

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 916**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**C07D 239/557** (2006.01)

**A61K 31/4985** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2011 E 11743210 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.09.2014 EP 2593459**

54 Título: **Proceso para la preparación de orotato de sitagliptina**

30 Prioridad:

**13.07.2010 EP 10169397**

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

**02.01.2015**

73 Titular/es:

**CHEMO IBÉRICA, S.A. (100.0%)  
Gran Via Carlos III 98 - 7º piso  
08025 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**VENTIMIGLIA, GIANPIERO;  
MAGRONE, DOMENICO y  
BRAVIN, FABIO MASSIMO**

74 Agente/Representante:

**RUO, Alessandro**

**ES 2 525 916 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

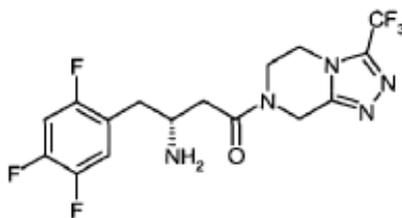
Proceso para la preparación de orotato de sitagliptina

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a un nuevo proceso para la preparación de orotato de sitagliptina en forma amorfa.

10 **Antecedentes de la invención**

[0002] La sitagliptina, 7-[(3*R*)-3-amino-1-oxo-4-(2,4,5-trifluorofenil)butil]-5,6,7,8-tetrahidro-3-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pirazina, es el compuesto de fórmula (I):



(I)

15

[0003] La sitagliptina, divulgada en la Patente de Estados Unidos N° 6.699.871 B2 y en la solicitud internacional WO 03/004498 A1, pertenece a una clase de beta-amino tetrahidrotriazolo-[4,3-*a*]pirazinas, que son potentes inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV (DP-IV) de segunda generación útiles para el tratamiento de la diabetes tipo 2. La preparación del compuesto también se describe en el documento "Highly Efficient Asymmetric Synthesis of Sitagliptin", Hansen et al.: Journal of the American Chemical Society (2009), 131 (25), 8798-8804; una vez obtenido, el compuesto puede ser purificado de acuerdo con métodos estándar en el campo, obteniendo sitagliptina de pureza adecuada para aplicaciones farmacéuticas.

20

25

[0004] La sitagliptina se comercializa como sal monofosfato y aducto monohidrato bajo el nombre comercial Januvia® (marca registrada de Merck & Co.).

[0005] El descubrimiento de sales farmacéuticamente aceptables novedosas de principios farmacéuticos activos (PFA) en sus formas amorfas ofrece una nueva oportunidad para mejorar las características de rendimiento de un producto farmacéutico. Amplía el repertorio de materiales que puede tener disponible un científico responsable de la formulación para el diseño de una forma farmacéutica, o un fármaco con un perfil de liberación dirigida, u otras características físico-químicas deseadas, tales como densidad, punto de fusión, color, estabilidad, velocidad de disolución, facilidad de molienda, granulación, compactación, fluidez y tasa adecuada de disolución en líquido acuoso. Además, las formas amorfas de los PFA pueden proporcionar nuevas oportunidades comerciales para una empresa farmacéutica. Por último, es conveniente el uso de productos químicos y procesos eco-compatibles, adecuados para preparaciones a gran escala.

30

35

[0006] En la literatura de patentes se han descrito varias formas polimórficas para las sales de sitagliptina; véanse, por ejemplo, los documentos WO 2005/072530 A1, WO 2009/085990 A2, WO 2010/000469 A2 y WO 2010/012781 A2.

40

[0007] Entre ellas, la sal de ácido fosfórico de sitagliptina en forma amorfa ya ha sido divulgada en la solicitud de patente WO 2006/033848 A1. Sin embargo, en relación con preparaciones a gran escala, la eliminación de los desechos que contienen fosfato podría ser un problema a nivel ambiental.

