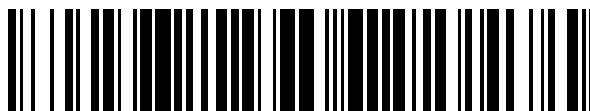


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 625**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2010** **E 10157185 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **05.01.2011** **EP 2270009**

54 Título: **Procedimiento de preparación de sitagliptina**

30 Prioridad:

30.06.2009 IT MI20091149

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

04.02.2013

73 Titular/es:

DIPHARMA FRANCIS S.R.L. (100.0%)
Via Bissone, 5
20021 Baranzate (MI), IT

72 Inventor/es:

ALLEGRINI, PIETRO;
ATTOLINO, EMANUELE;
DELL'ANNA, GIANMARIA y
MICHIELETTI, MARIO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 394 625 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

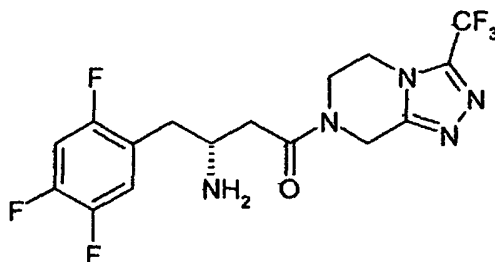
Procedimiento de preparación de sitagliptina

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de 2(R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]-7(8H)-pirazinil]-1-(2,4,5-trifluorofenil)-2-butanamida e intermedios útiles en su síntesis.

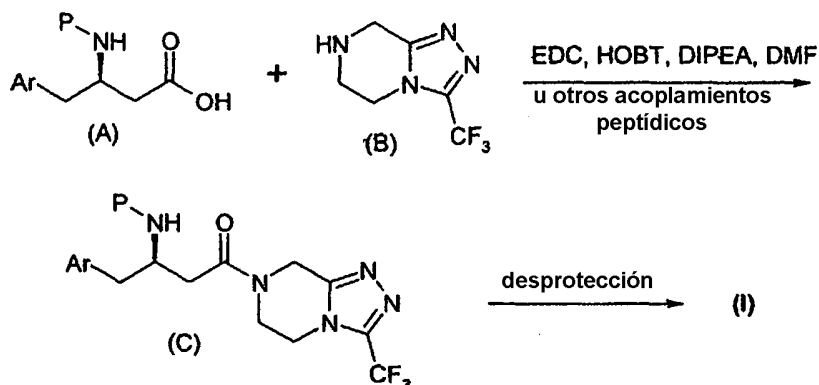
Antecedentes tecnológicos

La 2(R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]-7(8H)-pirazinil]-1-(2,4,5-trifluorofenil)-2-butanamida, denominada sitagliptina, que tiene la siguiente fórmula:



10 se usa en forma de sal monofosfato monohidrato para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo II.

El documento US 6.699.871 divulga la síntesis de sitagliptina según el siguiente esquema. En particular, el β -aminoácido protegido de fórmula (A) se acopla con una amina de fórmula (B) en presencia de una carbodiimida (EDC), hidroxibenzotriazol (HOBT), diisopropiletilamina (DIPEA) y dimetilformamida (DMF) para obtener un compuesto de fórmula (C) que se convierte en sitagliptina mediante la desprotección de la función amina.

Esquema

15 El documento US 6.699.871 también divulga la preparación del compuesto de β -aminoácido (A) y del hidrocloreto de la amina (B). En particular, la preparación del compuesto de β -aminoácido (A) se realiza comenzando a partir del correspondiente α -aminoácido mediante una reacción de homologación de Arndt-Eistert con diazometano, un reactivo tóxico y explosivo. Dicho procedimiento no puede aplicarse a escala industrial, debido al alto coste de los intermedios utilizados y a los problemas de seguridad que implica el uso de diazometano.

20 Los documentos WO 2005/097733 y WO 2006/081151 divulgan la preparación de sitagliptina mediante hidrogenación catalítica estereoselectiva de una β -aminoacrilamida. Este tipo de procedimiento también tiene importantes problemas para su aplicabilidad industrial, debido al alto coste de los intermedios, tales como ácido 2,4,5-trifluorofenilacético y 2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (ácido de Meldrum). Además, la hidrogenación catalítica estereoselectiva de la β -aminoacrilamida se realiza utilizando complejos Rh(I) sofisticados y frágiles en presencia de ligandos de difosfina caros, que evitan su aplicabilidad a escala industrial.

25 Tal como se apreciará, estos procedimientos implican el uso de reactivos tóxicos y peligrosos, tales como diazometano, o materiales de partida difíciles y caros de preparar o complejos sistemas catalíticos que, por

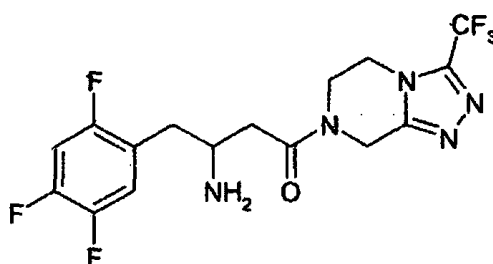
consiguiente, afectan en gran medida al coste. Por tanto, es necesaria una vía sintética alternativa que proporcione sitagliptina o cualquiera de sus sales, que tengan una alta pureza química y enantiomérica, comenzando a partir de materiales de partida de bajo coste.

Sumario de la invención

- 5 Se ha descubierto un procedimiento que permite obtener sitagliptina a partir de materiales de partida de bajo coste y con procedimientos seguros y reproducibles. Por tanto, cuando se realiza a escala industrial, el procedimiento de la presente invención es ventajoso frente a los que se emplean en la actualidad.

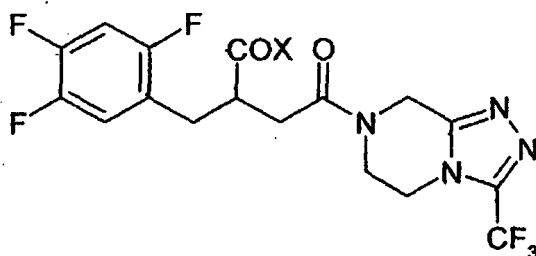
Descripción detallada de la invención

- 10 El objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o cualquiera de sus sales, en forma anhidra o hidratada, como una mezcla de enantiómeros o como el enantiómero (R) o (S) individual,



(I)

que comprende la conversión de un compuesto de fórmula (II), o cualquiera de sus sales, como un enantiómero (R) o (S) individual o como cualquiera de sus mezclas,



(II)

- 15 en la que X es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₄, arilo, amino, N₃ o halógeno, en un compuesto de fórmula (I) y, si se desea, la separación de un enantiómero individual de fórmula (I) a partir de la mezcla racémica y/o si se desea, la conversión de un compuesto (I) en cualquiera de sus sales, o viceversa.

Un enantiómero de un compuesto (I) o (II) preferiblemente está en la configuración absoluta (R).

Un grupo alquilo C₁-C₈, que puede ser un grupo lineal o ramificado, es por ejemplo un grupo alquilo C₁-C₆, preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₄, en particular metilo, etilo o isopropilo.

- 20 Un grupo alcoxi C₁-C₄, que puede ser lineal o ramificado, es por ejemplo metoxi, etoxi o isopropoxi.

Un grupo arilo es, por ejemplo, fenilo o naftilo, preferiblemente fenilo.

