тенелиглиптина и изменяется взаимозаменяемо по всему описанию.

Термин "соль" или "фармацевтически приемлемая соль" в данном описании означает такие соли, которые, с медицинской точки зрения, подходят для применения в контакте с тканями человека и низших животных без излишней токсичности, раздражения и аллергической реакции, соразмерно разумному соотношению польза/риск, и эффективно для предполагаемого использования.

Термин "кристаллический" в данном описании означает имеющий регулярно повторяющееся расположение молекул или плоскости внешней поверхности.

Термин "аморфный" в данном описании означает, по существу, без регулярно повторяющегося расположения молекул или плоскости внешней поверхности.

Если не указано иначе, проценты, указанные в описании, являются процентами мас./мас. (мас./мас.).

Термин "комнатная температура", если не указано иначе, по существу, означает температуру в интервале 25-27°C.

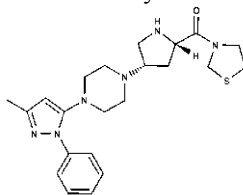
Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество оксалата соединения формулы (I) или его сольвата, которое вызовет биологическую реакцию в ткани пациента.

Термин "расстройство метаболизма глюкозы" охватывает различные метаболические расстройства, вовлекающие глюкозу, у человека, такие как сахарный диабет, гипергликемия, гипогликемия, глюкозурия и подобные. Кроме того, сахарный диабет включает сахарный диабет I типа и II типа.

Термин "профилактическое" в контексте лечения означает количество оксалата соединения формулы (I) или его сольвата, которое предотвратит или снизит вероятность возникновения расстройства метаболизма глюкозы у пациента, или наступление клинических симптомов расстройства метаболизма глюкозы у пациента.

Термин "радикальное" в контексте лечения означает количество оксалата соединения формулы (I) или его сольвата, которое излечит или сдержит развитие расстройства метаболизма глюкозы у пациента.

3-{(2S,4S)-4-[4-(3-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пиперазин-1-ил]пирролидин-2-илкарбонил}тиа-золидин, также известный как Тенелиглиптин, представлен формулой (I) и называется тенелиглиптин или соединение формулы (I) взаимозаменяемо по всему описанию.



Формула (I)

В данном изобретении представлены оксалаты соединения формулы (I) и его сольваты. В предпочтительном варианте, сольватом предпочтительно является n.гидрат, где n равно 1,0-4,0. В более предпочтительном варианте n равно 1,0.

В одном варианте в данном изобретении представлен оксалат соединения формулы (I), где оксалатом является 2,5 оксалат соединения формулы (I) и его сольват. В другом варианте оксалатом является 3,0 оксалат соединения формулы (I) и его сольват. В одном аспекте этого варианта, 2,5 оксалат тенелиглиптина и его сольват может существовать в кристаллической и аморфной формах. В другом аспекте этого варианта 3,0 оксалат тенелиглиптина и его сольват может существовать в кристаллической и аморфной форме.

В еще одном варианте в данном изобретении представлен n.гидрат 2,5 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0. В предпочтительном варианте, представлен 1,0 гидрат 2,5 оксалата тенелиглиптина.

В одном варианте в данном изобретении представлен n.гидрат 3,0 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0. В предпочтительном варианте, представлен 1,0 гидрат 3,0 оксалата тенелиглиптина.

В одном варианте представлен оксалат соединения формулы (I), где указанная соль является по существу чистой.

В одном варианте данного изобретения представлены оксалаты соединения формулы (I) (Тенелиглиптина), описанные здесь, где указанный оксалат имеет кристаллическую или аморфную форму.

В одном варианте в данном изобретении представлена безводная форма оксалатов соединения формулы (I). В одном предпочтительном варианте в данном изобретении представлена безводная форма 2,5 оксалата тенелиглиптина. В другом предпочтительном варианте представлена безводная форма 3,0 оксалата тенелиглиптина.

В одном предпочтительном варианте безводная форма 2,5 оксалата тенелиглиптина имеет кристаллическую или аморфную форму.

В еще одном предпочтительном варианте безводная форма 3,0 оксалата тенелиглиптина имеет кристаллическую или аморфную форму.

В одном варианте в данном изобретении представлена кристаллическая форма n.гидрата 2,5 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0.

В одном варианте в данном изобретении представлена кристаллическая форма n.гидрата 2,5 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, предпочтительно 1,0, характеризуемая порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной на фиг. 1.

В другом варианте в данном изобретении представлена кристаллическая форма n.гидрата 2,5 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, характеризуемая порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей отражения при 5,68°, 6,56°, 16,44°, 17,72°, 18,34°, 21,12°, 21,67°, 23,15°, 23,86°, 24,99° ± 0,2° 2θ. Предпочтительно, n равно 1,0.

В еще одном варианте в данном изобретении представлена кристаллическая форма n.гидрата 2,5 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, предпочтительно, n равно 1,0, характеризуемая термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), имеющей эндотерм при 152,76°C и 169,68°C и представленная ДСК кривой на фиг. 2.

В данном изобретении представлена кристаллическая форма п.гидрата 2,5 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, предпочтительно, 1,0, характеризующаяся распределением инфракрасного (ИК) поглощения, представленным на фиг. 3.

В данном изобретении представлена кристаллическая форма п.гидрата 2,5 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, предпочтительно, 1,0, характеризующаяся пиками инфракрасного (ИК) поглощения при около 3452,22, 3011,77, 2540,88, 1721,37, 1650,04, 1207,43, 922,34, 708,96, 477,35 см^{-1} .

В одном варианте представлена кристаллическая форма п.гидрата 2,5 оксалата тенелиглиптина, где указанная форма является по существу чистой.

В одном варианте в данном изобретении представлена кристаллическая форма п.гидрата 3,0 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0. В одном варианте, содержание щавелевой кислоты в кристаллической форме п.гидрата 3,0 оксалата тенелиглиптина равно от около 36% до около 40%, что определено титрометрическим анализом.

В одном варианте в данном изобретении представлена кристаллическая форма п.гидрата 3,0 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0. В одном варианте, кристаллическая форма п.гидрата 3,0 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0, содержит около 2,5% воды, измеренной титрованием по Карлу Фишеру.

В данном изобретении представлена кристаллическая форма п.гидрата 3,0 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, предпочтительно, n равно 1,0, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, представленной на фиг. 4.

В одном варианте в данном изобретении представлена кристаллическая форма п.гидрата 3,0 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, предпочтительно, n равно 1,0, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей одно или более из следующих отражений при 16,43, 21,66 и $23,15 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

В одном варианте в данном изобретении представлена кристаллическая форма п.гидрата 3,0 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, предпочтительно, n равно 1,0, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей одно или более из следующих отражений при $5,69^\circ$, $6,57^\circ$, $16,43^\circ$, $17,71^\circ$, $21,66^\circ$, $23,15^\circ$, $23,86^\circ$, $24,99^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$.

В данном изобретении представлена кристаллическая форма п.гидрата 3,0 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, предпочтительно, n равно 1,0, представленная термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) на фиг. 5А и фиг. 5В.

В данном изобретении представлена кристаллическая форма п.гидрата 3,0 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, предпочтительно, 1,0, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), имеющей эндотерм при $177,34^\circ\text{C}$.

В данном изобретении представлена кристаллическая форма п.гидрата 3,0 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, предпочтительно, 1,0, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), имеющей эндотерм при $171,61^\circ\text{C}$.

В данном изобретении представлена кристаллическая форма п.гидрата 3,0 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, предпочтительно, 1,0, характеризующаяся распределением инфракрасного (ИК) поглощения, представленным на фиг. 6.

В данном изобретении представлена кристаллическая форма п.гидрата 3,0 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, предпочтительно, 1,0, характеризующаяся пиками инфракрасного (ИК) поглощения при около 3464,93, 3011,34, 2537,55, 1911,30, 1720,10, 1651,64, 1456,82, 1363,34, 1209,29, 922,88, 709,74, 475,21 см^{-1} .

В одном варианте представлена кристаллическая форма п.гидрата 3,0 оксалата тенелиглиптина, где указанная форма является по существу чистой.

В одном варианте в данном изобретении представлена аморфная форма оксалата соединения формулы (I) или его сольвата. В предпочтительном варианте, сольватом является п.гидрат.

В другом варианте в данном изобретении представлена аморфная форма 2,5 оксалата тенелиглиптина или его сольвата. В предпочтительном варианте, сольватом является п.гидрат.

В другом варианте в данном изобретении представлена аморфная форма п.гидрата 2,5 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0.

В одном варианте в данном изобретении представлена аморфная форма 3,0 оксалата тенелиглиптина или его сольвата. В предпочтительном варианте, сольватом является п.гидрат.

В одном варианте в данном изобретении представлена аморфная форма п.гидрата 2,5 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0.

В одном варианте в данном изобретении представлена аморфная форма п.гидрата 3,0 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0.

В одном варианте данного изобретения представлен по существу чистый оксалат соединения формулы (I). Для целей данного изобретения термин "по существу чистый" в данном описании включает ссылку на чистоту, равную или превышающую 98%, более предпочтительно 99%, более предпочтительно 99,5%, более предпочтительно 99,9% чистоту, определенную, например, ВЭЖХ.

В еще одном варианте данное изобретение относится к по существу чистому оксалату соединения

формулы (I), имеющему чистоту более 98%, определенную ВЭЖХ.

В другом варианте по существу чистым оксалатом соединения формулы (I) является 2,5 оксалат тенегилиптина и его сольват, имеющий чистоту более 98%, определенную ВЭЖХ.

В еще одном варианте по существу чистым оксалатом соединения формулы (I) является 3,0 оксалат тенегилиптина и его сольват, имеющий чистоту более 98%, определенную ВЭЖХ.

В еще одном варианте данное изобретение относится к по существу чистому оксалату соединения формулы (I), имеющему чистоту более 99%, определенную ВЭЖХ.

В другом варианте по существу чистым оксалатом соединения формулы (I) является 2,5 оксалат тенегилиптина и его сольват, имеющий чистоту более 99%, определенную ВЭЖХ.

В еще одном варианте по существу чистым оксалатом соединения формулы (I) является 3,0 оксалат тенегилиптина и его сольват, имеющий чистоту более 99%, определенную ВЭЖХ.

В еще одном варианте данное изобретение относится к по существу чистому оксалату соединения формулы (I), имеющему чистоту более 99,5%, определенную ВЭЖХ.

В другом варианте по существу чистым оксалатом соединения формулы (I) является 2,5 оксалат тенегилиптина и его сольват, имеющий чистоту более 99,5%, определенную ВЭЖХ.

В еще одном варианте по существу чистым оксалатом соединения формулы (I) является 3,0 оксалат тенегилиптина и его сольват, имеющий чистоту более 99,5%, определенную ВЭЖХ.

В еще одном варианте данное изобретение относится к по существу чистому оксалату соединения формулы (I), имеющему чистоту более 99,9%, определенную ВЭЖХ.

В одном варианте данное изобретение относится к аморфной форме оксалата соединения формулы (I), которая является по существу чистой.

