

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 585**

51 Int. Cl.:

C07C 225/16 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.01.2015 PCT/EP2015/050858**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.09.2015 WO15139859**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2015 E 15701149 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016 EP 2997008**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de intermedios clave de omarigliptina**

30 Prioridad:

20.03.2014 IT VI20140064

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

25.10.2016

73 Titular/es:

**F.I.S.- FABBRICA ITALIANA SINTETICI S.P.A.
(100.0%)
Viale Milano 26
36075 Alte di Montecchio Maggiore (VI), IT**

72 Inventor/es:

**DE LUCCHI, OTTORINO;
ROSSO, ENRICO;
ZARAMELLA, SIMONE y
TARTAGGIA, STEFANO**

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 587 585 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 para la preparación de intermedios clave de omarigliptina

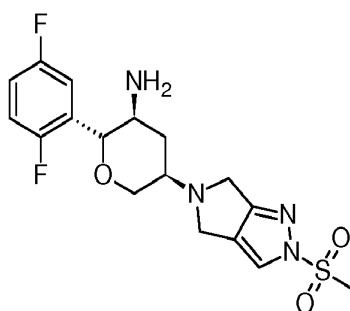
5 Campo técnico

[0001] La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de intermedios clave para la síntesis del inhibidor de dipeptidil peptidasa-IV llamado omarigliptina.

10 Técnica antecedente

[0002] La presente invención se refiere a un procedimiento conveniente para la preparación de un intermedio clave para la síntesis de un inhibidor de dipeptidil peptidasa-IV (DP-IV). En particular, el compuesto llamado omarigliptina o

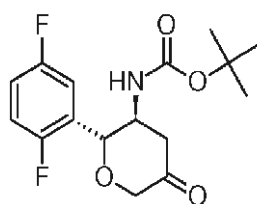
15 2H-piran-3-amina, que tiene la siguiente estructura:



es un ingrediente activo farmacéutico que actúa como un inhibidor potente de dipeptidil peptidasa-IV, por tanto, es útil para tratar la diabetes tipo 2, obesidad e hipertensión.

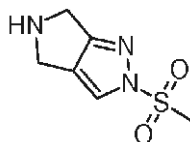
[0003] La publicación de patente WO2010/056708 a nombre de Merck & Co., describe una clase de aminotetrahidropiranos, que son inhibidores potentes de DP-IV y por tanto útiles para el tratamiento de diabetes Tipo 2 y, en particular, describe específicamente por primera vez el compuesto anteriormente mencionado.

[0004] El compuesto activo (2R,3S,5R)-2-(2,5-difluorofenil)-5-[2-(metilsulfonil)-2,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]tetrahidro-2H-piran-3-amina se prepara en el ejemplo 1 acoplado el intermedio clave 2 llamado [(2R,3S)-2-(2,5-difluorofenil)-5-oxotetrahidro-2H-piran-3-il]carbamato de *tert*-butilo y que tiene la siguiente estructura:



Intermedio 2

30 con el Intermedio 5 llamado 2-(metilsulfonil)-2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol y que tiene la estructura:



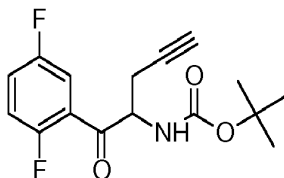
Intermedio 5

seguido de la retirada del grupo protector Boc.

[0005] La preparación del Intermedio 2 también se describe en detalle en la misma publicación de patente como un método sintético que implica nueve etapas de síntesis, partiendo de 2,5-difluorobenzaldehído y el producto final se

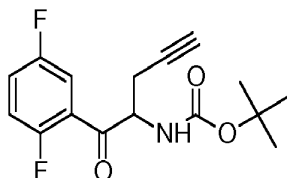
purificó por cromatografía en columna.

[0006] Un procedimiento más corto para la preparación del Intermedio 2 se describe en el documento US2009/0187028A1 donde este se prepara en cuatro etapas a partir del compuesto llamado "Cetona 5" o
5 [1-(2,5-difluorofenil)-1-oxopent-4-in-2-il]carbamato de *tert*-butilo y que tiene la siguiente estructura:



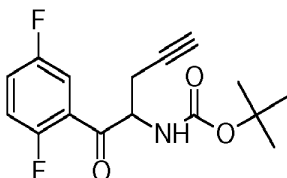
[0007] Dicha "Cetona 5" se prepara en cuatro etapas partiendo de N-(difenilmetileno)glicinato de etilo e
10 introduciendo el grupo arilo a través de una reacción de Grignard en el compuesto 2-bromo-1,4-difluorobenceno.

[0008] El mismo procedimiento descrito a escala de laboratorio en el documento US2009/0187028A1 se describe a escala industrial en el documento WO2013003249 donde la preparación del Intermedio 2 se realiza de nuevo a través de la preparación del intermedio clave (Cetona 5) de fórmula:
15



[0009] La publicación de patente WO2013003249 también describe la preparación del ingrediente activo
20 (2R,3S,5R)-2-(2,5-Difluorofenil)-5-[2-(metilsulfonil)-2,6-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]tetrahidro-2H-piran-3-amina usando los mismos sintones que se describen en el documento WO2010/056708, como se ha dicho anteriormente, pero a escala de varios kilos.

[0010] Por tanto, está claro de la técnica anterior que el compuesto [1-(2,5-difluorofenil)-1-oxopent-4-in-
25 2-il]carbamato de *tert*-butilo y que tiene la siguiente estructura:



así como derivados del mismo, son útiles como intermedios para la preparación del ingrediente farmacéutico activo
30 llamado (2R,3S,5R)-2-(2,5-difluorofenil)-5-[2-(metilsulfonil)-2,6-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]tetrahidro-2H-piran-3-amina, es decir omarigliptina.

[0011] Ambos métodos descritos en la técnica anterior para la preparación de
35 [1-(2,5-difluorofenil)-1-oxopent-4-in-2-il]carbamato de *tert*-butilo requieren muchas etapas sintéticas, el uso de materiales de partida bastante caros, tales como 2,5-difluorobenzaldehído o 2-bromo-1,4-difluorobenceno, la preparación de la amida de Weinreb y el uso del Carbonildiimidazol (GDI).

[0012] Además, el rendimiento molar del procedimiento industrial descrito en el documento WO2013003249 para
40 la preparación del compuesto [1-(2,5-difluorofenil)-1-oxopent-4-in-2-il]carbamato de *tert*-butilo, cuando se realiza a escala de laboratorio, es aproximadamente del 70 % y, particularmente la etapa A consume mucho tiempo, que son dos factores no óptimos para una producción industrial del ingrediente activo omarigliptina.

Resumen de la invención

[0013] Por tanto, el problema al que va dirigido la presente invención es el de proporcionar un procedimiento
45 mejorado para la preparación de [1-(2,5-difluorofenil)-1-oxopent-4-in-2-il]carbamato de *tert*-butilo y análogos del mismo que permita superar los inconvenientes indicados anteriormente con referencia a la técnica anterior conocida.

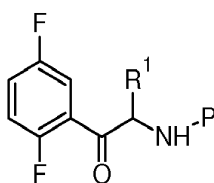
[0014] Este problema se resuelve mediante un procedimiento para la preparación de un intermedio clave para la síntesis de omarigliptina como se indica en las reivindicaciones adjuntas, cuyas definiciones son parte integral de la presente descripción.

5

[0015] De la descripción de más adelante indicada con ejemplos de realización de la invención, proporcionados como una indicación y no como una limitación de la invención, resultarán características y ventajas adicionales del procedimiento de acuerdo con la invención.

10 Descripción de realizaciones

[0016] Es objeto de la presente invención un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I):

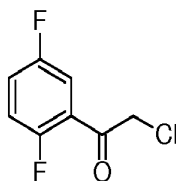


(I)

15

en donde R¹ es un grupo propargilo o alilo y P es un grupo protector de amina que comprende las siguiente etapas:

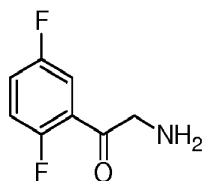
(a) conversión del compuesto de fórmula (IV):



(IV)

20

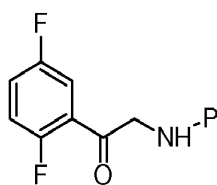
para proporcionar el compuesto de fórmula (III) o sal del mismo:



(III)

25

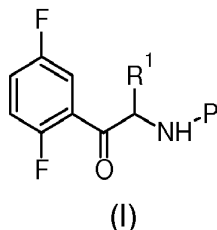
(b) protección del compuesto de fórmula (III) para proporcionar el compuesto de fórmula (II):



(II)

30

donde P es un grupo protector de amina,
(c) alquilación del compuesto de fórmula (II) para proporcionar el compuesto de fórmula (I):



donde R¹ es un grupo propargilo o alilo y P es un grupo protector de amina.

5

[0017] P es un grupo protector de amina que puede seleccionarse dentro del grupo que comprende formilo, acetilo, benzoilo, fenilsulfonilo, toilsulfonilo, metilsulfonilo, (CO)OR² o (CO)R² donde R² es alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado o R² es aril-alquilo C₀₋₄ o alquil C₀₋₄-(arilo sin sustituir o sustituido).

10 **[0018]** El grupo alquilo C₁₋₅ lineal o ramificada alquilo de R² también puede estar sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo de hidroxilo y alcoxi C₁₋₅.

[0019] La definición de alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado alquilo también incluye por tanto metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, neopentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 15 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo.

[0020] Son grupos P preferidos, pivaloilo, t-butiloxicarbonilo o *terc*-butiloxicarbonilo (Boc) y benciloxicarbonilo (Z o Cbz).

20 **[0021]** El sustituyente R¹ es un propargilo, es decir propin-2-ilo, o es un grupo alilo.

[0022] El compuesto de fórmula (III) puede estar en forma de una base libre o en forma de una sal. Son sales preferidas aquellas que tienen haluros como contraiones, por tanto, se prefieren particularmente la sal formada con ácido clorhídrico o ácido bromhídrico (es decir compuesto (III) clorhidrato o bromhidrato).

25

[0023] De hecho, se ha descubierto sorprendentemente que el procedimiento de la presente invención permite la preparación del compuesto de fórmula (I) con un rendimiento molar muy alto, en torno al 80 % que es mayor que el rendimiento molar de los procedimientos conocidos.

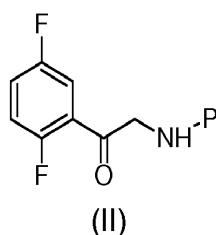
30 **[0024]** Además, el procedimiento de acuerdo con la presente invención implica únicamente tres reacciones químicas en lugar de más de seis de los procedimientos conocidos, simplificando así la totalidad del procedimiento y reduciendo drásticamente el tiempo de ciclo.