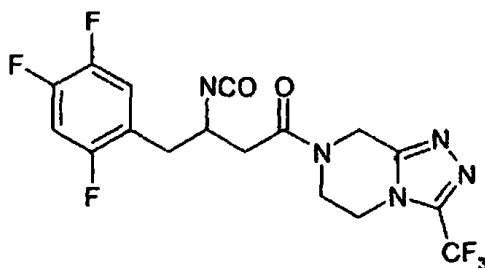
Un grupo halógeno es, por ejemplo, cloro o bromo.

- 25 Una sal de un compuesto de fórmula (I) o (II) generalmente es un sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, la sal de un compuesto de fórmula (I) es la sal fosfato, en forma anhidra o hidratada, preferiblemente en la forma monohidrato.

Un compuesto de fórmula (II) o cualquiera de sus sales, como un enantiómero individual o como cualquiera de sus

mezclas, es un compuesto nuevo y es otro objeto de la presente invención. Se prefieren los compuestos de fórmula (II) en los que X es hidroxilo.

5 Según una característica preferida de la invención, un compuesto de fórmula (I) o cualquiera de sus sales, como un enantiómero individual o como cualquiera de sus mezclas, puede obtenerse por ejemplo mediante un procedimiento que comprende la conversión de un compuesto de fórmula (II), según se describió anteriormente, en la que X es N₃, como un enantiómero individual o como cualquiera de sus mezclas, a través de una redistribución de Curtius, para obtener un intermedio de isocianato de fórmula (III), como enantiómero individual o como cualquiera de sus mezclas,



(III)

10 su posterior hidrólisis para obtener el compuesto de fórmula (I) y, si se desea, la separación de un enantiómero individual de fórmula (I) de la mezcla racémica y/o si se desea, la conversión de un compuesto de fórmula (I) en cualquiera de sus sales, o viceversa.

15 La reacción de redistribución de Curtius puede realizarse en un disolvente, seleccionado por ejemplo del grupo que comprende un disolvente aprótico dipolar, generalmente dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o dimetilsulfóxido; un éter cíclico o acíclico, generalmente tetrahidrofurano, dioxano o metil terc-butil éter; un disolvente clorado, generalmente diclorometano; un disolvente apolar, generalmente tolueno; un éster, generalmente acetato de etilo, acetato de isopropilo o acetato de butilo; y una cetona, generalmente acetona, metil etil cetona o metil isobutil cetona; o una mezcla de dos o más, preferiblemente dos o tres de dichos disolventes.

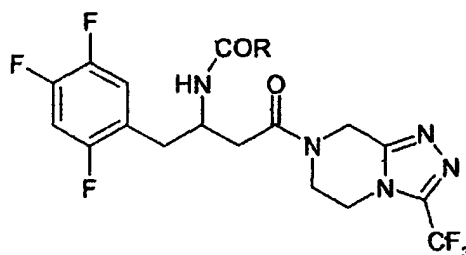
Después de completar la redistribución puede o no aislarse un compuesto de fórmula (III).

20 Según una característica preferida de la invención, la misma reacción de Curtius puede realizarse, de modo alternativo, en uno de los disolventes o en cualquiera de sus mezclas, según se definió anteriormente, preferiblemente en tolueno en presencia de agua a un pH neutro o ácido.

El intermedio de isocianato (III) puede hidrolizarse para obtener el compuesto de fórmula (I), por ejemplo, mediante un tratamiento con agua según procedimientos conocidos. La reacción de hidrólisis se realiza preferiblemente a un pH neutro o ácido.

25 Según otra característica preferida de la invención, un compuesto de fórmula (I) o cualquiera de sus sales, como un enantiómero individual o como cualquiera de sus mezclas, puede obtenerse por ejemplo mediante un procedimiento que comprende la conversión de un compuesto de fórmula (II), según se definió anteriormente, en la que X es N₃, como un enantiómero individual o como cualquiera de sus mezclas, a través de una redistribución de Curtius en presencia de un alcohol, preferiblemente un alcohol C₁-C₄, o de un tiol que contiene C₂-C₂₀ átomos de carbono, por ejemplo (alquil C₂-C₂₀)tiol, ariltiol, o aril(alquil C₁-C₄)tiol, para obtener un compuesto de fórmula (IV) en forma racémica o en una forma (R) o (S) ópticamente activa,

30



(IV)

5 en la que R es un grupo alcoxi C₁-C₄, o por ejemplo (alquil C₂-C₂₀)tio, ariltio, o aril(alquil C₁-C₄)tio; su posterior hidrólisis para obtener un compuesto de fórmula (I) y, si se desea, la separación de un enantiómero individual de fórmula (I) a partir de la mezcla racémica y/o si se desea, la conversión de un compuesto de fórmula (I) en cualquiera de sus sales, o viceversa.

Un alcohol C₁-C₄, que puede ser lineal o ramificado, es preferiblemente isopropanol o terc-butanol.

Un (alquil C₂-C₂₀)tiol, que puede ser lineal o ramificado, es por ejemplo dodecantiol.

10 El resto arilo en un grupo ariltio o aril(alquil C₁-C₄)tio puede ser fenilo o naftilo, o un heteromonociclo o heterobicyclo insaturado que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno. Un ariltio es preferiblemente tiofenol o mercaptobenzimidazol. Un tiol, tal como se ejemplificó anteriormente, es más preferiblemente dodecantiol.

La redistribución de Curtius puede realizarse en uno o más disolventes, preferiblemente 1, 2 o 3, seleccionados de los indicados anteriormente, preferiblemente tetrahidrofurano.

Después de completar la redistribución, puede o no aislarse un compuesto de fórmula (IV).

15 La hidrólisis de un compuesto de fórmula (IV) puede realizarse mediante una saponificación empleando una disolución acuosa de una base, si es el caso, en presencia de un codisolvente miscible en agua u orgánico inmisible.

Una base puede ser, por ejemplo, un carbonato, hidróxido o fosfato de un metal alcalino, preferiblemente sodio o potasio.

20 Un codisolvente orgánico es, por ejemplo, un disolvente seleccionado del grupo que comprende un disolvente aprótico dipolar, generalmente dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o dimetilsulfóxido; un éter cíclico o acíclico, generalmente tetrahidrofurano, dioxano o metil terc-butil éter; un disolvente clorado, generalmente diclorometano; un disolvente apolar, generalmente tolueno; un disolvente prótico polar, preferiblemente un alcohol C₁-C₄; y una cetona, generalmente acetona, metil etil cetona o metil isobutil cetona; o una mezcla de dos o más, preferiblemente dos o tres de dichos disolventes.

Tanto la redistribución de Curtius como las reacciones de hidrólisis descritas anteriormente pueden realizarse a unas temperaturas aproximadamente en el intervalo de 20 °C a la temperatura de reflujo del disolvente.

30 Según otro aspecto preferido de la invención, un compuesto de fórmula (I), o cualquiera de sus sales, como un enantiómero individual o como cualquiera de sus mezclas, puede obtenerse a partir de un compuesto de fórmula (II), según se definió anteriormente, en la que X es hidroxilo, mediante su conversión en un compuesto de fórmula (II), en la que X es N₃, mediante un tratamiento con difenilfosforil azida (DPPA) y la posterior redistribución de Curtius según los procedimientos indicados anteriormente. Esta conversión puede realizarse en dos etapas diferentes o en una sola etapa (reacción en un solo paso).