45

[0008] Además, la forma amorfa de la sal de sitagliptina con ácido orótico se ha divulgado en la solicitud de patente de EE.UU. 2010/0249140 A1. Según los expertos en la técnica, el proceso descrito en dicha solicitud se ve afectado por varios inconvenientes:

50

- a) la sal amorfa se obtiene mediante precipitación de una mezcla entre la base libre de sitagliptina y ácido orótico en acetonitrilo, dando así lugar a un gel pegajoso muy difícil de agitar, manejar y filtrar;
- b) en estas condiciones no se puede garantizar una relación estequiométrica entre la base libre de sitagliptina y el ácido orótico;
- c) debido a la mala filtrabilidad del producto obtenido, no es razonable en una preparación a gran escala destilar el disolvente a presión normal o reducida para obtener el sólido seco, tanto para fines de calidad como de seguridad;

55

d) en el producto final sigue estando presente una cantidad residual de acetonitrilo, que no es compatible con los fines reglamentarios.

5 [0009] Teniendo en cuenta estas consideraciones, es deseable un nuevo proceso para la preparación de la sal amorfa de sitagliptina con ácido orótico.

[0010] Un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo proceso para la preparación de sitagliptina con ácido orótico, en lo sucesivo denominado orotato de sitagliptina.

10 [0011] Por último, la posibilidad de polimorfismo también puede dar lugar a distintas propiedades espectroscópicas que pueden ser detectables por difracción de rayos X de polvo (XRPD) y calorimetría diferencial de barrido (DSC).

**Sumario de la invención**

15 [0012] La presente invención se refiere a un nuevo proceso para la preparación de la sal amorfa de sitagliptina con ácido orótico, caracterizado por las siguientes mejoras:

- a) un proceso de eco-compatibilidad superior;
- 20 b) se garantiza una relación estequiométrica entre sitagliptina y ácido orótico (el exceso de base libre de sitagliptina se elimina mediante lavado con un disolvente orgánico);
- c) una mayor idoneidad para las preparaciones a gran escala.

[0013] En una realización, la invención proporciona un proceso para la preparación de orotato de sitagliptina que comprende las etapas de:

- 25 a) suspender la base libre de sitagliptina en el agua;
- b) añadir ácido orótico en una relación de 0,9:1 a 0,95:1 mol/mol con respecto a la sitagliptina;
- c) calentar la solución hasta una temperatura comprendida en el intervalo de 30 °C a 40 °C con el fin de promover la reacción del ácido orótico con la base libre de sitagliptina;
- 30 d) enfriar o dejar enfriar la solución a una temperatura comprendida en el intervalo de 15 °C a 25 °C;
- e) extraer la base libre de sitagliptina residual por medio de un disolvente orgánico inmiscible con agua;
- f) separar la fase acuosa y filtrarla;
- g) liofilizar la solución acuosa.

35 **Breve descripción de los dibujos y habilidades instrumentales**

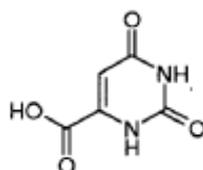
[0014]

- 40 La Figura 1 presenta un termograma DSC de orotato de sitagliptina amorfo;
- La Figura 2 proporciona un patrón de XRPD de orotato de sitagliptina amorfo.

**Descripción detallada de la invención**

45 [0015] Todos los términos tal como se utilizan en esta solicitud, a menos que se indique lo contrario, se entenderán en su sentido corriente como se conoce en la técnica. Otras definiciones más específicas para determinados términos que se utilizan en la presente solicitud son como se indican a continuación y están destinadas a aplicarse de manera uniforme en toda la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, a menos que otra definición ofrezca expresamente una definición más amplia.

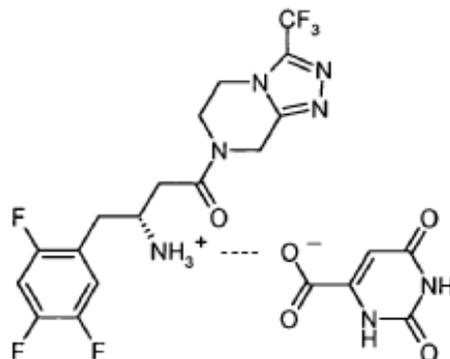
50 [0016] Los presentes inventores han encontrado ahora que la sitagliptina puede ser aislada como una sal con ácido orótico mediante un nuevo proceso adecuado, económico, eficiente y eco-compatibile, particularmente adecuado para la preparación a gran escala. El ácido orótico tiene la denominación IUPAC ácido 1,2,3,6-tetrahidro-2,6-dioxo-4-pirimidincarboxílico y la fórmula (II):