[0025] Finalmente, el procedimiento de la presente invención evita la formación de la amida de Weinreb y emplea 35 como material de partida 1,4-difluorobenceno que es menos caro que los compuestos más complejos 2-bromo-1,4-difluorobenceno y 2,5-difluorobenzaldehído usados en los procedimientos conocidos (véase el ejemplo 1 de los documentos US20090187028 o WO2013003249 "INTERMEDIO I", etapa B).

[0026] Todos los factores anteriores contribuyen a hacer el procedimiento de la presente invención más barato, en 40 términos de coste del compuesto de fórmula (I) o del compuesto de fórmula (X), en comparación con los costes de los procedimientos conocidos para la preparación del compuesto de fórmula (I) o (X).

[0027] Desde un punto de vista químico, el procedimiento de la presente invención es bastante sorprendente puesto que la alquilación del compuesto de fórmula (II):

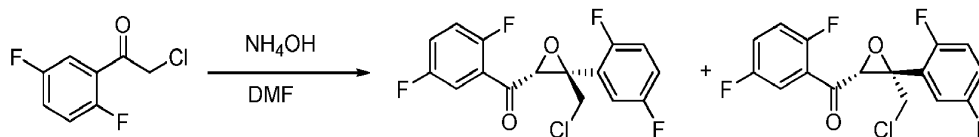
45



proporciona exclusivamente el compuesto de fórmula (I) en lugar del compuesto que tiene el grupo alquilo en el átomo

de nitrógeno. Esta etapa de alquilación es la etapa clave de los procedimientos de la presente invención.

[0028] De acuerdo con una realización preferida, la etapa (a) de preparación del compuesto (III) se consigue a través de una reacción de aminación hexamina (es decir, hexametilentetramina (HMTA)) puesto que la aminación directa con amoníaco acuoso en dimetilformamida no proporciona el compuesto de fórmula (III) si no los siguientes subproductos:

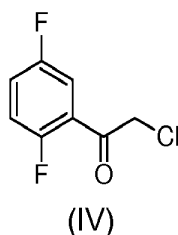


10 **[0029]** Sin embargo, la reacción de aminación de la etapa a) puede realizarse también en condiciones diferentes (por ejemplo, en ausencia de agua y/o un disolvente diferente, temperatura, etc.) o con otros reactivos de aminación, no solo con hexamina, que es el reactivo preferido.

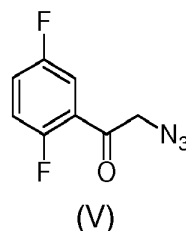
15 **[0030]** Otros reactivos para la reacción de aminación conocidos para el experto en la materia pueden usarse para realizar la reacción de aminación de la etapa (a).

[0031] De acuerdo con una alternativa de los procedimientos de la presente invención, la etapa (a) se realiza a través de las siguientes etapas:

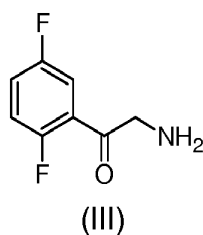
20 (a1) conversión del compuesto de fórmula (IV):



25 para proporcionar el compuesto de fórmula (V):



30 (a2) reacción de reducción del compuesto de fórmula (V) para proporcionar el compuesto de fórmula (III) o una sal del mismo:



35 **[0032]** Otros tipos de reacciones de aminación también son adecuados para realizar la etapa (a), por ejemplo Gabriel o $t\text{-BuNH}_2$, etc.

[0033] De acuerdo con una realización preferida, el procedimiento de la presente invención es aquel donde R^1 es

propin-2-ilo, es decir, propargilo.

[0034] De acuerdo con una realización preferida, el procedimiento de la presente invención es aquel donde P es t-butiloxicarbonilo (Boc).

5

[0035] De acuerdo con una realización más preferida, el procedimiento de la presente invención es aquel donde R¹ es propin-2-ilo, es decir propargilo y P es t-butiloxicarbonilo (Boc).

[0036] La etapa (c) de los procedimientos de la presente invención puede realizarse por reacción del compuesto de fórmula (II) con un agente de alquilación de fórmula R¹-X donde R¹ es propargilo o alilo mientras que X es un grupo saliente seleccionado en el grupo que comprende haluros, aril sulfonatos o alquil sulfonatos.

[0037] Son compuestos preferidos de fórmula R¹-X para realizar la etapa (c), bromuro de propargilo o bromuro de alilo o benzenosulfonato de propargilo.

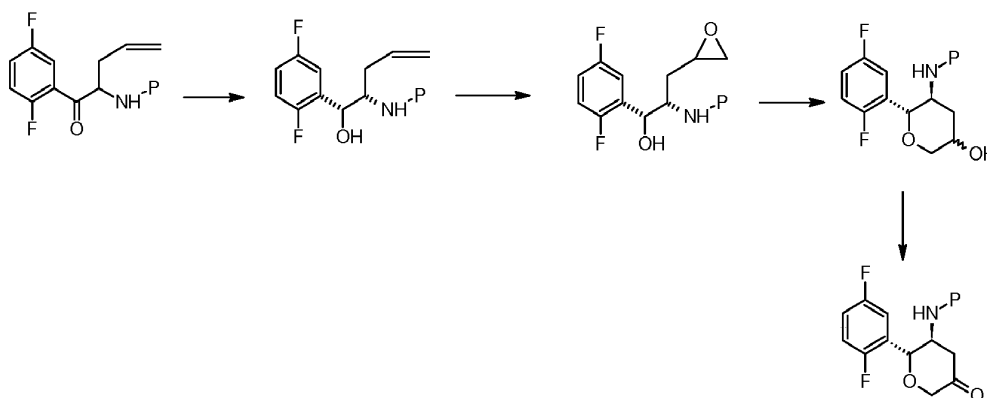
15

[0038] La etapa (c) se realiza en un disolvente orgánico, preferiblemente en DMF.

[0039] La etapa (c) se realiza a una temperatura comprendida entre -20 °C y 50 °C, preferiblemente entre -10 °C y 10 °C, preferiblemente se realiza at aproximadamente 0 °C.

20

[0040] El compuesto de fórmula (I) donde R¹ es alilo puede convertirse en el compuesto llamado "Intermedio 2" y análogos del mismo a través del siguiente esquema de reacción y usando la enseñanza del documento US2009/0187028:



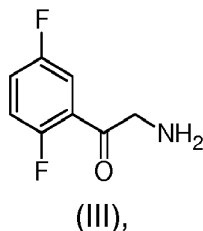
25

[0041] El rendimiento molar de la etapa (a) de procedimiento de la presente invención es aproximadamente 90 %, el de la etapa (b) es cuantitativo y el de la etapa (c) está comprendido entre un 87 % y un 90 %. Por lo tanto, el rendimiento molar de todo el procedimiento está comprendido entre un 78 % y un 81 %.

30

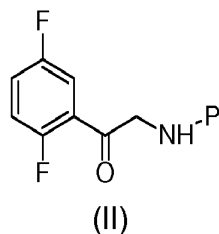
[0042] Los siguientes compuestos son por tanto intermedios de los procedimientos de la presente invención:

- la sal clorhidrato o bromhidrato del compuesto de fórmula (III):



35

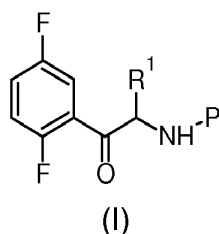
- el compuesto de fórmula (II):



donde P es un grupo protector de amina.

- 5 **[0043]** De acuerdo con una realización de la presente invención, se prefiere el compuesto de fórmula (II) donde P es t-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo.

[0044] El compuesto de fórmula (I):

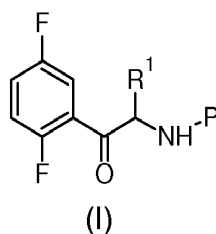


10

donde R¹ es un grupo propargilo o alilo y P es un grupo protector de amina, con la excepción del compuesto donde R¹ es propin-2-ilo y P es t-butiloxicarbonilo, es un nuevo intermedio útiles para la preparación del ingrediente activo omarigliptina.

15

[0045] De acuerdo con una realización preferida de la invención, los compuestos de fórmula (I):

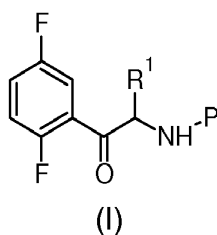


20 que se prefieren son aquellos elegidos entre el grupo de:

- 1-(2,5-difluorofenil)-1-oxopent-4-in-2-ilcarbamato de bencilo,
- 1-(2,5-difluorofenil)-1-oxopent- 4-en-2-ilcarbamato de bencilo,
- 1-(2,5-difluorofenil)-1-oxopent-4-en-2-ilcarbamato de *terc*-butilo.

25

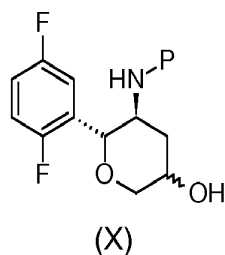
[0046] Finalmente, el compuesto de fórmula (IV), (III) o sal del mismo, o el compuesto de fórmula (II) puede por tanto usarse para la preparación del compuesto de fórmula (I):



30

donde R¹ es un grupo propargilo o alilo y P es un grupo protector de amina, o para la preparación del compuesto de

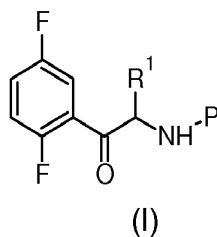
fórmula (X):



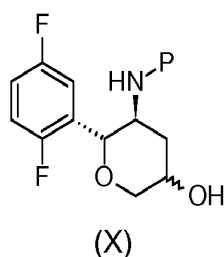
5 donde P es un grupo protector de amina, o para la preparación del ingrediente activo omarigliptina, como se describe en la presente invención. El compuesto de fórmula (I) preparado de acuerdo con los procedimientos de la presente invención puede de hecho convertirse en omarigliptina usando los procedimientos conocidos en la técnica anterior.

10 **[0047]** De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (IV), (III) o sal del mismo, o el compuesto de fórmula (II) se usan para la preparación del compuesto preferido de fórmula (I) donde el sustituyente R¹ es propargilo y P es t-butiloxicarbonilo, o para la preparación del compuesto de fórmula (X) donde P es t-butiloxicarbonilo.

15 **[0048]** El compuesto de fórmula (I):



20 donde R¹ es un grupo propargilo o alilo y P es un grupo protector de amina, con la excepción del compuesto donde R¹ es propin-2-ilo y P es t-butiloxicarbonilo, puede usarse para la preparación del compuesto de fórmula (X):



donde P es un grupo protector de amina, o para la preparación del ingrediente activo omarigliptina.