35 Según otro aspecto preferido de la invención, un compuesto de fórmula (I), o cualquiera de sus sales, como un enantiómero individual o como cualquiera de sus mezclas, puede obtenerse a partir de un compuesto de fórmula (II), según se definió anteriormente, en la que X es hidroxilo, mediante su conversión en un compuesto de fórmula (III), según se definió anteriormente, preparado según los procedimientos de redistribución conocidos de Lossen o Schmidt y la posterior hidrólisis según lo indicado anteriormente.

40 Según otro aspecto preferido de la invención, un compuesto de fórmula (I), o cualquiera de sus sales, como un enantiómero individual o como cualquiera de sus mezclas, puede obtenerse mediante una reacción de degradación

de Hofmann de un compuesto de fórmula (II), según se definió anteriormente, en la que X es NH₂, como un enantiómero individual o como cualquiera de sus mezclas y, si se desea, la separación de un enantiómero individual de fórmula (I) a partir de la mezcla racémica y/o si se desea, la conversión de un compuesto fórmula (I) en cualquiera de sus sales, o viceversa.

5 La reacción puede realizarse mediante un tratamiento con un reactivo capaz de proporcionar iones halógeno en un estado de oxidación (I), preferiblemente iones hipobromito o hipoclorito.

Dicho reactivo es, por ejemplo, una sal hipoclorito o hipobromito con un catión de un metal alcalino, preferiblemente sodio o potasio, o con un catión orgánico, tal como alquilamonio, por ejemplo, tetrabutilamonio. El hipoclorito y el hipobromito pueden prepararse disolvente cloro o bromo molecular en una disolución acuosa básica adecuada, o
10 utilizando reactivos capaces de desarrollar cloro o bromo molecular *in situ*, en un medio alcalino, por ejemplo N-bromosuccinimida.

Si se desea, la reacción de Hofmann puede realizarse utilizando una disolución acuosa de hipobromito o hipoclorito, según se definió anteriormente, que se ha hecho básica mediante la presencia de un hidróxido de un metal alcalino, por ejemplo sodio o potasio.

15 Si se desea, la reacción de Hofmann puede realizarse utilizando una disolución básica alcohólica, que es básica por ejemplo por la presencia de una amina terciaria o un alcóxido C₁-C₄ de metal alcalino, y aislando el carbamato intermedio de fórmula (IV), según se definió anteriormente, en la que R es un grupo alcoxi C₁-C₄ que, mediante hidrólisis básica, produce un compuesto de fórmula (I) en la forma ópticamente activa como un enantiómero individual o como cualquiera de sus mezclas.

20 Un alcóxido C₁-C₄ de metal alcalino es preferiblemente una sal de sodio o potasio, por ejemplo metóxido o etóxido de sodio o potasio.

Una amina terciaria puede ser, por ejemplo, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO).

25 La separación de un enantiómero individual de un compuesto de fórmula (I) o de cualquiera de sus sales, por ejemplo, el isómero individual en la forma (R) o (S) ópticamente activa, a partir de una mezcla enantiomérica, puede realizarse según procedimientos conocidos, por ejemplo mediante resolución utilizando un ácido ópticamente activo.

La conversión de un compuesto de fórmula (I) en cualquiera de sus sales, o la conversión de cualquiera de sus sales en la base libre, puede realizarse según procedimientos conocidos.

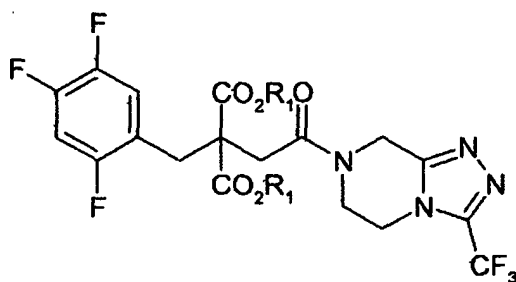
30 Un compuesto de fórmula (I) resultante, en particular con la configuración absoluta (R), es decir, sitagliptina, tiene una pureza igual o mayor que 99%, en particular mayor o igual a 99,9%.

La sitagliptina con este grado de pureza puede utilizarse para la preparación de cualquiera de sus sales, por ejemplo, la sal fosfato monohidrato, que tiene el mismo grado de pureza.

35 La pureza enantiomérica de la sitagliptina, obtenida según la invención, es igual o mayor que 99,0%. Dicha pureza puede aumentar opcionalmente hasta, por ejemplo, 99,9%, mediante técnicas conocidas, por ejemplo, mediante cristalización.

El tamaño de los cristales de sitagliptina, tal como pueden obtenerse según la presente invención, se caracteriza por un valor de D₅₀ que varía aproximadamente de 10 a 250 μm. Si se desea, dicho valor puede reducirse mediante micronización o trituración fina.

40 Un compuesto de fórmula (II), según se definió anteriormente, en la que X es hidroxilo, o cualquiera de sus sales, puede prepararse por ejemplo mediante la hidrólisis y la descarboxilación de un compuesto de fórmula (V)



(V)

en la que cada R_1 , que pueden ser iguales o diferentes, es alquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado y, si se desea, la conversión a cualquiera de sus sales, o viceversa.

Los grupos R_1 son preferiblemente iguales y son metilo o etilo.

5 La hidrólisis y la posterior carboxilación de un compuesto de fórmula (V) puede realizarse, por ejemplo, tratando una disolución del mismo en un alcohol C_1 - C_4 , por ejemplo, metanol o etanol, con una disolución acuosa de hidróxido de metal alcalino, preferiblemente sodio o potasio, y reajustando la mezcla resultante a un pH ácido. Preferiblemente, la secuencia de hidrólisis-descarboxilación puede realizarse calentando hasta una temperatura que varía aproximadamente de 25 °C a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

10 Un compuesto de fórmula (II) preparado de esta manera, en la que X es hidroxilo, está en forma racémica. Si se desea, puede obtenerse un enantiómero individual de un compuesto de fórmula (II), en la que X es hidroxilo, por ejemplo en la forma (R) o (S) ópticamente activa, mediante la resolución del compuesto racémico de fórmula (II), en la que X es hidroxilo, según procedimientos conocidos. Por ejemplo, dicha resolución puede realizarse mediante la cristalización de una sal diastereomérica obtenida mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula (II), en la que X es hidroxilo, con una amina ópticamente activa, tal como (+)- o (-)-1-feniletilamina o (+)- o (-)-1-naftiletilamina, o un alcaloide, tal como brucina, cinconina, o cinconidina, según el procedimiento conocido para la resolución a través de las sales diastereoméricas.

15 Un compuesto de fórmula (II), en la que X, siendo como se definió anteriormente, es diferente de hidroxilo, puede prepararse comenzando a partir de un compuesto de fórmula (II), en la que X es hidroxilo, según procedimientos conocidos.

20 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (II), en la que X es alcoxi C_1 - C_4 , puede obtenerse a partir de un compuesto de fórmula (II) en la que X es hidroxilo mediante una esterificación con un alcohol C_1 - C_4 , según procedimientos conocidos.

25 Un compuesto de fórmula (II), según se definió anteriormente, en la que X es N_3 , como un enantiómero individual o como cualquiera de sus mezclas, puede obtenerse a partir de un compuesto de fórmula (II), en la que X es hidroxilo, mediante un tratamiento con difenilfosforil azida (DPPA). Dicho compuesto de fórmula (II) puede aislarse o utilizarse tal cual en la posterior redistribución de Curtius.

