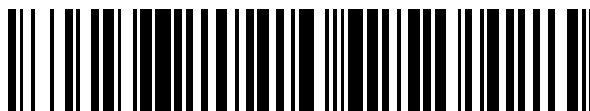


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 624**

51 Int. Cl.:

C07C 231/02 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2011 PCT/IN2011/000289**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.11.2011 WO11135586**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2011 E 11774543 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017 EP 2566843**

54 Título: **Proceso para la preparación de derivados quirales de la beta amino carboxamida**

30 Prioridad:

28.04.2010 IN MU13582010

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

11.08.2017

73 Titular/es:

**SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED
(100.0%)**

**17/B, Mahal Industrial Estate, Off Mahakali Caves
Road, Andheri (East)
Mumbai 400 093, IN**

72 Inventor/es:

**JADAV, KANAKSINH JESINGBHAI;
BHATT, RUTVIJ MANHARLAL;
BORKHATARIA, KAMLESHKUMAR NARANBHAI;
CHITTURI, TRINADHA RAO y
THENNATI, RAJAMANNAR**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 629 624 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 derivados quirales de la beta amino carboxamida

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación eficiente de derivados de beta-amino carboxamida enantioméricamente enriquecidos. Más particularmente, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de compuestos de beta-amino carboxamida enantioméricamente enriquecidos, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-IV que son útiles para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Antecedentes de la invención

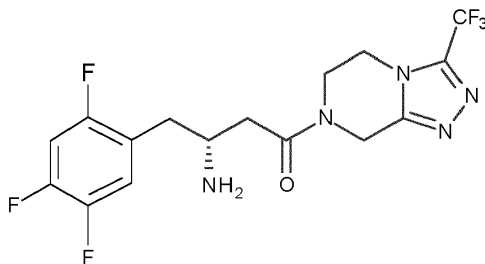
Los compuestos quirales de la beta-amino carboxamida son constituyentes frecuentes de fármacos candidatos, y también son útiles en la síntesis asimétrica de moléculas biológicamente activas.

La ruta más utilizada para las aminas enantioméricamente enriquecidas o enantioméricamente puras hasta la fecha es la resolución óptica de la correspondiente mezcla racémica de la amina. Convencionalmente, la resolución óptica se efectúa a través de sales diastereoméricas. Una alternativa a la resolución óptica a través de derivados diastereoméricos es la resolución cinética biocatalítica. La desventaja de la resolución óptica es una limitación del rendimiento teórico hasta un máximo del 50 % a partir del racemato. El enantiómero no deseado tiene que eliminarse, o convertirse de nuevo en el racemato y reciclarse hacia el proceso de producción. Las etapas de trabajo adicionales para reciclar el enantiómero no deseado se asocian a un costo y esfuerzo considerables.

Estas desventajas, que se aplican en principio a todas las estrategias de resolución óptica, se pueden evitar por una síntesis asimétrica mediante el uso de compuestos de partida proquirales. Sin embargo, las síntesis asimétricas conocidas, que utilizan catalizadores de metales de transición, a menudo no consiguen la enantioselectividad requerida. Además, estos catalizadores, que generalmente están coordinados con ligandos quirales, son a menudo difíciles de recuperar de las mezclas de reacción. Además, el uso de catalizadores de metales de transición puede dar lugar a trazas de metales de transición en el producto resultante, lo que es indeseable para aplicaciones farmacéuticas.

En la síntesis de aminas quirales mediante el uso de biocatalizadores, el aislamiento del producto y la recuperación y reutilización de la enzima, a veces se asocia con dificultades. Otros inconvenientes que se asocian a las reacciones biocatalíticas incluyen factores tales como problemas de solubilidad (debido a limitaciones en el tipo de disolventes que se pueden usar), operaciones extensivas de procesamiento posterior y a veces se pueden requerir grandes volúmenes de reacción.

La sitagliptina, 7-[(3*R*)-3-amino-1-oxo-4-(2,4,5trifluorofenil)butil]-5,6,7,8-tetrahidro-3-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pirazina, una beta-amino carboxamida quiral que tiene la siguiente estructura química, es un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV.



La Sitagliptina se comercializa actualmente como su sal de fosfato en los Estados Unidos bajo el nombre comercial JANUVIA™. JANUVIA™ se indica para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

El documento US 6699871, también publicado como WO 2003/004498, (Asignado a Merck and Company) describe un proceso para preparar sitagliptina. El proceso descrito en esta patente es muy tedioso, involucra varias etapas y no es adecuado para la fabricación a escala comercial.

