



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201416367 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：102133121

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 09 月 13 日

(51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01)

C07D241/24 (2006.01)

(30)優先權：2012/10/16 中國大陸

201210393435.8

(71)申請人：上海源力生物技術有限公司 (中國大陸) UNITRIS BIOPHARMA CO., LTD. (CN)
中國大陸

(72)發明人：張富堯 ZHANG, FUYAO (US)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 25 頁

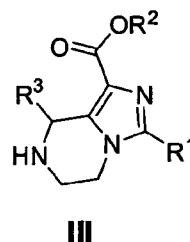
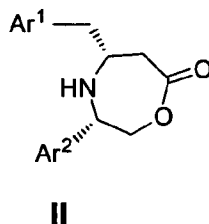
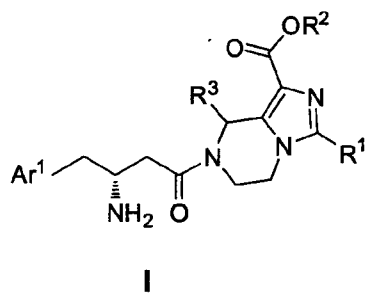
(54)名稱

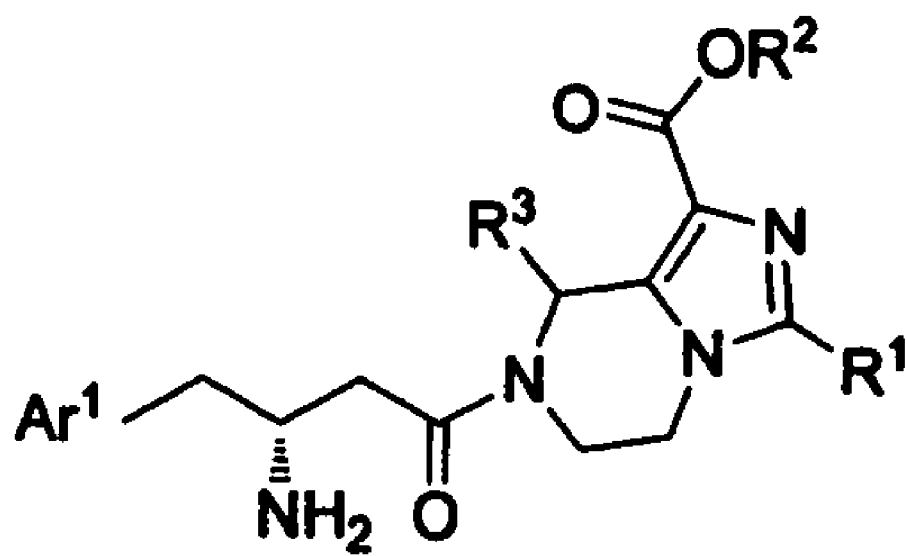
一種 DPP-IV 抑制劑的中間體、其製備方法和藉由其製備 DPP-IV 抑制劑的方法

INTERMEDIATES OF DPP-IV INHIBITOR AND THEIR PREPARATION METHODS AS WELL AS THE PREPARATION METHOD OF DPP-IV INHIBITOR

(57)摘要

本發明涉及一種 DPP-IV 抑制劑(式 I)的中間體，其製備方法和藉由其製備 DPP-IV 抑制劑的方法。具體而言，該方法藉由環狀手性 β -胺基芳基丁酸衍生物(結構式 II)和化合物 III 反應，然後脫除胺基保護基，製得所需 DPP-IV 抑制劑。該方法操作簡便，成本低，適於大規模生產。







(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201416367 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：102133121

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 09 月 13 日

(51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01)

C07D241/24 (2006.01)

(30)優先權：2012/10/16 中國大陸

201210393435.8

(71)申請人：上海源力生物技術有限公司 (中國大陸) UNITRIS BIOPHARMA CO., LTD. (CN)
中國大陸

(72)發明人：張富堯 ZHANG, FUYAO (US)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 25 頁

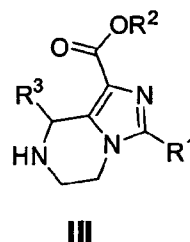
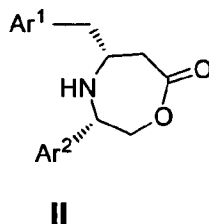
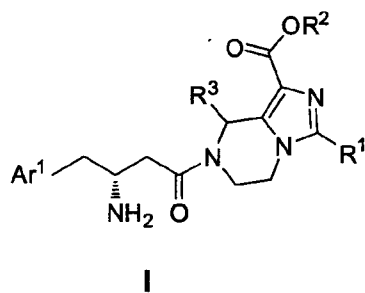
(54)名稱

一種 DPP-IV 抑制劑的中間體、其製備方法和藉由其製備 DPP-IV 抑制劑的方法

INTERMEDIATES OF DPP-IV INHIBITOR AND THEIR PREPARATION METHODS AS WELL AS THE PREPARATION METHOD OF DPP-IV INHIBITOR

(57)摘要

本發明涉及一種 DPP-IV 抑制劑(式 I)的中間體，其製備方法和藉由其製備 DPP-IV 抑制劑的方法。具體而言，該方法藉由環狀手性 β -胺基芳基丁酸衍生物(結構式 II)和化合物 III 反應，然後脫除胺基保護基，製得所需 DPP-IV 抑制劑。該方法操作簡便，成本低，適於大規模生產。



