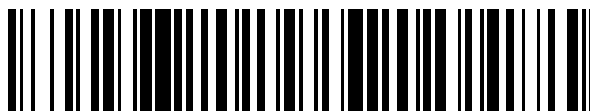


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 342**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (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: **18.01.2012 E 12737171 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2015 EP 2665728**

54 Título: **Método de preparación de un intermedio de sitagliptina**

30 Prioridad:

20.01.2011 KR 20110006081

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

06.11.2015

73 Titular/es:

**ST PHARM CO., LTD. (100.0%)
1241-2, Jeongwang-dong, Siheung-si
Gyeonggi-do 429-450, KR**

72 Inventor/es:

**LIM, GEUN GHO;
CHANG, SUN KI y
BYEON, CHANG HO**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 550 342 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

Método de preparación de un intermedio de sitagliptina

5 Campo de la invención

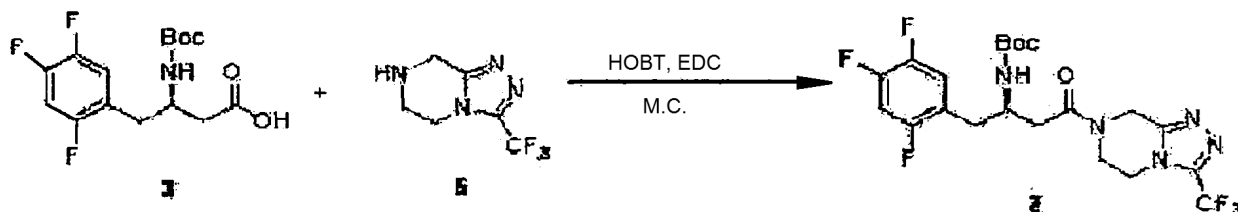
La presente invención se refiere a un método para la preparación de un intermedio de sitagliptina, que es un fármaco antidiabético.

10 Estado de la técnica relacionado

La sitagliptina es un compuesto de triazolopiperazina que tiene una estructura de beta-aminoácido y tiene el nombre químico de (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-pirazin-7-(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina. La sitagliptina fue desarrollada por la compañía de los EE.UU., Merck & Co., Inc. La sitagliptina es el primer inhibidor de la DPP-IV para tratar la diabetes de tipo 2 y actualmente está disponible en el mercado en países de todo el mundo como un fármaco antidiabético con la marca comercial Januvia en forma de un monohidrato de fosfato de sitagliptina.

15 La sitagliptina es el primer inhibidor de la DPP-IV para tratar la diabetes de tipo 2 y actualmente está disponible en el mercado en países de todo el mundo como un fármaco antidiabético con la marca comercial Januvia en forma de un monohidrato de fosfato de sitagliptina.

20 El intermedio de sitagliptina "(R)-4-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-pirazin-7-(8H)-il)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-oxobutan-2-ilcarbamato de *t*-butilo" (Compuesto 2 en el Esquema de Reacción 1 a continuación) se prepara como en el Esquema de Reacción 1 y se desvela en el documento US 6.699.871.



Esquema de Reacción 1

25 Sin embargo, el método anterior del Esquema de Reacción 1 emplea de forma desventajosa reactivos de reacción caros, 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) y muestra un rendimiento de producto muy bajo. Por tanto, este método no es adecuado para la aplicación a escala industrial.

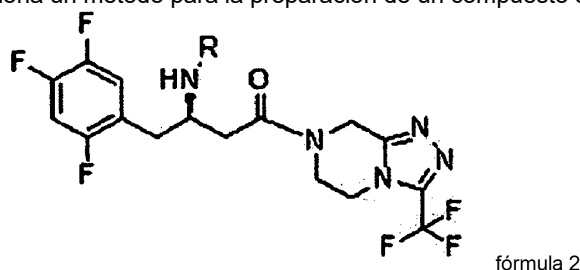
30 Divulgación de la invención

Problema técnico

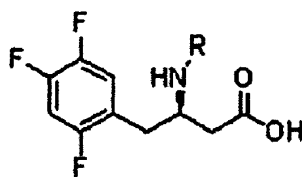
35 Por tanto, se pretende que la presente invención proporcione un método para la preparación de un compuesto de fórmula 2 que sea económico debido al uso de reactivos baratos y que muestre un excelente rendimiento de producto y por tanto sea adecuado para la producción en masa a escala industrial.