El documento WO 2004/085661 (Asignado a Merck and Company) describe un proceso para preparar sitagliptina en el que (S)-fenilglicina amida se utiliza como un auxiliar quiral para formar un intermediario que proporciona subsecuentemente el enantiómero deseado de la amina.

La solicitud de patente US 2008/0058522 (Merck and Company) describe un proceso para la preparación de beta-aminoácidos enriquecidos en enantiómeros o derivados por hidrogenación enantioselectiva de un ácido beta-aminoacrílico proquiral aminado desprotegido o un derivado del mismo en presencia de metal de rodio que forma complejos con un ligando de fósforo quiral. La síntesis de sitagliptina se ha ejemplificado por este método.

La solicitud de patente US 2009/0192326 describe la preparación de sitagliptina mediante el uso de éster alquílico de ácido N-prottegido 3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil) butanoico como intermediario clave, que a su vez se obtiene por reducción asimétrica del ácido 3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)but-2-enoico con un catalizador de rodio coordinado con ligandos de fósforo quiral.

5

El documento WO 2009/085990 describe sales y polimorfos de sitagliptina así como también procesos para preparar dichas sales y polimorfos.

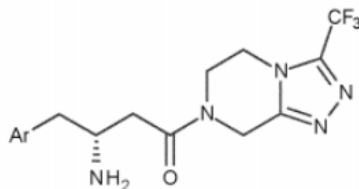
10

Los procesos descritos para preparar sitagliptina, como se menciona anteriormente, presentan inconvenientes tales como la utilización de reactivos caros como el óxido de platino o el óxido de rodio o catalizadores metálicos con ligandos quirales. Algunos procesos requieren etapas de protección y desprotección, mientras que algunos utilizan disolventes inflamables y costosos. Por lo tanto, existe la necesidad de un proceso simple, eficiente y comercialmente viable que no utilice reactivos costosos o disolventes peligrosos y para la preparación del compuesto de fórmula I con alta pureza quiral hasta el grado de 99.9 % al menos,

15

Ahora hemos encontrado que se puede lograr el compuesto de fórmula IA-1 con elevada pureza quiral hasta el grado de al menos el 99.9 % a través de la hidrogenolisis del compuesto de fórmula IVA-1, que a su vez se obtiene por la reacción del compuesto de fórmula IIA-1 con un compuesto de fórmula IIIA.

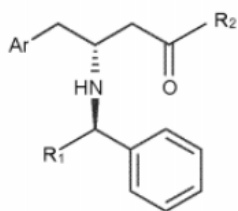
20



25

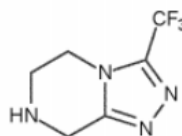
fórmula IA-1

30



35

fórmula IIA-1

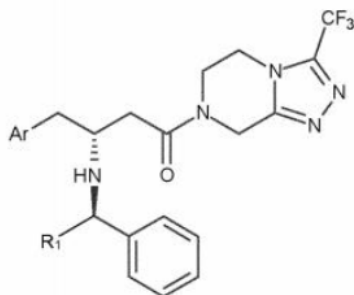


40

fórmula IIIA

(R₁ es C₁-C₆ alquilo; R₂ es halógeno u OH)

45



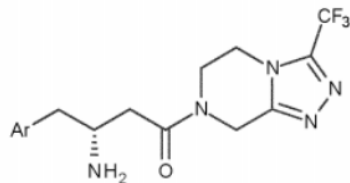
50

55

Fórmula IVA-1 (R₁ es C₁-C₆ alquilo)

Resumen de la invención

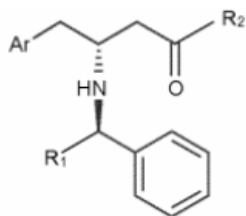
La presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula IA-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con una pureza óptica superior al 99.9 %,