發明摘要

※ 申請案號：102133121

※ 申請日：102. 9. 13

※IPC 分類：C07D487/64 (2006.01)
C07D241/24 (2006.01)

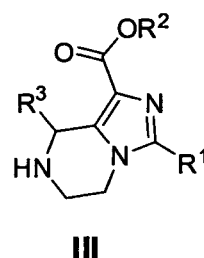
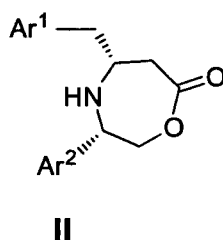
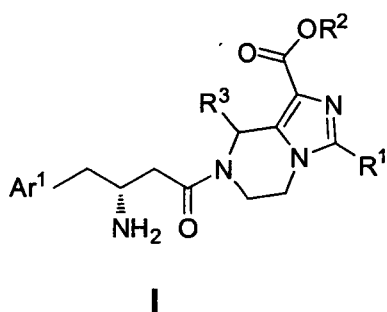
【發明名稱】(中文/英文)

一種 DPP-IV 抑制劑的中間體、其製備方法和藉由其製備
DPP-IV 抑制劑的方法

INTERMEDIATES OF DPP-IV INHIBITOR AND THEIR
PREPARATION METHODS AS WELL AS THE PREPARATION
METHOD OF DPP-IV INHIBITOR

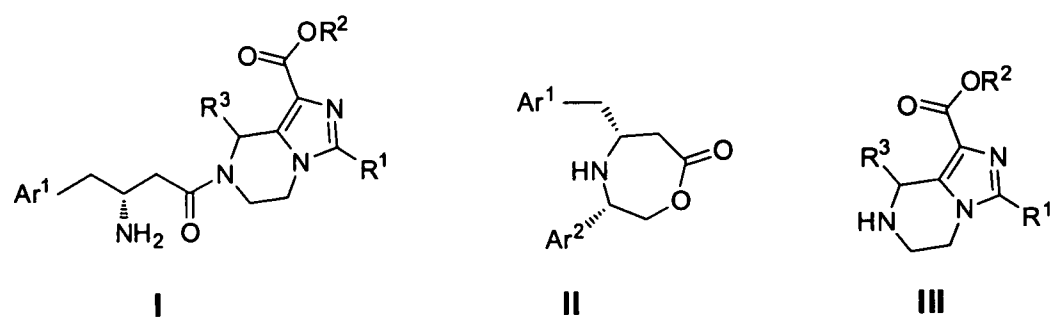
【中文】

本發明涉及一種 DPP-IV 抑制劑(式 I)的中間體，其製備方法和藉由其製備 DPP-IV 抑制劑的方法。具體而言，該方法藉由環狀手性 β -胺基芳基丁酸衍生物(結構式 II)和化合物 III 反應，然後脫除胺基保護基，製得所需 DPP-IV 抑制劑。該方法操作簡便，成本低，適於大規模生產。



【英文】

The present invention relates to intermediates of DPP-IV inhibitor of formula I and their preparation methods as well as the preparation method of DPP-IV inhibitor. Specifically, the described method contains chiral cyclic 3-amino-4-arylbutanoic acid derivatives of formula II reacting with compounds of formula III followed by removal of amino protecting group and affording the desired DPP-IV inhibitor. The present method is practical, low-cost, and suitable for industrial production.



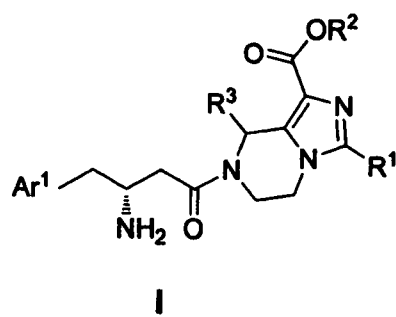
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

本案無圖式

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

一種 DPP-IV 抑制劑的中間體、其製備方法和藉由其製備 DPP-IV 抑制劑的方法

INTERMEDIATES OF DPP-IV INHIBITOR AND THEIR PREPARATION METHODS AS WELL AS THE PREPARATION METHOD OF DPP-IV INHIBITOR

【技術領域】

【0001】本發明涉及一種 DPP-IV 抑制劑的中間體、其製備方法和藉由其製備 DPP-IV 抑制劑的方法。

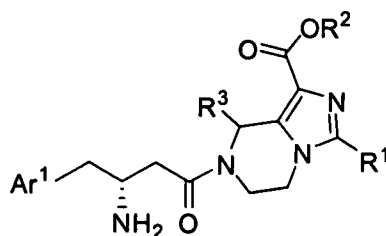
【先前技術】

【0002】糖尿病(diabetes mellitus)是由遺傳因素、免疫功能紊亂、微生物感染及其毒素、精神因素等致病因素作用於機體導致胰島功能減退、胰島素抵抗而引發的糖、蛋白質、脂肪、水和電解質等一系列代謝紊亂綜合征，是威脅人類健康的主要疾病之一。糖尿病通常分 1 型糖尿病和 2 型糖尿病兩種，其中 2 型糖尿病占 90%以上，研究有效治療 2 型糖尿病的方法一直是糖尿病研究工作的重要課題。