En la presente se ha descubierto, de modo inesperado, un procedimiento extremadamente ventajoso para realizar la separación de las dos formas (R) y (S) ópticamente activas a partir de un compuesto de fórmula (II) racémico.

30 Según un aspecto preferido de la invención, un compuesto de fórmula (II) en la forma (R) o (S) ópticamente activa, en la que X es hidroxilo, puede obtenerse mediante un procedimiento que comprende la hidrólisis enzimática enantioselectiva de uno de los isómeros (R) y (S) individuales de un compuesto de fórmula (II) racémico, según se definió anteriormente, en la que X es alcoxi C_1 - C_4 , en presencia de una enzima, en una mezcla disolvente.

35 De esta forma, uno de los dos ésteres alquílicos enantioméricos de fórmula (II) que no es un sustrato para la enzima permanece inalterado, mientras que el otro, puesto que es un sustrato para la enzima, se hidroliza para obtener el correspondiente ácido carboxílico de fórmula (II), en la forma (R) o (S) ópticamente activa.

Una enzima según la invención es, por ejemplo, una enzima que pertenece a la clase de las hidrolasas, y en particular a las subclases de lipasas, proteasas y esterasas. Preferiblemente, dicha enzima es una enzima activa a un pH aproximadamente entre 5 y 9, preferiblemente de aproximadamente entre 6 y 8,5. Dicha enzima puede proceder de diversas fuentes, tales como bacterias, hongos, animales o plantas.

40 El enantiómero de fórmula (II) en la forma (R) ópticamente activa, en la que X es hidroxilo, puede obtenerse preferiblemente utilizando una proteasa, en particular una proteasa obtenida a partir de una bacteria del género

Bacillus, preferiblemente *Bacillus licheniformis*, por ejemplo una de las denominadas FE201® comercializadas por CLEA, o una de las denominadas Protex® producidas por Genencor International, o una de las denominadas Protin® suministradas por Amano.

5 Una mezcla disolvente está formada, por ejemplo, por una disolución que comprende un tampón acuoso con un pH que varía aproximadamente entre 5,0 y 9,0, más preferiblemente de aproximadamente pH 8,0, y un codisolvente orgánico, que puede ser miscible o inmiscible con el tampón.

Una disolución de un tampón acuoso puede seleccionarse, por ejemplo, del grupo que comprende un sistema tampón conocido, por ejemplo, un tampón fosfato, bicarbonato de amonio, etanolamina/HCl, o borato; la reacción se realiza preferiblemente en tampón fosfato.

10 Un codisolvente orgánico puede ser, por ejemplo, un disolvente seleccionado del grupo que comprende un disolvente aprótico polar, generalmente dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o dimetilsulfóxido; una cetona, generalmente acetona o metil isobutil cetona; un disolvente aprótico apolar, generalmente tolueno; y un éter, generalmente tetrahidrofurano o dioxano; preferiblemente tolueno.

15 La concentración del sustrato racémico de un compuesto de fórmula (II), en la que X es alcoxi C₁-C₄, en la mezcla disolvente, que comprende una disolución tampón y, si es el caso, un codisolvente orgánico, puede variar aproximadamente del 0,1% al 50%, preferiblemente de aproximadamente al 1% al 20%.

La reacción puede realizarse a una temperatura que varía aproximadamente entre 15 y 60 °C, preferiblemente de aproximadamente 30 a 60 °C, más preferiblemente a aproximadamente 50 °C.

20 Los tiempos de reacción dependen de la temperatura de reacción y de la enzima utilizada. Generalmente, se deja que la enzima reaccione hasta que una HPLC demuestra una conversión de aproximadamente 50% del racemato de partida.

25 Si la reacción se realiza en presencia de un titulador automático, la consumación de la reacción se ajusta, por ejemplo, a pH 8, y la disolución se deja en agitación hasta que el titulador ya no haga ajustes en el pH. Según las condiciones preferidas indicadas anteriormente, la hidrólisis enzimática generalmente se completa en aproximadamente un día.

30 El compuesto de fórmula (II) en la forma (S) ópticamente activa, en la que X es alcoxi C₁-C₄, que no ha sido hidrolizado por la enzima, puede aislarse de la mezcla de reacción mediante una extracción con un disolvente, por ejemplo acetato de etilo. Si se desea, dicho compuesto de fórmula (II) en la forma (S) ópticamente activa puede hidrolizarse mediante saponificación, según se describió anteriormente, para producir el compuesto de fórmula (II) en la que X es hidroxilo, que puede racemizarse según procedimientos conocidos y reciclarse en el procedimiento de la invención.

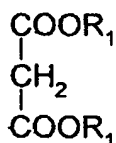
El enantiómero de fórmula (II) en la forma (R) ópticamente activa, en la que X es hidroxilo, en forma de una sal de un metal alcalino, preferiblemente sodio, permanece en la fase acuosa y puede recuperarse tras una acidificación y una extracción con un disolvente, por ejemplo con acetato de etilo.

35 La concentración de la disolución orgánica proporciona el enantiómero de fórmula (II) en la forma (R) ópticamente activa, en la que X es hidroxilo, en rendimientos excelentes, general de aproximadamente 40% a aproximadamente 50% comenzando a partir del racemato de fórmula (II), en la que X es alcoxi C₁-C₄, y con una pureza química igual o mayor que 95%, preferiblemente igual o mayor que 98%, según se evalúa mediante HPLC.

40 La pureza enantiomérica del enantiómero (R) ópticamente activo de fórmula (II) aislado de esta manera, calculada mediante HPLC quiral, se expresa en términos de proporción enantiomérica y generalmente es igual o mayor que 96:4, preferiblemente igual o mayor que 99:1.

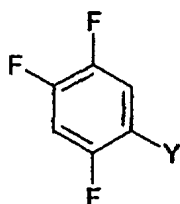
45 La conversión según el procedimiento de la invención de un compuesto (R) ópticamente activo de fórmula (II), que tiene estos niveles sorprendentemente altos de pureza química y enantiomérica, en un compuesto de fórmula (I) según se definió anteriormente, produce dicho compuesto de fórmula (I) en una forma extremadamente pura desde el punto de vista químico y estereoquímico.

Un compuesto de fórmula (V) puede prepararse mediante la alquilación de un compuesto de fórmula (VI),

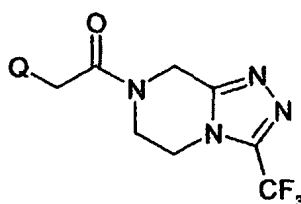


(VI)

en la que cada R_1 es como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula (VII) y (VIII),



(VII)

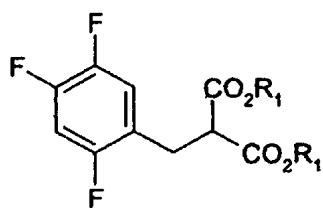


(VIII)

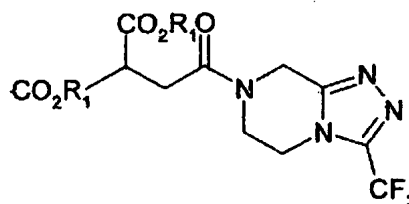
en la que Y es un grupo formilo o un grupo CH_2Z , en el que Z es un grupo saliente; y Q es un halógeno, tal como cloro o bromo; y en presencia de una base.

5 Un grupo saliente es, por ejemplo, mesilato, tosilato, p-nosilato, o-nosilato o un halógeno, tal como cloro o bromo; preferiblemente un halógeno, más preferiblemente cloro o bromo.