Solución al problema

40 La presente invención proporciona un método para la preparación de un compuesto de fórmula 2,



que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 3.



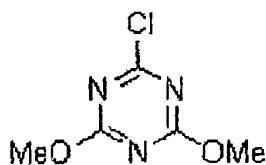
fórmula 3

con 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-pirazina o una sal de la misma en un disolvente orgánico en presencia de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina y una amina orgánica terciaria, en donde, tanto en la fórmula 2 como en la fórmula 3, R representa ya sea *t*-butiloxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), acetilo o benzoilo.

En la presente invención, R, en las fórmulas 2 y 3, es preferentemente Boc o Cbz.

En la presente invención, el compuesto de fórmula 3 utilizado como material de partida está disponible en el mercado o puede prepararse por el método del INTERMEDIO 3 desvelado en el documento US 6.699.871, Columna 23. Con respecto al compuesto de fórmula 3 de la presente invención, cuando R es Cbz, Fmoc, acetilo o benzoilo, el compuesto correspondiente puede prepararse mediante el uso de cloroformiato de bencilo, cloruro de fluorenilmetiloxicarbonilo, cloruro de acetilo o cloruro de benzoilo, en lugar de dicarbonato de di-*tert*-butilo en la Etapa B del método de producción del INTERMEDIO 3 desvelado en el documento US 6.699.871, Columna 23.

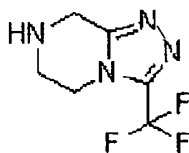
En la presente invención, la 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina, que corresponde a un compuesto de fórmula 4 a continuación, puede estar disponible en el mercado.



fórmula 4

La 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]pirazina, que corresponde a un compuesto de fórmula 5 a continuación, utilizada como reactivo en la presente invención, o una sal de la misma, está disponible en el mercado o puede prepararse mediante el método desvelado en la Patente de los EE.UU. nº 6.699.871.

La sal del compuesto de fórmula 5 puede estar en forma de un clorhidrato, sulfato, fosfato, metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato del mismo.



fórmula 5

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "amina orgánica terciaria" se refiere a una base que habitualmente se utiliza para la formación de un enlace amida en el campo de la química orgánica. Los ejemplos de amina orgánica terciaria incluyen N-metilmorfolina, piridina, trietilamina, trimetilamina, triisopropilamina y quinolina.

La relación molar de reacción del compuesto de fórmula 3 frente al compuesto de fórmula 5 en la presente invención puede variar, pero está preferentemente en el intervalo de 1:0,8 a 3 y más preferentemente de 1:1,1 a 1,3.

La relación molar de reacción del compuesto de fórmula 3 frente al compuesto de fórmula 4 en la presente invención puede variar, pero está preferentemente en el intervalo de 1:1 a 3 y más preferentemente 1:1,1 a 1,4.

La relación molar de reacción del compuesto de fórmula 3 frente a N-metilmorfolina en la presente invención puede variar, pero está preferentemente en el intervalo de 1:2 a 5, más preferentemente 1:2,5 a 4,0 y más preferentemente 1:3.

El disolvente orgánico utilizado en la presente invención puede ser un disolvente orgánico habitual que se utilice para una reacción de formación de amidas en el campo de la química. Por ejemplo, el disolvente orgánico se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, tolueno y diclorometano.