【0003】研究發現，二肽基肽酶-IV(dipeptidyl peptidase IV, DPP-IV)是與糖尿病相關的一種重要的酶，抑制 DPP-IV 酶可以有效地治療 2 型糖尿病，因此，DPP-IV 酶抑制劑是一類用於治療或者改進 2 型糖尿病患者控制血糖生成的新型藥物，目前已有許多 DPP-IV 酶抑制劑應用於臨床試驗，並有一些已被批准上市，例

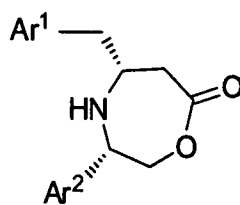
如，sitagliptin (MK-0431, Merck), saxagliptin (BMS-477118, BMS), vildagliptin (LAF-237, Novartis), alogliptin (SYR-322, Tekada)等。

【0004】WO2009082881 報導了一種新的 DPP-IV 抑制劑(如式 I 所示)，專利 CN101468988，CN10141799，WO2010099698，WO2010135944，WO2010111905，WO2011009360 分別報導了它或它的組合物的製備方法以及其對 DPP-IV 酶的抑制作用。上述專利所披露的這種 DPP-IV 抑制劑的製備方法中，均存在合成步驟長，操作繁瑣，成本偏高等缺點。



I

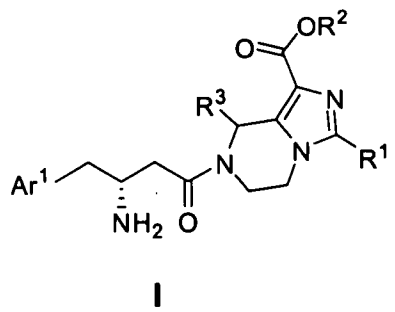
【0005】WO2011/127794 描述了一種製備如式 II 所示的環狀手性 β -胺基芳基丁酸衍生物，此類環狀手性 β -胺基芳基丁酸衍生物可以有效地用於式 I 所示的 DPP-IV 抑制劑的製備。



II

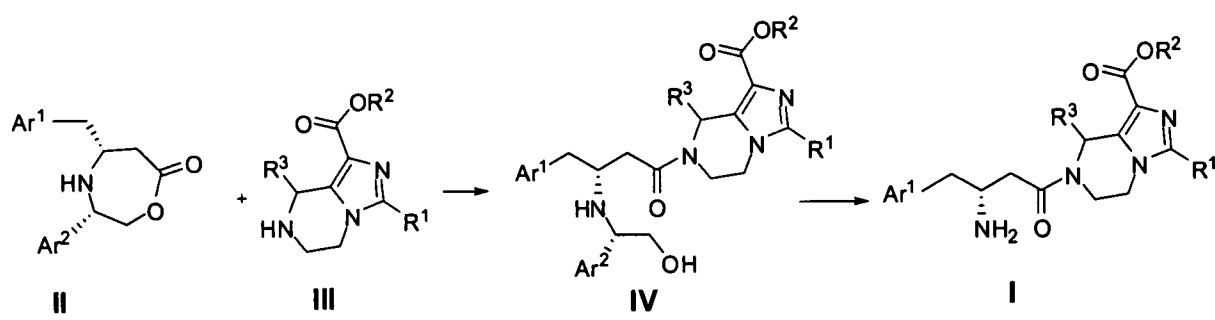
【發明內容】

【0006】本發明的目的在於提供一種如式 I 所示的 DPP-IV 抑制劑的製備方法，



【0007】其中，Ar¹ 是未取代的或者進一步被 1-5 個選自鹵素、氰基、羥基、烷基或烷氧基的基團取代的苯基，其中烷基或烷氧基是未取代的或者進一步被一個或多個鹵素取代，較佳 Ar¹ 是 2,4,5-三氟苯基；R¹ 選自氫原子、烷基、三氟甲基、環烷基、芳基或雜芳基，其中烷基、環烷基、芳基、雜芳基視需要進一步被一個或多個選自鹵素、氰基、芳基、羥基或胺基的取代基所取代，較佳 R¹ 是三氟甲基；R² 為氫或取代或非取代的 C₁₋₁₀ 的直鏈或支鏈烷基、取代或未取代的 C₃₋₈ 的環狀烷基、或取代或未取代的 C₆₋₁₀ 的芳基，較佳 R² 是甲基；R³ 選自氫原子或取代或未取代的 C₁₋₁₀ 的直鏈或支鏈烷基，較佳 R³ 是氫原子。

【0008】本發明提供的式 I 化合物的製備方法如下：



其中，Ar¹、R¹、R²、R³ 如式 I 中定義；Ar² 是未取代的或者被 1-5 個選自鹵素、氰基、羥基、烷基或烷氧基的基團取代的苯基，其中烷基或烷氧基是未取代的或者進一步被一個或多個鹵素取代。