10 Una base puede ser, por ejemplo, un hidruro, por ejemplo, hidruro de sodio, o un alcóxido $\text{C}_1\text{-C}_4$ de metal alcalino, preferiblemente sodio; o una amina terciaria, por ejemplo, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), diisopropilamida de litio (LDA), bromuro o cloruro de isopropilmagnesio, bromuro o cloruro de ciclohexilmagnesio, o un (alquil $\text{C}_4\text{-C}_6$)litio o fenil-litio. Un compuesto de fórmula (VII) y un compuesto de fórmula (VIII) pueden hacerse reaccionar singularmente con un compuesto de fórmula (VI), aislando los respectivos intermedios de monoalquilación de fórmula (IX) y (X),



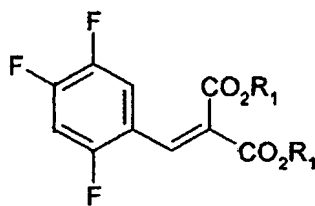
(IX)



(X)

en los que R_1 es como se definió anteriormente; o añadirse en secuencia para aislar el único producto de la dialquilación de fórmula (V).

15 Como alternativa, el intermedio de fórmula (V) puede prepararse mediante condensación de Knoevenagel entre un compuesto de fórmula (VII), en la que Y es un grupo formilo, y un compuesto de fórmula (VI), según se definió anteriormente, la posterior hidrólisis del intermedio insaturado de fórmula (XI),



(XI)

en la que R₁ es como se definió anteriormente, y la alquilación del compuesto de fórmula (IX) obtenido de esta manera con un compuesto de fórmula (VIII), según se describió anteriormente.

5 La reacción de Knoevenagel puede ser catalizada en un medio alcalino o neutro por aminas, por ejemplo piperidina o cualquiera de sus sales. Como alternativa, la condensación de Knoevenagel puede realizarse con un catalizador de ácido de Lewis. Un ácido de Lewis puede seleccionarse de ZnCl₂, FeCl₃, TiCl₄, o tetraisopropóxido de Ti, AlCl₃, o eterato de BF₃, o un haluro, por ejemplo cloruro, o un trifluorometansulfonato de un metal de transición de la serie de los lantánidos, preferiblemente trifluorometansulfonato de lantano en forma anhidra e hidratada.

10 La reacción de hidrogenación puede realizarse en un disolvente orgánico o acuoso en presencia de un catalizador de la hidrogenación, preferiblemente basado en paladio o platino, y en presencia de hidrógeno molecular o de un reactivo capaz de generar hidrógeno *in situ*.

Los compuestos de fórmula (V) son nuevos y son otro objeto de la presente invención.

15 Los compuestos de fórmula (VII) están disponibles en el mercado o pueden prepararse con procedimientos conocidos. Los compuestos de fórmula (VIII) pueden prepararse, por ejemplo, comenzando a partir de la amina de fórmula (B), tal como se muestra en el esquema indicado anteriormente, con procedimientos conocidos, por ejemplo utilizando reactivos alquilantes, tales como cloruro de cloroacetilo o cloruro de bromoacetilo.

La amina de fórmula (B) está disponible en el mercado o puede prepararse según procedimientos conocidos.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1: Síntesis de 2-(2,4,5-trifluorobenciliden)malonato de dietilo de fórmula XI, R₁ = Et

20 A una disolución obtenida disolviendo 2,4,5-trifluorobenzaldehído (4,0 g, 24,5 mmol) y malonato de dietilo (4,0 ml, 25,8 mmol) en tolueno (20 ml) se le añade, con agitación, piperidina (200 ml, 2,0 mmol), ácido benzoico (150 mg, 1,2 mmol) y Na₂SO₄ (6,0 g). La suspensión se deja en agitación a 110 °C durante 10 h. Después de completar la reacción, la suspensión se enfría hasta la temperatura ambiente, se filtra y el filtrado se lava con 100 ml de agua, 50 ml de HCl 1 N, 50 ml de una disolución saturada de NaHCO₃ y, por último, con 50 ml de agua (pH neutro). La fase orgánica se concentra a presión reducida para producir 8,5 g de producto bruto. El producto se purifica mediante una cromatografía de resolución rápida (eluyente: hexano/diclorometano 6:4). El producto (4,2 g, 13,9 mmol, 57% de rendimiento) es un aceite amarillo.

25 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,75 (s, 1H), 7,38-7,28 (m, 1H), 7,02-6,92 (m, 1H), 4,35 (2 x q, 4H), 1,30 (2 x t, 6H). MS (EI) = 302.

Ejemplo 2: Síntesis de 2-(2,4,5-trifluorobencil)malonato de dietilo de fórmula IX, R₁ = Et

30 A una disolución obtenida disolviendo 2-(2,4,5-trifluorobenciliden)malonato de dietilo (3,1 g, 10,3 mmol) en etanol (50 ml) se le añade, con agitación, Pd al 5%/C (2,4 g, 0,49 mmol). La suspensión se calienta hasta 80 °C y en aproximadamente 20 minutos se añade una disolución obtenida disolviendo NaHCO₂ (2,1 g, 30,9 mmol) en agua (15 ml). Después de completar la adición, la mezcla se deja en agitación a 80 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la suspensión se enfría hasta la temperatura ambiente y se filtra a través de Celite, lavando los sólidos con metanol (50 ml). El filtrado se concentra, se añaden 30 ml de acetato de etilo y se separan las fases. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ y se filtra. El disolvente se retira mediante evaporación a presión reducida. El producto (2,2 g, 7,2 mmol, 70% de rendimiento) es un aceite amarillo.

35 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,09-7,00 (m, 1H), 6,91-6,84 (m, 1H), 4,17 (q, 4H), 3,64 (t, 1H), 3,17 (d, 2H), 1,23 (t, 6H). MS (EI) = 304.

40 **Ejemplo 3: Síntesis de 7-cloroacetil-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina de fórmula VIII, Q = cloro**

Se suspendió hidrocloreto de 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (1,0 g, 4,4 mmol) en tolueno (14 ml) y se le añade, con agitación fuerte, agua (1 ml) y una disolución de NaOH al 30% (3 ml). Después de 10 minutos, las fases se separan, la fase acuosa se extrae con 3 x 10 ml de acetato de etilo, y la fase orgánica se seca con Na₂SO₄, después se filtra y el disolvente se retira mediante evaporación a presión reducida. El producto resultante se disuelve en tolueno (15 ml) a -10 °C, se le añade trietilamina (750 ml, 5,4 mmol) y después, con agitación y bajo una atmósfera inerte, se le añade en aproximadamente 20 minutos una disolución obtenida disolviendo cloruro de cloroacetilo (400 ml, 4,9 mmol) en tolueno (5 ml). La disolución se deja en agitación a una temperatura que varía de 0 °C a -5 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción se añaden 10 ml de agua, las fases se separan y la fase acuosa se extrae con 3 x 10 ml de diclorometano. El disolvente se concentra a presión reducida, se añaden 20 ml de acetato de etilo, la fase orgánica se lava con 2 ml de agua, las fases se separan y la fase acuosa se extrae con 10 ml de tolueno. El disolvente se concentra a presión reducida. El producto (1,2 g, 4,3 mmol, 98% de rendimiento) es un aceite amarillo que puede cristalizarse a partir de tetrahydrofurano/metil terc-butyl éter.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 5,04 (s, 2H), 4,36-3,98 (m, 4H), 4,18 (s, 2H). MS (EI) = 268.

