

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 266**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/4985** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2015** **E 15191125 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017** **EP 3159343**

54 Título: **Procedimiento mejorado para la preparación de triazol y una de sus sales**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**19.10.2017**

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:

**GALVAGNI, MARCO;**  
**GREDELE, ENNIO y**  
**LORA, GIOVANNI**

74 Agente/Representante:

**CONTRERAS PÉREZ, Yahel**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 638 266 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**

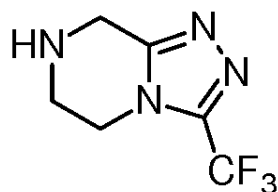
Procedimiento mejorado para la preparación de triazol y una de sus sales

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de triazol y una de sus sales, un intermedio clave para la síntesis de sitagliptina.

10 **Antecedentes**

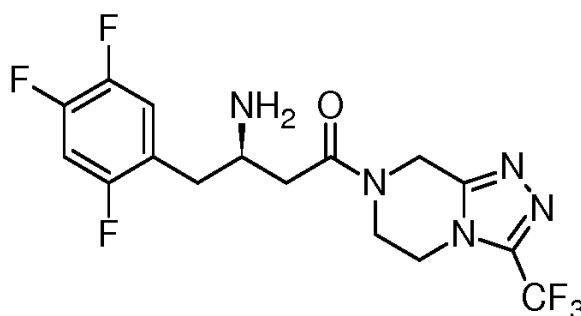
El compuesto de triazol, que tiene la siguiente fórmula química (II):



(II)

15 tiene el nombre químico 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina y el CAS RN 486460-21-3.

El triazol es un intermedio clave para la síntesis de sitagliptina de fórmula (I):



(I)

20 una sustancia también conocida como MK-0431 y que tiene nombre químico 7-[(3R)-3-amino-1-oxo-4-(2,4,5-trifluorofenil) butil]-5,6,7,8-tetrahidro-3-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo [4,3-a]pirazina. La sitagliptina está disponible en el mercado como sal de fosfato monohidratado bajo el nombre comercial Januvia.

25 Este ingrediente farmacéutico activo es un antihiper glucémico oral (fármaco antidiabético) del inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). Este fármaco inhibidor de la enzima se usa solo o en combinación con otros agentes antihiper glucémicos orales, tales como por ejemplo metformina o una tiazolidindiona, para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. El beneficio de este medicamento es su menor efecto secundario (por ejemplo, menos hipoglucemia, menos aumento de peso) en el control de los valores de glucosa en sangre.

Un procedimiento sintético para la preparación de sitagliptina se lleva a cabo por medio de diversas etapas, en particular una de ellas es el procedimiento para la preparación de triazol.

35 Se han descrito algunos métodos para la preparación de triazol.

En particular, Organic Letters, 7 (6), 1039-1042, 2005 describe la síntesis de [1,2,4]triazolo[4,3-r]piperazinas por condensación de clorometiloxadiazoles altamente reactivos con etilendiaminas. El artículo mencionado anteriormente describe la preparación de diferentes productos, tales como oxadiazol, triazol y triazoles sustituidos. En particular, el esquema 3, que está presente en dicho artículo en la página 1040, muestra e ilustra brevemente la preparación de triazol 1a, partiendo de oxadiazol 3a procediendo a la amidina 4a, para obtener así 1a, mediante reflujo de 4a en metanol. Los detalles experimentales, relacionados con la preparación de la sal de clorhidrato de la 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina 1a, no se describen en el propio artículo, pero se describen en la información de apoyo de las [1,2,4]triazolo[4,3-r]piperazinas por condensación de

clorometiloxadiazoles altamente reactivos en la página 4.

Específicamente, el documento WO2004/080958 describe, en el ejemplo 1, en particular la Etapa D, la preparación de la sal de clorhidrato de 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina 1-4), que se lleva a cabo por medio de varias etapas con diferentes disolventes, y sobre todo con una cantidad de volúmenes sustancialmente grande, aproximadamente 15 volúmenes. De una manera similar, el compuesto también se prepara en los documentos WO2009/085990 y WO2004/085378.

En la preparación mencionada anteriormente, se hizo reaccionar una suspensión calentada de la amidina en metanol (4 V) con ácido clorhídrico acuoso (HCl al 37 %, 0,4 V), produciendo un lecho de siembra formado después del enfriamiento. Más tarde, partiendo de la mezcla producida de antemano, se añadió MTBE (11V). La suspensión resultante se enfrió y se filtró. Finalmente, para obtener el triazol 1-4, la torta sólida se lavó con una solución de etanol: MTBE (1: 3) (2 V) y se secó al vacío a 45 °C. En este método, la conversión de la amidina en triazol se lleva a cabo en metanol y agua, mientras que el aislamiento del producto se lleva a cabo a partir de una mezcla de metanol, agua y MTBE.