El método de preparación de la presente invención puede realizarse en un amplio intervalo de temperaturas que no causan reacciones secundarias, pero se realiza a una temperatura de reacción de aproximadamente 0 a aproximadamente 35°C y preferentemente de aproximadamente 0 a 30°C. Específicamente, los materiales de partida, reactivos y similares se mezclan a una temperatura de, más preferentemente, aproximadamente 0 a aproximadamente 10°C, e incluso más preferentemente, de aproximadamente 0 a aproximadamente 5°C, seguido de calentamiento hasta temperatura ambiente y reacción. Como se utiliza en el presente documento, la expresión "temperatura ambiente" se refiere a una temperatura de aproximadamente 15 a 30°C.

El método de preparación de la presente invención puede incluir además la cristalización del compuesto de fórmula 2 utilizando al menos un disolvente seleccionado entre acetato de etilo, alcohol isopropílico, etanol, metanol, diclorometano, hexano, acetonitrilo y tetrahidrofurano.

La cristalización puede realizarse de acuerdo con un método convencionalmente utilizado por una persona experta habitual en la materia.

Además, la presente invención proporciona un método para la preparación de un monohidrato de fosfato de sitagliptina, que incluye el método para la preparación de un compuesto de fórmula 2 de acuerdo con la presente invención.

Efectos ventajosos de la invención

El método de preparación de la presente invención permite la producción económica y de alto rendimiento de un compuesto de fórmula 2, que es un intermedio clave de sitagliptina, y por tanto es aplicable a la producción en masa a escala industrial.

Modo de la invención

En lo sucesivo, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos se proporcionan solamente para ilustrar la presente invención y no deben interpretarse como limitantes del alcance ni del espíritu de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de (R)-4-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-pirazin-7-(8H)-il)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-oxobutan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (Compuesto de fórmula 2 en donde R es Boc).

Se cargaron y se disolvieron ácido (R)-3-Boc-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico (3,0 g, 9,0 mmol) y tetrahidrofurano (THF, 30 ml) en un matraz seco y se añadió N-metilmorfolina (2,97 ml, 27,0 mmol) al mismo. Después, la mezcla se enfrió a una temperatura de 0 a 5°C y se añadió 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (2,05 g, 11,7 mmol) a la misma. Después de agitarse a una temperatura de 0 a 5°C durante una hora, se añadió 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-pirazina (2,47 g, 10,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó mientras se elevaba la temperatura de 20 a 25°C. Después de que la finalización de la reacción se confirmara mediante TLC, el líquido de reacción se enfrió a 10°C y se añadieron diclorometano (30,0 ml) y agua (30,0 ml) al mismo, seguido de la separación de las capas. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado (30,0 ml) y solución salina (30,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y después se cristalizó en acetato de etilo (12,0 ml) y alcohol isopropílico (6,0 ml) para proporcionar 4,29 g (rendimiento: 94,0 por ciento) de (R)-4-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-pirazin-7-(8H)-il)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-oxobutan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo.

RMN 1H δ 7,04 (dd, 1H, J = 0,012), 6,84 (dd, 1H, J = 0,013), 5,01 (s, 2H), 4,90 (NH), 4,20 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 3,97 (m, 1H), 2,97 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), pf: 183,0 a 183,5°C (según se mide utilizando un aparato de punto de fusión en capilar Mettler FP90 a una velocidad de elevación de 2°C/min).

Ejemplo 2

Preparación de (R)-4-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-pirazin-7-(8H)-il)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-oxobutan-2-ilcarbamato de bencilo (Compuesto de fórmula 2 en donde R es Cbz)