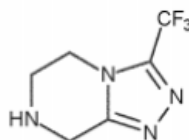
fórmula IA-1

en donde Ar es 2,4,5-trifluorofenilo; el proceso comprende,

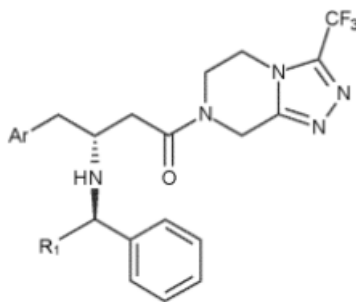
- a. condensación de un compuesto de fórmula IIA-1 con 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-[alfa]]pirazina, un compuesto de fórmula IIIA o una sal del mismo para formar un compuesto de fórmula IVA-1;



fórmula IIA-1



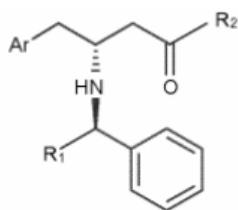
fórmula IIIA



Fórmula IVA-1

- en donde R₁ es C₁-C₆ alquilo y R₂ es halógeno u OH;
 b. hidrogenolisis del compuesto de fórmula IVA-1 al compuesto de fórmula IA-1; y
 c. opcionalmente convertir el compuesto de fórmula IA-1 en una sal farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula IIA-1

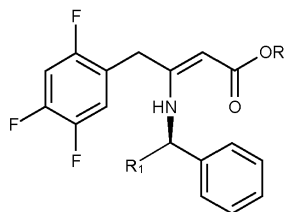


fórmula IIA-1

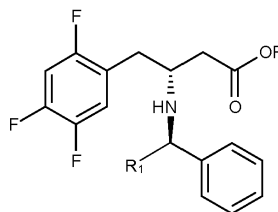
en donde Ar es 2,4,5-trifluorofenilo; R₁ es C₁-C₆ alquilo y R₂ es OH.

La presente invención también proporciona un proceso para preparar el compuesto de fórmula IIA-1, en donde Ar es 2,4,5-trifluorofenilo; R₁ es C₁-C₆ alquilo y R₂ es OH, el proceso comprende,

a. hidrogenar el compuesto de fórmula V en presencia de un catalizador de hidrogenación en un disolvente para obtener un compuesto de fórmula VI;



fórmula V



fórmula VI

en donde R es *tert*-butilo

b. opcionalmente convertir el compuesto de fórmula VI en una sal de adición de ácido; e

c. hidrolizar el compuesto de fórmula VI, o una sal del mismo, para obtener el compuesto de fórmula IIA-1, en donde R₂ es OH.

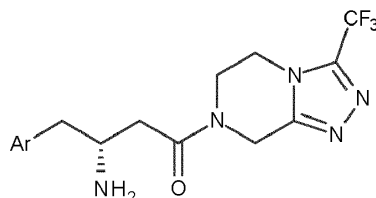
Descripción detallada de la invención

El proceso de la presente invención proporciona compuestos de fórmula estructural I con alta pureza óptica, típicamente > 99 %. En una modalidad, los compuestos de fórmula I se obtienen con una pureza óptica superior al 99.9 %.

Los grupos alquilo especificados anteriormente incluyen aquellos grupos alquilo de la longitud designada en una configuración recta o ramificada. Ilustrativo de tales grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo y similares.

El término "halógeno" incluye los átomos de halógeno flúor, cloro, bromo y yodo.

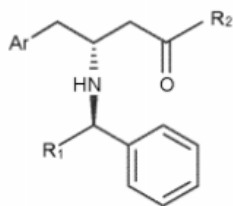
En un aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula IA-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con una pureza óptica superior al 99.9 %,



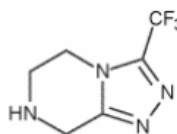
Fórmula IA-1

en donde Ar es 2,4,5-trifluorofenilo; el proceso comprende

a. condensación de un compuesto de fórmula IIA-1 con 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3- α]pirazina, un compuesto de fórmula IIIA o una sal del mismo para formar un compuesto de fórmula IVA-1;

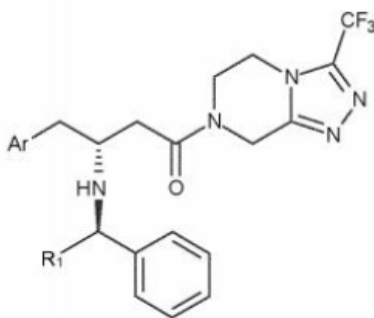


fórmula IIA-1



fórmula IIIA

(R₁ es C₁-C₆ alquilo; R₂ es halógeno u OH)

Fórmula IVA-1 (R₁ es C₁-C₆ alquilo)

- b. hidrogenolisis del compuesto de fórmula IVA-1 al compuesto de fórmula IA-1; y
 c. opcionalmente convertir el compuesto de fórmula IA-1 en una sal farmacéuticamente aceptable.