(II)

55 [0017] En las condiciones del proceso de la invención, el ácido orótico protona el grupo amino de sitagliptina, dando lugar a una sal formada por atracción iónica entre el catión derivado de sitagliptina y el anión orotato en relación estequiométrica. La sal resultante se puede representar por la fórmula (III) siguiente, en la que la línea de

puntos indica la zona de atracción entre los dos iones:



(III)

5 **[0018]** En una realización, la invención proporciona un proceso para la preparación de orotato de sitagliptina que comprende las etapas de:

- 10 a) suspender la base libre de sitagliptina en agua a una temperatura adecuada, comprendida en el intervalo de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 30 °C; preferiblemente, la temperatura está comprendida en el intervalo de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C;
- b) añadir ácido orótico. El ácido orótico se puede utilizar ya sea como anhídrido o, preferiblemente, como aducto monohidrato; el ácido orótico está en una proporción de 0,9:1 a 0,95:1 mol/mol con respecto a la sitagliptina;
- 15 c) calentar la solución obtenida en la etapa b) hasta una temperatura comprendida en el intervalo de 30 °C a 40 °C con el fin de promover la reacción entre el ácido orótico y la base libre de sitagliptina;
- d) enfriar la solución con medios adecuados o permitiendo que la solución se enfríe libremente hasta una temperatura comprendida en el intervalo de 15 °C a 25 °C;
- e) extraer la base libre de sitagliptina residual por medio de un disolvente orgánico inmiscible con agua;
- f) separar la fase acuosa mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica y filtrarla;
- 20 g) liofilizar la solución acuosa así obtenida por medio de métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

25 **[0019]** En la etapa a), la concentración de base libre de sitagliptina en agua está comprendida preferiblemente en el intervalo de 6 % hasta 20 % peso/peso; operando con una concentración inferior al 6 %, el rendimiento del proceso es demasiado bajo, mientras que si se opera con una concentración superior al 20 %, se producen problemas en la manipulación del producto en la etapa g) del proceso.

30 **[0020]** El disolvente orgánico inmiscible con agua para la extracción de la etapa e) se selecciona de las siguientes clases: compuestos aromáticos (preferentemente tolueno), clorados (preferiblemente diclorometano) ésteres, ésteres alifáticos lineales o ramificados (preferiblemente acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo), éteres, preferiblemente éteres de dialquilo, lineales o ramificados, preferiblemente acíclicos (dietiléter, metil-*tert*-butil éter (MTBE), diisopropiléter), alcoholes (preferiblemente 1-butanol, 2-butanol, *tert*-butanol), cetonas, cetonas alifáticas lineales o ramificadas, (preferiblemente metil etil cetona, metil isobutil cetona). Preferiblemente, el disolvente orgánico se utiliza en una proporción de 1:4 a 1:6 en volumen/volumen con respecto al agua.

35 **[0021]** La fase acuosa obtenida por separación en la etapa f) se filtra antes de someterla a la etapa de liofilización posterior con el fin de eliminar cuidadosamente las partículas que pudieran dañar el aparato de liofilización, como es conocido por los expertos en la materia. El filtrado puede llevarse a cabo por cualquier método conocido, preferiblemente a través de un lecho corto de celite o un filtro de 0,45 µm.

40 **[0022]** El orotato de sitagliptina obtenido por el proceso de la presente invención muestra un contenido de agua residual comprendido en un intervalo de aproximadamente 3,5 % a aproximadamente 5,5 % en peso, como se determinó por medio de titulación Karl Fischer.

45 **[0023]** La invención se ilustra adicionalmente por medio de un ejemplo.