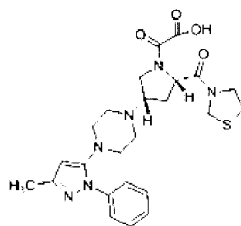
В другом варианте по существу чистым оксалатом соединения формулы (I) является 2,5 оксалат тенегилиптина и его сольват, имеющий чистоту более 99,9%, определенную ВЭЖХ.

В еще одном варианте по существу чистым оксалатом соединения формулы (I) является 3,0 оксалат тенегилиптина и его сольват, имеющий чистоту более 99,9%, определенную ВЭЖХ.

В другом варианте в данном изобретении представлен по существу чистый 2,5 оксалат тенегилиптина и его сольват. В одном аспекте этого варианте сольватом является гидрат. В предпочтительном варианте представлен по существу чистый n.гидрат 2,5 оксалата тенегилиптина, где n равно 1,0-4,0. В одном варианте по существу чистый n.гидрат 2,5 оксалата тенегилиптина, где n равно 1,0-4,0, имеет кристаллическую или аморфную форму.

В другом варианте в данном изобретении представлен по существу чистый 3,0 оксалат тенегилиптина и его сольват. В одном аспекте этого варианте сольватом является гидрат. В предпочтительном варианте представлен по существу чистый n.гидрат 3,0 оксалата тенегилиптина, где n равно 1,0-4,0. В одном варианте по существу чистый n.гидрат 3,0 оксалата тенегилиптина, где n равно 1,0-4,0, имеет кристаллическую или аморфную форму.

В одном варианте в данном изобретении представлено соединение формулы (II), и оно называется примесь В или соединение формулы (II) взаимозаменяемо по всему описанию.



Формула (II)

В одном варианте, в данном изобретении представлено соединение формулы (II), характеризующееся следующим ¹H-ЯМР спектром; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 2,134 (с, 3H), 2,686-2,453 (м, 8H), 2,987-2,945 (м, 1H) 3,123-3,072(м, 1H), 3,343-3,317(м, 1H), 3,913-3,886 (м, 1H), 3,998-3,957 (м,1H), 4,387-4,310 (м, 1H), 4,506-4,442 (д, 2H), 4,637-4,565 (м, 2H), 4,743-4,721 (м, 1H), 5,817 (м, 1H), 7,297-7,260 (т, 1H), 7,471-7,433 (т, 2H), 7,721-7,699 (д, 2H).

Авторы данного изобретения сделали наблюдение, что по время способа получения оксалатов Тенегилиптина, образуется потенциальная примесь, а именно примесь В, которая имеет тенденцию влиять на чистоту конечного соединения и его применение в качестве лекарственного средства. Таким образом, примесь В полезна в качестве нового маркерного соединения для определения чистоты оксалата соединения формулы (I).

В одном варианте, способы получения оксалатов соединения формулы (I), описанные в данной заявке, способны давать по существу чистые оксалаты соединения формулы (I), содержащие менее 1% примеси В, предпочтительно, содержащие менее 0,5% примеси В, более предпочтительно, содержащие менее 0,1%, определенного ВЭЖХ.

Примесь В может быть анализирована следующим способом, описанным ниже.

Наименование примеси	Химическая структура
Примесь В	

Реагенты и растворители: вода, метанол (градиентная чистота), ацетонитрил (градиентная чистота), перхлорная кислота (70%) (ЧДА)

Условия хроматографии.

Аппарат: высокоэффективный жидкостной хроматограф, оборудованный четвертичными градиентными помпами, УФ детектором с переменной длиной волны, подключенным к регистратору данных с программным обеспечением Integrator или подобным.

Колонка: Poroshell 120, EC-C18, 150 мм × 4,6 мм, 4 мкм.

Подвижная фаза А: буфер.

Подвижная фаза В: метанол.

Подвижная фаза С: ацетонитрил.

Получение буфера: пипетируют 10 мл перхлорной кислоты (70%) в 100 мл мерную колбу. Доводят до отметки водой и смешивают. Переносят 10 мл раствора в 1000 мл мерную колбу и доводят до отметки водой и тщательно смешивают и обрабатывают ультразвуком до дегазации.

Программа градиента

Время (мин)	А(%)	В(%)	С(%)
0,01	95	2,5	2,5
5	80	10	10
25	75	12,5	12,5
45	60	15	25
52	60	15	25
55	95	2,5	2,5
60	95	2,5	2,5

Разбавитель: [вода:(метанол:ацетонитрил) (80:20) об./об.] (50:50) об./об.

Скорость потока: 1,2 мл в минуту.

Длина волны определения: УФ 210 нм.

Температура колонки: 30°C.

Объем впрыска: 20 мкл.

Температура в отделении с образцом: 25°C.

Смывающий раствор: метанол.

Время прогона: 60 мин.

Получение тестируемого раствора: 25 мг тестируемого образца переносят в 50 мл мерную колбу и добавляют 30 мл разбавителя и обрабатывают ультразвуком. Объем доводят до отметки разбавителями и смешивают.

Методика. Впрыскивают холостой раствора, затем тестируемый раствор. Хроматограммы записывают для всех впрысков. Хроматографическую чистоту определяют методом нормализации площадей.

В данном изобретении представлен оксалат соединения формулы (I) и его сольваты, имеющие чистоту, по крайней мере, 99%, и содержащие менее 1% массового соединения формулы (II), как определено, например, ВЭЖХ. В одном варианте в данном изобретении представлено по существу чистое соединение формулы (I) и его сольват, имеющее чистоту по крайней мере 99,5%, и содержащее менее 0,5% массовых примеси В, определенных ВЭЖХ. В предпочтительном варианте соединением формулы (I) является 2,5 оксалат тенелиглиптина и его сольват, или соединением формулы (I) является 3,0 оксалат тенелиглиптина и его сольват.

В данном изобретении представлен по существу чистый n.гидрат 2,5 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, предпочтительно 1,0, имеющий чистоту по крайней мере 99% и содержащий менее 1% массовых соединения формулы (II), определенные ВЭЖХ.

В данном изобретении представлен n.гидрат 2,5 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, предпочтительно 1,0, имеющий чистоту по крайней мере 99,5% и содержащий менее 0,5 мас.% соединения формулы (II), определенные ВЭЖХ.

В одном варианте представлен по существу чистый n.гидрат 2,5 оксалата тенелиглиптина, заявленный в п.51, имеющий чистоту по крайней мере, 99,9% и содержащий менее 0,1 мас.% соединения формулы (II).

В данном изобретении представлен n.гидрат 3,0 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, пред-

почтительно 1,0, имеющий чистоту по крайней мере 99% и содержащий менее 1 мас.% соединения формулы (II), определенные ВЭЖХ.

В данном изобретении представлен п.гидрат 3,0 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, предпочтительно 1,0, имеющий чистоту по крайней мере 99,5% и содержащий менее 0,5 мас.% соединения формулы (II), определенные ВЭЖХ.

В одном варианте представлен по существу чистый п.гидрат 3,0 оксалата тенелиглиптина, имеющий чистоту по крайней мере 99,9% и содержащий менее 0,1 мас.% соединения формулы (II).

В одном варианте в данном изобретении представлен дибензоил-L-тарترات Тенелиглиптина и его сольваты.

В другом варианте в данном изобретении представлен дибензоил-L-тарترات Тенелиглиптина и его сольваты, характеризующийся термограммой ДСК, представленной на фиг. 7.

В другом варианте в данном изобретении представлен дибензоил-L-тарترات Тенелиглиптина и его сольваты, характеризующийся термограммой ДСК, имеющей эндотерм при 62,66°C, 144,64°C, 176,17°C.

В одном варианте чистота дибензоил-L-тартрата Тенелиглиптина и его сольватов составляет по крайней мере 99%, определенная ВЭЖХ.

В данном изобретении представлен дибензоил-L-тарترات Тенелиглиптина и его сольваты, характеризующийся термограммой ДСК, имеющей эндотерм при 62,66°C, 144,64°C, 176,17°C и имеющий чистоту по крайней мере 99%, определенную ВЭЖХ, для применения для получения по существу чистого свободного основания Тенелиглиптина или его фармацевтически приемлемой соли. В другом аспекте этого варианта, фармацевтически приемлемой солью Тенелиглиптина является оксалат Тенелиглиптина и его сольваты. Предпочтительно, фармацевтически приемлемой солью Тенелиглиптина является п.гидрат 2,5 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, предпочтительно, 1,0. Предпочтительно фармацевтически приемлемой солью Тенелиглиптина является п.гидрат 3,0 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, предпочтительно, 1,0.

В одном варианте в данном изобретении представлен способ получения оксалата соединения формулы (I) и его сольватов, где способ включает стадии:

- (a) получение раствора тенелиглиптина или соли тенелиглиптина в подходящем растворителе;
- (b) обработка раствора соли тенелиглиптина со стадии (a) подходящим основанием;
- (c) контакт раствора со стадии (a) или стадии (b) с подходящим источником иона оксалата; и
- (d) выделение оксалата соединения формулы (I) и его сольватов, полученных на стадии (c).

В одном предпочтительном аспекте данного варианта в данном изобретении представлен способ получения оксалата соединения формулы (I), где указанный способ дает образование 2,5 оксалата тенелиглиптина и его сольвата или 3,0 оксалата тенелиглиптина и его сольвата. В одном более предпочтительном аспекте этого варианта в данном изобретении представлен способ получения оксалата соединения формулы (I), где указанный способ дает образование п.гидрата 2,5 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, или п.гидрата 3,0 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0. В другом предпочтительном варианте, в данном изобретении представлен способ получения оксалата соединения формулы (I), где указанный способ дает образование кристаллического п.гидрата 2,5 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, или кристаллического п.гидрата 3,0 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0.

Стадия (a) включает получение раствора тенелиглиптина или соли тенелиглиптина в подходящем растворителе. В одном варианте тенелиглиптином, применяемым на стадии (a), является свободное основание или соль тенелиглиптина. В одном варианте соль тенелиглиптина, применяемая на стадии (a), включает, но не ограничена ими, дибензоил-L-тарترات Тенелиглиптина, соли тенелиглиптина с органической кислотой или неорганической кислотой, выбранной из группы, состоящей из хлористо-водородной кислоты, серной кислоты, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, бромисто-водородной кислоты, азотной кислоты, мезиловой кислоты, тозилловой кислоты, бензиловой кислоты, нафталин-1-сульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, галлиевой кислоты, (+)-камфорсульфоновой кислоты, (-)-камфорсульфоновой кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты, L-винной кислоты, этандисульфоновой кислоты, лимонной кислоты, яблочной кислоты, малеиновой кислоты, малоновой кислоты и фосфорной кислоты. Более предпочтительно, солью тенелиглиптина является дибензоил-L-тарترات Тенелиглиптина. В другом варианте, подходящий растворитель, применяемый для получения раствора тенелиглиптина или соли тенелиглиптина, выбирают из группы, состоящей из воды, спиртов, кетонов, сложных эфиров, простых эфиров, галогенированных растворителей, амидов, нитрилов и их смесей. В предпочтительном варианте, подходящий применяемый растворитель выбирают из группы, состоящей из воды, метанола, этанола, 1-пропанола, 2-пропанола, бутанола, ацетона, метилэтилкетона, этилацетата, изопропилацетата, тетрагидрофурана, дихлорметана, дихлорэтана, диметилформамида, N-метилформамида, ацетонитрила и их смесей. В более предпочтительном варианте, растворителем, применяемым для процесса на стадии (a) в соответствии с данным изобретением является галогенированный растворитель и вода или их смесь, более предпочтительно, вода и дихлорметан или их смесь.