La reacción de acoplamiento de la amida del compuesto de fórmula IIA-1 con un compuesto de fórmula IIIA se lleva a cabo en presencia de un agente de acoplamiento en un disolvente adecuado. El agente de acoplamiento se selecciona del grupo que consiste en benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (BOP), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (EDC), cloroformiato de isobutilo y cloruro de pivaloilo opcionalmente con el uso de 1-hidroxibenzotriazol catalítico (HOBt), en un disolvente.

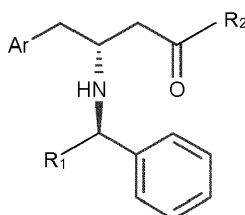
Los disolventes adecuados para la reacción de acoplamiento de la amida se pueden seleccionar del grupo que consiste en THF, acetonitrilo, diclorometano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetato de etilo y tolueno.

El compuesto de fórmula IIA-1 se puede preparar a partir del ácido correspondiente (R₂ = halógeno) por reacción con un agente halogenante.

La hidrogenolisis del compuesto de fórmula IVA-1 al correspondiente compuesto de fórmula IA-1 se puede llevar a cabo mediante el uso de un catalizador de hidrogenación en un disolvente. El catalizador de hidrogenación es preferentemente paladio al 5 % a 10 % sobre carbón vegetal. El disolvente se puede seleccionar de un disolvente prótico del grupo que consiste en agua, metanol, etanol, isopropanol o mezclas de los mismos, que contiene preferentemente de 1 a 5 equivalentes molares de un ácido tal como ácido acético, ácido clorhídrico o fosfórico.

En una modalidad preferida, la presente invención proporciona un proceso para preparar fosfato de 7-[(3R)-3-amino-1-oxo-4-(2,4,5-trifluorofenil)butil]-5,6,7,8-tetrahydro-3-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazina, es decir Fosfato de Sitagliptina con una pureza quiral del 100 %.

En una modalidad, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula IIA-1 en donde Ar es 2,4,5-trifluorofenilo, R₁ es C₁-C₆ alquilo y R₂ es OH.

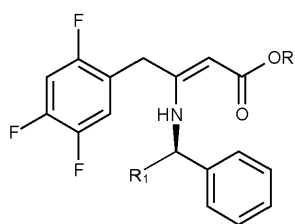


Fórmula IIA-1

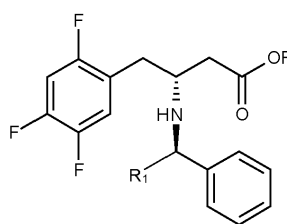
En una de las modalidades preferidas R₁ es metilo y R₂ es OH.

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para preparar el compuesto de fórmula IIA-1, en donde R₁ es C₁-C₆ alquilo y R₂ es OH; el proceso comprende,

- a. hidrogenar el compuesto de fórmula V en presencia de un catalizador de hidrogenación en un disolvente para obtener un compuesto de fórmula VI;



Fórmula V



Fórmula VI

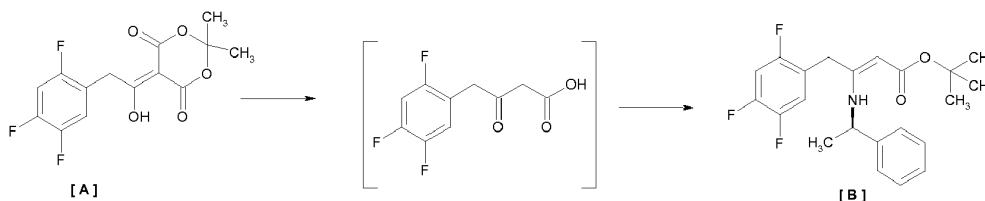
- b. opcionalmente convertir el compuesto de fórmula VI en una sal de adición de ácido; e
c. hidrolizar el compuesto de fórmula VI, o una sal del mismo

El compuesto de fórmula V se hidrogena al compuesto de fórmula VI mediante el uso de un catalizador que se selecciona del grupo que consiste en Raney-Ni, óxido de platino o platino sobre carbono. Preferentemente se utiliza platino sobre carbono como catalizador. La hidrogenación se puede llevar a cabo a una temperatura en el intervalo de 0 °C a 100 °C, preferentemente a 25-40 °C. La hidrogenación se lleva a cabo a una presión en el intervalo de 1 a 10 atmósferas, preferentemente de 3 a 5 atmósferas. La hidrogenación se puede llevar a cabo en presencia o ausencia de un disolvente. Los disolventes adecuados para la hidrogenación incluyen tolueno, tetrahidrofurano, metanol, etanol e isopropanol.