【0009】在本發明一個較佳的實施方案中，Ar¹ 是 2,4,5-三氟

苯基；Ar²是苯基；R¹是三氟甲基；R²是甲基；R³是氫原子。

【0010】具體來說，該方法包括下列步驟：

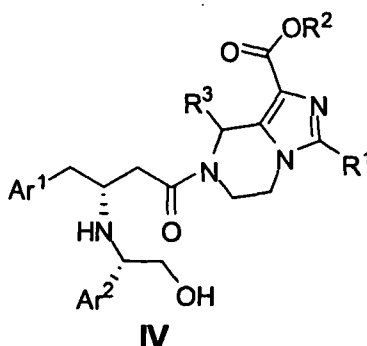
- 1) 環狀手性 β -胺基芳基丁酸衍生物(結構式 II)和化合物 III 反應得到化合物 IV；
- 2) 脫除化合物 IV 的胺基保護基團後製得如式 I 所示的 DPP-IV 抑制劑。

【0011】在步驟 1)中，化合物 II 和化合物 III 的反應可以在酸的作用下進行，該酸可以是無機酸、有機酸或路易士酸。

【0012】在本發明一個實施方案中，該酸為路易士酸，選自三氯化鋁、二乙基氯化鋁、乙基二氯化鋁、三甲基鋁、三乙基鋁、氯化鋅等，較佳為二乙基氯化鋁。

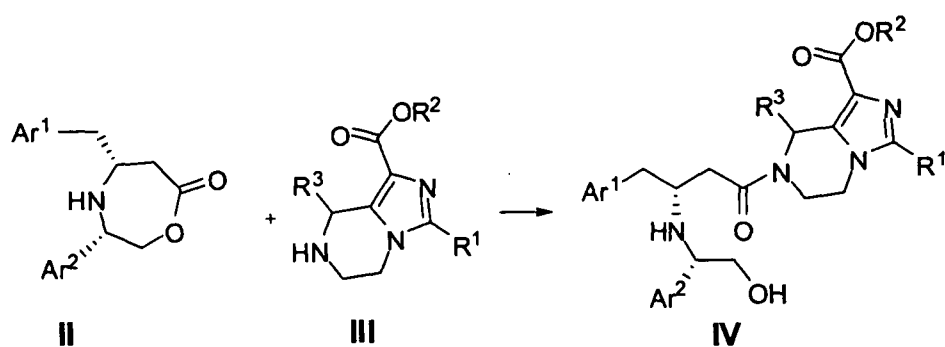
【0013】藉由脫除式 IV 所示化合物中的胺基保護基團後，可直接得到式 I 所示的化合物，胺基保護基的脫除方法可以是氧化脫除，也可以是還原脫除；在本發明的一個較佳的具體實施方式中，化合物 IV 的胺基保護基的脫除方法選用 Pd/C 催化氫解法脫除。

【0014】為了完成上述目的，本發明一方面提供了一種如式 IV 所示的化合物，該化合物可用於方便地製備式 I 所示的 DPP-IV 抑制劑，



【0015】其中， Ar^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 如式 I 中定義； Ar^2 是未取代的或者被 1 至 5 個選自鹵素、氰基、羥基、烷基或烷氧基的基團取代的苯基，其中烷基或烷氧基是未取代的或者進一步被一個或多個鹵素取代，較佳 Ar^2 是苯基。

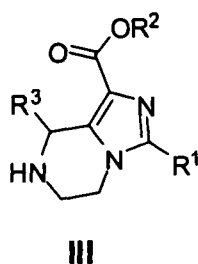
【0016】本發明另一方面提供了一種式 IV 所示化合物的製備方法，該方法使用式 II 所示的環狀手性 β -胺基芳基丁酸衍生物和化合物 III 反應得到化合物 IV，



【0017】 Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 如式 IV 中定義。

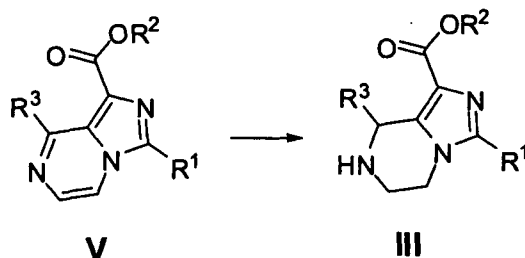
【0018】在該方法中，化合物 II 和化合物 III 的反應可以在酸的作用下進行，該酸可以是無機酸，有機酸或路易士酸，較佳為路易士酸，例如，三氯化鋁、二乙基氯化鋁、乙基二氯化鋁、三甲基鋁、三乙基鋁、氯化鋅等；在本發明的一個較佳的具體實施方案中，該路易士酸較佳為二乙基氯化鋁。

