

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2014102764/04, 25.06.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
29.06.2011 US 61/502,497

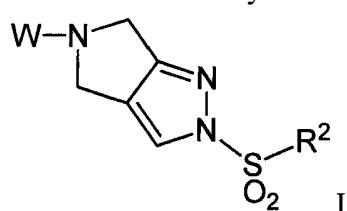
(43) Дата публикации заявки: 10.08.2015 Бюл. № 22

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 29.01.2014(86) Заявка РСТ:  
US 2012/043924 (25.06.2012)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2013/003250 (03.01.2013)Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"(71) Заявитель(и):  
МЕРК ШАРП И ДОУМ КОРП. (US),  
МЕРК ШАРП И ДОУМ ЛТД. (GB)(72) Автор(ы):  
ЗАКУТО Майкл Дж. (US),  
ДАНН Роберт Ф. (US),  
МОМЕНТ Аарон Дж. (US),  
ДЖЕЙНИ Джейкоб М. (US),  
ЛИБЕРМАН Дэвид (GB),  
ШИН Фэй (GB),  
БРЕМЕЙЕР Надин (GB),  
СКОТТ Джереми (GB),  
КУТ Джейфри Т. (US),  
ТАНЬ Луши (US),  
ЧЭНЬ Цинхao (US)

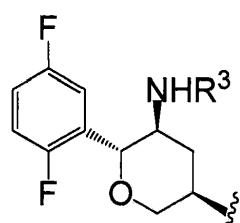
## (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ХИРАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ IV

## (57) Формула изобретения

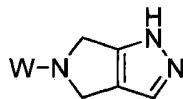
1. Способ получения соединения структурной формулы I:

где R<sup>2</sup> выбирают из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>3-6</sub>циклоалкила, и

W представляет собой водород или P, где P представляет собой аминозащитную группу, или

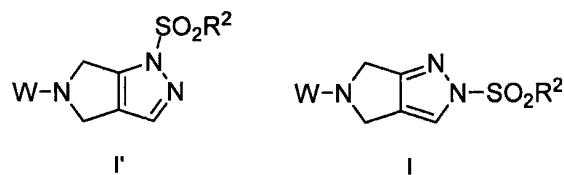
где R<sup>3</sup> представляет собой водород или P, где P представляет собой аминозащитную группу,

включающий сульфонилирование соединения формулы III:



III

и изомеризацию смеси соединений формулы I' и формулы I:



где указанное сульфонилирование соединения формулы III и изомеризация сульфонированного соединения формулы III включает смешивание соединения формулы III с сульфонилирующим агентом и, по меньшей мере, с одним основанием, по меньшей мере, в одном подходящем органическом растворителе.

2. Способ по п. 1, где указанный способ осуществляют как одностадийный процесс.

3. Способ по п. 2, где указанное сульфонилирование соединения формулы III и изомеризация смеси сульфонированных соединений I и I' включает смешивание соединения формулы III, сульфонилирующего агента и подходящего основания в подходящем растворителе.

4. Способ по п. 3, где указанный сульфонилирующий агент представляет собой  $\text{MsCl}$ , указанное основание представляет собой  $\text{NaHMDS}$ , и указанный растворитель содержит смесь  $\text{TGF}$  и  $\text{DMAc}$ .

5. Способ по п. 1, где указанный способ осуществляют как двухстадийный процесс.

6. Способ по п. 5, где первая стадия представляет собой сульфонилирование соединения формулы III, включающее смешивание соединения формулы III, сульфонилирующего агента, первого основания и подходящего первого растворителя.

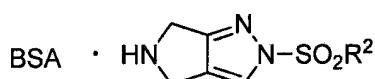
7. Способ по п. 6, где указанный сульфонилирующий агент представляет собой  $\text{MsCl}$ , указанное первое основание представляет собой  $\text{TEA}$ , и указанный первый растворитель представляет собой  $\text{MeTGF}$ .

8. Способ по п. 5, где вторая стадия представляет собой изомеризацию смеси соединений формулы I и формулы I', включающую смешивание мезилированного соединения формулы III, второго основания и подходящего второго растворителя.

9. Способ по п. 8, где указанное второе основание представляет собой  $\text{KOtBu}$  или  $\text{NaHMDS}$ , и указанный второй растворитель представляет собой  $\text{MeTGF}$  или  $\text{DMAc}$ .

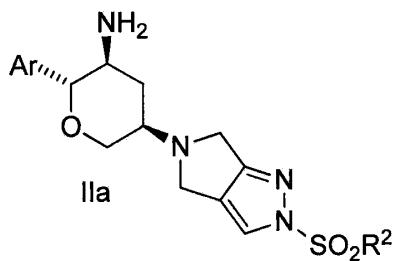
10. Способ по п. 1, результатом которого является более чем 70% конверсия в соединение формулы I.

11. Соединение, которое представляет собой соль бензолсульфоновой кислоты (BSA) формулы I:

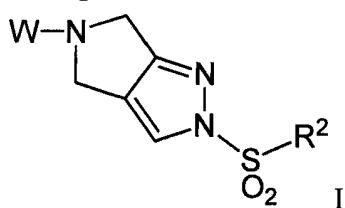


где  $\text{R}^2$  выбирают из группы, состоящей из  $\text{C}_{1-6}$ алкила и  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила.

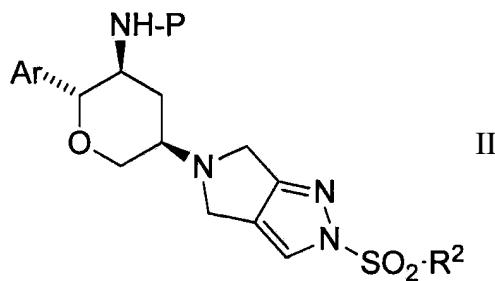
12. Способ получения соединения структурной формулы IIa:



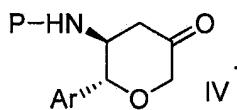
где Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный одним-пятью заместителями R<sup>1</sup>, каждый R<sup>1</sup> независимо выбирают из группы, состоящей из фтора, хлора, C<sub>1</sub>-6алкила, необязательно замещенного одним-пятью атомами фтора, и C<sub>1</sub>-6алкоксигруппы, необязательно замещенной одним-пятью атомами фтора, R<sup>2</sup> выбирают из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-6алкила и C<sub>3</sub>-6циклоалкила, включающий стадии: образования соли соединения формулы I:



где W представляет собой H;  
образования соединения формулы II:



восстановительным аминированием соли соединения формулы I и кетона формулы IV:



13. Способ по п. 12, дополнительно включающий стадию удаления защитной группы соединения формулы II.

14. Способ по п. 13, дополнительно включающий стадию перекристаллизации соединения формулы II, с которого снята защита.

15. Способ по любому из пп. 12-14, где Ar представляет собой 2,5-дифторфенил, и R<sub>2</sub> представляет собой метил, и где соль соединения формулы I представляет собой соль BSA.