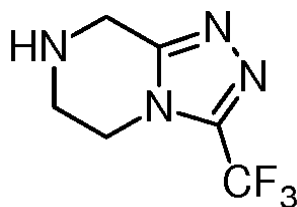
Los métodos de la técnica anterior adolecen de los inconvenientes de que la productividad del triazol es relativamente baja, especialmente teniendo en cuenta los grandes volúmenes de disolventes utilizados, afectando así a la capacidad de producción total. Además, considerando las grandes producciones, la recuperación de los disolventes es bastante compleja y requiere un tiempo de ciclo prolongado.

### Sumario de la invención

El problema planteado por la presente invención, a la luz de los métodos de la técnica anterior, por tanto es el de proporcionar un procedimiento mejorado para la preparación de triazol y sus sales, lo que permite aumentar la productividad y evitar las necesidades de usar diferentes disolventes, tanto para realizar la reacción de conversión como para aislar el producto.

Este problema se resuelve mediante un procedimiento para la preparación de triazol y sus sales como se indica en las reivindicaciones adjuntas, cuyas definiciones son parte integrante de la presente descripción.

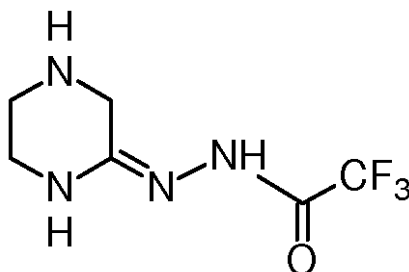
Particularmente, la presente invención proporciona un método para producir un triazol de fórmula (II):



(II),

un intermediario clave en el procedimiento de síntesis del ingrediente farmacéutico activo sitagliptina.

Dicho procedimiento comprende la conversión en un entorno ácido de la amidina de fórmula (III):



(III),

al compuesto de fórmula (II), en el que la conversión se lleva a cabo únicamente en etanol; a partir de la suspensión así obtenida del compuesto (II) en etanol, se aísla el producto de fórmula (II).

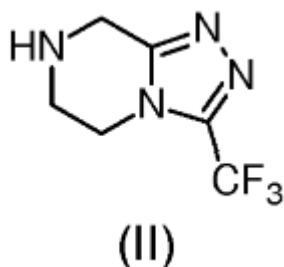
Otras características y ventajas del procedimiento de acuerdo con la invención resultarán de la descripción que se

describe a continuación en los ejemplos de realización de la invención, proporcionados como indicación de la invención.

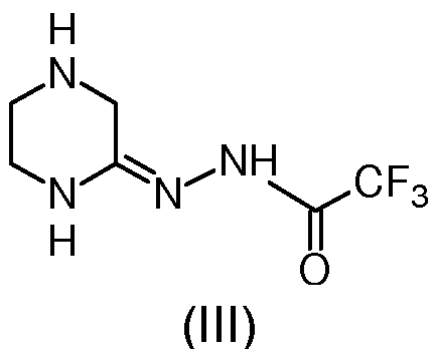
- 5 También se describe una composición farmacéutica que comprende sitagliptina o una de sus sales, obtenida por medio del triazol preparado de acuerdo con el procedimiento de la presente invención, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

#### Descripción de las realizaciones

- 10 Un objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de triazol de fórmula (II) y una de sus sales:



- 15 por medio de la conversión en medio ácido de la amidina de fórmula (III):



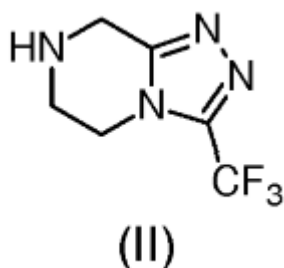
- 20 al compuesto de fórmula (II), en el que la conversión se lleva a cabo en etanol, logrando así reducir la cantidad de volúmenes utilizados para llevar a cabo las conversiones y llevar a cabo el aislamiento del producto y, al mismo tiempo, evitar el uso de diferentes disolventes tanto en la reacción de conversión como en el aislamiento del producto.

La suspensión producida del compuesto (II) en etanol de hecho no comprende ningún otro disolvente. Finalmente, el aislamiento del producto de fórmula (II) de la suspensión de dicho compuesto se lleva a cabo en etanol.