Стадия (b) способа в соответствии с данным изобретением может проводиться, если на стадии (a) применяют соль тенелиглиптина. Стадия (b) включает обработку раствора соли тенелиглиптина со ста-

дии (а) подходящим основанием. В одном варианте подходящее основание выбирают из группы, включающей неорганические или органические основания. Предпочтительные основания включают, но не ограничены ими, неорганические основания, выбранные из карбоната натрия, карбоната калия, бикарбоната натрия, гидроксида натрия, гидроксида калия, гидридов, таких как гидрид натрия, алкоксидов, таких как метоксид натрия, метоксид калия, трет-бутоксид калия; а органическое основание может быть выбрано из, но не ограничено ими, (R)-(+)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила, триэтиламина, триметиламина, пиридина, диизопропиламина и диметиламинопиридина. В предпочтительном варианте, основанием, применяемым в способе в соответствии с данным изобретением, является карбонат натрия. Раствор, полученный на стадии (b), перемешивают в течение от 30 мин до 24 ч при комнатной температуре. В одном варианте раствор, полученный на стадии (b), перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре.

Стадия (с) указанного выше способа включает контакт раствора со стадии (а) или стадии (b) тенегилиптина или его соли с подходящим источником иона оксалата. В одном варианте, подходящий источник иона оксалата выбирают из группы, содержащей щавелевую кислоту или ее гидрат, соли щавелевой кислоты со щелочными металлами, такими как натрий, калий, литий, магний, и смешанную натриево-калиевую соль щавелевой кислоты, аммониевую соль щавелевой кислоты, и кислые соли указанных выше, такие как гидрооксалат натрия, гидрооксалат калия, тетраоксалат калия и кислый оксалат аммония. В предпочтительном варианте источником иона оксалата является щавелевая кислота или ее гидрат. В наиболее предпочтительном варианте, источником иона оксалата является дигидрат щавелевой кислоты. В другом варианте применяемый источник иона оксалата может быть представлен в виде водного раствора иона оксалата или не водного раствора иона оксалата. В другом варианте растворители, применяемые для получения раствора иона оксалата включают, но не ограничены ими, воду, спирты, сложные эфиры, простые эфиры, амид и нитрил. Предпочтительные растворители включают, но не ограничиваются ими, воду, метанол, этанол, n-бутанол, трет-бутанол, ацетонитрил, этилацетат и тетрагидрофуран. Наиболее предпочтительным растворителем, используемым для получения раствора иона оксалата, является метанол. В одном варианте стадия (с) включает перемешивание смеси раствора со стадии (а) или стадии (b) с подходящим источником иона оксалата. В еще одном варианте подходящая температура, поддерживаемая для перемешивания раствора со стадии (а) или стадии (b) с подходящим источником иона оксалата, составляет от около 10 до около 45°C. Раствор, полученный на стадии (с), перемешивают в течение от около 1 до около 24 ч. В предпочтительном варианте, раствор, полученный на стадии (с), перемешивают в течение от около 2 до около 4 ч при от около 25 до около 35°C.

Стадия (d) указанного выше способа включает выделение оксалата соединения формулы (I), полученного на стадии (с), методами, включающими, но не ограниченными ими, кристаллизацию, перекристаллизацию, осаждение, дистилляцию раствора, фильтрацию. В другом варианте, оксалат соединения формулы (I), выделенный на стадии (d) указанного выше способа, дополнительно может быть высушен для получения желаемой кристаллической формы и гидрата. Методики, применяемые для сушки, включают, но не ограничены ими, сушку распылением, применение полочной сушилки или сушку в вакууме или сушку в псевдооживленном слое.

В одном варианте в данном изобретении представлен способ получения оксалата соединения формулы (I) и его сольватов, который включает стадии:

- (a) получение раствора тенегилиптина или соли тенегилиптина в подходящем растворителе;
- (b) обработка раствора соли тенегилиптина со стадии (a) подходящим основанием;
- (c) контакт раствора со стадии (a) или стадии (b) со щавелевой кислотой или ее гидратом; и
- (d) выделение оксалата соединения формулы (I) и его сольватов, полученных на стадии (с).

В одном предпочтительном аспекте данного варианта в данном изобретении представлен способ получения оксалата соединения формулы (I), где указанный способ дает образование 2,5 оксалата тенегилиптина и его сольвата или 3,0 оксалата тенегилиптина и его сольвата. В одном предпочтительном аспекте этого варианта в данном изобретении представлен способ получения оксалата соединения формулы (I), где указанный способ дает образование n.гидрата 2,5 оксалата тенегилиптина, где n равно 1,0-4,0, или n.гидрата 3,0 оксалата тенегилиптина, где n равно 1,0-4,0. В другом предпочтительном варианте в данном изобретении представлен способ получения оксалата соединения формулы (I), где указанный способ дает образование кристаллического n.гидрата 2,5 оксалата тенегилиптина, где n равно 1,0-4,0, или кристаллического n.гидрата 3,0 оксалата тенегилиптина, где n равно 1,0-4,0.

Стадия (а) включает получение раствора тенегилиптина или соли тенегилиптина в подходящем растворителе. В одном варианте соль тенегилиптина, применяемая на стадии (а), включает, но не ограничена ими, дибензоил-L-тарtrat Тенегилиптина, соли тенегилиптина с органической кислотой или неорганической кислотой, выбранной из группы, состоящей из хлористо-водородной кислоты, серной кислоты, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, бромисто-водородной кислоты, азотной кислоты, мезиловой кислоты, тозилловой кислоты, безиловой кислоты, нафталин-1-сульфонової кислоты, нафталин-2-сульфонової кислоты, галлиевой кислоты, (+)-камфорсульфонової кислоты, (-)-камфорсульфонової кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты, L-винной кислоты, этандисульфоновой кисло-

ты, лимонной кислоты, яблочной кислоты, малеиновой кислоты, малоновой кислоты и фосфорной кислоты. Более предпочтительно, солью тенелиглиптина является дибензоил-L-тарtrat Тенелиглиптина. В другом варианте, подходящий растворитель, применяемый для получения раствора тенелиглиптина или соли тенелиглиптина, выбирают из группы, состоящей из воды, спиртов, кетонов, сложных эфиров, простых эфиров, галогенированных растворителей, амидов, нитрилов и их смесей. В предпочтительном варианте подходящий применяемый растворитель выбирают из группы, состоящей из воды, метанола, этанола, 1-пропанола, 2-пропанола, бутанола, ацетона, метилэтилкетона, этилацетата, изопропилацетата, тетрагидрофурана, дихлорметана, дихлорэтана, диметилформамида, N-метилформамида, ацетонитрила и их смесей. В более предпочтительном варианте растворителем, применяемым для процесса на стадии (а) в соответствии с данным изобретением является галогенированный растворитель и вода или их смесь, более предпочтительно, вода и дихлорметан или их смесь.

Стадия (b) способа в соответствии с данным изобретением может проводиться, если на стадии (а) применяют соль тенелиглиптина. Стадия (b) включает обработку раствора соли тенелиглиптина со стадией (а) подходящим основанием. В одном варианте, подходящее основание выбирают из группы, включающей неорганические или органические основания. Предпочтительные основания включают, но не ограничены ими, неорганические основания, выбранные из карбоната натрия, карбоната калия, бикарбоната натрия, гидроксида натрия, гидроксида калия, гидридов, таких как гидрид натрия, алкоксидов, таких как метоксид натрия, метоксид калия, трет-бутоксид калия; а органическое основание может быть выбрано из, но не ограничено ими, (R)-(+)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила, триэтиламина, триметиламина, пиридина, диизопропиламина и диметиламинопиридина. Раствор, полученный на стадии (b), перемешивают в течение от 30 мин до 24 ч при комнатной температуре. В одном варианте, раствор, полученный на стадии (b), перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре.

Стадия (с) включает контакт раствора со стадией (а) или стадии (b) тенелиглиптина или его соли со щавелевой кислотой или ее гидратом. В одном предпочтительном варианте щавелевой кислотой является безводная щавелевая кислота. В другом предпочтительном варианте щавелевой кислотой является дигидрат щавелевой кислоты. В наиболее предпочтительном варианте источником иона оксалата является дигидрат щавелевой кислоты. В другом варианте щавелевая кислота или ее гидрат могут быть представлены в виде водного раствора щавелевой кислоты или ее гидрата или не водного раствора щавелевой кислоты или ее гидрата. В другом аспекте этого варианта растворители, применяемые для получения раствора щавелевой кислоты или ее гидрата, включают, но не ограничены ими, воду, спирты, сложные эфиры, простые эфиры, амид и нитрил. Предпочтительные растворители включают, но не ограничиваются ими, воду, метанол, этанол, n-бутанол, трет-бутанол, ацетонитрил, этилацетат и тетрагидрофуран. Наиболее предпочтительным растворителем, используемым для получения раствора щавелевой кислоты или ее гидрата, является метанол. В одном аспекте этого варианта, стадия (с) включает перемешивание раствора со стадией (а) или стадии (b) и щавелевой кислоты или ее гидрата. В еще одном варианте, подходящая температура, поддерживаемая для перемешивания раствора со стадией (а) или стадии (b) со щавелевой кислотой или ее гидратом, составляет от около 10 до около 45°C. Раствор, полученный на стадии (с), перемешивают в течение от около 1 до около 24 ч. В предпочтительном варианте, раствор, полученный на стадии (с), перемешивают в течение от около 2 до около 4 ч при от около 25 до около 35°C.

Стадия (d) указанного выше способа включает выделение оксалата соединения формулы (I), полученного на стадии (с), методами, включающими, но не ограниченными ими, кристаллизацию, перекристаллизацию, осаждение, дистилляцию раствора, фильтрацию. В другом варианте оксалат соединения формулы (I), выделенный на стадии (d) указанного выше способа, дополнительно может быть высушен для получения желаемой кристаллической формы и гидрата. Методики, применяемые для сушки, включают, но не ограничены ими, сушку распылением, применение полочной сушилки или сушку в вакууме или сушку в псевдооживленном слое.

В одном варианте в данном изобретении представлен способ получения 2,5 оксалата тенелиглиптина и его сольвата, который включает стадии:

- (a) получение раствора тенелиглиптина или соли тенелиглиптина в подходящем растворителе;
- (b) обработка раствора соли тенелиглиптина со стадии (а) подходящим основанием;
- (c) контакт раствора со стадией (а) или стадии (b) с подходящим источником иона оксалата; и
- (d) выделение 2,5 оксалата тенелиглиптина и его сольвата, полученного на стадии (с).

В одном варианте в данном изобретении представлен способ получения 2,5 оксалата тенелиглиптина и его сольвата, где его получают в кристаллической или аморфной форме. В другом варианте способ дает образование кристаллического n.гидрата 2,5 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, предпочтительно, 1,0.