Ejemplo 4: Síntesis de 7-cloroacetil-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina de fórmula VIII, Q = cloro

Se suspendió hidrocloreto de 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (54,6 g, 239 mmol) en acetato de etilo (300 ml) y se le añade, con agitación fuerte, una disolución de NaOH al 30% (100 g) y agua (50 ml). Después de 10 minutos las fases se separan, la fase acuosa se extrae con 3 x 70 ml de acetato de etilo, y la fase orgánica se seca con Na₂SO₄, después se filtra y el disolvente se retira mediante evaporación a presión reducida para obtener un sólido blanco (45,4 g, 236 mmol, 99% de rendimiento).

El producto resultante se disuelve en tetrahydrofurano (200 ml) y la disolución se añade durante aproximadamente 90 minutos a una disolución obtenida disolviendo cloruro de cloroacetilo (28,5 g, 253 mmol) en tetrahydrofurano (200 ml) bajo una atmósfera de N₂ y con agitación. La disolución se deja en agitación a 25 °C durante 1 h. Después de completar la reacción se añade una disolución de NaOH al 25% (80 g), las fases se separan y la fase acuosa se extrae con 2 x 100 ml de tetrahydrofurano. El disolvente se concentra a presión reducida para obtener 160 g de un producto bruto, al que se añade metil terc-butyl éter (220 ml), y la disolución se calienta a reflujo de la mezcla de disolvente. La disolución se enfría hasta 10 °C bajo agitación fuerte durante 3 h. El producto (56,1 g, 209 mmol, 89% de rendimiento) es un sólido blanco.

Ejemplo 5: Síntesis de 2-[2-oxo-2-(3-trifluorometil-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]-7(8H)pirazinil)etil]-2-(2,4,5-trifluorobencil)malonato de dietilo de fórmula V, R₁ = Et

A una disolución obtenida disolviendo 2-(2,4,5-trifluorobencil)malonato de dietilo (IX) (215 mg, 0,71 mmol) en tetrahydrofurano (5 ml) bajo una atmósfera de N₂ y con agitación se le añade NaOH al 60% (44 mg, 110 mmol) y una disolución obtenida disolviendo 7-cloroacetil-3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, preparada como en el ejemplo 3 (200 mg, 0,74 mmol) en tetrahydrofurano (5 ml). La disolución se deja en agitación a 25 °C durante 22 h. Después de completar la reacción se añaden 10 ml de agua, el disolvente orgánico se concentra y se añaden 10 ml de acetato de etilo, las fases se separan, la fase acuosa se extrae con 2 x 10 ml de acetato de etilo, y la fase orgánica se seca con Na₂SO₄, después se filtra y el disolvente se retira mediante evaporación a presión reducida. El producto se purifica mediante una cromatografía de resolución rápida (eluyentes: diclorometano/metanol 97:3 → diclorometano/metanol 94:6). El producto (220 mg, 0,41 mmol, 58% de rendimiento) es un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 6,92-6,68 (m, 2H), 5,04 (sa, 1H), 4,88 (sa, 1H), 4,23 (q, 4H), 4,18-3,91 (sa, 4H), 3,52 (sa, 1H), 3,47 (sa, 1H), 2,94 (s, 2H), 1,27 (t, 6H). MS (ESI+) = 538,16.

Ejemplo 6: Síntesis de ácido 4-oxo-2-(2,4,5-trifluorobencil)-4-(3-trifluorometil-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]-7(8H)-pirazinil)butírico de fórmula II, X = hidroxilo

A una disolución obtenida disolviendo KOH (53 mg, 0,94 mmol) en agua (2 ml) se le añade una disolución de 2-[2-oxo-2-(3-trifluorometil-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)etil]-2-(2,4,5-trifluorobencil)malonato de dietilo (200 mg, 0,37 mmol) en etanol (7 ml). La disolución resultante se calienta a 80 °C durante 5 h. Tras completar la reacción se añade una disolución de HCl al 37% hasta pH = 2, el disolvente se concentra y la mezcla se diluye con acetato de etilo. La fase acuosa se extrae con 2 x 10 ml de acetato de etilo, la fase orgánica se seca con Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se retira mediante evaporación a presión reducida. El producto cristaliza a partir de una mezcla de MeOH/H₂O 10:3 (5 ml).

MS (ESI+) = 437,08.

Ejemplo 7: Síntesis de ácido 4-oxo-2-(2,4,5-trifluorobencil)-4-(3-trifluorometil-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]-

7(8H)-pirazinil)butírico de fórmula II, X = hidroxil

A una disolución obtenida disolviendo KOH (4,2 mg, 74,6 mmol) en agua (60 ml) se le añade una disolución de 2-[2-oxo-2-(3-trifluorometil-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)etil]-2-(2,4,5-trifluorobencil)malonato de dietilo (16 g, 30 mmol) en etanol (160 ml). La disolución resultante se calienta a 80 °C durante 10 h. Tras completar la reacción el disolvente se concentra y la fase acuosa se lava con 2 x 20 ml de acetato de etilo. A la fase acuosa se le añade una disolución de HCl al 37% hasta pH = 2, se extrae con 3 x 50 ml de acetato de etilo, la fase orgánica se seca con Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se retira mediante evaporación a presión reducida. El producto cristaliza a partir de una disolución de H₂O/MeOH 80:20.

Ejemplo 8: Resolución del ácido 4-oxo-2-(2,4,5-trifluorobencil)-4-(3-trifluorometil-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]-7(8H)-pirazinil)butírico (para obtener II (R) o II (S), X = hidroxil)

A una disolución obtenida disolviendo ácido 4-oxo-2-(2,4,5-trifluorobencil)-4-(3-trifluorometil-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]-7(8H)pirazinil)butírico en etanol se le añade S-(-)-FEA o (R)-(+)-FEA. La mezcla se calienta para obtener una disolución transparente, después la disolución se enfría hasta la temperatura ambiente. El sólido cristalino se retira mediante filtración, se lava con etanol frío y se seca. La sal resultante se disuelve en agua, se le añade una disolución de HCl al 37% hasta pH = 1, y la disolución acuosa se extrae con diclorometano y acetato de etilo. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se retira mediante evaporación a presión reducida para producir el producto ópticamente activo de fórmula (II), en la que X es hidroxil, de configuración (R) o (S).

Ejemplo 9: Resolución del ácido 4-oxo-2-(2,4,5-trifluorobencil)-4-(3-trifluorometil-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]-7(8H)-pirazinil)butírico (II) con (L)-cinconidina

A una disolución obtenida disolviendo ácido 4-oxo-2-(2,4,5-trifluorobencil)-4-(3-trifluorometil-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]-7(8H)pirazinil)butírico (7,2 g, 16,5 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml) se le añade cinconidina (5,1 g, 16,5 mmol) y se deja en agitación. Después de 20 minutos precipita un sólido blanco, se diluye con tetrahidrourano (15 ml), el sólido se filtra y se seca a 30 °C a presión reducida durante 3 h. El producto (6,3 g, 8,2 mmol) se disuelve en AcOEt (40 ml) y la disolución orgánica se lava con una disolución de HCl 1 N (3 x 10 ml). Las fases se separan, la fase orgánica se seca con Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se retira mediante evaporación a presión reducida. El ácido se recupera como un sólido blanco (3,6 g, 8,2 mmol) y consiste en dos enantiómeros en una proporción (II) (S):(II) (R) 82:18, según se evalúa mediante HPLC quiral.