- 25 Se ha descubierto sorprendentemente que la conversión en un entorno ácido de la amidina de fórmula (III) a triazol de fórmula (II) y su sal por medio de etanol permite una notable disminución de los volúmenes de disolvente empleados, mejorando así drásticamente la productividad del procedimiento. La reducción mencionada anteriormente se lleva a cabo utilizando un disolvente de etanol en lugar de una mezcla de metanol y agua, como se describe en la técnica anterior. Además, este tipo de disolvente, que por lo tanto emplea etanol en lugar de metanol y agua, permite llevar a cabo el procedimiento para la preparación de triazol sin la adición adicional de metil terc-butil éter (MTBE), como en los métodos anteriores. El procedimiento descrito en la técnica anterior comprende la adición de MTBE para aislar el triazol; en su lugar, la presente invención permite producir triazol sin el uso de MTBE o de los otros disolventes, solamente con etanol. Por lo tanto, de acuerdo con lo que se ha dicho antes, la presente invención describe un procedimiento para la preparación de triazol (II) y una de sus sales usando solamente un disolvente, que es etanol, tanto para convertir (III) en (II) como para aislar (II).

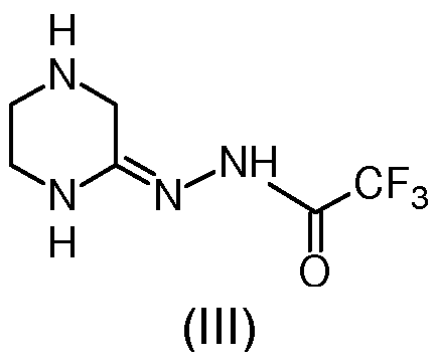
- 40 El menor de los volúmenes de disolvente utilizados y el hecho de que solo se utilice etanol produce la reducción de los desechos. Además, dichas características del procedimiento de la invención permiten un fuerte aumento de la productividad y, al mismo tiempo, una reducción de los costes de producción.

La presente invención es un procedimiento para la preparación de triazol de fórmula (II) y una de sus sales:



que comprende las siguientes etapas:

- 5 a) conversión en medio ácido de la amidina de fórmula (III):



- 10 al compuesto de fórmula (II), en el que la conversión se lleva a cabo en etanol,  
 b) obtener la suspensión del compuesto (II) en etanol,  
 c) aislamiento del producto de fórmula (II) a partir de una suspensión de dicho compuesto en etanol.

15 De acuerdo con la realización preferida de la presente invención, la conversión de la etapa a) que se lleva a cabo en un entorno ácido, especialmente una solución de ácido clorhídrico gaseoso (HCl) sobre alcohol etílico desnaturalizado, se dosifica en una mezcla de la amidina de fórmula (III) y etanol.

Además, de acuerdo con lo mencionado anteriormente, dicha conversión se lleva a cabo en etanol, y este disolvente se añade a una cantidad de la amidina de fórmula (III) para producir una mezcla de la amidina en etanol.

- 20 Dicha mezcla de amidina y etanol se calienta a una temperatura comprendida entre 55 °C y 65 °C, preferentemente a una temperatura de aproximadamente 60 °C.

25 La mezcla calentada se dosifica con una solución de ácido clorhídrico gaseoso sobre etanol desnaturalizado para convertir la amidina de fórmula (III) en triazol (II), y así producir una suspensión del compuesto de fórmula (II).

Dicha suspensión es una cantidad de material sólido del compuesto de fórmula (II) suspendido en etanol.

30 El procedimiento de la invención se lleva a cabo usando etanol como disolvente, por lo tanto la suspensión del producto de fórmula (II) solamente está en etanol.

La suspensión del compuesto (II) de la etapa b) se obtiene en etanol, en particular dicha suspensión se lleva a cabo sin la adición de cualquier otro disolvente.

35 En la etapa a) previamente se prepara una suspensión del compuesto de fórmula (III) en etanol que a continuación se calienta a 55-65 °C, después de la adición del ácido, y a continuación, dicha mezcla se calienta a reflujo, en particular, se calienta a una temperatura de aproximadamente 79 °C.

La mezcla se mantiene a aproximadamente 79 °C durante al menos 30 minutos.

- 40 A continuación, la suspensión resultante se enfría a temperatura ambiente, a propósito a una temperatura comprendida entre 20 °C y 25 °C.

Por lo tanto, de acuerdo con lo descrito anteriormente, la suspensión del compuesto (II) de la etapa b) se obtiene en etanol, después de agitar, sin la adición de ningún disolvente, específicamente sin la adición de metil terc-butil éter

(MTBE) como se describe en la técnica anterior.