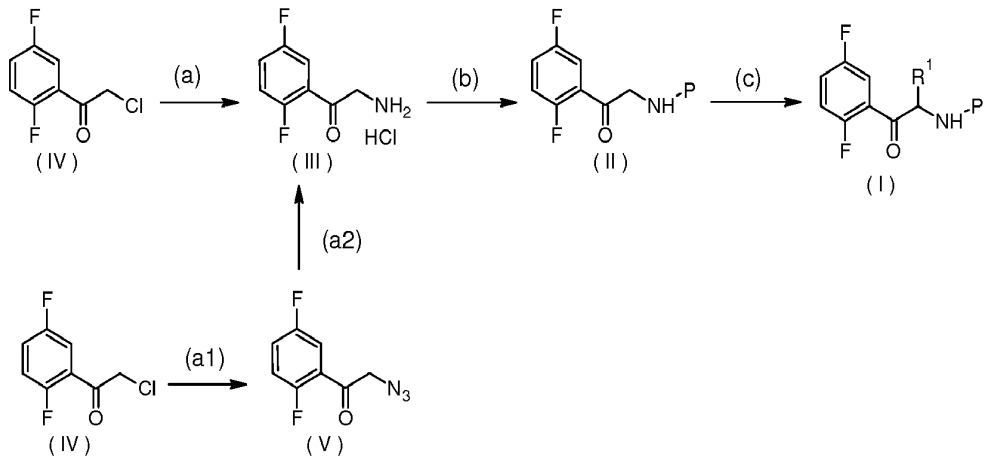
25

[0049] De acuerdo con una realización preferida, los compuestos seleccionados entre el grupo de:

- 30 1-(2,5-difluorofenil)-1-oxopent-4-in-2-ilcarbamato de bencilo,
1-(2,5-difluorofenil)-1-oxopent-4-en-2-ilcarbamato de bencilo,
1-(2,5-difluorofenil)-1-oxopent-4-en-2-ilcarbamato de *terc*-butilo,

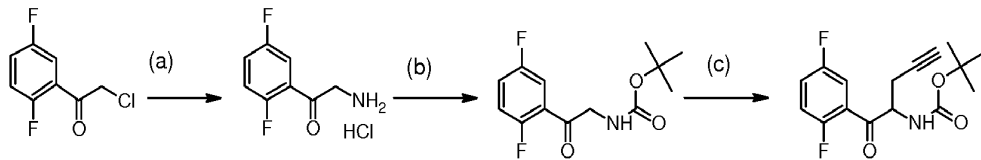
pueden usarse adecuadamente para la preparación del compuesto de fórmula (X) o para la preparación del ingrediente activo omarigliptina.

35 **[0050]** El esquema posterior resume los procedimientos de la invención para la preparación del compuesto de fórmula (I), incluyendo el procedimiento alternativo para realizar la etapa (a) a través de las etapas (a1) y (a2).



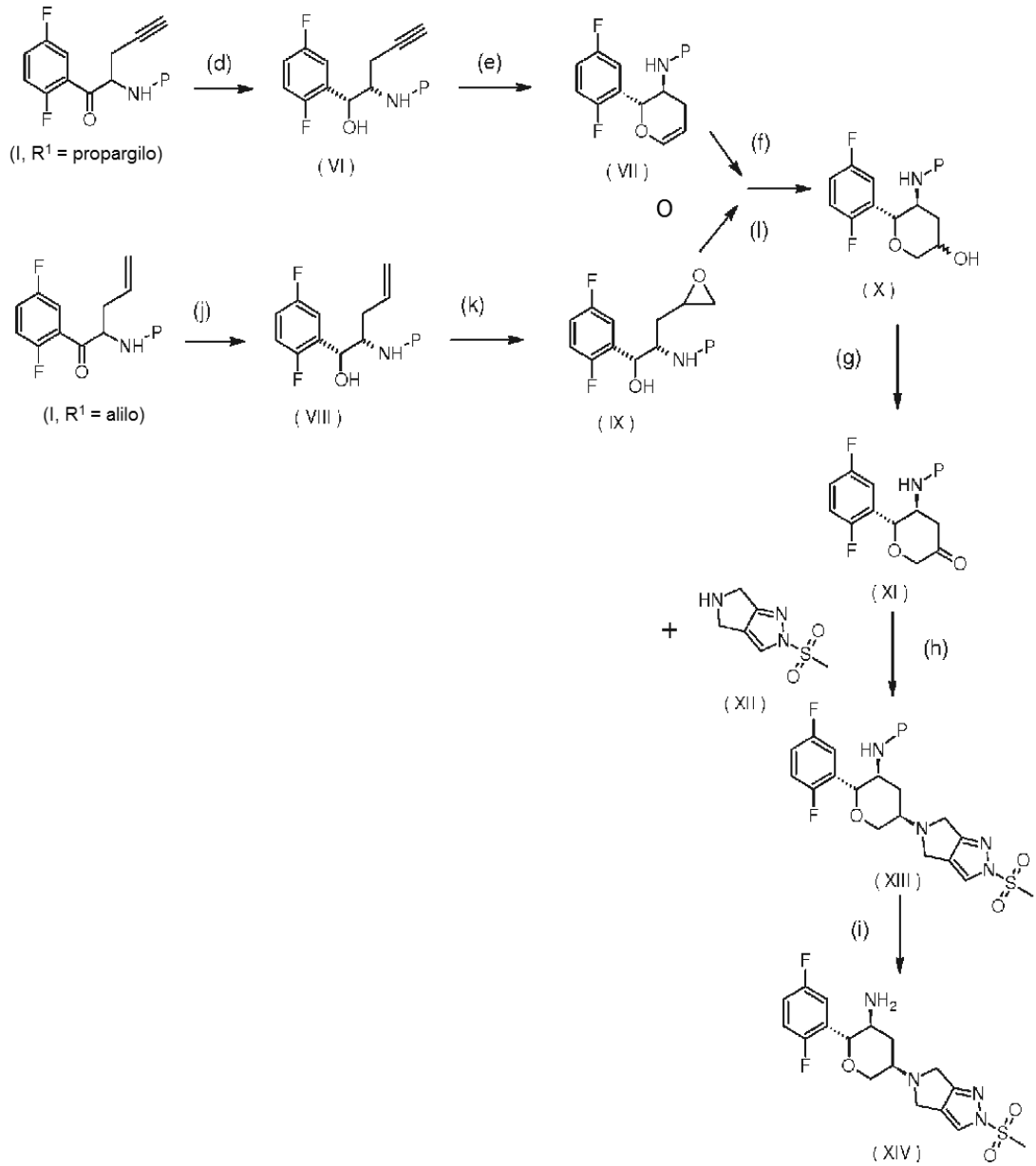
[0051] El esquema posterior muestra una realización preferida de la invención, es decir, la preparación del compuesto de fórmula (I) donde R1 es propargilo y P es t-butiloxicarbonilo:

5

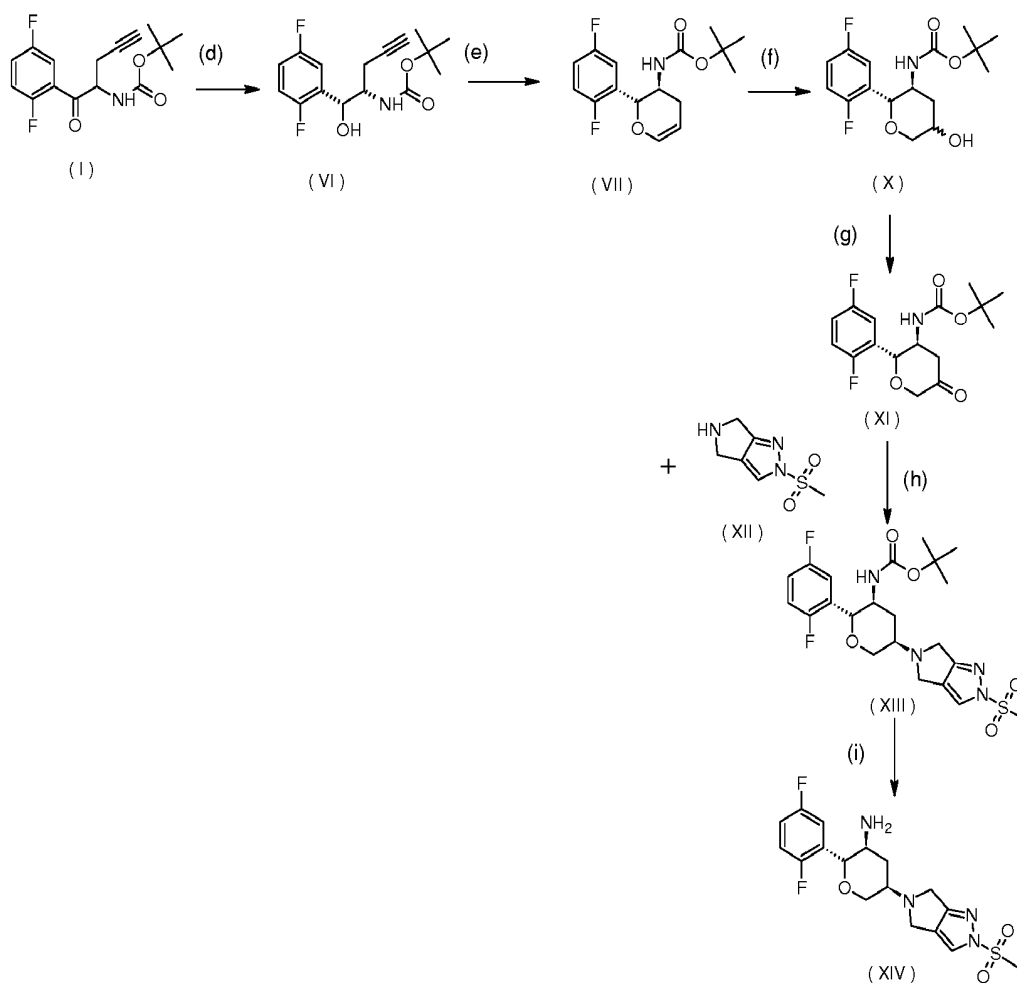


[0052] El esquema posterior muestra la conversión del compuesto de fórmula (I), donde R1 es, respectivamente, en la primera línea propargilo y en la segunda línea es alilo, en el compuesto clave de fórmula (X) y después, en el ingrediente activo omargliptina de fórmula (XIV).