Стадия (а) включает получение раствора свободного основания тенелиглиптина или соли тенелиглиптина в подходящем растворителе. В одном варианте соль тенелиглиптина, применяемая на стадии (а), включает, но не ограничена ими, дибензоил-L-тарtrat Тенелиглиптина, соли тенелиглиптина с органической кислотой или неорганической кислотой, выбранной из группы, состоящей из хлористо-водородной кислоты, серной кислоты, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, бромисто-водородной кислоты,

азотной кислоты, мезиловой кислоты, тозилловой кислоты, бензиловой кислоты, нафталин-1-сульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, галлиевой кислоты, (+)-камфорсульфоновой кислоты, (-)-камфорсульфоновой кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты, L-винной кислоты, этандисульфоновой кислоты, лимонной кислоты, яблочной кислоты, малеиновой кислоты, малоновой кислоты и фосфорной кислоты. Более предпочтительно, солью тенелиглиптина является дибензоил-L-тарtrat Тенелиглиптина. В другом варианте применяют свободное основание тенелиглиптина. В другом варианте подходящий растворитель, применяемый для получения раствора тенелиглиптина или соли тенелиглиптина, выбирают из группы, состоящей из воды, спиртов, кетонов, сложных эфиров, простых эфиров, галогенированных растворителей, амидов, нитрилов и их смесей. В предпочтительном варианте подходящий применяемый растворитель выбирают из группы, состоящей из воды, метанола, этанола, 1-пропанола, 2-пропанола, бутанола, ацетона, метилэтилкетона, этилацетата, изопропилацетата, тетрагидрофурана, дихлорметана, дихлорэтана, диметилформамида, N-метилформамида, ацетонитрила и их смесей. В более предпочтительном варианте растворителем, применяемым для процесса на стадии (а) в соответствии с данным изобретением является спирт, более предпочтительно этанол.

Стадия (b) способа в соответствии с данным изобретением может проводиться, если на стадии (а) применяют соль тенелиглиптина. Стадия (b) включает обработку раствора соли тенелиглиптина со стадии (а) подходящим основанием. В одном варианте подходящее основание выбирают из группы, включающей неорганические или органические основания. Предпочтительные основания включают, но не ограничены ими, неорганические основания, выбранные из карбоната натрия, карбоната калия, бикарбоната натрия, гидроксида натрия, гидроксида калия, гидридов, таких как гидрид натрия, алкоксидов, таких как метоксид натрия, метоксид калия, трет-бутоксид калия; а органическое основание может быть выбрано из, но не ограничено ими, (R)-(+)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила, триэтиламина, триметиламина, пиридина, диизопропиламина и диметиламинопиридина. Раствор, полученный на стадии (b), перемешивают в течение от 30 мин до 24 ч при комнатной температуре. В одном варианте раствор, полученный на стадии (b), перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре.

Стадия (c) указанного выше способа включает контакт раствора со стадии (а) или стадии (b) тенелиглиптина или его соли с подходящим источником иона оксалата. В одном варианте подходящий источник иона оксалата выбирают из группы, содержащей щавелевую кислоту или ее гидрат, соли щавелевой кислоты со щелочными металлами, такими как натрий, калий, литий, магний, и смешанную натриево-калиевую соль щавелевой кислоты, аммониевую соль щавелевой кислоты, и кислые соли указанных выше, такие как гидрооксалат натрия, гидрооксалат калия, тетраоксалат калия и кислый оксалат аммония. В предпочтительном варианте источником иона оксалата является щавелевая кислота или ее гидрат. В наиболее предпочтительном варианте, источником иона оксалата является дигидрат щавелевой кислоты. В другом варианте применяемый источник иона оксалата может быть представлен в виде водного раствора иона оксалата или не водного раствора иона оксалата. В другом варианте растворители, применяемые для получения раствора иона оксалата включают, но не ограничены ими, воду, спирты, сложные эфиры, простые эфиры, амид и нитрил. Предпочтительные растворители включают, но не ограничиваются ими, воду, метанол, этанол, n-бутанол, трет-бутанол, ацетонитрил, этилацетат и тетрагидрофуран. Наиболее предпочтительным растворителем, используемым для получения раствора иона оксалата, является метанол. В одном варианте стадия (c) включает перемешивание смеси раствора со стадии (а) или стадии (b) с подходящим источником иона оксалата. В еще одном варианте подходящая температура, поддерживаемая для перемешивания раствора со стадии (а) или стадии (b) с подходящим источником иона оксалата, составляет от около 10 до около 45°C. Раствор, полученный на стадии (c), перемешивают в течение от около 1 до около 24 ч. В предпочтительном варианте раствор, полученный на стадии (c), перемешивают в течение от около 2 до около 4 ч при от около 25 до около 35°C.

Стадия (d) указанного выше способа включает выделение 2,5 оксалата тенелиглиптина и его сольвата, полученного на стадии (c), методами, включающими, но не ограниченными ими, кристаллизацию, перекристаллизацию, осаждение, дистилляцию раствора, фильтрацию. В другом варианте 2,5 оксалат тенелиглиптина и его сольват, выделенный на стадии (d) указанного выше способа, дополнительно может быть высушен для получения желаемой кристаллической формы и гидрата. Методики, применяемые для сушки, включают, но не ограничены ими, сушку распылением, применение полочной сушилки или сушку в вакууме или сушку в псевдооживленном слое.

В одном варианте в данном изобретении представлен способ получения 3,0 оксалата тенелиглиптина и его сольвата, где указанный способ включает:

- (a) получение раствора тенелиглиптина или соли тенелиглиптина в подходящем растворителе;
- (b) обработка раствора соли тенелиглиптина со стадии (а) подходящим основанием;
- (c) контакт раствора со стадии (а) или стадии (b) с подходящим источником иона оксалата; и
- (d) выделение 3,0 оксалата тенелиглиптина и его сольвата, полученного на стадии (c).

В одном варианте в данном изобретении представлен способ получения 3,0 оксалата тенелиглиптина и его сольвата, где его получают в кристаллической или аморфной форме. В другом варианте способ дает образование кристаллического n.гидрата 3,0 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, предпоч-

тительно, 1,0.

Стадия (а) указанного выше способа включает получение раствора тенелиглиптина или соли тенелиглиптина в подходящем растворителе. В одном варианте тенелиглиптином, применяемым на стадии (а), является свободное основание или соль тенелиглиптина. В другом варианте соль тенелиглиптина, применяемая на стадии (а), включает, но не ограничена ими, дибензоил-L-тарترات Тенелиглиптина, соли тенелиглиптина с органической кислотой или неорганической кислотой, выбранной из группы, состоящей из хлористо-водородной кислоты, серной кислоты, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, бромисто-водородной кислоты, азотной кислоты, мезиловой кислоты, тозилловой кислоты, безиловой кислоты, нафталин-1-сульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, галлиевой кислоты, (+)-камфорсульфоновой кислоты, (-)-камфорсульфоновой кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты, L-винной кислоты, этандисульфоновой кислоты, лимонной кислоты, яблочной кислоты, малеиновой кислоты, малоновой кислоты и фосфорной кислоты. Более предпочтительно солью тенелиглиптина является дибензоил-L-тарترات Тенелиглиптина. В другом варианте подходящий растворитель, применяемый для получения раствора тенелиглиптина или соли тенелиглиптина, выбирают из группы, состоящей из воды, спиртов, кетонов, сложных эфиров, простых эфиров, галогенированных растворителей, амидов, нитрилов и их смесей. В предпочтительном варианте подходящий применяемый растворитель выбирают из группы, состоящей из воды, метанола, этанола, 1-пропанола, 2-пропанола, бутанола, ацетона, метилэтилкетона, этилацетата, изопропилацетата, тетрагидрофурана, дихлорметана, дихлорэтана, диметилформамида, N-метилформамида, ацетонитрила и их смесей. В более предпочтительном варианте растворителем, применяемым для процесса на стадии (а) в соответствии с данным изобретением является галогенированный растворитель и вода или их смесь, более предпочтительно, вода и дихлорметан или их смесь.

Стадия (b) способа в соответствии с данным изобретением может проводиться, если на стадии (а) применяют соль тенелиглиптина. Стадия (b) включает обработку раствора соли тенелиглиптина со стадии (а) подходящим основанием. В одном варианте подходящее основание выбирают из группы, включающей неорганические или органические основания. Предпочтительные основания включают, но не ограничены ими, неорганические основания, выбранные из карбоната натрия, карбоната калия, бикарбоната натрия, гидроксида натрия, гидроксида калия, гидридов, таких как гидрид натрия, алкоксидов, таких как метоксид натрия, метоксид калия, трет-бутоксид калия; а органическое основание может быть выбрано из, но не ограничено ими, (R)-(+)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила, триэтиламина, триметиламина, пиридина, диизопропиламина и диметиламинопиридина. В предпочтительном варианте, основанием, применяемым в способе в соответствии с данным изобретением, является карбонат натрия. Раствор, полученный на стадии (b), перемешивают в течение от 30 мин до 24 ч при комнатной температуре. В одном варианте раствор, полученный на стадии (b), перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре.

Стадия (с) указанного выше способа включает контакт раствора со стадии (а) или стадии (b) с подходящим источником иона оксалата. В одном варианте подходящий источник иона оксалата выбирают из группы, содержащей щавелевую кислоту или ее гидрат, соли щавелевой кислоты со щелочными металлами, такими как натрий, калий, литий, магний, и смешанную натриево-калиевую соль щавелевой кислоты, аммониевую соль щавелевой кислоты, и кислые соли указанных выше, такие как гидрооксалат натрия, гидрооксалат калия, тетраоксалат калия и кислый оксалат аммония. В предпочтительном варианте, источником иона оксалата является щавелевая кислота или ее гидрат. В наиболее предпочтительном варианте источником иона оксалата является дигидрат щавелевой кислоты. В другом варианте применяемый источник иона оксалата может быть представлен в виде водного раствора иона оксалата или не водного раствора иона оксалата. В другом варианте растворители применяемые для получения раствора иона оксалата включают, но не ограничены ими, воду, спирты, сложные эфиры, простые эфиры, амид, нитрил и их смеси. Предпочтительные растворители включают, но не ограничиваются ими, воду, метанол, этанол, n-бутанол, трет-бутанол, ацетонитрил, этилацетат, диметилформамид, тетрагидрофуран и их смеси. Наиболее предпочтительным растворителем, используемым для получения раствора иона оксалата, является спирт, предпочтительно, метанол. В одном варианте стадия (с) включает перемешивание смеси раствора со стадии (а) или стадии (b) с подходящим источником иона оксалата. В еще одном варианте подходящая температура, поддерживаемая для перемешивания раствора со стадии (а) или стадии (b) с подходящим источником иона оксалата, составляет от около 10 до около 45°C. Раствор, полученный на стадии (с), перемешивают в течение от около 1 до около 24 ч. В предпочтительном варианте, раствор, полученный на стадии (с), перемешивают в течение от около 2 до около 4 ч при от около 25 до около 35°C.