En la etapa b) del procedimiento para la preparación de triazol de fórmula (II) y una de sus sales de la presente invención, se obtiene la suspensión del compuesto (II) en etanol sin la adición de cualquier otro disolvente.

5 De acuerdo con una realización preferida del procedimiento de la presente invención, la etapa a) y/o la etapa b) se llevan a cabo sin la adición de agua.

10 Específicamente, de acuerdo con una realización más preferida del procedimiento de la invención de la presente invención, la etapa a) se lleva a cabo sin la adición de agua o la etapa b) se lleva a cabo sin la adición de agua o ambas etapas a) y b) se llevan a cabo sin la adición de agua.

15 De acuerdo con otra realización preferida del procedimiento de la presente invención, en la etapa a) o en la etapa a) y la etapa b), el etanol contiene una cantidad de agua inferior a 0,10 volúmenes en comparación con el compuesto de fórmula (II); más preferentemente el etanol contiene una cantidad de agua de aproximadamente 0,05 volúmenes en comparación con el mismo compuesto de fórmula (II).

20 En cuanto a la definición, 1 volumen de disolvente es una cantidad de volumen por cantidad de sustancia. Por ejemplo, 1 volumen puede ser de 1 litro por 1 kilogramo o 1 ml por 1 gramo, 1 microlitro por 1 microgramo, etc.

De acuerdo con una realización preferida del procedimiento de la presente invención, las dos etapas a) y b) se llevan a cabo en una cantidad de volúmenes de etanol entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 volúmenes en comparación con el compuesto de fórmula (II).

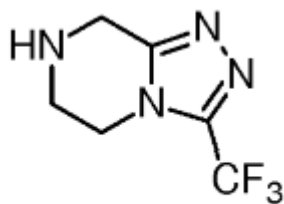
25 De acuerdo con una realización más preferida del procedimiento de la presente invención, las dos etapas a) y b) se llevan a cabo en una cantidad de volúmenes de etanol entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 2,0 volúmenes en comparación con el compuesto de fórmula (II), más preferentemente dichas etapas se llevan a cabo a aproximadamente 1,7 volúmenes de etanol.

30 El procedimiento de la invención proporciona triazol con un rendimiento molar entre aproximadamente el 89,00 % y el 90,70 %, y una pureza por HPLC superior al 99,7 % A/A%.

Finalmente, de la suspensión del compuesto de la etapa b) en etanol, en la etapa c), el triazol de fórmula (II) y su sal se aísla, mediante filtración o centrifugación, preferentemente por filtración, y a continuación la torta se lava con etanol y el sólido se descarga y se seca bajo vacío a una temperatura de aproximadamente 50 °C.

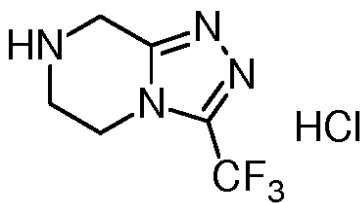
35

El procedimiento de la presente invención permite la preparación del siguiente triazol de fórmula (II):

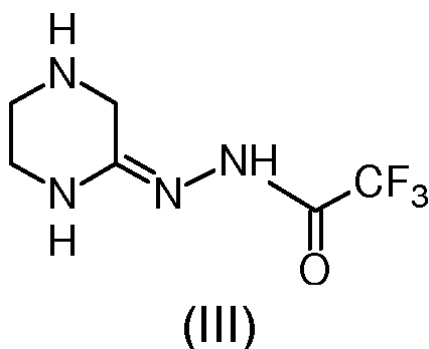


(II)

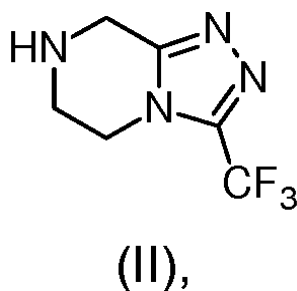
40 y una de sus sales, por ejemplo, sal de sulfato, bromhidrato, nitrato, etc., preferentemente la sal de clorhidrato que tiene la siguiente estructura:



45 Otro aspecto de la presente invención es el uso de etanol para la conversión de la amidina de fórmula (III):



a triazol de fórmula (II) y una de sus sales:



5

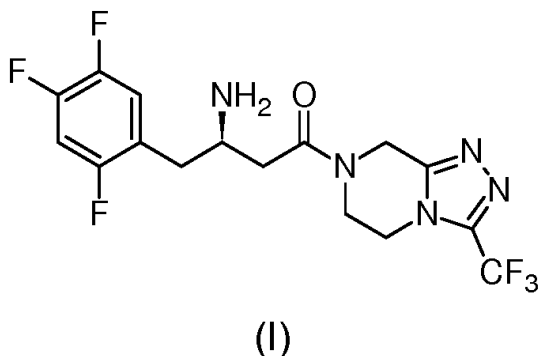
obteniendo así la suspensión del compuesto (II) en etanol.