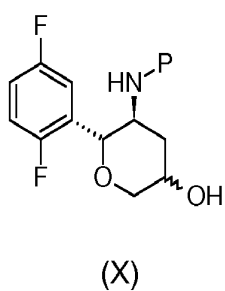
10



[0053] El esquema posterior muestra una realización preferida de la invención, es decir, la preparación del compuesto de fórmula (X) y la preparación de omarigliptina, partiendo del compuesto de fórmula (I) donde R¹ es 5 propargilo y P es t-butiloxicarbonilo:



[0054] Otro aspecto de la invención es el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (X):

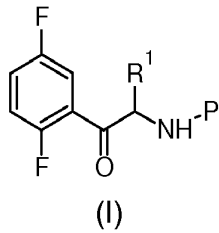


5

donde P es un grupo protector de amina, que comprende la siguientes etapas:

A. preparación del compuesto de fórmula (I):

10



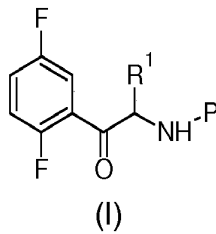
donde R¹ es un grupo propargilo o alilo y P es un grupo protector de amina, de acuerdo con los procedimientos de la presente invención, como se ha descrito anteriormente,

B. conversión del compuesto de fórmula (I) preparado en la etapa A en el compuesto de fórmula (X).

5

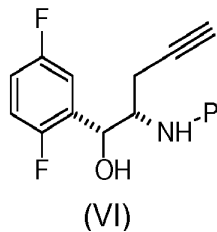
[0055] En detalle, la etapa B incluye las siguientes etapas:

(d) Conversión del compuesto de fórmula (I):



10

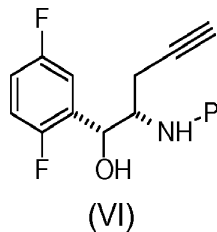
donde R¹ es un grupo propargilo y P es un grupo protector de amina, en el compuesto de fórmula (VI):



15

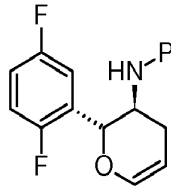
donde P es un grupo protector de amina;

(e) Conversión del compuesto de fórmula (VI):



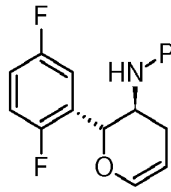
20

donde P es un grupo protector de amina, en el compuesto de fórmula (VII):



(VII)

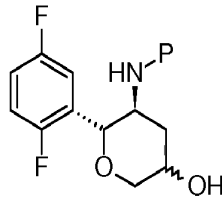
donde P es un grupo protector de amina,
 (f) Conversión del compuesto de fórmula (VII):



(VII)

5

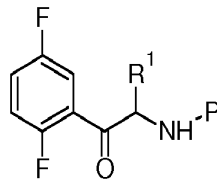
donde P es un grupo protector de amina,
 en el compuesto de fórmula (X):



(X)

10

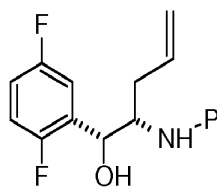
donde P es un grupo protector de amina,
 o, como alternativa, procedimiento donde las etapas (d), (e), (f) se sustituyen por las siguientes etapas (j), (k), (l):
 (j) Conversión del compuesto de fórmula (I):



(I)

15

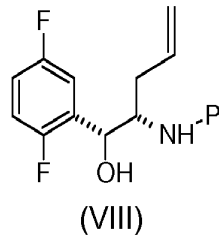
donde R¹ es un grupo alilo y P es un grupo protector de amina,
 en el compuesto de fórmula (VIII):



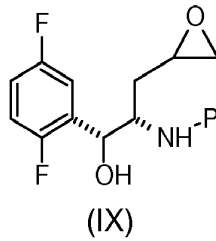
(VIII)

20 donde P es un grupo protector de amina;

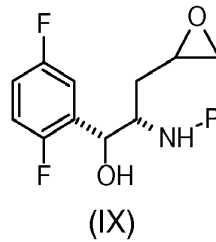
(k) Conversión del compuesto de fórmula (VIII):



5 donde P es un grupo protector de amina, en el compuesto de fórmula (IX):

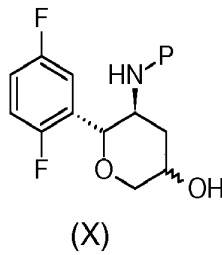


donde P es un grupo protector de amina, (l) Conversión del compuesto de fórmula (IX):



10

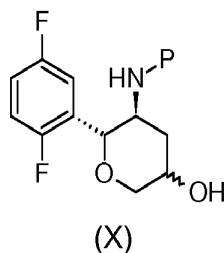
donde P es un grupo protector de amina, en el compuesto de fórmula (X):



15

donde P es un grupo protector de amina.

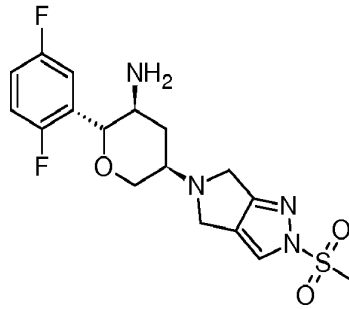
[0056] El compuesto de fórmula (X):



20

donde P es un grupo protector de amina, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente,

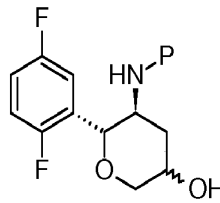
puede convertirse en el ingrediente activo omarigliptina de fórmula (XIV):



(XIV)

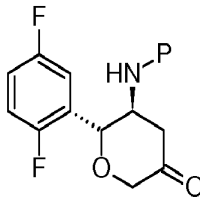
5 por un procedimiento que comprende las siguientes etapas adicionales:

(g) Conversión del compuesto de fórmula (X):



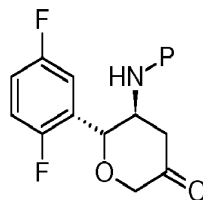
(X)

10 donde P es un grupo protector de amina, en el compuesto de fórmula (XI):



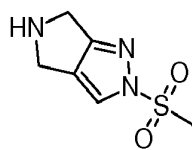
(XI)

15 donde P es un grupo protector de amina, (h) Reacción del compuesto de fórmula (XI):



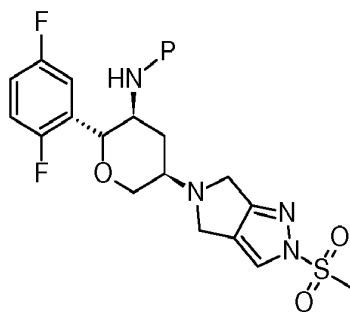
(XI)

donde P es un grupo protector de amina, con el compuesto de fórmula (XII) o una sal del mismo:



(XII)

para proporcionar el compuesto de fórmula (XIII):

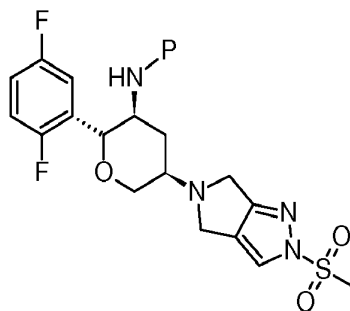


(XIII)

5

donde P es un grupo protector de amina,

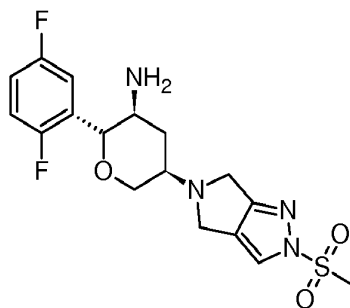
(i) Conversión del compuesto de fórmula (XIII):



(XIII)

10

donde P es un grupo protector de amina,
en omarigliptina de fórmula (XIV):



(XIV)

15

[0057] La etapa (d) puede realizarse de acuerdo con la enseñanza del documento WO2013/003249, ejemplo "INTERMEDIO 1", Etapa C-F, es decir usando 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano y el catalizador complejo de rutenio quirál, o de acuerdo con la enseñanza del documento US2009/0187028, etapa 3.

20 **[0058]** La etapa (e) puede realizarse de acuerdo con la enseñanza del documento WO2013/003249, ejemplo

"INTERMEDIO 1", Etapa G-J, es decir usando un catalizador de rutenio o de acuerdo con la enseñanza del documento US2009/0187028, etapa 4 o etapa alternativa 4.

5 **[0059]** La etapa (f) puede realizarse de acuerdo con la enseñanza de WO2013/003249, ejemplo "INTERMEDIO 1", Etapa K-N, es decir, usando NaBO_3 o de acuerdo con la enseñanza de US2009/0187028, etapa 5, usando $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$, preparando así el compuesto de fórmula (X).

10 **[0060]** De acuerdo con la ruta de síntesis alternativa para la preparación del compuesto de fórmula (X), usando compuesto (I), donde R1 es alilo, la etapa (j) puede realizarse en las mismas condiciones descritas anteriormente para realizar la etapa (d). Como alternativa, la conversión de la etapa (d) puede realizarse mediante hidrogenación con un catalizador enantioselectivo (por ejemplo, Ru(BINAP)) o usando borano quirral o una enzima cetorreductasa.

15 **[0061]** La etapa (k) puede realizarse usando los reactivos típicos conocidos para convertir un doble enlace en un epóxido, por tanto, la etapa (k) puede realizarse usando, por ejemplo, ácido meta-cloroperbenzoico u OXONE o dimetildioxirano.

20 **[0062]** La etapa (l) acorde puede realizarse mediante las enseñanzas de un experto con respecto a la ciclación de tipo 6-endo de epóxidos que también incluye que también incluye ciclaciones catalizadas por rutenio según se describe en J. Am. Chem. Soc., 2004, 126(22), 6895-9, ciclaciones realizadas en agua según se describe en Chem. Soc. Rev., 2009, 38, 3175-3192, y transformaciones biocatalíticas usando, por ejemplo, Epóxido Hidrolasa Lsd19 según se describe por Y. Shichijo et al., J. Am. Chem. Soc., 130, 12230-12231 (2008), o ciclación en medio ácido (por ejemplo, mediante HCl, H_2SO_4 , BF_3 , TFA), o ciclación en medio básico (por ejemplo, con NEt_3 , K_2CO_3).

25 **[0063]** La preparación de omargliptina, partiendo del compuesto de fórmula (X) preparado de acuerdo con los procedimientos de las invenciones, puede realizarse usando las enseñanzas de los documentos WO2013003249, US20090187028 y WO2013003250.

30 **[0064]** En particular, la etapa (g) puede realizarse de acuerdo con la enseñanza del documento WO2013/003249, ejemplo "INTERMEDIO 1", Etapa O, o de acuerdo con la enseñanza del documento US2009/0187028, etapa 6, es decir, usando NaBO_3 y RuCl_3 .

35 **[0065]** El compuesto de fórmula (XII) y sales del mismo, también como sal de bencenosulfonato, puede prepararse de acuerdo con la enseñanza del documento WO2013/003249, "INTERMEDIO 2", etapas de la A a la F o de acuerdo con el documento WO2013003250, ejemplos 1-3 o ejemplo 6.