Стадия (d) указанного выше способа включает выделение 3,0 оксалата тенелиглиптина и его сольвата, полученного на стадии (с), методами, включающими, но не ограниченными ими, кристаллизацию, перекристаллизацию, осаждение, дистилляцию раствора, фильтрацию. В другом варианте 3,0 оксалат тенелиглиптина и его сольват, выделенный на стадии (d) указанного выше способа, дополнительно может быть высушен для получения желаемой кристаллической формы и гидрата. Методики, применяемые для сушки, включают, но не ограничены ими, сушку распылением, применение полочной сушилки или

сушку в вакууме или сушку в псевдооживленном слое.

В одном варианте в данном изобретении представлен способ получения 3,0 оксалата тенелиглиптина и его сольвата, где указанный способ включает:

- (a) получение раствора тенелиглиптина или соли тенелиглиптина в подходящем растворителе;
- (b) обработка раствора соли тенелиглиптина со стадии (a) подходящим основанием;
- (c) контакт раствора со стадии (a) или стадии (b) со щавелевой кислотой или ее гидратом; и
- (d) выделение 3,0 оксалата тенелиглиптина и его сольвата, полученного на стадии (c).

В одном варианте в данном изобретении представлен способ получения 3,0 оксалата тенелиглиптина и его сольвата, где его получают в кристаллической или аморфной форме. В другом варианте, способ дает образование кристаллического n-гидрата 3,0 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, предпочтительно, 1,0.

Стадия (a) указанного выше способа включает получение раствора тенелиглиптина или соли тенелиглиптина в подходящем растворителе. В одном варианте, соль тенелиглиптина, применяемая на стадии (a), включает, но не ограничена ими, дибензоил-L-тартрат Тенелиглиптина, соли тенелиглиптина с органической кислотой или неорганической кислотой, выбранной из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты, серной кислоты, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, бромисто-водородной кислоты, азотной кислоты, мезиловой кислоты, тозилловой кислоты, безиловой кислоты, нафталин-1-сульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, галлиевой кислоты, (+)-камфорсульфоновой кислоты, (-)-камфорсульфоновой кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты, L-винной кислоты, этандисульфоновой кислоты, лимонной кислоты, яблочной кислоты, малеиновой кислоты, малоновой кислоты и фосфорной кислоты. Более предпочтительно, солью тенелиглиптина является дибензоил-L-тартрат Тенелиглиптина. В другом варианте, подходящий растворитель, применяемый для получения раствора тенелиглиптина или соли тенелиглиптина, выбирают из группы, состоящей из воды, спиртов, кетонов, сложных эфиров, простых эфиров, галогенированных растворителей, амидов, нитрилов и их смесей. В предпочтительном варианте, подходящий применяемый растворитель выбирают из группы, состоящей из воды, метанола, этанола, 1-пропанола, 2-пропанола, бутанола, ацетона, метилэтилкетона, этилацетата, изопропилацетата, тетрагидрофурана, дихлорметана, дихлорэтана, диметилформамида, N-метилформамида, ацетонитрила и их смесей. В более предпочтительном варианте, растворителем, применяемым для процесса на стадии (a) в соответствии с данным изобретением является галогенированный растворитель и вода или их смесь, более предпочтительно, вода и дихлорметан или их смесь.

Стадия (b) способа в соответствии с данным изобретением может проводиться, если на стадии (a) применяют соль тенелиглиптина. Стадия (b) включает обработку раствора соли тенелиглиптина со стадии (a) подходящим основанием. В одном варианте подходящее основание выбирают из группы, включающей неорганические или органические основания. Предпочтительные основания включают, но не ограничены ими, неорганические основания, выбранные из карбоната натрия, карбоната калия, бикарбоната натрия, гидроксида натрия, гидроксида калия, гидридов, таких как гидрид натрия, алкоксидов, таких как метоксид натрия, метоксид калия, трет-бутоксид калия; а органическое основание может быть выбрано из, но не ограничено ими, (R)-(+)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила, триэтиламина, триметиламина, пиридина, диизопропиламина и диметиламинопиридина. В предпочтительном варианте основанием, применяемым в способе в соответствии с данным изобретением, является карбонат натрия. Раствор, полученный на стадии (b), перемешивают в течение от 30 мин до 24 ч при комнатной температуре. В одном варианте, раствор, полученный на стадии (b), перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре.

Стадия (c) включает контакт раствора со стадии (a) или стадии (b) со щавелевой кислотой или ее гидратом. В одном предпочтительном варианте, щавелевой кислотой является безводная щавелевая кислота. В другом предпочтительном варианте, щавелевой кислотой является дигидрат щавелевой кислоты. В наиболее предпочтительном варианте источником иона оксалата является дигидрат щавелевой кислоты. В другом варианте щавелевая кислота или ее гидрат могут быть представлены в виде водного раствора щавелевой кислоты или ее гидрата или не водного раствора щавелевой кислоты или ее гидрата. В другом аспекте этого варианта растворители, применяемые для получения раствора щавелевой кислоты или ее гидрата, включают, но не ограничены ими, воду, спирты, сложные эфиры, простые эфиры, амид и нитрил или их смеси. Предпочтительные растворители включают, но не ограничиваются ими, воду, метанол, этанол, n-бутанол, трет-бутанол, ацетонитрил, этилацетат и тетрагидрофуран. Наиболее предпочтительным растворителем, используемым для получения раствора щавелевой кислоты или ее гидрата, является спирт, предпочтительно, метанол. В одном аспекте этого варианта стадия (c) включает перемешивание раствора со стадии (a) или стадии (b) и щавелевой кислоты или ее гидрата. В еще одном варианте подходящая температура, поддерживаемая для перемешивания раствора со стадии (a) или стадии (b) со щавелевой кислотой или ее гидратом, составляет от около 10 до около 45°C. Раствор, полученный на стадии (c), перемешивают в течение от около 1 до около 24 ч. В предпочтительном варианте раствор, полученный на стадии (c), перемешивают в течение от около 2 до около 4 ч при от около 25 до около

35°C.

Стадия (d) указанного выше способа включает выделение 3,0 оксалата тенелиглиптина и его сольвата, полученного на стадии (c), методами, включающими, но не ограниченными ими, кристаллизацию, перекристаллизацию, осаждение, дистилляцию раствора, фильтрацию. В другом варианте 3,0 оксалат тенелиглиптина и его сольват, выделенный на стадии (d) указанного выше способа, дополнительно может быть высушен для получения желаемой кристаллической формы и гидрата. Методики, применяемые для сушки, включают, но не ограничены ими, сушку распылением, применение полочной сушилки или сушку в вакууме или сушку в псевдооживленном слое.

В одном варианте в данном изобретении представлен по существу чистый дибензоил-L-тарترات Тенелиглиптина.

В одном варианте в данном изобретении представлен способ получения дибензоил L-тартрата Тенелиглиптина или его сольвата, где указанный способ включает стадии:

- (a) получение раствора тенелиглиптина или соли тенелиглиптина в подходящем растворителе;
- (b) обработка раствора соли тенелиглиптина со стадии (a) подходящим основанием;
- (c) контакт раствора со стадии (a) или стадии (b) с дибензоил L-винной кислотой или ее гидратом;
- (d) выделение дибензоил L-тартрата Тенелиглиптина и необязательная очистка для получения чистого дибензоил L-тартрата Тенелиглиптина или его сольвата.

Стадия (a) указанного выше способа включает получение раствора тенелиглиптина или соли тенелиглиптина в подходящем растворителе. В одном варианте тенелиглиптином, применяемым на стадии (a), является свободное основание или соль тенелиглиптина. В другом варианте соль тенелиглиптина, применяемая на стадии (a), включает, но не ограничена ими, соли тенелиглиптина с органической кислотой или неорганической кислотой, выбранной из группы, состоящей из хлористо-водородной кислоты, серной кислоты, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, бромисто-водородной кислоты, азотной кислоты, мезиловой кислоты, тозилловой кислоты, бензойной кислоты, нафталин-1-сульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, галлиевой кислоты, (+)-камфорсульфоновой кислоты, (-)-камфорсульфоновой кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты, L-винной кислоты, этандисульфоновой кислоты, лимонной кислоты, яблочной кислоты, малеиновой кислоты, малоновой кислоты и фосфорной кислоты. Более предпочтительным является свободное основание тенелиглиптина. В другом варианте подходящий растворитель, применяемый для получения раствора тенелиглиптина или соли тенелиглиптина, выбирают из группы, состоящей из воды, спиртов, кетонов, сложных эфиров, простых эфиров, галогенированных растворителей, амидов, нитрилов и их смесей. В предпочтительном варианте подходящий применяемый растворитель выбирают из группы, состоящей из воды, метанола, этанола, 1-пропанола, 2-пропанола, бутанола, ацетона, метилэтилкетона, этилацетата, изопропилацетата, тетрагидрофурана, дихлорметана, дихлорэтана, диметилформамида, N-метилформамида, ацетонитрила и их смесей. В более предпочтительном варианте растворителем, применяемым для процесса на стадии (a) в соответствии с данным изобретением является сложный эфир, предпочтительно, этилацетат.

Стадия (b) способа в соответствии с данным изобретением может проводиться, если на стадии (a) применяют соль тенелиглиптина. Стадия (b) включает обработку раствора соли тенелиглиптина со стадии (a) подходящим основанием. В одном варианте, подходящее основание выбирают из группы, включающей неорганические или органические основания. Предпочтительные основания включают, но не ограничены ими, карбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат натрия, гидроксид натрия, гидроксид калия. В предпочтительном варианте, основанием, применяемым в способе в соответствии с данным изобретением, является карбонат натрия. Раствор, полученный на стадии (b), перемешивают в течение от 30 мин до 24 ч при комнатной температуре. В другом варианте раствор, полученный на стадии (b), перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре.

Стадия (c) включает контакт раствора со стадии (a) или стадии (b) тенелиглиптина или его соли с дибензоил L-винной кислотой или ее гидратом. В одном предпочтительном варианте применяемой кислотой является дибензоил L-винная кислота. В другом варианте дибензоил L-винная кислота или ее гидрат могут быть представлены в виде водного раствора дибензоил L-винной кислоты или ее гидрата или не водного раствора дибензоил L-винной кислоты или ее гидрата. В другом аспекте этого варианта растворители, применяемые для получения раствора дибензоил L-винной кислоты или ее гидрата, включают, но не ограничены ими, воду, спирты, сложные эфиры, простые эфиры, амид и нитрил или их смеси. Предпочтительные растворители включают, но не ограничиваются ими, воду, метанол, этанол, н-бутанол, трет-бутанол, ацетонитрил, этилацетат и тетрагидрофуран. Наиболее предпочтительным растворителем, используемым для получения раствора дибензоил L-винной кислоты или ее гидрата, является сложный эфир, предпочтительно, этилацетат. В одном аспекте этого варианта стадия (c) включает перемешивание раствора со стадии (a) или стадии (b) и дибензоил L-винной кислоты или ее гидрата. В еще одном варианте подходящая температура, поддерживаемая для перемешивания раствора со стадии (a) или стадии (b) с дибензоил L-винной кислотой или ее гидратом, составляет от около 10 до около 45°C. Раствор, полученный на стадии (c), перемешивают в течение от около 1 до около 24 ч. В предпочтительном варианте, раствор, полученный на стадии (c), перемешивают в течение от около 2 до около 4 ч при

от около 25 до около 35°C.