Ejemplo 10: Síntesis de 4-oxo-2-(2,4,5-trifluorobencil)-4-(3-trifluorometil-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]-7(8H)-pirazinil)butirato de metilo (II, X = metoxil)

A una disolución obtenida disolviendo ácido 4-oxo-2-(2,4,5-trifluorobencil)-4-(3-trifluorometil-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]-7(8H)-pirazinil)butírico (1,0 g, 2,3 mmol) en metanol (5 ml) se le añade H₂SO₄ al 95% (200 µl) y se deja en agitación a 25 °C durante 16 h. Después de completar la reacción, la mezcla se neutraliza con una disolución saturada de NaHCO₃, se concentra a presión reducida y el residuo se diluye con AcOEt (15 ml). Las fases se separan, la fase orgánica se seca con Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se retira mediante evaporación a presión reducida. El producto se purifica mediante una cromatografía de resolución rápida (eluyentes: AcOEt/hexano 8:2 → AcOEt/hexano 9:1). El producto (1,0 g, 2,1 mmol, 95% de rendimiento) es un sólido blanco.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,06-6,94 (m, 2H), 4,92 (sa, 2H), 4,30-3,90 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,27 (sa, 1H), 2,78-2,04 (m, 3H), 2,48-2,38 (dd, 1H).

Ejemplo 11: Hidrólisis enzimática del 4-oxo-2-(2,4,5-trifluorobencil)-4-(3-trifluorometil-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]-7(8H)-pirazinil)butirato de metilo (II, X = metoxil)

A una disolución obtenida disolviendo 4-oxo-2-(2,4,5-trifluorobencil)-4-(3-trifluorometil-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]-7(8H)pirazinil)-butirato de metilo preparado como en el ejemplo 10 (14,7 g, 32,6 mmol) en tolueno (147 ml) se le añade una disolución de tampón fosfato 0,125 M (295 ml) a pH = 8,1, H₂O (146 ml) y una disolución de proteasa de *Bacillus licheniformis* (295 ml). La mezcla se deja en agitación fuerte a 50 °C durante 6 h, ajustando cada cierto tiempo el pH con una disolución de NaOH al 10% para mantenerla en el intervalo de 7 a 8,5. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtra a través de Celite, las fases se separan y la fase acuosa se lava con tolueno (350 ml). A la fase acuosa se le añade HCl al 37% (25 ml) hasta pH = 1. La disolución de nuevo se filtra a través de Celite y se diluye con acetato de etilo (1 x 1). Las fases se separan, la fase orgánica se seca con Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se retira mediante evaporación a presión reducida. Se recoge el ácido con la configuración (R) como un aceite marrón (4,6 g, 10,5 mmol) y tiene una pureza óptica mayor que 99,9%, evaluada mediante HPCL quiral.

Ejemplo 12: Síntesis de dodeciltiocarbamato de 2-(R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]-7(8H)-pirazinil]-1-(2,4,5-trifluorofenil)-2-butanamida (IV, R = dodeciltio)

5 A una disolución obtenida disolviendo ácido 2-(R)-4-oxo-2-(2,4,5-trifluorobencil)-4-(3-trifluorometil-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]-7(8H)pirazinil)butírico II-(R) (4,6 g, 10,5 mmol), obtenido en el ejemplo 11, en tetrahidrofurano (35 ml) se le añade trietilamina (2,1 ml, 15 mmol) y una disolución obtenida disolviendo DPPA (3,5 g, 12,7 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla de reacción se deja en agitación y una atmósfera inerte durante 1 h a aproximadamente 25 °C, y después se le añade lentamente gota a gota (durante aproximadamente 1 h) una disolución obtenida disolviendo 1-dodecantiol (7,6 ml, 31,7 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) a 65 °C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción resultante se deja en agitación durante 90 min a 65 °C. El disolvente se concentra a presión reducida y la reacción bruta se diluye en AcOEt (70 ml); la disolución orgánica se lava con H₂O (50 ml), las fases se separan y la disolución orgánica se concentra parcialmente a presión reducida. La mezcla se diluye aún más mediante la adición de hexano (50 ml) para obtener un sólido blanco que se filtra y se lava con hexano. El producto (5,2 g, 8,2 mmol) se seca a 30 °C a presión reducida durante 3 h para producir 78% de rendimiento.

15 MS (ESI+) = 636,99.

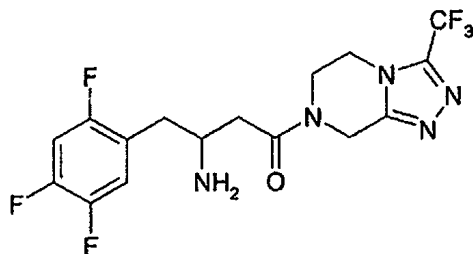
Ejemplo 13: Síntesis de 2-(R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]-7(8H)-pirazinil]-1-(2,4,5-trifluorofenil)-2-butanamida (I con configuración R), es decir, sitagliptina

20 A una disolución obtenida disolviendo dodeciltiocarbamato de 2-(R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]-7(8H)pirazinil]-1-(2,4,5-trifluorofenil)-2-butanamida IV-(R) (5,2 g, 8,2 mmol) en isopropanol (30 ml) se le añade una disolución obtenida disolviendo NaOH (1,1 g, 24,5 mmol) en H₂O (50 ml). La disolución se deja en agitación a 50 °C durante 1,5 h. Tras completar la reacción, el disolvente orgánico se concentra y la fase acuosa se extrae con 3 x 40 ml de AcOEt. Las fases se separan, la fase orgánica se seca con Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se retira mediante evaporación a presión reducida para producir un sólido de color amarillo pálido.

25 MS (ESI+) = 407,97.

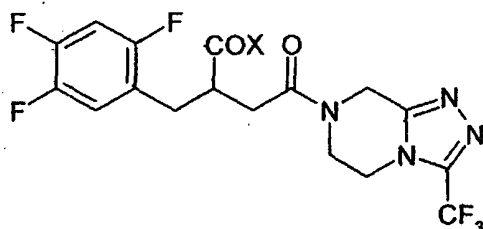
REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la siguiente fórmula (I) o cualquiera de sus sales, en forma anhidra o hidratada, como una mezcla de enantiómeros o como un enantiómero (R) o (S) individual,



(I)

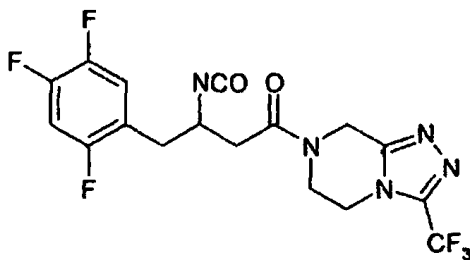
5 que comprende la conversión de un compuesto de fórmula (II) o, cualquiera de sus sales, como un enantiómero (R) o (S) individual o como cualquiera de sus mezclas,



(II)

en la que X es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₄, arilo, amino, N₃ o halógeno, en un compuesto de fórmula (I) y, si se desea, la separación de un enantiómero individual de fórmula (I) a partir de la mezcla racémica y/o si se desea, la conversión de un compuesto (I) en cualquiera de sus sales, o viceversa.