Los ejemplos que siguen no limitan el alcance de la presente invención y se incluyen como ilustraciones:

Ejemplos

Ejemplo 1: *terc*-Butil 3-[[*(1R)*-1-feniletil]amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)-but-2-enoato [B]

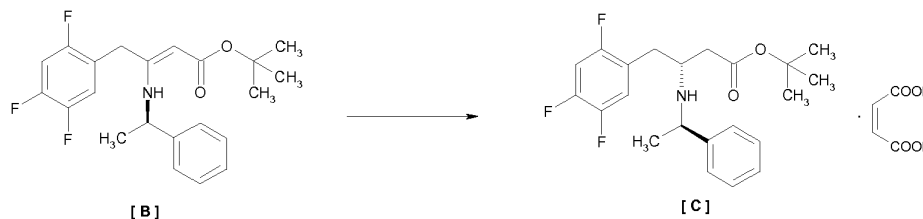


Una mezcla de 5-[1-hidroxi-2-(2,4,5-trifluorofenil)etilideno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona [A] (50 g, 0.158 mol) en *terc*-butanol (250 ml) se calentó a reflujo (82±2 °C) durante 1 hora y luego se añadió (*R*)-(+)-alfa-metilbenzenamina (21 g, 0.173 mol) y ácido acético (9 ml, 0.157 mol). La mezcla se agitó a 30±2 °C durante 8 horas, se concentró y se desgasificó a presión reducida. Al residuo se le añadió una mezcla de metanol-agua (3:1, 100 ml), se agitó, se filtró el sólido y se secó para obtener 51.9 g (rendimiento 83 %) del compuesto de título, p.f. 76 °C; pureza por HPLC, 98.8 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.45 (d, 3H), 1.50 (s, 9H), 3.15 (d, 1H), 3.40 (d, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.40-4.44 (m, 1H), 6.80-6.88 (m, 1H), 6.92-7.00 (m, 1H), 7.15-7.33 (m, 5H), 8.89 (d, 1H).

¹³C NMR (200MHz, CDCl₃): δ 25.76, 29.27 (3C), 31.47 (d, *J*_{C-F}=2.6Hz), 53.38, 79.23, 87.83, 105.94 (dd, *J*_{C-F}=28.3Hz, 20.9Hz), 118.61 (dd, *J*_{C-F}=19.8Hz, 4.4Hz), 120.78 (ddd, *J*_{C-F}=17.6Hz, 5.4Hz, 4.2Hz), 125.95 (2C), 127.77, 129.40 (2C), 145.54, 160.17, 171.05.

Ejemplo 2: Sal de *terc*-Butil (3*R*)-3-[[*(1R)*-1-feniletil]amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil) butanoato maleato [C]



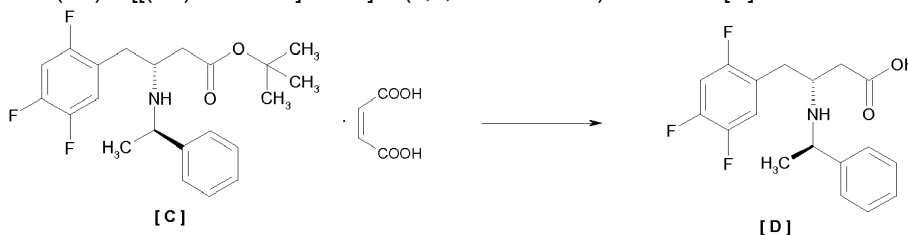
terc-Butil 3-[[*(1R)*-1-feniletil]amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)but-2-enoato[B] (300 g 0.766) se disolvió en 2-propanol (2400 ml) y se hidrogenó en presencia de platino al 5 % sobre carbón vegetal a 35 °C bajo presión de hidrógeno de 4.0 kg/cm². Después de completar la hidrogenación, el catalizador se filtró y al filtrado se le añadió ácido maleico (90 g, 0.775 mol) para obtener el producto como una sal cristalina de maleato. El sólido se filtró, se suspendió en 2-propanol

(1200 ml) y se sometió a reflujo durante 1 hora. Se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se secó para dar el producto de título [C], p.f. 160 °C, pureza por HPLC 99.7 %, contenido en diastereoisómero *tert*-butil (3*S*)-3-[[*(1R)*-1-feniletil]amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoato maleato 0.05 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.38 (s, 9H), 1.77 (d, 3H), 2.52 (dd, 1H), 2.83 (dd, 1H), 2.94 (dd, 1H), 3.07 (dd, 1H), 3.50-3.57 (m, 1H), 4.51 (q, 1H), 6.31 (s, 2H), 6.79-6.90 (m, 2H), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.51-7.53 (m, 2H).