[0066] La etapa (h) e (i) puede realizarse de acuerdo con la enseñanza del documento WO2013/003249 pag.15-16, etapa A y etapa B y el documento WO2013003250, Ejemplo 7, etapa I y etapa II o Ejemplo 9, etapa C y etapa D.

40 **[0067]** La etapa (l) de desprotección de amina de omargliptina, dependiendo de la naturaleza del grupo protector P, puede realizarse de un modo diferente, usando el conocimiento general común de la persona experta con respecto a la retirada del grupo protector de amina, prueba de lo cual puede encontrarse en el libro de Theodora W. Greene con el título "Protective Groups in Organic Synthesis" o en el libro de Anthony J. Pearson con el título " Handbook of Reagents for Organic Synthesis -Activating Agents and Protecting Groups".

45 **[0068]** De acuerdo con una realización preferida de los procedimientos de la presente invención, los procedimientos para la preparación del compuesto de fórmula (X) y/o el procedimiento para la preparación del ingrediente activo omargliptina se realizan empleando compuestos de fórmula (I), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XIII) en los que el grupo protector de amina P es t-butiloxicarbonilo.

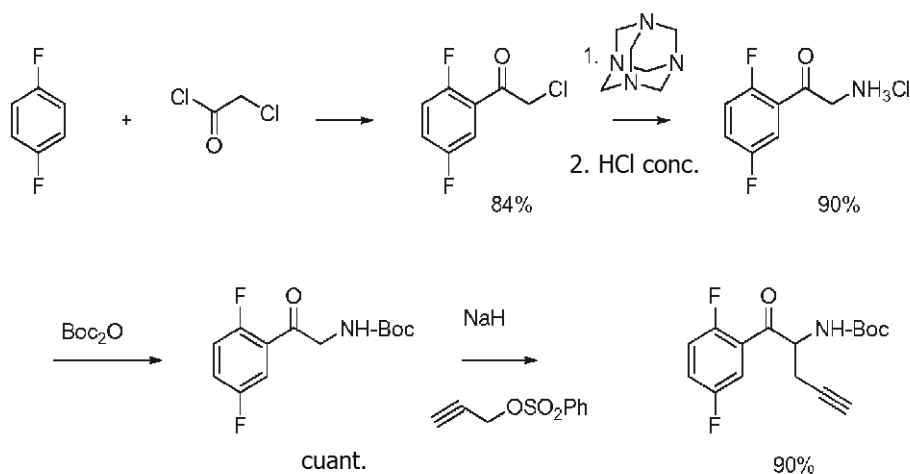
50 **[0069]** Mediante la descripción de la invención dada anteriormente, los procedimientos de la presente invención permiten la preparación del ingrediente activo omargliptina acortando la síntesis, es decir, acortando el tiempo de ciclo, aumentando los rendimientos molares y materiales de partida mucho más baratos, reduciendo así el coste para la fabricación completa del producto final omargliptina o intermedios del mismo.

55 SECCIÓN EXPERIMENTAL

Ejemplo 1: Síntesis del compuesto de fórmula (I) donde P es Boc y R^1 es propargilo de acuerdo con el siguiente esquema:

60

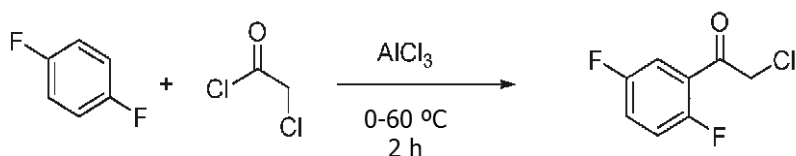
[0070]



Síntesis del material de partida 2-cloro-1-(2,5-difluorofenil)etanona

5

[0071]

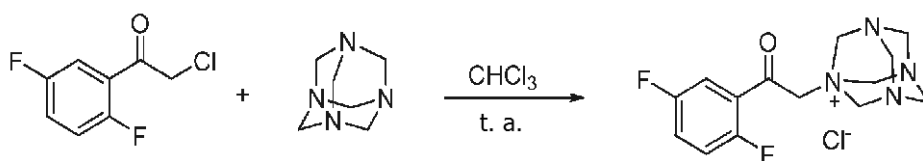


[0072] A una suspensión de AlCl_3 (34,59 g, 259 mmol) en 1,4-difluorobenceno (20 g, 18,18 ml, 175,3 mmol) a 0 °C, se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (21,778 g, 192,83 mmol) en 20 min con agitación. Después de 1 h a 0 °C, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante una hora más, tiempo durante el cual se formó una solución transparente. La solución se vertió en aprox. 400 ml de HCl 1 M enfriado con hielo. El sólido incoloro que precipitó y la solución se extrajeron con Et_2O (3 x 50 ml) y la fase orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado (40 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró en el evaporador rotatorio para formar 27,93 g (rendimiento del 84 %) de cristales incoloros.

15

ETAPA (a) - parte 1: Síntesis de cloruro de 1-(2,5-difluorofenil)etanona-2-hexametilentetramonio

[0073]



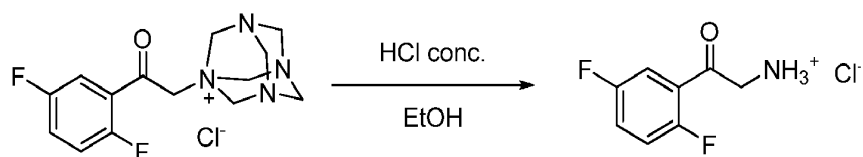
20

[0074] A una solución de 2-cloro-1-(2,5-difluorofenil)etanona (1 g, 5,247 mmol) en CHCl_3 (12 ml), se añadió mientras hexamina (también nombrada hexametilenotetramina o HMTA) (736 mg, 5,247 mmol) mientras se agitaba. Después de someter a reflujo durante una noche, se formó un sólido incoloro que filtró y se secó al vacío para producir rendimientos virtualmente cuantitativos de producto.

25

ETAPA (a) - parte II: Síntesis de cloruro de 2-(2,5-difluorofenil)-2-oxoetanamonio

[0075]



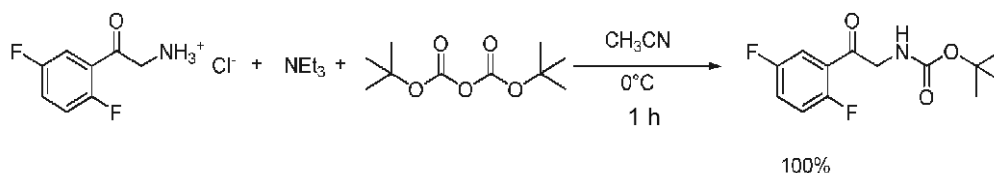
5

[0076] Una solución de etanol (3,2 ml), HCl conc. (0,4 ml) y cloruro de 1-(2,5-difluorofenil)etanona-2-hexametilentetramonio (450 mg, 1,36 mmol) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y los licores madre se evaporaron a sequedad. El residuo sólido se trituró con agua y la solución acuosa se evaporó a sequedad para obtener 260 mg de cloruro de 2-(2,5-difluorofenil)-2-oxoetanamonio (rendimiento del 92 %).

10

ETAPA (b): Síntesis de 2-(2,5-difluorofenil)-2-oxoetil carbamato de *terc*-butilo

[0077]



15

[0078] A una suspensión enfriada con hielo de cloruro de 2-(2,5-difluorofenil)-2-oxoetanamonio (8,937 g, 43,15 mmol) en CH₃CN (90 ml), se añadió gota a gota trietilamina (4,336 g, 6,01 ml, 43,15 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 20 min, se añadió Boc₂O (9,417 g, 43,15 mmol). Después de 40 min a 0 °C, el acetonitrilo se retiró en el evaporador rotatorio. Se añadió agua (200 ml) y se extrajo con Et₂O (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml) y se concentraron en el evaporador rotatorio para dejar 11,7 g de 2-(2,5-difluorofenil)-2-oxoetilcarbamato de *t*-butilo en forma de un sólido de color ligeramente amarillo (rendimiento cuantitativo).

20

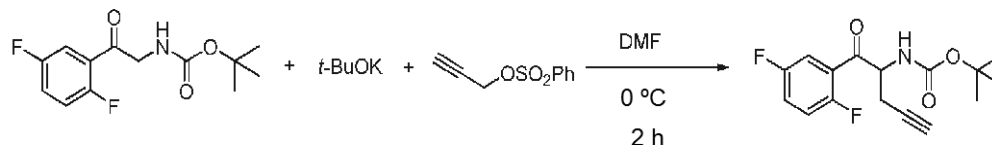
[0079] RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 7,60-7,69 (m, 1 H), 7,09-7,32 (m, 2 H), 5,44 (s, a, 1 H), 4,58 (t, J = 4,0 Hz, 2 H), 1,46 (s, 9 H) ppm.

25

ETAPA (c): Síntesis de 1-(2,5-difluorofenil)-1-oxopent-4-in-2-ilcarbamato de *terc*-butilo usando bencenosulfonato de propargilo.

30

[0080]



[0081] A una solución enfriada con hielo de 2-(2,5-difluorofenil)-2-oxoetilcarbamato de *t*-butilo (381 mg, 1,404 mmol) en DMF anhidra (5,8 ml), se añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 68 mg, 1,685 mmol) en una atmósfera de Ar. Después de 20 min a 0 °C, se añadió bencenosulfonato de propargilo (276 mg, 222 μl, 1,404 mmol) a la solución resultante de color rojo. La mezcla de reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente en 2 h. Se añadió agua (100 ml) y se extrajo con Et₂O (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron en el evaporador rotatorio para dar 380 mg (rendimiento del 87 %) de 1-(2,5-difluorofenil)-1-oxopent-4-in-2-il carbamato de *terc*-butilo.

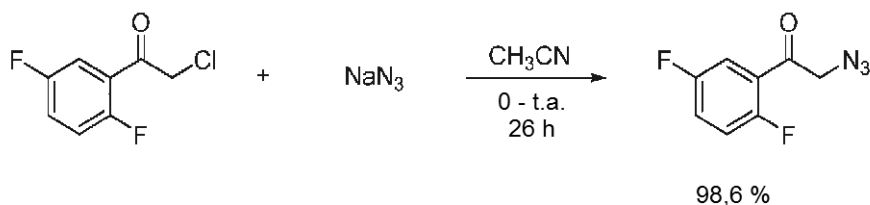
35

40

Ejemplo 2: Síntesis del compuesto de fórmula (III) a través del intermedio de azida de fórmula (V).