【0019】本發明還提供了一種如式 III 所示的化合物，其可用於製備式 IV 所示的化合物，



【0020】其中， R^1 、 R^2 、 R^3 如式 IV 中定義。

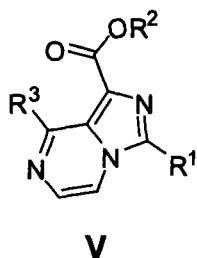
【0021】本發明還提供一種化合物 III 的製備方法，該化合物 III 藉由化合物 V 的氫化還原後製得，



【0022】其中， R^1 、 R^2 、 R^3 如式 IV 中定義。

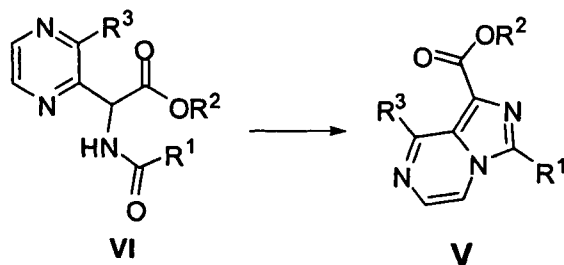
【0023】在本發明的一個較佳的具體實施方案中，化合物 V 在催化劑 Pd/C 的作用下氫化得到化合物 III。

【0024】本發明還提供一種如式 V 所示的化合物，其可用於方便地製備化合物 III，



【0025】其中， R^1 、 R^2 、 R^3 如式 IV 中定義。

【0026】本發明還提供了一種化合物 V 的製備方法，藉由現有技術公開的化合物 VI 在 POX_3 (X 為鹵素) 的作用下分子內成環，然後在脫水劑的作用下得到化合物 V，



【0027】其中， R^1 、 R^2 、 R^3 如式 IV 中定義。

【0028】化合物 VI 的合成可參照文獻 J. Med. Chem.1994,37, 4567。

【0029】在本發明的一個較佳的具體實施方案中，該 POX_3 較佳為 $POCl_3$ ，該脫水劑較佳為 P_2O_5 。

【0030】本發明方法具有合成路線短，操作簡單，產物的光學純度高，成本低並適合工業化生產等特點，具有顯著的社會效益和經濟效益。

【0031】本發明所使用的術語，除有相反的表述外，具有如下的含義：

【0032】“烷基”指飽和的脂族烴基團，包括 1 至 10 個碳原子的直鏈和支鏈基團，較佳包括 1 至 6 個碳原子。非限制性實施例包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或未取代的，當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上被取代，較佳為一個或多個以下基團，獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、硫醇基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、側氧基。

【0033】“環烷基”指 3 至 8 員全碳單環、全碳 5 員/6 員或

6 員/6 員稠合環或多環稠合環(“稠合”環系意味著系統中的每個環與體系中的其他環共用毗鄰的一對碳原子)基團，其中一個或多個環可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。環烷基的實例有環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯、環己烷、環己二烯、金剛烷、環庚烷、環庚三烯等。“環烷基”可以是取代或未取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、硫醇基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基。

【0034】“雜環烷基”指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴取代基，其包括 3 至 8 個環原子，其中一個或多個環原子選自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整數 0 至 2)的雜原子，但不包括 -O-O-、-O-S-或-S-S-的環部分，其餘環原子為碳。較佳包括 5 至 6 個環原子，其中 1、2、3 或 4 個是雜原子。“雜環烷基”可以是取代或未取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、硫醇基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基。

【0035】“芳基”指具有共軛的 π 電子體系的 6 至 14 員全碳單環或稠合多環(也就是共用毗鄰碳原子對的環)基團，較佳為 6 至 10 員，更較佳苯基和萘基。芳基可以是取代的或未取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、硫醇基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜

環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基。

【0036】“雜芳基”是指包含 6 至 10 個環原子的雜芳族體系，其中包含 1、2、3 或 4 個雜原子，其中雜原子包括氧、硫和氮；例如吡啶基、嘧啶基等。“雜芳基”可以是視需要取代的或未取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、硫醇基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基。

【0037】“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(未取代的環烷基)，其中烷基、環烷基的定義如上所述。非限制性實施例包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基等。烷氧基可以是視需要取代的或未取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，獨立地選自為烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、硫醇基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0038】以下將結合具體實例詳細地解釋本發明，使得本專業技術人員更全面地理解本發明，具體實例僅用於說明本發明的技術方案，並不以任何方式限定本發明。

【0039】下表為實施例中所涉及化合物的結構式：

化合物	結構式	化合物	結構式
Ia		IIIe	
IIa		IIIf	
IIIa		IVa	
IIIb		Va	
IIIc		VIa	
IIId			

實施例 1: 製備化合物 VIa

【0040】將 2-胺基-2-吡嗪-乙酸甲酯鹽酸鹽(13.6 g, 按文獻方法製備 J. Med. Chem.1994,37,4567)的二氯甲烷(180 mL)溶液降溫至 0 至 10℃, 在上述溶液中滴加三乙胺(8.0 g), 所得的混合液的溫度控制在 0 至 10℃, 滴加三氟醋酸酐(14.6 g), 在 5 至 15℃ 攪拌 1-2 小時, 加碳酸氫鈉飽和溶液(135 mL), 攪拌分層, 分出有機相,

加入硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮得到化合物 VIa(16.2 g)，收率 92.2%。

VIa: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.80(s,1H), 8.63(m,2H), 5.98(s,1H), 3.79(s,3H).