Стадия (d) указанного выше способа включает выделение дибензоил-L-тарtrate тенелиглиптина и его сольвата, полученного на стадии (c), методами, включающими, но не ограниченными ими, кристаллизацию, перекристаллизацию, осаждение, дистилляцию раствора, фильтрацию. В другом варианте дибензоил-L-тарtrate тенелиглиптина и его сольват, выделенный на стадии (d) указанного выше способа, дополнительно может быть высушен для получения желаемой кристаллической формы и гидрата. Методики, применяемые для сушки, включают, но не ограничены ими, сушку распылением, применение полочной сушилки или сушку в вакууме или сушку в псевдооживленном слое.

В одном варианте дибензоил L-тарtrate тенелиглиптина, полученный способом в соответствии с данным изобретением, необязательно очищают с получением чистого дибензоил L-тарtrate тенелиглиптина. Очистку дибензоил L-тарtrate тенелиглиптина проводят в подходящем растворителе, выбранном из группы, включающей спирты, кетоны, сложные эфиры, простые эфиры, галогенированные растворители, амиды, нитрилы и их смеси. В предпочтительном варианте подходящий применяемый растворитель выбирают из группы, включающей воду, метанол, этанол, 1-пропанол, 2-пропанол, бутанол, ацетон, метилэтилкетон, этилацетат, изопропилацетат, тетрагидрофуран, дихлорметан, дихлорэтан, диметилформамид, N-метилформамид, ацетонитрил и их смеси. В более предпочтительном варианте, растворителем, применяемым для очистки дибензоил L-тарtrate тенелиглиптина, является этилацетат или метанол или их смесь.

В одном варианте данного изобретения представлен кристаллический n.гидрат 2,5 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, предпочтительно 1,0, где указанное соединение обладает превосходной растворимостью.

В одном варианте данного изобретения представлен кристаллический n.гидрат 3,0 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, предпочтительно 1,0, где указанное соединение обладает превосходной растворимостью.

В одном варианте данного изобретения представлен кристаллический n.гидрат 2,5 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, предпочтительно 1,0, где указанное соединение обладает превосходной технологичностью. Параметры технологичности включают, но не ограничены ими, простоту очистки, обращения, измельчения, прессования и скорость растворения.

В одном варианте данного изобретения представлен кристаллический n.гидрат 3,0 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, предпочтительно 1,0, где указанное соединение обладает превосходной технологичностью. Параметры технологичности включают, но не ограничены ими, простоту очистки, обращения, измельчения, прессования и скорость растворения.

В одном варианте данного изобретения представлен кристаллический n.гидрат 2,5 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, предпочтительно 1,0, где указанное соединение обладает стабильностью. Параметрами стабильности могут быть, но не ограничены ими, тепловая стабильность, фотостабильность, период полураспада и гидролитическая стабильность.

В одном варианте данного изобретения представлен кристаллический n.гидрат 3,0 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, предпочтительно 1,0, где указанное соединение обладает стабильностью. Параметрами стабильности могут быть, но не ограничены ими, тепловая стабильность, фотостабильность, период полураспада и гидролитическая стабильность.

В одном варианте данного изобретения представлен кристаллический n.гидрат 2,5 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, предпочтительно 1,0, где указанное соединение обладает превосходной эффективностью. Параметры эффективности могут включать, но не ограничены ими, биодоступность, терапевтическую эффективность, контролируемое выделение и смягчение побочных эффектов противоионом.

В одном варианте данного изобретения представлен кристаллический n.гидрат 3,0 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, предпочтительно 1,0, где указанное соединение обладает превосходной эффективностью. Параметры эффективности могут включать, но не ограничены ими, биодоступность, терапевтическую эффективность, контролируемое выделение и смягчение побочных эффектов противоионом.

В одном варианте данного изобретения представлен кристаллический n.гидрат 2,5 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, предпочтительно 1,0, где указанное соединение обладает низкой гигроскопичностью.

В одном варианте данного изобретения представлен кристаллический n.гидрат 3,0 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, предпочтительно 1,0, где указанное соединение обладает низкой гигроскопичностью.

В данном изобретении представлен оксалат соединения формулы (I) и его сольваты для применения для профилактического лечения расстройства метаболизма глюкозы, показанного у пациента. В предпочтительном варианте сольватом является n.гидрат, где n равно 1,0-4,0, предпочтительно, 1,0.

В одном варианте представлен по существу чистый кристаллический n.гидрат 2,5 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0, предпочтительно 1,0, для применения для профилактического лечения расстройства метаболизма глюкозы, показанного у пациента.

Примеры

Следующие примеры приведены, чтобы представить то, что считается наиболее полезным и легко понятным описанием методик и концептуальных аспектов данного изобретения. Приведенные ниже примеры являются просто иллюстрацией изобретения и не предназначены для ограничения его описанными вариантами. Предполагается, что вариации и изменения, очевидные для специалиста в данной области, находятся в пределах объема и сущности изобретения.

Свободное основание тенелиглиптина, упомянутое в данном описании и применяемое в способах, описанных в данном изобретении, может быть получено в соответствии со способами известного уровня техники, описанными в WO 2014/041560, полное содержание которого включено сюда в качестве ссылки.

Способы

Порошковую рентгеновскую дифрактограмму (ПРД) получают на рентгеновском дифрактометре Phillips, модель XPERT-PRO (PANalytical) Detector Xcelerator. Применяемым источником излучения является медь (Cu, $K\alpha_1=1,54060\text{\AA}$ и $K\alpha_2=1,54443\text{\AA}$) при постоянной температуре в пределах 2θ интервала $2,0^\circ-5,0^\circ$.

Термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) измеряют дифференциальным сканирующим калориметром (DSC 822, Mettler Toledo), имеющим интервал температур $30-350^\circ\text{C}$ со скоростью нагревания $10^\circ\text{C}/\text{мин}$.

Пики инфракрасной (ИК) абсорбции получают с применением ИК спектрометра с преобразованием Фурье Perkin Elmer Spectrum One.

Пример 1. Получение гидратов (1,0-4,0, предпочтительно 1,0) 3,0 оксалата тенелиглиптина.

Стадия 1. Получение Тенелиглиптина с дибензоил-L-винной кислотой.

Тенелиглиптин (140,0 г, 0,32 моль) растворяют в этилацетате (1,4 л) и добавляют к раствору дибензоил-L-винной кислоты (395,0 г, 1,05 моль) в этилацетате (5,6 л) при около $25-30^\circ\text{C}$. Этот раствор перемешивают в течение около 2 ч при около $25-30^\circ\text{C}$. Полученный продукт (неочищенную соль ДБВК) собирают фильтрацией и промывают этилацетатом (500 мл). Промытую влажную лепешку перемешивают в этилацетате (4,2 л) при около $75-80^\circ\text{C}$. Добавляют метанол (900 мл) при температуре кипения с обратным холодильником около $65-75^\circ\text{C}$. Полученный прозрачный раствор перемешивают в течение около 15 мин при температуре кипения с обратным холодильником около $65-75^\circ\text{C}$ и затем перемешивают в течение около 1 ч при комнатной температуре. Полученный продукт собирают фильтрацией. Влажную лепешку продукта промывают этилацетатом (100 мл) и смешивают с этилацетатом (1,9 л) при $75-80^\circ\text{C}$. Затем добавляют метанол (320 мл) при температуре кипения с обратным холодильником. Полученную прозрачную реакцию смесь перемешивают в течение около 15 мин при температуре кипения с обратным холодильником, и затем перемешивают в течение около 2 ч при комнатной температуре. Продукт собирают фильтрацией. Полученную влажную лепешку промывают этилацетатом (100 мл). Полученное влажное твердое вещество сушат при около 50°C в течение около 8 ч с получением около 120 г тенелиглиптина с дибензоил-L-винной кислотой. Полученное со стадии 1 указанное в заголовке соединение имеет чистоту около 99,47%, определенную ВЭЖХ. Указанное в заголовке соединение характеризуется термограммой ДСК с эндотермом при $62,66^\circ\text{C}$, $144,64^\circ\text{C}$, $176,17^\circ\text{C}$. Указанное в заголовке соединение характеризуется ИК пиками при 3444,19, 2954,49, 2490,63, 1923,87, 1723,12, 1656,76, 1600,65, 1557,15, 1452,15, 1385,29, 1264,55, 1110,99, 1001,13, 911,96, 769,74, 715,03, $674,57\text{ см}^{-1}$. Указанное в заголовке соединение характеризуется ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1,19-1,16 (м, 1H), 1,58-1,56 (м, 1H), 1,99 (с, 1H), 2,15 (с, 3H), 2,57-2,33(м, 5H), 2,72 (м, 4H), 3,07-2,88 (м, 4H), 3,64-3,61 (м, 2H), 3,76-3,69 (м, 1H), 4,59-4,39 (м, 3H), 5,79-7,74 (м, 5H), 7,31-7,28 (м, 1H), 7,49-7,45 (м, 2H), 7,74-7,51 (м, 14H), 8,02-7,95(м, 8H).

Стадия 2. Получение n.гидрата 3,0 оксалата тенелиглиптина: 75,0 г дибензоил-L-тарtrate Тенелиглиптина со стадии 1 перемешивают в дихлорметане (750,0 мл) и воде (750,0 мл), затем туда добавляют раствор карбоната натрия (30,0 г в 375,0 мл воды). Полученную реакцию смесь затем перемешивают в течение около 30 мин. Водный слой отделяют и экстрагируют дихлорметаном (375,0 мл). Органические слои объединяют и промывают водой (750 мл) и насыщенным раствором соли (750,0 мл). Органический слой фильтруют через слой hуflow, и слой промывают дихлорметаном (75,0 мл). Органический слой выпаривают при пониженном давлении при около 40°C с получением около 26,2 г свободного основания Тенелиглиптина.

Свободное основание Тенелиглиптина (26,2 г, 0,061 моль) перемешивают в дихлорметане (786,0 мл). К этой реакционной смеси добавляют раствор дигидрата щавелевой кислоты (24,03 г, 0,19 моль) в метаноле (67,8 мл) при перемешивании при температуре около $10-45^\circ\text{C}$, предпочтительно, около $25-30^\circ\text{C}$, и перемешивают в течение около 2 ч. Продукт собирают фильтрацией. Влажную лепешку продукта промывают дихлорметаном (75,0 мл). Полученное влажное твердое вещество сушат при около 42°C в течение около 8 ч с получением 36,2 г указанного в заголовке соединения.

Чистота указанного в заголовке соединения: 99,28%, определена ВЭЖХ.

Содержание щавелевой кислоты в указанном в заголовке соединении: 39,8%.

Содержание воды по Карлу-Фишеру: 2,6%.

Указанное в заголовке соединение характеризуется термограммой ДСК с эндотермом при 177,34°C. ИК пики при 3464,93, 3011,34, 2537,55, 1911,30, 1720,10, 1651,64, 1456,82, 1363,34, 1209,29, 922,88, 709,74, 475,21 см⁻¹. ПРД: 5,69°, 6,57°, 16,43°, 17,71°, 21,66°, 23,15°, 23,86°, 24,99° ± 2θ.