ETAPA (a1): Síntesis de 2-azido-1-(2,5-difluorofenil)etanona

5 [0082]

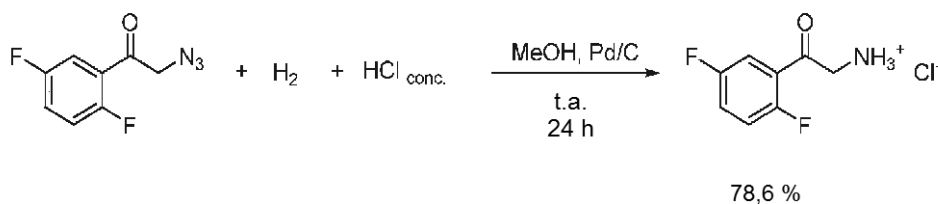


10 [0083] A una solución enfriada con hielo de 2-cloro-1-(2,5-difluorofenil)etanona (13,13 g, 68,89 mmol) en acetonitrilo (217 ml), se añadió azida sódica NaN_3 (13,44 g, 206,7 mmol) mientras se agitaba. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara t.a. y se mantuvo en agitación durante 26 h. El sólido se filtró y el filtro se lavó con éter (2 x 30 ml). La solución resultante se concentró a sequedad (evaporador rotatorio) para obtener 13,39 g (rendimiento del 99 %) de un sólido de color rojo que se sometió directamente a hidrogenación sin purificación adicional.

ETAPA (a2): Síntesis de cloruro de 2-(2,5-difluorofenil)-2-oxoetanamonio

15

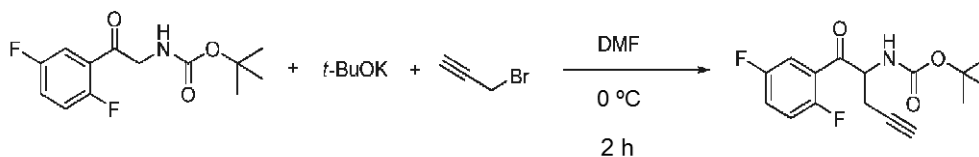
[0084]



20 [0085] Una solución metanólica (200 ml) de 2-azido-1-(2,5-difluorofenil)etanona (13,39 g, 67,92 mmol) que contenía Pd al 5 %/C (1,34 g), HCl conc. (8,6 ml) se dejó en agitación en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente (ta) durante 24 h. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de Celite y se concentró en el evaporador rotatorio. El sólido resultante se suspendió en AcOEt (50 ml), se filtró y se lavó con AcOEt (50 ml) para obtener 11,09 g de un producto incoloro (rendimiento del 79 %).

25 Ejemplo 3: Síntesis del compuesto de fórmula (I) donde P es Boc y R^1 es propargilo, es decir, 1-(2,5-difluorofenil)-1-oxopent-4-in-2-ilcarbamato de *tert*-butilo, usando bromuro de propargilo.

[0086]



30

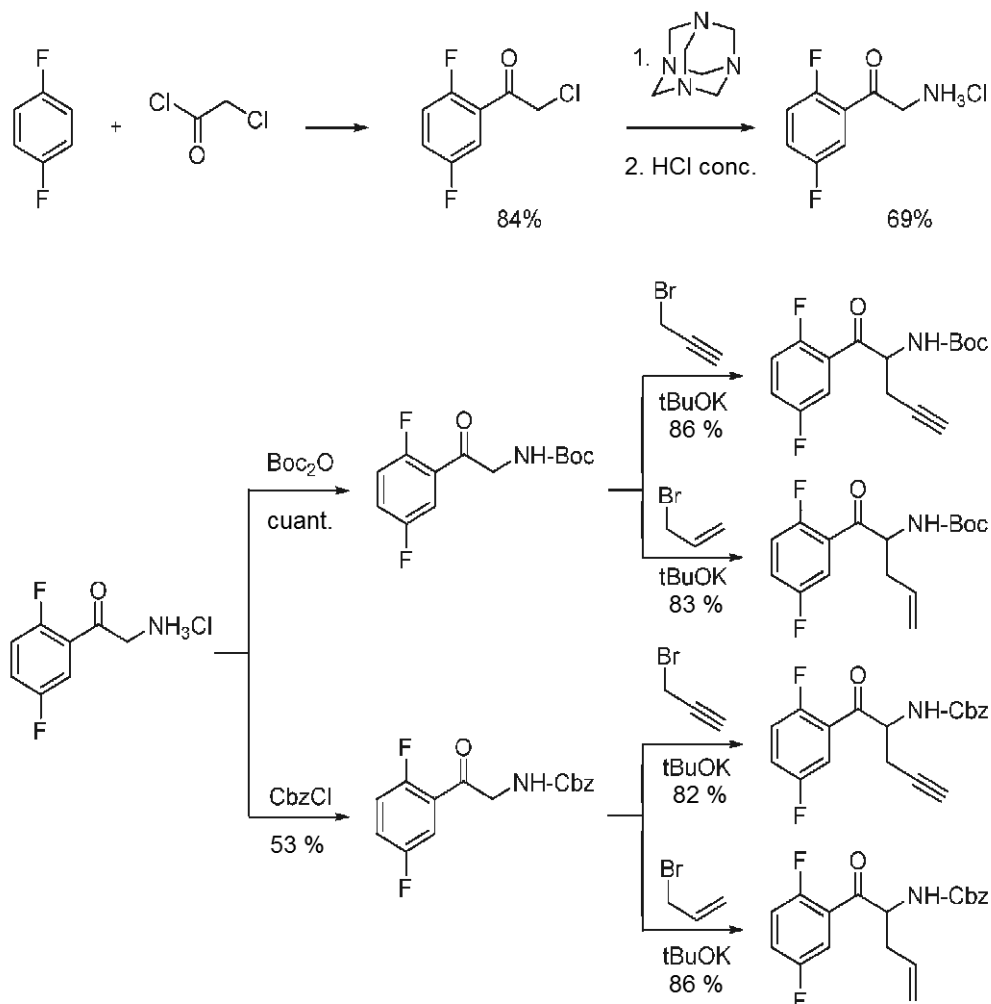
35 [0087] A una solución enfriada con hielo de 2-(2,5-difluorofenil)-2-oxoetil carbamato de *t*-butilo (100 mg, 0,360 mmol) en DMF anhidra (1,5 ml) (DMF = dimetilformamida), se añadió *t*-BuOK (49 mg, 0,432 mmol) en una atmósfera de Ar. Se añadió bromuro de propargilo (43 mg, 0,36 mmol) a la solución de color rojo resultante mientras se agitaba. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente en 2 h, se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con Et_2O (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 ml), se secaron (MgSO_4) y se evaporaron a presión reducida para dar 100 mg (rendimiento del 90 %) de 1-(2,5-difluorofenil)-1-oxopent-4-in-2-il carbamato de *tert*-butilo.

Ejemplo4: Síntesis del compuesto de fórmula (I) donde P es Boc (t-butiloxicarbonilo) o Cbz (Benciloxicarbonilo) y R¹ es propargilo o alilo.

Esquema comprensivo de síntesis:

5

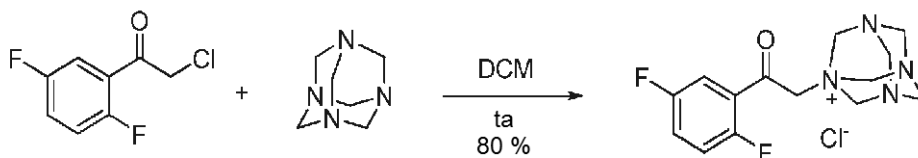
[0088]



ETAPA (a) - parte I: Síntesis de cloruro de 1-(2,5-difluorofenil)etanona-2-hexametilentetramonio

10

[0089]

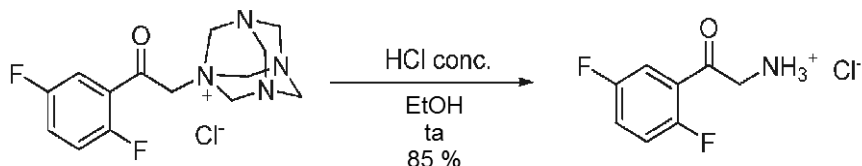


[0090] Una solución de 2-cloro-1-(2,5-difluorofenil)etanona (5 g, 26,2 mmol), Hexamina (también nombrada Hexametilentetramina o HMTA) (4,05 g, 28,9 mmol), en 50 ml de diclorometano, se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas y después el disolvente se retiró por concentración a sequedad con el evaporador rotatorio. El sólido residual se recogió con acetona y la suspensión se filtró lavando el sólido con acetona con acetona. Se recogieron 6,97 g de cloruro de 1-(2,5-difluorofenil)etanona-2-hexametilentetramonio en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento molar 80 %.

20

ETAPA (a) - parte II: Síntesis de cloruro de 2-(2,5-difluorofenil)-2-oxoetanamonio o clorhidrato de 2-(2,5-difluorofenil)-2-oxoetanamina

[0091]



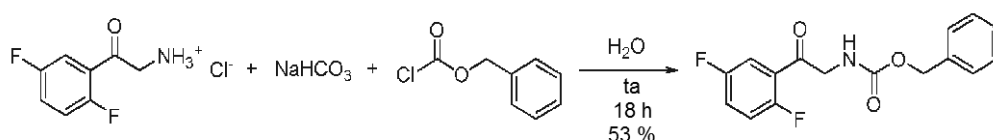
5

[0092] Una solución de cloruro de 1-(2,5-difluorofenil)etanona-2-hexametilentetramonio (3,5 g, 10,6 mmol) en etanol (60 ml) y HCl conc. 37 % (7,5 ml) y se dejó en agitación durante 72 horas, después la solución se concentró a sequedad con el evaporador rotatorio. La mezcla se recogió con isopropanol caliente y se filtró en caliente. El filtrado se concentró a sequedad y el sólido residual se lavó con 20 ml de diclorometano y 20 ml de acetona. Se obtuvieron 1,51 g de un sólido de color ligeramente amarillo. Rendimiento molar del 85 %.