### **Ejemplo 1**

50 **[0024]** La base libre de sitagliptina, que tiene una pureza por HPLC del 99,9 % y con un exceso enantiomérico del isómero 3*R* superior al 99,9 %, se prepara de acuerdo con el artículo de Hansen *et al.* citado antes. Se suspenden 1,6 g (3,9 mmol) del compuesto en agua (20 ml) a 20 °C y se añade ácido orótico monohidrato (0,64 g, equivalente a 3,7 mmol de ácido orótico anhídrido, Sigma-Aldrich). La solución se calienta a 35-37 °C, se mantiene a esta

temperatura durante diez minutos y después se deja enfriar espontáneamente a 24-25 °C. El sistema se extrae dos veces con diclorometano (5 ml) y la fase acuosa resultante se separa, se filtra a través de un lecho corto de celite y se liofiliza, proporcionando así orotato de sitagliptina amorfo (2,1 g), que tiene un contenido de agua de 4,7 % en peso según se determina por Karl Fischer.

5

**[0025]** En el producto obtenido de este modo se lleva a cabo el análisis de XRPD y el análisis térmico DSC.

**[0026]** El análisis de XRPD se lleva a cabo en un difractómetro Itai Structures APD 2000 a temperatura ambiente, usando un tubo de  $\text{CuK}\alpha$  (40 kV, 30 mA,  $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$ ) como la fuente de rayos X. La recolección de datos se realiza en modo de exploración de pasos de  $2\theta$ , a una velocidad de barrido de 0,04°/s en el intervalo de 3° a 40° a  $2\theta$ , utilizando como muestra aproximadamente 100 mg de producto molido con precisión y se coloca en un muestreador de aluminio. Los resultados de esta prueba se presentan en la Figura 1, que muestra el patrón típico de un material amorfo.

10

**[0027]** El análisis térmico DSC se realiza en un calorímetro de barrido diferencial Mettler Toledo STAR<sup>®</sup> 822. Una muestra de aproximadamente 5 mg se coloca en una bandeja de aluminio de borde doblado y se calienta de 30 a 170 °C en una atmósfera de nitrógeno seco a una velocidad de calentamiento de 10 °C/minuto. Los resultados de esta prueba se presentan en la Figura 2. En la figura, la línea superior del gráfico es la "línea base" de la prueba, es decir, representa el calor intercambiado por un soporte sin muestra (igual al que soporta la muestra en ensayo), mientras que la línea inferior representa el calor intercambiado por el soporte de la muestra; la diferencia entre estas dos líneas representa la contribución al intercambio de calor de la muestra y la integral de las zonas definidas entre las dos líneas es una medida del calor intercambiado por la muestra. El termograma DSC presenta una amplia característica endotérmica con un pico máximo a aproximadamente 83 °C debido a la pérdida de agua; además, es digno de mención que se observa un fenómeno térmico a aproximadamente 144 °C, debido a una transición vítrea o a un fenómeno similar.

15

20

25

**REIVINDICACIONES**

1. Proceso para la preparación de orotato de sitagliptina en forma amorfa, que comprende las etapas de:

- 5 a) suspender la base libre de sitagliptina en agua;  
b) añadir ácido orótico en una relación de 0,9:1 a 0,95:1 mol/mol con respecto a la sitagliptina;  
c) calentar la solución hasta una temperatura comprendida en el intervalo de 30 °C a 40 °C con el fin de promover la reacción del ácido orótico con la base libre de sitagliptina;  
10 d) enfriar o dejar enfriar la solución a una temperatura comprendida en el intervalo de 15 °C a 25 °C;  
e) extraer la base libre de sitagliptina residual por medio de un disolvente orgánico inmiscible con agua;  
f) separar la fase acuosa y filtrarla;  
g) liofilizar la solución acuosa.

15 2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en la etapa a) la concentración de la base libre de sitagliptina en agua está comprendida preferiblemente en el intervalo de 6 % hasta 20 % en peso/peso.

20 3. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el disolvente orgánico usado en la etapa e) se selecciona de las siguientes clases: compuestos aromáticos, compuestos clorados, ésteres, éteres, alcoholes y cetonas.

4. Proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicho disolvente se elige entre ésteres alifáticos lineales o ramificados, éteres de dialquilo lineales o ramificados o cetonas alifáticas ramificadas.