Пример 2. Получение гидратов (1,0-4,0, предпочтительно, 1,0) 3,0 оксалата тенелиглиптина.

Стадия 1. Получение Тенелиглиптина с дибензоил-L-винной кислотой.

Свободное основание тенелиглиптина (140,0 г, 0,32 моль) растворяют в этилацетате (1,5 л), затем добавляют раствор дибензоил-L-винной кислоты (395,0 г, 1,05 моль) в этилацетате (4,0 л). Раствор перемешивают в течение около 2 ч при около 25-30°C. Полученное выпавшее в осадок твердое вещество фильтруют и промывают этилацетатом (140 мл). Полученный продукт сушат при около 40°C в течение около 8 ч с получением неочищенной формы указанного в заголовке соединения, имеющей чистоту около 98,32%, определенную ВЭЖХ. Неочищенную соль ДБТК Тенелиглиптина перемешивают в этилацетате (3,6 л) при около 75-80°C с последующим добавлением метанола (864 мл). Полученный прозрачный раствор затем перемешивают в течение около 30 мин при около 65-75°C. Затем его далее перемешивают в течение около 3 ч при 25-30°C. Чистую соль ДБТК Тенелиглиптина собирают фильтрацией и промывают этилацетатом (365,0 мл). Полученное влажное твердое вещество сушат при около 40°C в течение около 8 ч с получением 199,5 г чистой соли ДБТК Тенелиглиптина (чистота 99,57%, определенная ВЭЖХ).

Стадия 2. Получение n.гидрата 3,0 оксалата тенелиглиптина.

К 199,5 г дибензоил-L-тартрата Тенелиглиптина (Тенелиглиптин ДБТК), полученного на стадии 1, добавляют дихлорметан (1,2 л) и воду (1,2 л), затем добавляют раствор карбоната натрия (48,0 г в 600,0 мл воды). Эту реакционную смесь перемешивают в течение более около 30 мин. Слои разделяют, и водный слой экстрагируют дихлорметаном (600,0 мл). Органические слои объединяют и промывают водой (1,2 л) и насыщенным раствором соли (1,2 л). Органический слой фильтруют через слой hуflow. Слой hуflow промывают дихлорметаном (120,0 мл). Органический слой переносят в четырехгорлую колбу. Раствор дигидрата щавелевой кислоты (38,40 г, 0,30 моль) в метаноле (108,0 мл) добавляют при температуре в интервале 10-45°C, предпочтительно, при около 25-30°C. Затем добавляют дихлорметан (360,0 мл) и перемешивают в течение около 2 ч при 10-45°C, предпочтительно, около 25-30°C. Продукт собирают фильтрацией, и влажную лепешку продукта промывают дихлорметаном (120,0 мл). Полученное влажное твердое вещество сушат при около 25-30°C в течение около 12 ч, затем при около 43°C в течение около 24 ч с получением 60,0 г указанного в заголовке соединения.

Чистота указанного в заголовке соединения: 99,81%, определена ВЭЖХ.

Содержание щавелевой кислоты в указанном в заголовке соединении: 38,0%.

Содержание воды по Карлу-Фишеру: 2,5%.

Указанное в заголовке соединение характеризуется термограммой ДСК с эндотермом при 171,61°C.

ПК пики при 3462,20, 3010,21, 2543,53, 1910,70, 1719,50, 1650,81, 1457,04, 1363,47, 1210,49, 922,88, 710,0, 476,85 см⁻¹. ПРД: 5,67°, 6,55°, 16,42°, 17,70°, 21,62°, 23,13°, 23,81°, 24,98° ± 2θ.

Полученный оксалат тенелиглиптина, который демонстрирует желаемые физико-химические свойства, не является предметом обычных экспериментов для получения простой альтернативы, так как попытки приготовления других солей с использованием различных растворителей и условий не привели к образованию приемлемых солей.

Краткие результаты различных попыток получить другие соли тенелиглиптина показаны в таблице ниже. Приведенные ниже результаты показывают, что оксалаты тенелиглиптина не являются обычными или очевидными для специалиста в данной области техники и представляют умение и изобретательность, которые не рассматриваются и не обсуждаются в известном уровне техники.

Соль	Растворитель и условия	Образование соли
N-ацетилглицин	В ацетоне при КТ	Соль не образуется
	В ацетоне при нагревании	
Тетрафторборная кислота	В изопропанолe при КТ	
	В изопропанолe при около 85-90°C	
Этансульфоновая кислота	В дихлорметане при КТ	Образуется липкое вещество
	В этилацетате при КТ	Образуется коричневое липкое вещество
Памовая кислота	В метаноле в горячих условиях	Соль не образуется
Изоникотиновая кислота	В этилацетате при КТ	

N. гидраты 3,0 оксалатов тенелиглиптина, описанные здесь, имеют растворимость в интервале от 145 мкг/мл до 154,0 мкг/мл.

Пример 3. Получение гидратов (1,0-4,0, предпочтительно, 1,0) 2,5 оксалата тенелиглиптина.

К перемешиваемому раствору 3-{(2S,4S)-4-[4-(3-метил-1-фенил-5-пиразолил)-1-пиперазинил]-2-пирролидинилкарбонил}-1,3-гиазолидина (10 г, 0,023 моль) в этаноле (300 мл) добавляют щавелевую кислоту (10,14 г, 0,08 моль) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 12-16 ч. Осадок собирают фильтрацией, промывают этанолом (100 мл) и сушат при 45°C с получением указанного в заголовке соединения в виде кристаллического твердого вещества (12,9 г).

Чистота указанного в заголовке соединения: 99,53%, определена ВЭЖХ.

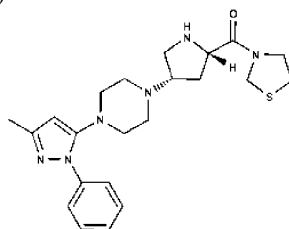
Содержание щавелевой кислоты в указанном в заголовке соединении: 35,40%.

Содержание воды в указанном в заголовке соединении: 1,0%.

ДСК: эндотерм при 152,76°C, 169,68°C. ПРД: 5,68°, 6,56°, 16,44°, 17,72°, 18,34°, 21,12°, 21,67°, 23,15°, 23,86°, 24,99°. ПК: 3452,22, 3011,77, 2540,88, 1721,37, 1650,04, 1207,43, 922,34, 708,96, 477,35 см⁻¹.

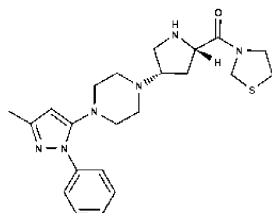
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Оксалат соединения формулы (I)

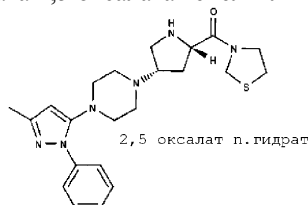


Формула (I).

2. Оксалат соединения формулы (I) по п.1, где оксалат соединения представляет собой n.гидрат и где n равно 1,0-4,0



3. Кристаллическая форма n.гидрата 2,5 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0



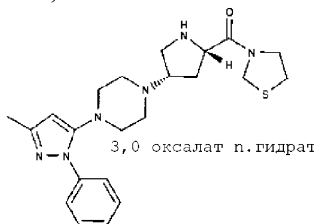
Формула (I)

4. Кристаллическая форма по п.3, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при следующих значениях угла отражения: 5,68°, 6,56°, 16,44°, 17,72°, 18,34°, 21,12°, 21,67°, 23,15°, 23,86°, 24,99° ± 2,0° 2θ.

5. Кристаллическая форма по п.3, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), имеющей эндотерм при 152,76°C и 169,68°C.

6. Кристаллическая форма по п.3, характеризующаяся распределением пиков на спектре инфракрасной абсорбции с Фурье-преобразованием (ФП-ИК) при следующих значениях: около 3452,22, 3011,77, 2540,88, 1721,37, 1650,04, 1207,43, 922,34, 708,96, 477,35 см⁻¹.

7. Кристаллическая форма n.гидрата 3,0 оксалата тенелиглиптина, где n равно 1,0-4,0



Формула (I)

8. Кристаллическая форма по п.7, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограм-

мой, содержащей пики при следующих значениях угла отражения: $5,69^\circ$, $6,57^\circ$, $16,43^\circ$, $17,71^\circ$, $21,66^\circ$, $23,15^\circ$, $23,86^\circ$, $24,99^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$.

9. Кристаллическая форма по п.7, характеризующаяся распределением пиков на спектре инфракрасной абсорбции (ИК) при следующих значениях: около $3464,93$, $3011,34,2537,55$, $1911,30$, $1720,10$, $1651,64$, $1456,82$, $1363,34$, $1209,29$, $922,88$, $709,74$, $475,21$ см^{-1} .

10. Способ получения оксалата соединения формулы (I), где способ включает стадии:

(а) получение раствора тенелиглиптина или соли тенелиглиптина в подходящем растворителе, таком как этанол;

(б) обработка раствора соли тенелиглиптина со стадии (а) подходящим основанием, таким как неорганические или органические основания;

(с) контактирование раствора со стадии (а) или стадии (б) с щавелевой кислотой; и

(д) выделение оксалата соединения формулы (I), полученного на стадии (с).

11. Способ по п.10, где указанный способ обеспечивает образование кристаллического п.гидрата 2,5 оксалата тенелиглиптина, где n равно $1,0-4,0$, или кристаллического п.гидрата 3,0 оксалата тенелиглиптина, где n равно $1,0-4,0$.

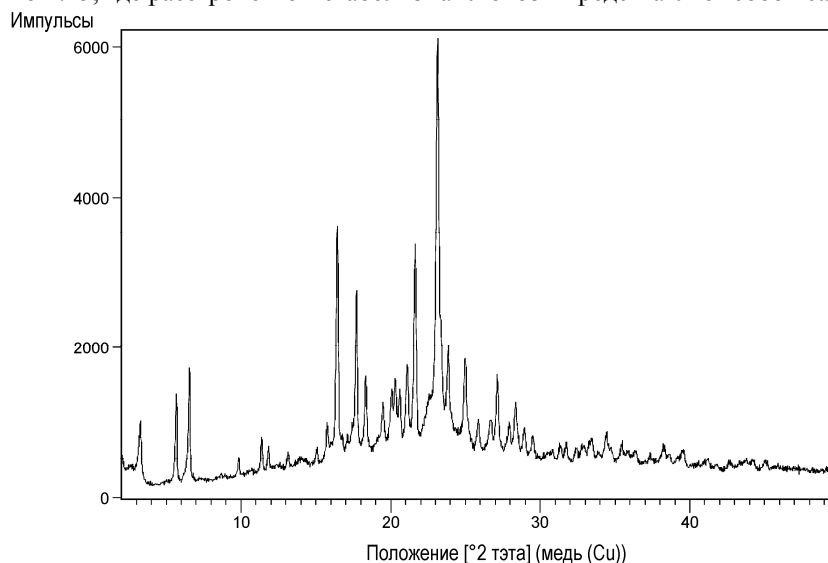
12. Способ по п.10, где солью тенелиглиптин, применяемой на стадии (а), является дибензоил-L-тарtrat тенелиглиптина или его сольват.