ETAPA (b): Síntesis del compuesto de fórmula (II) donde P es Cbz, es decir, síntesis de 2-(2,5-difluorofenil)-2-oxoetilcarbamato de bencilo

15

[0093]

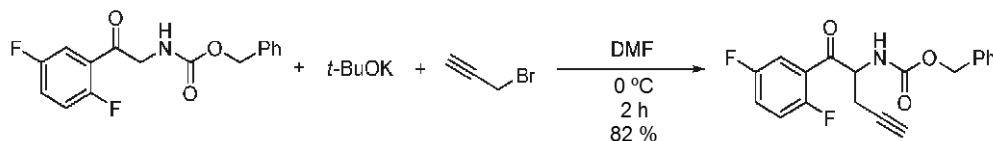


[0094] A una solución de cloruro de 2-(2,5-difluorofenil)-2-oxoetanamonio (0,63 g, 3,03 mmol) y NaHCO₃ (0,64 g, 7,59 mmol) en H₂O (30 ml) mantenida en una atmósfera de argón, se añadió lentamente cloroformato de bencilo (0,65 ml, 4,55 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con Et₂O (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se reunieron y después se lavaron con salmuera (50 ml), se anhidrificaron en MgSO₄ anhidro y se concentraron con el evaporador rotatorio. El producto en bruto así obtenido se purificó adicionalmente por medio de cromatografía sobre sílice (eluyente ciclohexano/éter con gradiente de 9:1 a 6:4) obteniendo así el producto 2-(2,5-difluorofenil)-2-oxoetilcarbamato de bencilo en forma de un sólido de color blanco (0,49 g, rendimiento molar del 53 %). RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 7,61-7,70 (m, 1 H), 7,11-7,40 (m, 7 H), 5,69 (s, a, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 4,65 (t, J = 4,0 Hz, 2 H) ppm.

ETAPA (c): Síntesis del compuesto de fórmula (I) donde R¹ es propargilo y P es Cbz, es decir, síntesis de 1-(2,5-difluorofenil)-1-oxopent-4-in-2-ilcarbamato de bencilo

30

[0095]

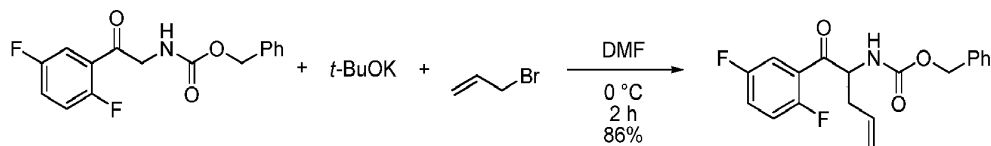


[0096] A una solución de 2-(2,5-difluorofenil)-2-oxoetilcarbamato de bencilo (122 mg, 0,40 mmol) en dimetilformamida anhidra (DMF) (2 ml) mantenida en una atmósfera de argón a 0 °C, se añadió t-BuOK (54 mg, 0,48 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 20 minutos. A la solución de color rojo resultante, a 0 °C, se añadió bromuro de propargilo (a 80 % en una solución de tolueno, 54 µl, 0,48 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 2 horas. Después, se añadió Et₂O (5 ml) y la suspensión se filtró en celite y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto así preparado se purificó adicionalmente por medio de cromatografía sobre sílice (eluyente ciclohexano/éter en gradiente de 10:0 a 8:2) obteniendo el producto en forma de un sólido de color blanco (112 mg, rendimiento molar del 82 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,54-7,59 (m, 1 H), 7,22-7,37 (m, 6 H), 7,11-7,18 (m, 1 H), 6,00 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 5,28-5,35 (m, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 2,96 (dm, J = 17,4 Hz, 1 H), 2,70 (dm, J = 17,4 Hz, 1 H), 1,99 (t, J = 2,6 Hz, 1 H) ppm.

45

ETAPA (c): Síntesis del compuesto de fórmula (I) donde R¹ es alilo y P es Cbz, es decir síntesis de 1-(2,5-difluorofenil)-1-oxopent-4-en-2-ilcarbamato de bencilo

[0097]

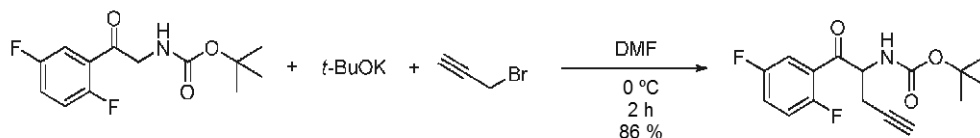


5

[0098] A una solución de 2-(2,5-difluorofenil)-2-oxoetilcarbamato de bencilo (122 mg, 0,40 mmol) en DMF anhidra (2 ml) mantenida en una atmósfera de argón a 0 °C, se añadió *t*-BuOK (54 mg, 0,48 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 20 minutos. A la solución de color rojo resultante, a 0 °C, se añadió bromuro de alilo (42 µm, 0,48 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 2 horas. Después se añadió Et₂O (5 ml) y la mezcla se filtró en celite y se concentró al vacío. El producto en bruto así obtenido se purificó por medio de cromatografía sobre sílice (eluyente ciclohexano/éter con gradiente de 10:0 a 8:2) obteniendo el producto en forma de un sólido de color blanco (119 mg, rendimiento molar del 86 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,53-7,59 (m, 1 H), 7,22-7,37 (m, 6 H), 7,11-7,19 (m, 1 H), 5,58-5,72 (m, 2 H), 5,26-5,32 (m, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 4,99-5,10 (m, 2 H), 2,69-2,78 (m, 1 H), 2,33-2,42 (m, 1 H) 15 ppm.

ETAPA (c): Síntesis del compuesto de fórmula (I) donde R¹ es propargilo y P es Boc, es decir síntesis de 1-(2,5-difluorofenil)-1-oxopent-4-in-2-ilcarbamato de *terc*-butilo

[0099]



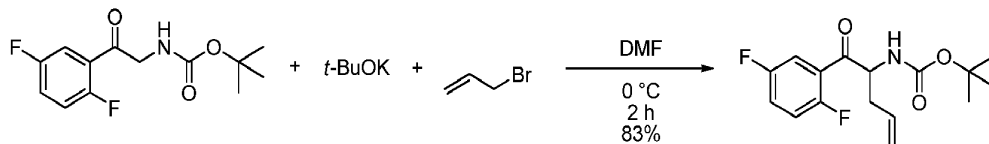
20

[0100] A una solución de 2-(2,5-difluorofenil)-2-oxoetilcarbamato de *terc*-butilo (136 mg, 0,50 mmol) (según se preparó en el Ejemplo 1 Etapa (b)) en DMF anhidra (2 ml) mantenida en una atmósfera de argón a 0 °C, se añadió *t*-BuOK (67,3 mg, 0,60 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 20 minutos. A la solución de color rojo resultante, a 0 °C, se añadió bromuro de propargilo (solución al 80 % en tolueno, 67 µl, 0,60 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 2 h. Después, se añadió Et₂O (5 ml) y la suspensión se filtró sobre celite y se concentró al vacío. El producto en bruto así obtenido se purificó adicionalmente por medio de cromatografía sobre sílice (eluyente ciclohexano/éter con gradiente de 10:0 a 8:2) obteniendo el producto en forma de un sólido de color blanco (133 mg, rendimiento molar del 86 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,50-7,56 (m, 1 H), 7,20-7,28 (m, 1 H), 7,09-7,16 (m, 1 H), 5,68 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 5,22-5,27 (m, 1 H), 2,88 (dm, J = 17,3 Hz, 1 H), 2,65 (dm, J = 17,3 Hz, 1 H), 1,98 (t, J = 2,6 Hz, 1 H), 1,42 (s, 9 H) ppm.

ETAPA (c): Síntesis del compuesto de fórmula (I) donde R¹ es alilo y P es Boc, es decir síntesis de 1-(2,5-difluorofenil)-1-oxopent-4-en-2-ilcarbamato de *terc*-butilo

35

[0101]

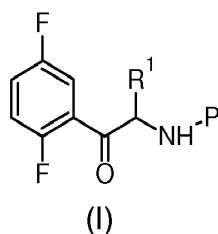


[0102] A una solución de 2-(2,5-difluorofenil)-2-oxoetilcarbamato de *terc*-butilo (136 mg, 0,50 mmol) (según se preparó en el Ejemplo 1 Etapa (b)) en DMF anhidra (2 ml) mantenida en una atmósfera de argón a 0 °C, se añadió *t*-BuOK (67,3 mg, 0,60 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 20 minutos. A la solución de color rojo resultante, a 0 °C, se añadió bromuro de alilo (52 µl, 0,60 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 2 horas. Se añadió Et₂O (5 ml) y la mezcla se filtró sobre celite y se concentró al vacío. El producto en bruto así obtenido se purificó adicionalmente por medio de cromatografía sobre sílice (eluyente ciclohexano/éter en gradiente de 10:0 a 8:2) obteniendo el producto en forma de un aceite incoloro (129 mg, rendimiento molar 83 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,52-7,57 (m, 1 H), 7,21-7,28 (m, 1 H), 7,10-7,18 (m, 1 H), 5,59-5,73 (m, 1 H), 5,37 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 5,17-5,23 (m, 1 H), 5,00-5,10 (m, 2 H), 2,65-2,74 (m, 1 H), 2,26-2,39 (m, 1 H), 1,43 (s, 9H) ppm.

45

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I):

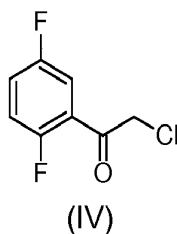


5

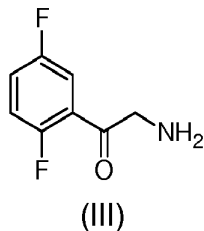
donde R¹ es un grupo propargilo o alilo y P es un grupo protector de amina que comprende las siguientes etapas:

(a) conversión del compuesto de fórmula (IV):

10

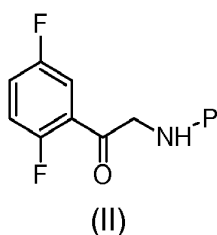


para proporcionar el compuesto de fórmula (III) o una sal del mismo:



15

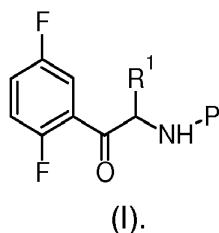
(b) protección del compuesto de fórmula (III) para proporcionar el compuesto de fórmula (II):



20

donde P es un grupo protector de amina,

(c) alquilación del compuesto de fórmula (II) para proporcionar el compuesto de fórmula (I):

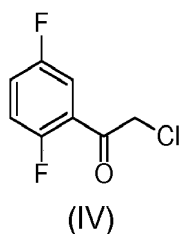


2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde la etapa (a) se realiza mediante reacción de aminación con hexametilentetramina.

5

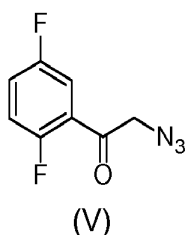
3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde la etapa (a) se realiza a través de las siguientes etapas:

(a1) conversión del compuesto de fórmula (IV):



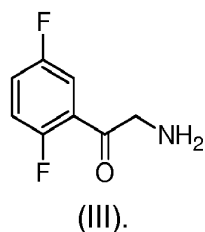
10

para proporcionar el compuesto de fórmula (V):



15

(a2) reacción de reducción del compuesto de fórmula (V) para proporcionar el compuesto de fórmula (III) o una sal del mismo:



20 4. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde R¹ es propargilo.