¹³C NMR (200MHz, CDCl₃): δ 20.97, 28.51 (3C), 32.09, 36.22, 53.76, 58.66, 83.02, 106.28 (dd, *J*_{C-F}=28.1Hz, 20.7Hz), 119.25-120.29 (2C), 28.47 (2C), 130.18 (2C), 130.25, 136.73 (2C), 136.91, 170.23, 170.61 (2C).

Ejemplo 3: Ácido (3*R*)-3-[[*(1R)*-1-feniletil]amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butanoico [D]

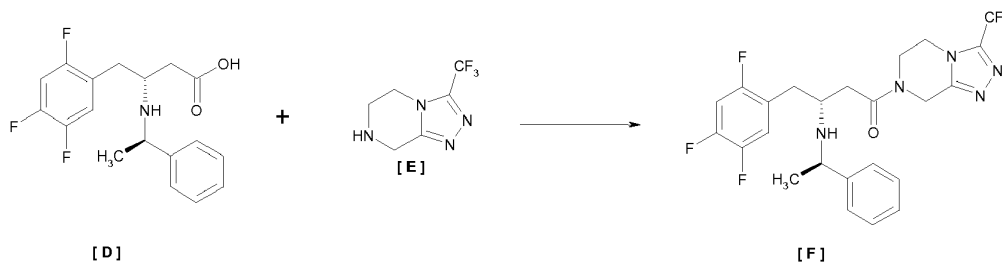


La sal *tert*-butil (3*R*)-3-[[*(1R)*-1-feniletil] amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butanoato maleato [C] (50 g) se agitó en una mezcla de agua (250 ml) y ácido sulfúrico concentrado (16 ml) a 70 °C durante 2 horas. El pH se ajustó a 4.2±0.2 con solución acuosa de hidróxido de sodio y después a 7.0±0.2 con solución de amoníaco. Se filtró el sólido y se purificó por suspensión en agua a 25±5 °C durante 1 h. Se filtró y se secó para producir 31.3 g (rendimiento teórico 94.5 %) del producto de título [D], p.f. 144 °C, pureza por HPLC: 98.8 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.58 (d, 3H), 2.24 (dd, 1H), 2.52 (dd, 1H), 2.79 (dd, 1H), 2.97 (dd, 1H), 3.12-3.18 (m, 1H), 4.09 (q, 1H), 6.80-6.90 (m, 2H), 7.28-7.38 (m, 5H).

¹³C NMR (200MHz, CDCl₃): δ 22.11, 31.74, 34.85, 53.87, 56.46, 106.10 (dd, *J*_{C-F}=28.2Hz, 20.7Hz), 119.93 (dd, *J*_{C-F}=19.2Hz, 5.7Hz), 120.52-121.07, 127.75 (2C), 129.41, 129.85 (2C), 139.48, 176.00.

Ejemplo 4: (2*R*)-4-oxo-*N*-[[*(1R)*-1-feniletil]-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina-7(8*H*)-il]butan-2-amina [F]



A una solución agitada de ácido (3*R*)-3-[[*(1R)*-1-feniletil]amino]-4-(2,4,5 - trifluorofenil) butanoico [D] (25 g, 0.074 mol) y trietilamina (26 ml, 0.187 mol) en diclorometano (250 ml) a 3±2 °C se añadió gradualmente una solución de cloruro de pivaloilo (11.4 ml, 0.093 mol) en diclorometano (25 ml), seguido por 1-hidroxibenzotriazol (2.0 g, 0.015 mol). A la mezcla a -8 ± 2 °C se le adicionó 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4] triazolo[4,3:*a*] pirazina HCl [E] (21 g, 0.092 mol) en lotes y la agitación continuó a 3±2°C durante 3 horas y después a 25 ± 2 °C durante 8 horas. La masa de reacción se lavó secuencialmente con agua, solución de hidróxido de sodio al 5 %, de nuevo con agua y a continuación se concentró. El residuo se recrystalizó en 2-propanol para obtener el producto de título [F], p.f. 128 °C; Pureza quiral 100 %.