MS(M+H)=263.79

實施例 2: 製備化合物 Va

【0041】在化合物 VIa (16.2g)和 POCl_3 (162 g)的混合液中，快速加入五氧化二磷(18.0 g)，加熱升溫至 105 至 110°C，攪拌 4-6 小時，濃縮，加入乙酸乙酯，濃縮，降溫至 0°C，滴加水淬滅三氯氧磷，滴加 25%氨水調節 pH=7-9，加乙酸乙酯萃取，合併有機相，濃縮得 13.2g 粗品，加入乙酸乙酯和石油醚的溶液，攪拌 0.5 小時，過濾，乾燥得化合物 Va(11.2g)，收率 74.2%。

Va: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.80(d,1H), 8.15(d,1H), 8.07(d,1H), 4.09(s,3H).

MS(M+H)=246.31

實施例 3: 製備化合物 IIIa

【0042】在化合物 Va(7.3 g)的乙酸乙酯(40 mL)溶液中加入 0.8 g 10%鈀碳(含水 60%)，加氫(30 psi)，在 20 至 30°C 攪拌 4 至 6 小時，過濾，濃縮，加入石油醚，攪拌 1.0 小時，過濾，乾燥得到化合物 IIIa(6.1g)，收率 82.2%。

IIIa: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.40(s,2H), 4.13(m,2H), 3.90(s, 3H), 3.32(m,2H).

MS(M+H)=250.20

實施例 4: 製備化合物 IIIb

【0043】應用合成化合物 IIIa 的相同方法，合成了類似物

IIIb。

IIIb: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 4.88(s,2H), 4.62(s,2H), 4.38-4.37(d,2H), 3.88(s,2H), 1.40-1.37(m,3H).

MS(M+H)=264.33

實施例 5: 製備化合物 IIIc

【0044】應用合成化合物 IIIa 的相同方法，合成了類似物 IIIc。

IIIc: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 4.79(s,2H), 4.54(s,2H), 4.16~4.13(t,1H), 3.79(s,2H), 1.24~1.22(d,6H).

MS(M+H)=277.36

實施例 6: 製備化合物 IIId

【0045】應用合成化合物 IIIa 的相同方法，合成了類似物 IIId。

IIId: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51~7.37(m,5H), 5.43(s,2H), 4.41(s,2H), 4.18~4.15(t,2H), 3.32~3.30(t,2H), 2.15(s,1H)。

實施例 7: 製備化合物 IIIe

【0046】應用合成化合物 IIIa 的相同方法，合成了類似物 IIIe。

IIIe: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47-7.24(m,5H), 4.61(s,2H), 3.86(s,2H), 3.35-3.31(d,2H), 2.15-2.14(d,1H).

MS(M+H)=312.21

實施例 8: 製備化合物 IIIf

【0047】應用合成化合物 IIIa 的相同方法，合成了類似物 IIIf。

IIIIf: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 4.77(s,2H), 4.54(s,2H), 3.79(s,2H), 3.31-3.27(d,1H).

MS(M+H)=258.33

實施例 9: 製備化合物 IVa

【0048】將化合物 IIIa(4.8 g)的二氯甲烷(25 mL)溶液降溫至 -15°C ，加入 25 mL 二乙基氯化鋁的甲苯溶液(0.9M)，所得的混合液在 -10°C 攪拌 10 分鐘，然後滴加化合物 IIa(5.0 g，按 WO2011/127794 方法製備)的二氯甲烷(25 mL)溶液，所得的混合液升溫至 10°C 並攪拌 40 小時，滴加 1N HCl(50 mL)淬滅反應，分出有機相並分別用 0.5N NaOH 水溶液和水洗滌，乾燥，濃縮後得到化合物 IVa(7.3 g)，收率 83.8%。

IVa: $^1\text{HNMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 2.07-2.85(m,4H), 3.45-3.56(m,2H), 3.67-3.71(m,1H), 3.85-3.88(m,1H), 3.94-3.97(m,4H), 4.06-4.09(t,2H), 4.18-4.21(t,2H), 6.84-6.90(m,2H), 7.15-7.17(d,2H), 7.23-7.28(m,3H); MS(M+H)=585.38

實施例 10: 製備化合物 IVa

【0049】在 15 至 25°C ，將三乙胺(550 mg)滴加至三氯化鋁(480 mg)和二氯甲烷(30 mL)的懸濁液中，攪拌直至形成澄清溶液，滴加化合物 IIa(980 mg)和化合物 IIIa(980 mg)的二氯甲烷(30 mL)溶液，在 15 至 25°C 攪拌 2 小時，降溫至 0 至 5°C ，滴加 1N HCl 淬滅反應，分出有機相並分別用飽和碳酸氫鈉水溶液和水洗滌，乾燥，濃縮後得到化合物 IVa (1.2 g)，收率 70.2%。

實施例 11: 製備化合物 Ia

【0050】將 10%的濕 Pd/C(1.5 g)和濃硫酸(3.0 g)加入到化合

物 IVa(9.0 g)的甲醇(100 mL),加氫(15 psi),在 40 至 50°C 攪拌 16 小時,過濾出去催化劑,濾液用飽和碳酸氫鈉中和至 pH=7,濃縮後用二氯甲烷萃取,分出有機相,乾燥,濃縮純化後得到化合物 Ia(5.9 g),收率 82.5%。

化合物 Ia: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.26(s,2H), 2.46-2.72(m,3H), 2.79-2.84(dd,1H), 3.55-3.61(m,1H), 3.88-4.25(m,7H), 5.03-5.17(m,2H), 6.90-6.96(m,1H), 7.06-7.12(m,1H).