13. Способ по п.10, где подходящее основание выбирают из группы, содержащей неорганические или органические основания.

14. Способ по п.10, где подходящий источник иона оксалата выбирают из группы, содержащей щавелевую кислоту или ее гидрат, соли щавелевой кислоты со щелочными металлами, такими как натрий, калий, литий, магний, и смешанную натриево-калиевую соль щавелевой кислоты, аммониевую соль щавелевой кислоты, и кислые соли указанных выше, такие как гидрооксалат натрия, гидрооксалат калия, тетраоксалат калия и кислый оксалат аммония.

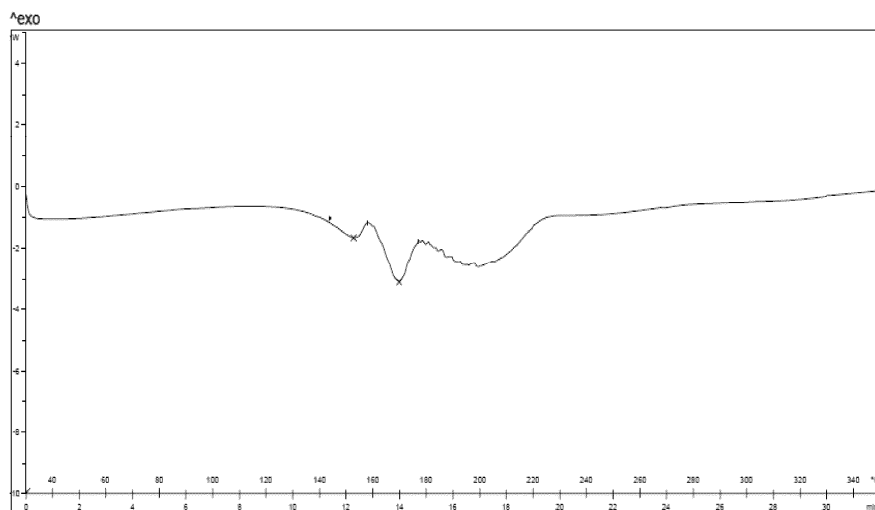
15. Способ профилактического или радикального лечения расстройства метаболизма глюкозы у субъекта, нуждающегося в таковом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества оксалата соединения формулы (I) по любому из п.1-9.

16. Способ по п.15, где расстройство метаболизма глюкозы представляет собой сахарный диабет.

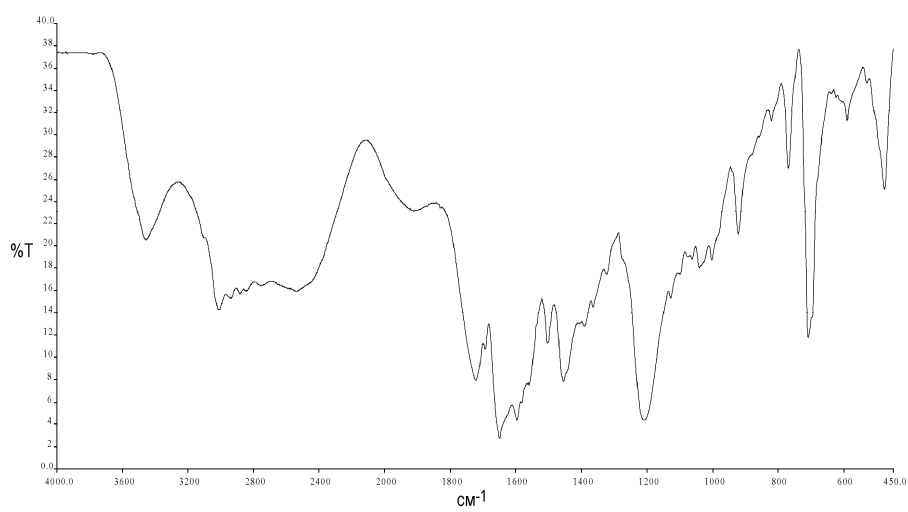


Фиг. 1

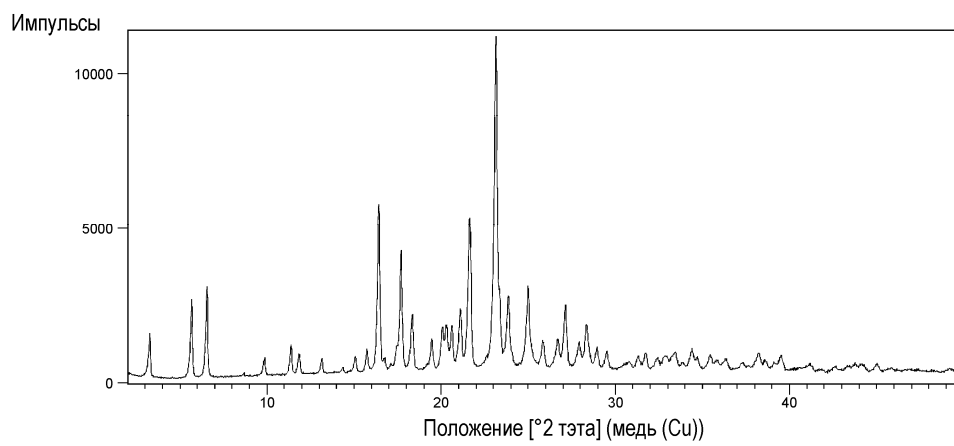
039402



Фиг. 2

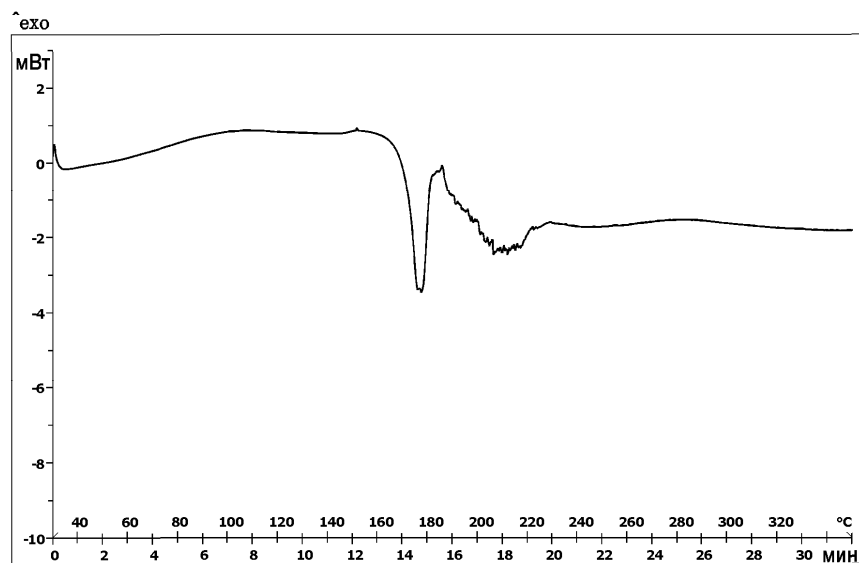


Фиг. 3

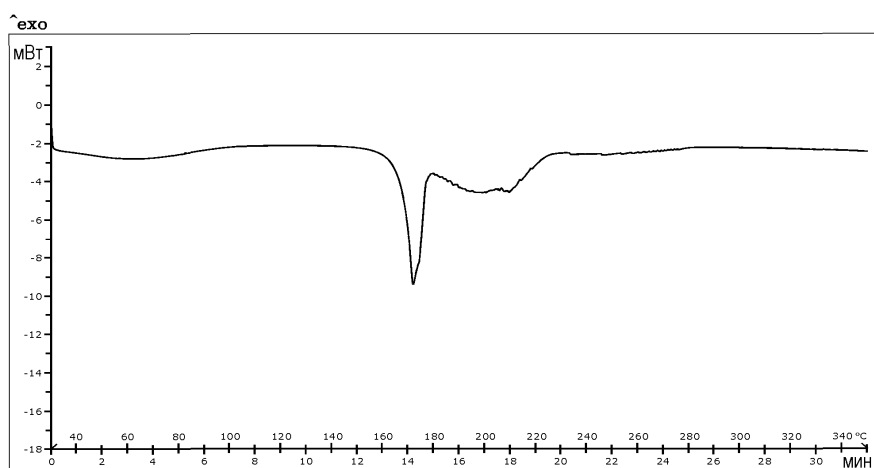


Фиг. 4

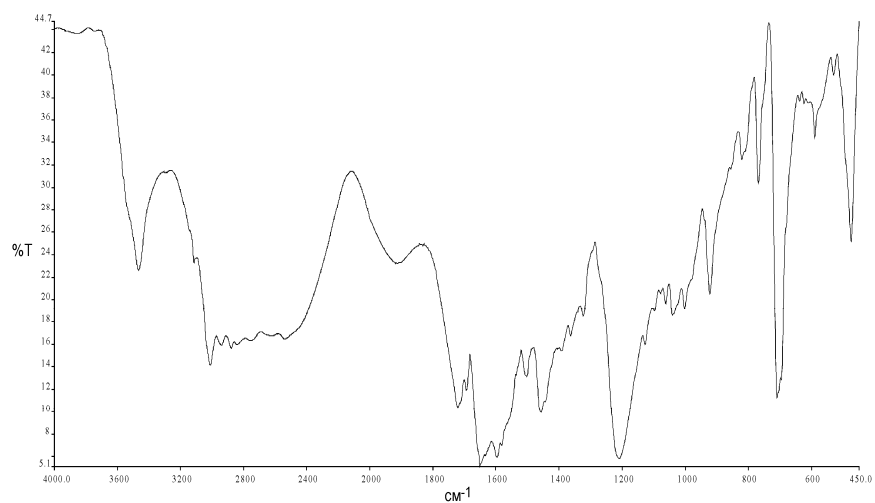
039402



Фиг. 5А

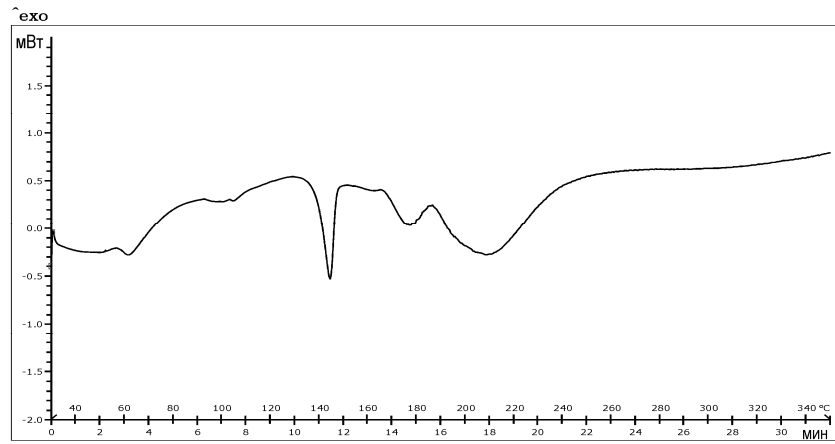


Фиг. 5В



Фиг. 6

039402



Фиг. 7



Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2