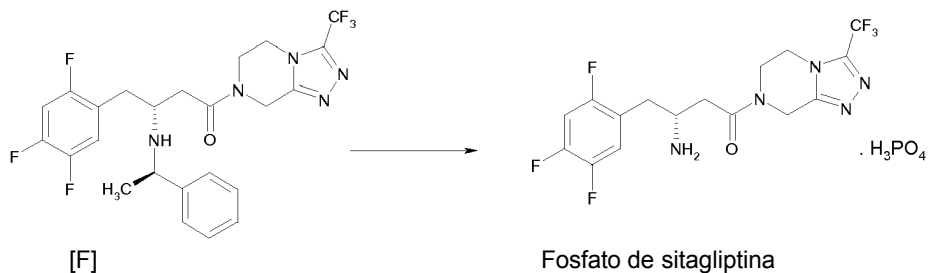
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.99-1.30 (m, 3H), 1.50-1.80 (m, 1H), 2.43 (dd, 1H), 2.55 (dd, 1H), 2.60-2.75 (m, 2H), 3.05-3.25 (m, 1H), 3.70-4.20 (m, 5H), 4.87 (s, 1H), 4.80-5.10 (m, 1H), 6.78-6.98 (m, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.15-7.25 (m, 3H).

¹³C NMR (200MHz, CDCl₃): δ 24.88 & 25.21, 34.29, 37.47 & 38.34, 38.01 & 39.50, 42.21 & 43.00, 43.74 & 43.93, 53.25 & 53.63, 55.76 & 55.97, 105.54 (dd, *J*_{C-F}=28.9Hz, 20.7Hz), 119.44-119.81, 118.74 (q, *J*_{C-F}=270.9Hz), 122.63-123.18, 126.84, 2, 128.83, 2, 127.45, 145.84 & 146.04, 150.36 & 150.95, 170.93 & 171.25.

Ejemplo 5: 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*] Fosfato de pirazina (Fosfato de Sitagliptina)

5

10



15

20

(2*R*)-4-oxo-*N*-[(1*R*)-1-phenyletil]-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina-7(8*H*)-yl]butan-2-amine [F] (25 g, 0.049 mol) se sometió a hidrogenolisis en metanol (75ml) que contenía ácido acético (3.0 ml, 0.052 mol) mediante el uso de paladio al 5 % sobre carbón vegetal como catalizador a 52±2 °C a una presión de hidrógeno de 2.0±0.5 kg/cm². Después de terminada la reacción, el catalizador se eliminó por filtración y la masa de reacción se concentró al vacío. El residuo que se obtuvo se suspendió en agua y el pH se ajustó a 10.0±0.4 con solución de carbonato de potasio. El producto se extrajo en diclorometano. El extracto se concentró y se desgasificó. La masa tipo jarabe que se obtuvo se disolvió en etanol, se añadió ácido fosfórico (3.5 ml, 0.060 mol) y la solución se sometió a reflujo durante 30 min. Se enfrió a 5±3 °C, se filtró el sólido y se secó para obtener 20.9 g de fosfato de sitagliptina, la pureza cromatográfica fue 99.8 %; la pureza quiral (determinada por HPLC quiral) fue 100 %.

25

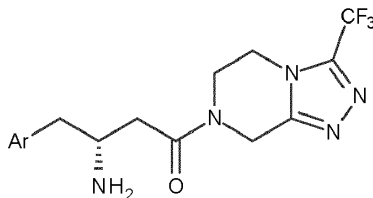
¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.70-3.10 (m, 4H), 3.50-3.75 (m, 1H), 3.85-4.35 (m, 4H), 4.80-5.05 (m, 2H), 7.46-7.67 (m, 2H).

30

¹³C NMR (200MHz, DMSO- *d*₆): δ 31.59, 35.06 & 35.38, 37.44 & 38.43, 41.02 & 41.66, 43.02 & 43.62, 47.58, 105.68, 119.80, 118.44, (q, *J*_{C-F}=270Hz), 120.79-121.12, 142.53, (q, *J*_{C-F}=38Hz), 145.84, (dd, *J*_{C-F}=239Hz, 14z), 148.34, 150.90, 156.20, (dd, *J*_{C-F}=238Hz), 169.09 & 169.19.