MS(M+H)=465.22

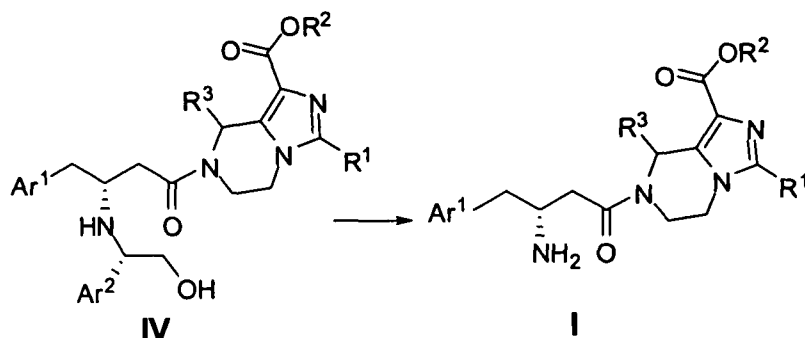
【0051】由於已根據其特殊的實施方案描述了本發明,某些修飾和等價變化對於精通此領域的技術人員是顯而易見的且包括在本發明的範圍內。

【符號說明】

無

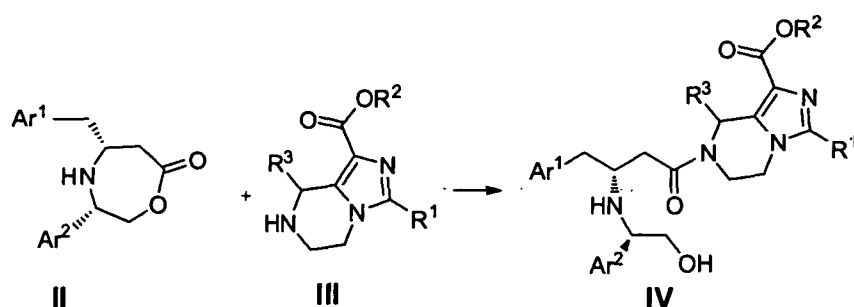
申請專利範圍

1. 一種式 I 所示的 DPP-IV 抑制劑的製備方法，其特徵在於包括如下所示的胺基保護基脫除的步驟，



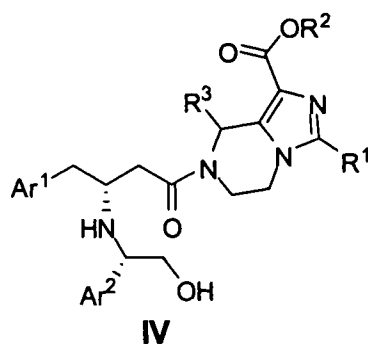
其中，Ar¹ 是未取代的或者被 1-5 個選自鹵素、氰基、羥基、烷基或烷氧基的基團取代的苯基，其中烷基或烷氧基是未取代的或者進一步被一個或多個鹵素取代；R¹ 選自氫原子、烷基、三氟甲基、環烷基、芳基或雜芳基，其中烷基、環烷基、芳基、雜芳基視需要進一步被一個或多個選自鹵素、氰基、芳基、羥基或胺基的取代基所取代；R² 為氫或取代或未取代的 C₁₋₁₀ 的直鏈或支鏈烷基、取代或未取代的 C₃₋₈ 的環狀烷基、或取代或未取代的 C₆₋₁₀ 的芳基；R³ 選自氫原子或取代或未取代的 C₁₋₁₀ 的直鏈或支鏈烷基；Ar² 是未取代的或者被 1-5 個選自鹵素、氰基、羥基、烷基或烷氧基的基團取代的苯基，其中烷基或烷氧基是未取代的或者進一步被一個或多個鹵素取代。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述的製備方法，其中，還包括式 II 所示化合物與式 III 所示化合物反應得到式 IV 化合物的步驟，