25 5. Proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicho disolvente se selecciona de entre tolueno, diclorometano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, dietil éter, metil *tert*-butil éter (MTBE), diisopropiléter, 1-butanol, 2- butanol, *tert*-butanol, metil etil cetona y metil isobutil cetona.

30 6. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el disolvente orgánico se utiliza en una proporción de aproximadamente 1:4 a 1:6 en volumen/volumen con respecto al agua.

7. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el filtrado de la etapa f) se lleva a cabo mediante un lecho corto de celite o un filtro de 0,45 µm.

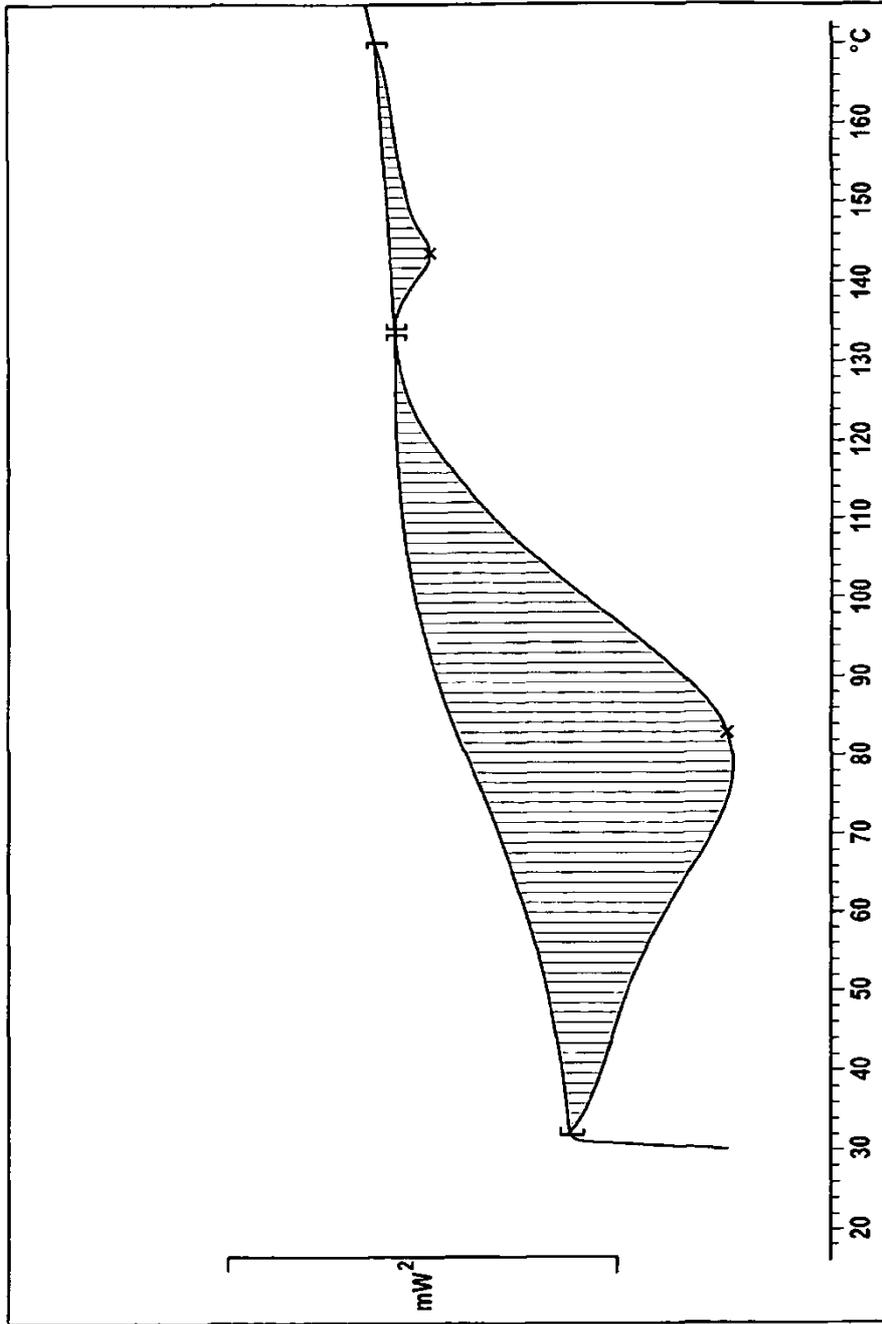


Fig. 1

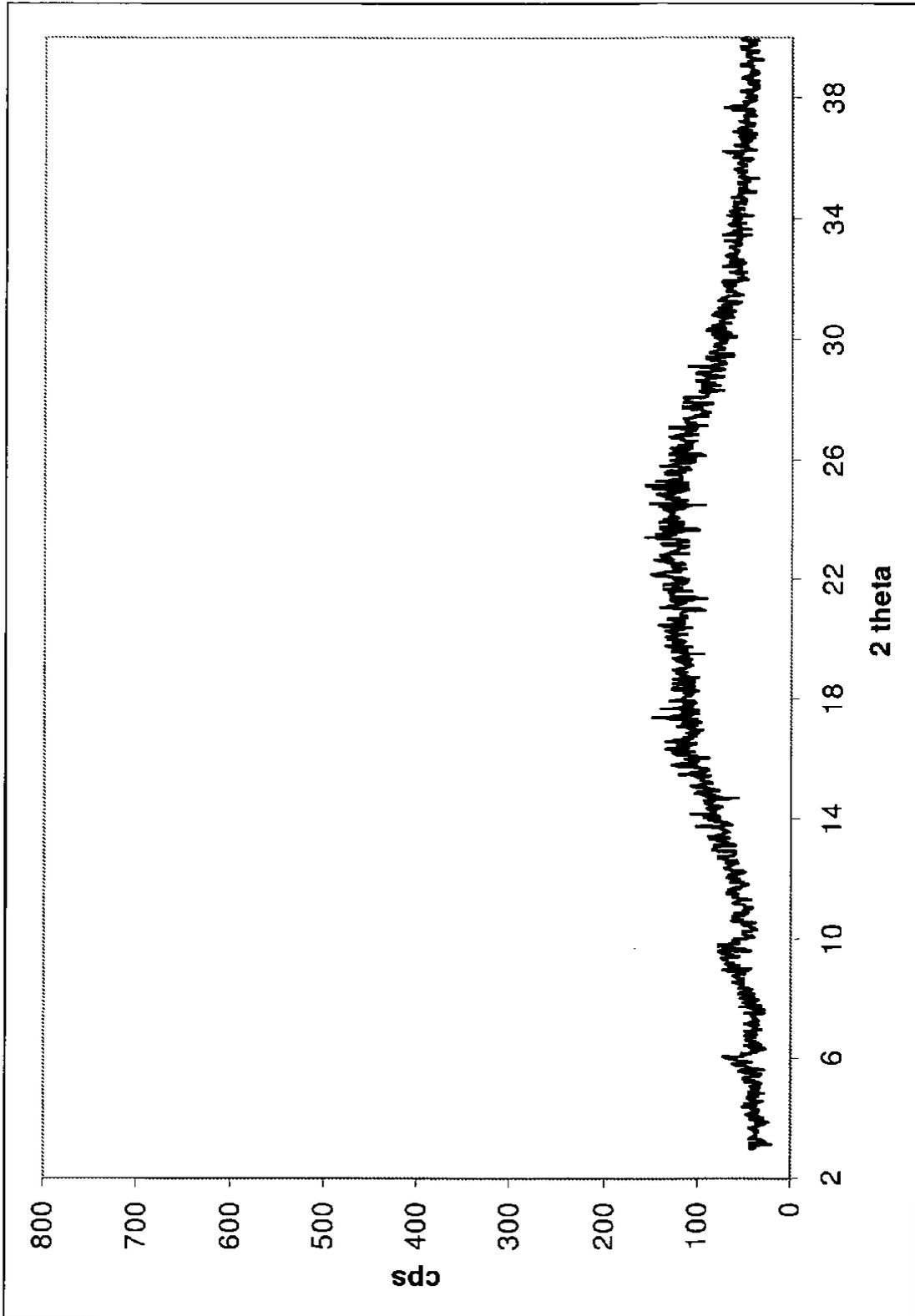


Figura 2