Reivindicaciones

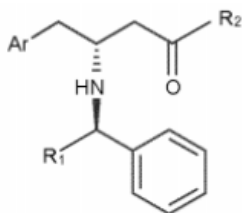
1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula IA-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con una pureza óptica superior al 99.9 %,



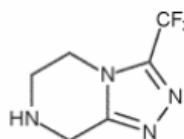
Fórmula IA-1

en donde Ar es 2,4,5-trifluorofenilo; el proceso comprende,

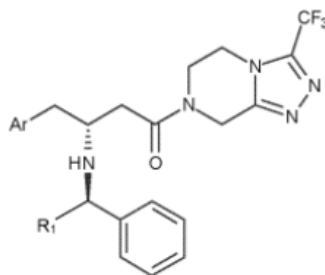
- a. condensación de un compuesto de fórmula IIA-1 con 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3- α]pirazina, un compuesto de fórmula IIIA o una sal del mismo para formar un compuesto de fórmula IVA-1;



fórmula IIA-1



fórmula IIIA



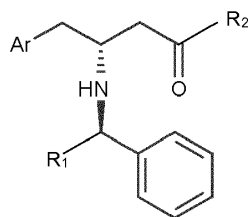
Fórmula IVA-1

en donde R₁ es C₁-C₆ alquilo y R₂ es halógeno u OH;

- b. hidrogenólisis del compuesto de fórmula IVA-1 al compuesto de fórmula IA-1; y
c. opcionalmente convertir el compuesto de fórmula IA-1 en una sal farmacéuticamente aceptable.

2. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde la etapa de condensación 'a' se lleva a cabo mediante el uso de un agente de acoplamiento que se selecciona del grupo que consiste en benzotriazol-1-il-oxitris(dimetilamino) fosfoniohexafluorofosfato (BOP), *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (EDC), cloroformiato de isobutilo y cloruro de pivaloilo opcionalmente con el uso de 1-hidroxibenzotriazol catalítico (HOBt), en un disolvente.
3. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 2, en donde el disolvente es diclorometano.
4. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde la etapa de hidrogenólisis 'b' se lleva a cabo mediante el uso de un catalizador de hidrogenación en un disolvente.
5. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 4, en donde el catalizador de hidrogenación es paladio sobre carbón vegetal y el disolvente es un disolvente prático que se selecciona entre agua, un alcohol o una mezcla de los mismos.
6. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 1, para preparar fosfato de Sitagliptina con una pureza quiral de 100 %.

7. Un compuesto de fórmula IIA-1



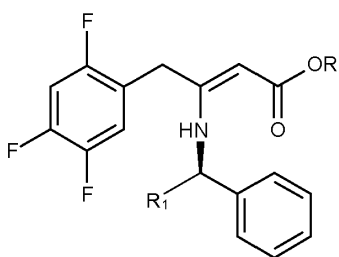
fórmula IIA-1

en donde Ar es 2,4,5-trifluorofenilo; R₁ es C₁-C₆ alquilo y R₂ es OH.

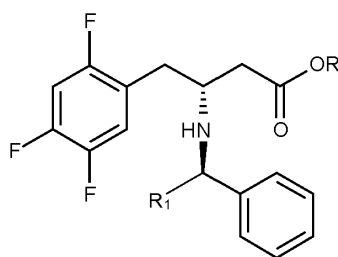
8. Un compuesto de fórmula IIA-1 como se reivindicó en la reivindicación 7, en donde R₁ es metilo y R₂ es OH.

9. Un proceso para preparar el compuesto de fórmula IIA-1, en donde Ar es 2,4,5-trifluorofenilo; R₁ es C₁-C₆ alquilo y R₂ es OH, el método comprende,

a. hidrogenar el compuesto de fórmula V en presencia de un catalizador de hidrogenación en un disolvente para obtener un compuesto de fórmula VI;



fórmula V



fórmula VI

en donde R es terc-butilo

b. opcionalmente convertir el compuesto de fórmula VI en una sal de adición de ácido; e
c. hidrolizar el compuesto de fórmula VI, o una sal del mismo, para obtener el compuesto de fórmula IIA-1, en donde R₂ es OH.

10. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 9, en donde R¹ es metilo.

11. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en donde la hidrogenación del compuesto de fórmula V se lleva a cabo en presencia de platino sobre carbono como catalizador.

12. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en donde el compuesto de fórmula VI se hidroliza con un ácido en un disolvente adecuado para formar una sal cristalina del compuesto de fórmula IIA-1.

13. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en donde el compuesto de fórmula VI se convierte en una sal de adición de ácido y la sal de adición de ácido es una sal de maleato.