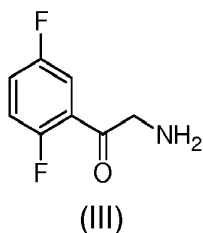
5. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde P es t-butiloxicarbonilo.

6. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde R¹ es propargilo y P es t-butiloxicarbonilo.

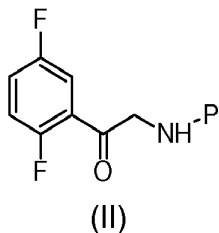
25

7. Los siguientes compuestos:

- el compuesto de fórmula (III) como una sal clorhidrato o bromhidrato:



- compuesto de fórmula (II):

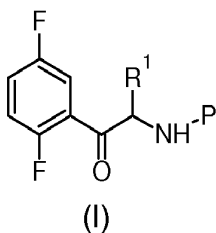


5

donde P es un grupo protector de amina.

8. Compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 7, donde P es t-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo.

10 9. Compuesto de fórmula (I):



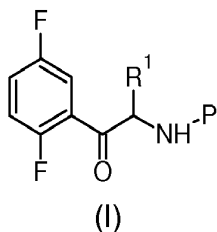
donde R¹ es un grupo propargilo o alilo y P es un grupo protector de amina, con la excepción del compuesto donde R¹ es propin-2-ilo y P es t-butiloxicarbonilo.

15

10. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 9, seleccionado entre el grupo de:

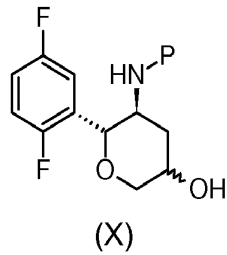
- 1- (2,5-difluorofenil)-1-oxopent-4-in-2-ilcarbamato de bencilo,
 1- (2,5-difluorofenil)-1-oxopent-4-en-2-ilcarbamato de bencilo,
 20 1- (2,5-difluorofenil)-1-oxopent-4-en-2-ilcarbamato de *terc*-butilo.

11. Uso del compuesto de fórmula (IV), (III) o una sal del mismo, o del compuesto de fórmula (II), para la preparación del compuesto de fórmula (I):



25

donde R¹ es un grupo propargilo o alilo y P es un grupo protector de amina, o para la preparación del compuesto de fórmula (X):

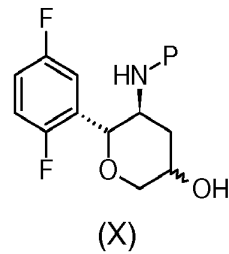


donde P es un grupo protector de amina
o para la preparación del ingrediente activo omarigliptina.

5

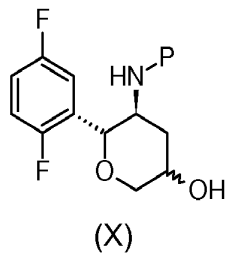
12. Uso de acuerdo con la reivindicación 11, donde en el compuesto de fórmula (I) el sustituyente R¹ es propargilo y P es t-butiloxicarbonilo, o en el compuesto de fórmula (X) P es t-butiloxicarbonilo.

13. Uso del compuesto de fórmula (I) como se ha definido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10 para la preparación del compuesto de fórmula (X):



donde P es un grupo protector de amina,
15 o para la preparación del ingrediente activo omarigliptina.

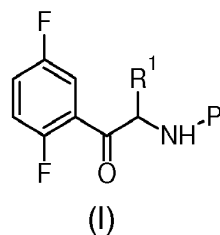
14. Procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (X):



20

donde P es un grupo protector de amina, que comprende las siguientes etapas:

A. preparación del compuesto de fórmula (I):

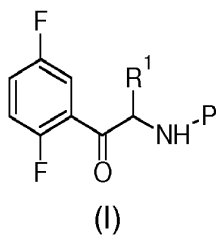


25

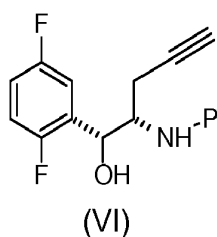
donde R¹ es un grupo propargilo o alilo y P es un grupo protector de amina, de acuerdo con el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,

30 B. conversión del compuesto de fórmula (I) preparado en la etapa A en el compuesto de fórmula (X) mediante las siguientes etapas:

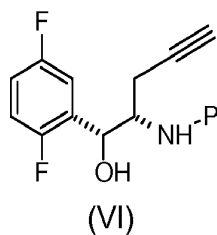
(d) conversión del compuesto de fórmula (I):



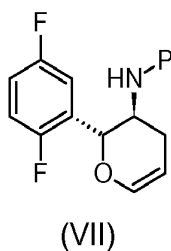
5 donde R¹ es un grupo propargilo y P es un grupo protector de amina, en el compuesto de fórmula (VI):



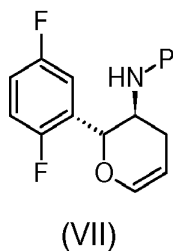
10 donde P es un grupo protector de amina;
(e) conversión del compuesto de fórmula (VI):



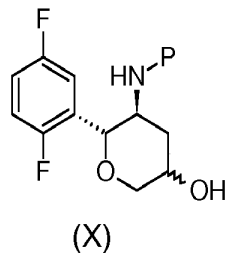
15 donde P es un grupo protector de amina, en el compuesto de fórmula (VII):



20 donde P es un grupo protector de amina,
(f) conversión del compuesto de fórmula (VII):



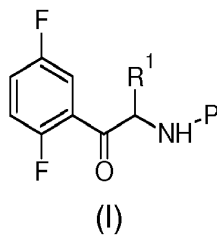
donde P es un grupo protector de amina, en el compuesto de fórmula (X):



donde P es un grupo protector de amina,

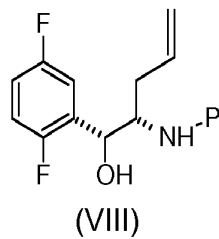
5 o, alternativamente, procedimiento donde las etapas (d), (e), (f) se sustituyen por las siguientes etapas (j), (k), (l):

(j) conversión del compuesto de fórmula (l):



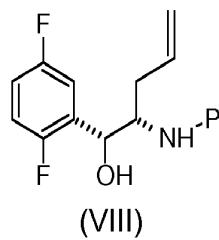
10

donde R¹ es un grupo alilo y P es un grupo protector de amina, en el compuesto de fórmula (VIII):



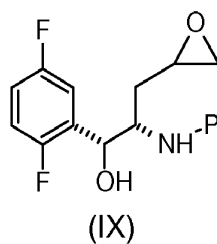
15

donde P es un grupo protector de amina;
(k) conversión del compuesto de fórmula (VIII):

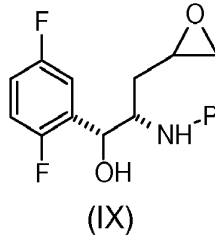


20

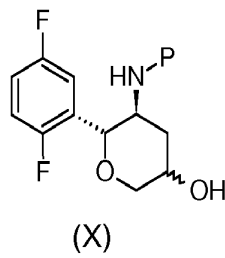
donde P es un grupo protector de amina,
en el compuesto de fórmula (IX):



donde P es un grupo protector de amina,
 (l) conversión del compuesto de fórmula (IX):



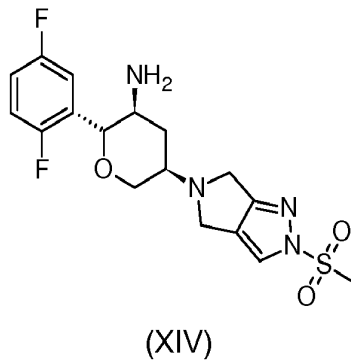
5 donde P es un grupo protector de amina,
 en el compuesto de fórmula (X):



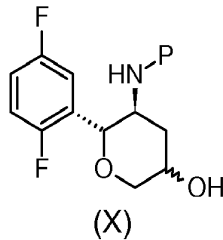
donde P es un grupo protector de amina.

10

15. Procedimiento para la preparación del ingrediente activo omarigliptina de fórmula (XIV):



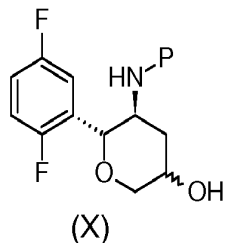
15 que comprende la preparación del compuesto de fórmula (X):



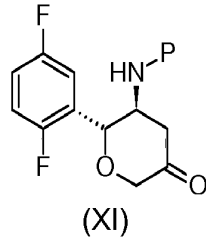
donde P es un grupo protector de amina,

20 de acuerdo con el procedimiento de la reivindicación 14, y las siguientes etapas adicionales:

(g) conversión del compuesto de fórmula (X):

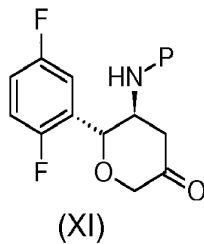


donde P es un grupo protector de amina,
en el compuesto de fórmula (X):



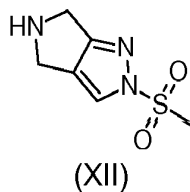
5

donde P es un grupo protector de amina,
(h) reacción del compuesto de fórmula (XI):

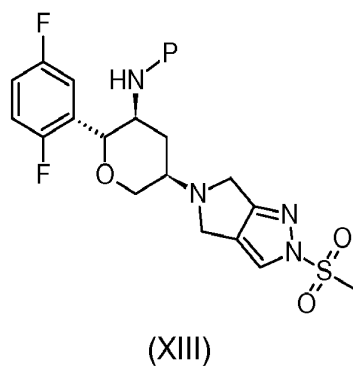


10

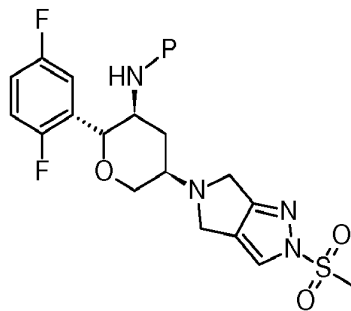
donde P es un grupo protector de amina,
con el compuesto de fórmula (XII) o sal del mismo:



15 para proporcionar el compuesto de fórmula (XIII):

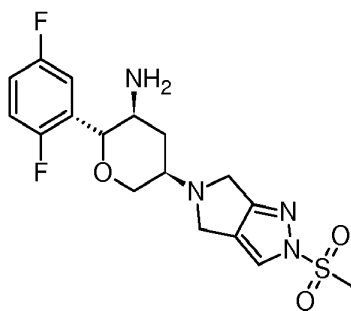


donde P es un grupo protector de amina,
(i) conversión del compuesto de fórmula (XIII):



(XIII)

donde P es un grupo protector de amina,
en omarigliptina de fórmula (XIV):



(XIV)

5

16. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 15, donde en los compuestos de fórmula (I), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XIII) el grupo protector de amina P es t-butiloxicarbonilo.