Se cargaron y se disolvieron ácido (R)-3-Cbz-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico (3,0 g, 8,2 mmol) y tetrahidrofurano (THF, 30 ml) en un matraz seco y se añadió N-metilmorfolina (2,7 ml, 24,5 mmol) al mismo. Después, la mezcla se enfrió hasta una temperatura de 0 a 5°C y se añadió 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (1,86 g, 10,6 mmol) a la misma. Después de agitarse a una temperatura de 0 a 5°C durante una hora, se añadió clorhidrato de 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-pirazina (2,05 g, 9,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó mientras se calentaba hasta temperatura ambiente (20 a 25°C). Después de que la finalización de

la reacción se confirmara mediante TLC, el líquido de reacción se enfrió a 10°C y se añadieron diclorometano (30,0 ml) y agua (30,0 ml) a la misma, seguido de la separación de las capas. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado (30,0 ml) y solución salina (30,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y después se cristalizó en acetato de etilo (12,0 ml) y alcohol isopropílico (6,0 ml) para proporcionar 3,98 g (rendimiento: 90 por ciento) de (R)-4-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-pirazin-7-(8H)-il)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-oxobutan-2-ilcarbamato de bencilo.

RMN 1H δ 7,10-7,34 (m, 5H), 7,04 (dd, 1H, J = 0,012), 6,84 (dd, 1H, J = 0,013), 5,01 (s, 2H), 4,90 (NH), 4,20 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 3,97 (m, 1H), 2,97 (t, 2H), 2,70 (t, 2H).

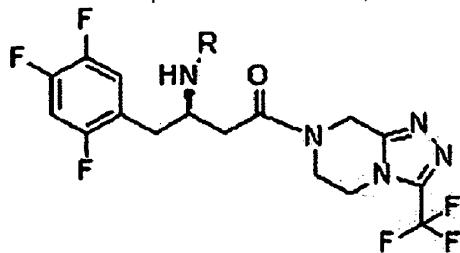
Ejemplo comparativo 1

Preparación del Compuesto de fórmula 2 en donde R es Boc, de acuerdo con el método descrito en la Patente de los EE.UU. n° 6.699.871, Ejemplo 7, ETAPA A

Se disolvió ácido (R)-3-Boc-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico (50,1 mg, 0,15^ommol) en diclorometano (2,5 ml) y se añadió 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-pirazina (39,2 mg, 0,20^ommol) al mismo. Mientras se mantenía una temperatura de 0 a 5°C, se añadió HOBt (17,2 mg, 0,21^ommol) a la mezcla, seguido de reacción durante 10 minutos. Después de esto, se añadió EDC (48,3 mg, 0,25^ommol) a 0°C y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. Después de que se completara la reacción, el líquido de reacción se concentró a presión reducida y se purificó un compuesto deseado mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo al 100 por ciento para proporcionar 29 mg (rendimiento: 47,5 por ciento) del compuesto del título en forma de un sólido.

REIVINDICACIONES

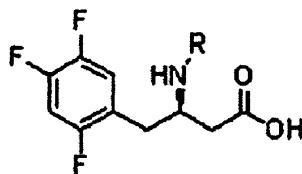
1. Un método para la preparación de un compuesto de fórmula 2,



fórmula 2

5

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 3



fórmula 3

10 con 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-pirazina o una sal de la misma en un disolvente orgánico, en presencia de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina y una amina orgánica terciaria,

en donde, tanto en la fórmula 2 como en la fórmula 3, R representa *t*-butiloxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), acetilo o benzoílo.

15

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R en la Fórmula 2 y 3, es Boc o Cbz.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 y/o la reivindicación 2, caracterizado porque la amina orgánica terciaria es N-metilmorfolina, piridina, trietilamina, trimetilamina, trisopropilamina o quinolina.

20

4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque la amina orgánica terciaria es N-metilmorfolina.

25 5. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el disolvente orgánico se selecciona entre el grupo que consiste en tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, tolueno y diclorometano.

6. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 5, caracterizado porque la reacción se realiza a una temperatura de 0 a 30°C.

30 7. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 6, caracterizado porque el compuesto de fórmula 2 se cristaliza utilizando acetato de etilo y alcohol isopropílico.

8. Un método para la preparación de un monohidrato de fosfato de sitagliptina, que comprende el método para la preparación de un compuesto de fórmula 2 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.