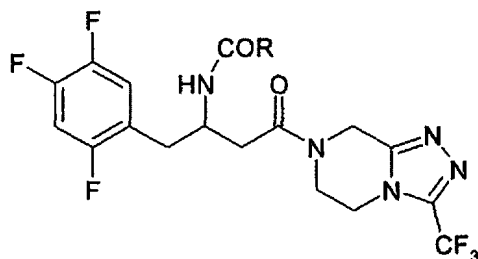
10 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que un compuesto de fórmula (II), según se define en la reivindicación 1, en la que X es N₃, como un enantiómero individual o como cualquiera de sus mezclas, se convierte, a través de una redistribución de Curtius, para obtener un intermedio de isocianato de fórmula (III), como enantiómero individual o como cualquiera de sus mezclas,



(III)

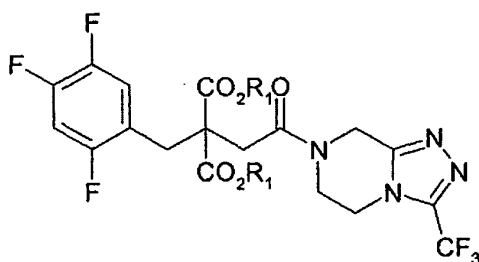
15 su posterior hidrólisis para obtener el compuesto de fórmula (I) y, si se desea, la separación de un enantiómero individual de fórmula (I) de la mezcla racémica y/o si se desea, la conversión de un compuesto de fórmula (I) en cualquiera de sus sales, o viceversa.

20 3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que un compuesto de fórmula (II), según se define en la reivindicación 1, en la que X es N₃, como un enantiómero individual o como cualquiera de sus mezclas, se convierte, a través de una redistribución de Curtius en presencia de un alcohol C₁-C₄, (alquil C₂-C₂₀)tiol, ariltiol, o aril(alquil C₁-C₄)tiol, para obtener un compuesto de fórmula (IV) en forma racémica o en una forma (R) o (S) ópticamente activa,

**(IV)**

en la que R es un grupo alcoxi C₁-C₄, (alquil C₂-C₂₀)tio, ariltio, o aril(alquil C₁-C₄)tio; su posterior hidrólisis para producir un compuesto de fórmula (I) y, si se desea, la separación de un enantiómero individual de fórmula (I) a partir de la mezcla racémica y/o si se desea, la conversión de un compuesto de fórmula (I) en cualquiera de sus sales, o viceversa.

- 5 4.- Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que el alcohol C₁-C₄ se selecciona de isopropanol y terc-butanol, y el (alquil C₂-C₂₀)tio es dodecantio.
- 10 5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que un compuesto de fórmula (II), según se define en la reivindicación 1, en la que X es NH₂, como un enantiómero individual o como cualquiera de sus mezclas, se convierte en un compuesto de fórmula (I) mediante una reacción de degradación de Hofmann; y, si se desea, la separación de un enantiómero individual de fórmula (I) a partir de la mezcla racémica y/o si se desea, la conversión de un compuesto de fórmula (I) en cualquiera de sus sales, o viceversa.
- 15 6.- Un procedimiento según la reivindicación 2 o 3, que comprende la conversión de un compuesto de fórmula (II), según se define en la reivindicación 1, en la que X es hidroxilo, en un compuesto de fórmula (II), en la que X es N₃, mediante un tratamiento con difenilfosforil azida (DPPA) y después su conversión, a través de una redistribución de Curtius y la posterior hidrólisis, en un compuesto de fórmula (I).
- 7.- Un procedimiento según la reivindicación 1, que comprende la conversión de un compuesto de fórmula (II), según se define en la reivindicación 1, en la que X es hidroxilo, a través de la formación del respectivo compuesto de fórmula (III), según se define en la reivindicación 2, en particular preparado según el procedimiento de Lossen o Schmidt, y su posterior hidrólisis.
- 20 8.- Un procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además la preparación de un compuesto de fórmula (II), según se define en la reivindicación 1, que comprende la hidrólisis y la descarboxilación de un compuesto de fórmula (V),

**(V)**

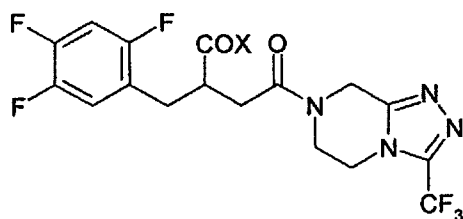
en la que cada R₁, que pueden ser iguales o diferentes, es alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, para obtener un compuesto de fórmula (II), en la que X es hidroxilo y, si se desea, su conversión en otro compuesto de fórmula (II) y/o si se desea, la conversión a cualquiera de sus sales, o viceversa.

- 25 9.- Un procedimiento según la reivindicación 8, que comprende además la preparación de un compuesto de fórmula (II), en la que X es hidroxilo, en la forma (R) o (S) ópticamente activa, mediante un procedimiento que comprende la hidrólisis enzimática enantioselectiva de uno de los isómeros (R) y (S) individuales de un compuesto de fórmula (II) racémico, en la que X es alcoxi C₁-C₄, en presencia de una enzima, en una mezcla disolvente.
- 30 10.- Un procedimiento según la reivindicación 9, en el que la enzima es una hidrolasa, en particular seleccionada del grupo que consiste en una lipasa, una proteasa y una esterasa.

11.- Un procedimiento según la reivindicación 10, en el que el enantiómero de fórmula (II) en la forma (R) ópticamente activa, en la que X es hidroxilo, se obtiene mediante el uso de una proteasa, en particular una proteasa obtenida a partir de una bacteria del género *Bacillus*, preferiblemente *Bacillus licheniformis*.

5 12.- Un procedimiento según la reivindicación 8, que comprende además la preparación de un compuesto de fórmula (II), en la que X es hidroxilo, en la forma (R) o (S) ópticamente activa, mediante un procedimiento que comprende la resolución mediante cristalización de cualquiera de sus sales diastereoméricas obtenidas mediante un tratamiento con una amina ópticamente activa.

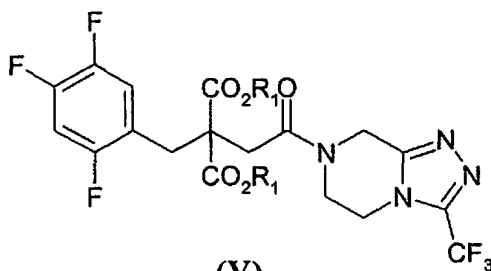
13.- Un compuesto de fórmula (II), o cualquiera de sus sales, como un enantiómero individual o como cualquiera de sus mezclas,



(II)

10 en la que X es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₄, arilo, amino, N₃ o halógeno.

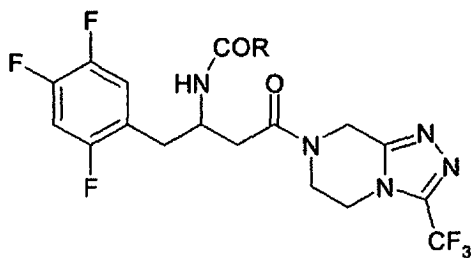
14.- Un compuesto de fórmula (V),



(V)

en la que cada R₁, que pueden ser iguales o diferentes, es alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado.

15.- Un compuesto de fórmula (IV) en la forma racémica o en la forma (R) o (S) ópticamente activa,



(IV)

en la que R es un grupo metoxi, etoxi, isopropoxi, (alquil C₂-C₂₀)tio, ariltio, o aril(alquil C₁-C₄)tio.