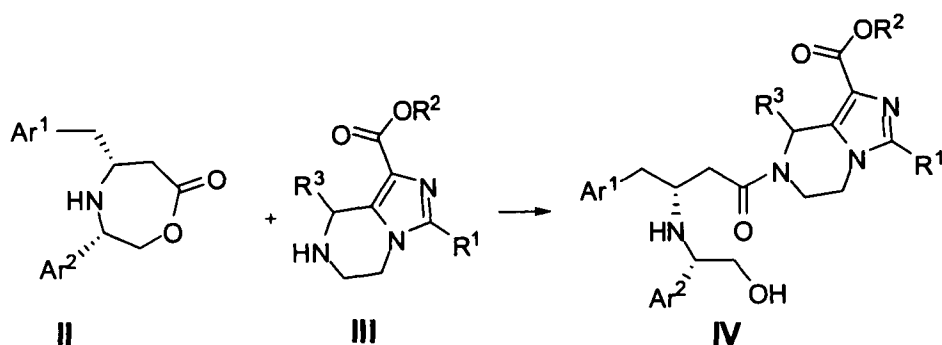
其中， Ar^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Ar^2 如申請專利範圍第 1 項中定義。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述的製備方法，其中 Ar^1 是 2,4,5-三氟苯基， Ar^2 是苯基， R^1 是三氟甲基， R^2 是甲基， R^3 是氫原子。
4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述的製備方法，其中化合物 IV 的胺基保護基的脫除方法是氧化脫除或還原脫除。
5. 如申請專利範圍第 4 項所述的製備方法，其中化合物 IV 的胺基保護基的脫除方法是還原脫除。
6. 如申請專利範圍第 5 項所述的製備方法，其中該還原脫除是 Pd/C 催化氫解法脫除。
7. 如申請專利範圍第 2 至 6 項中任一項所述的製備方法，其中化合物 II 和化合物 III 的反應在酸的作用下進行，所述的酸是無機酸、有機酸或路易士酸。
8. 如申請專利範圍第 7 項所述的製備方法，其中該酸為路易士酸，選自三氯化鋁、二乙基氯化鋁、乙基二氯化鋁、三甲基鋁、三乙基鋁、氯化鋅中的一種或幾種。
9. 如申請專利範圍第 8 項所述的製備方法，其中該路易士酸為二乙基氯化鋁。
10. 一種如式 IV 所示的化合物，



其中， Ar^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Ar^2 如申請專利範圍第 1 項中定義。

11. 如申請專利範圍第 10 項所述的化合物，其中 Ar^1 是 2,4,5-三氟苯基， Ar^2 是苯基， R^1 是三氟甲基， R^2 是甲基， R^3 是氫原子。
12. 一種如式 IV 所示的化合物的製備方法，其特徵在於包括式 II 所示化合物和式 III 所示化合物反應的步驟，

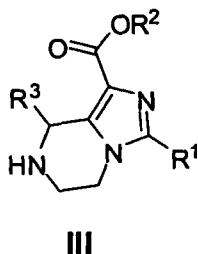


其中， Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 如申請專利範圍第 10 項中定義。

13. 如申請專利範圍第 12 項所述的製備方法，其中化合物 II 和化合物 III 的反應在酸的作用下進行，該酸是無機酸、有機酸或路易士酸。
14. 如申請專利範圍第 13 項所述的製備方法，其中該酸為路易士酸，其選自三氯化鋁、二乙基氯化鋁、乙基二氯化鋁、三甲基鋁、三乙基鋁、氯化鋅中的一種或幾種。

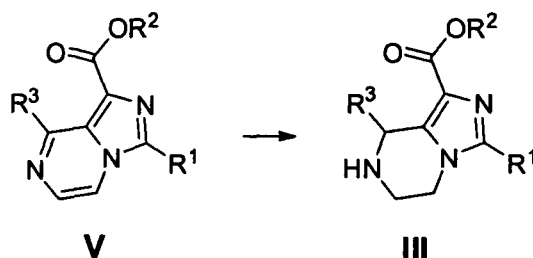
15. 如申請專利範圍第 14 項所述的製備方法，其中該酸為二乙基
 氯化鋁。

16. 一種式 III 所示的化合物，



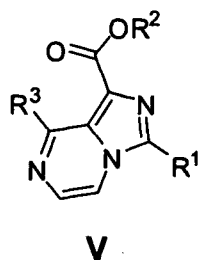
其中， R^1 、 R^2 、 R^3 如申請專利範圍第 10 項中定義。

17. 一種製備如式 III 所示的化合物的方法，其特徵在於包括如式
 V 所示的化合物經催化氫化後製得式 III 所示化合物的步驟，



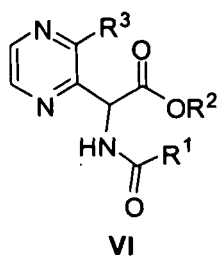
其中， R^1 、 R^2 、 R^3 如申請專利範圍第 10 項中定義。

18. 一種如式 V 所示化合物，



其中， R^1 、 R^2 、 R^3 如申請專利範圍第 10 項中定義。

19. 一種如式 V 所示的化合物的製備方法，其特徵在於，包括式
 VI 所示的化合物經環化脫水後製得式 V 所示化合物的步驟，



其中， R^1 、 R^2 、 R^3 如申請專利範圍第 10 項中定義。

20. 如申請專利範圍第 19 項所述的製備方法，其中化合物 VI 在 POX_3 的作用下分子內成環，然後在脫水劑的作用下得到化合物 V，其中 X 為鹵素。
21. 如申請專利範圍第 20 項所述的製備方法，其中 POX_3 為 $POCl_3$ ，該脫水劑為 P_2O_5 。