10

En particular, dicha conversión se lleva a cabo en etanol, como se ha descrito anteriormente, la mezcla, constituida por una cantidad de la amidina de fórmula (III) en etanol, reacciona en presencia de ácido clorhídrico gaseoso para obtener una suspensión de compuesto (II) y su sal, en etanol.

15

Un aspecto adicional de la invención es el procedimiento para la preparación de sitagliptina de fórmula (I) y una de sus sales:



que consiste en las siguientes etapas:

20 A) conversión de la amidina de fórmula (III) en triazol de fórmula (II) y una de sus sales de acuerdo con el procedimiento de la presente invención,

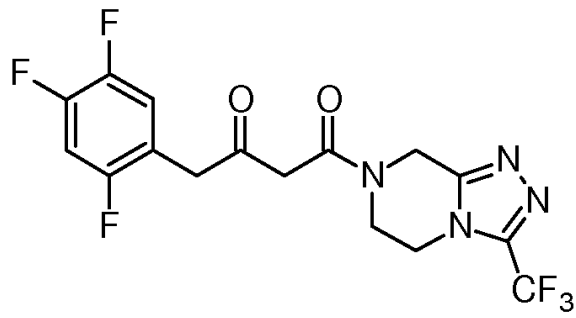
B) conversión de triazol de la etapa A) para obtener sitagliptina.

La conversión de la etapa A) se ha descrito anteriormente en los párrafos que describen el procedimiento para la preparación de triazol de fórmula (II) y una de sus sales.

25 A partir del mismo triazol de fórmula (II), mediante la conversión de la etapa B), se obtiene la sitagliptina de fórmula (I) y su sal, ya que el producto (II) es un intermedio clave en el procedimiento para la síntesis de la propia sitagliptina.

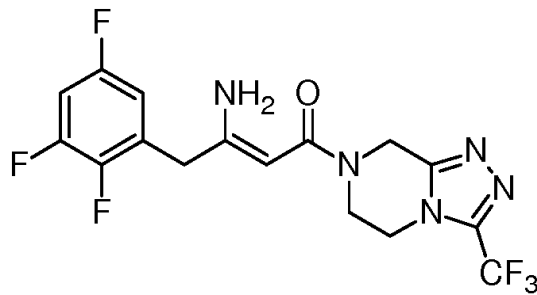
De acuerdo con una realización preferida de la invención, el procedimiento para la preparación de sitagliptina de fórmula (I) y una de sus sales, en el que la etapa B) se lleva a cabo mediante las siguientes etapas:

30 C) la conversión de triazol en la cetoamida de fórmula (IV)



(IV),

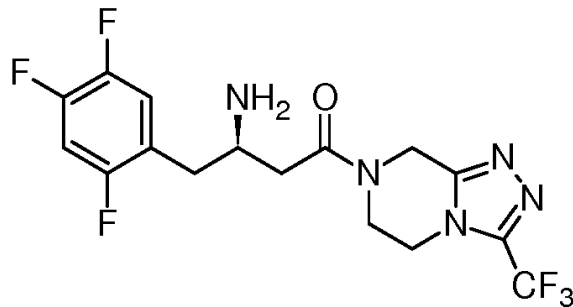
D) la reacción para producir la enaminamida de fórmula (V) a partir de cetoamida, producida en la etapa C)



(V)

5

E) la conversión de la enaminamida de la etapa D) en sitagliptina de fórmula (I):

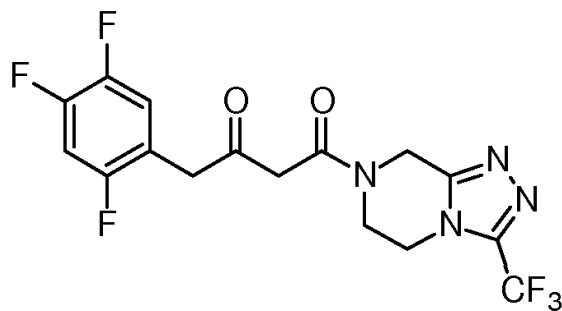


(I),

10

o mediante el procedimiento alternativo para la obtención de sitagliptina, en el que las etapas C), D) y E) se sustituyen por las siguientes etapas:

C1) la conversión de triazol en la cetoamida de fórmula (IV):

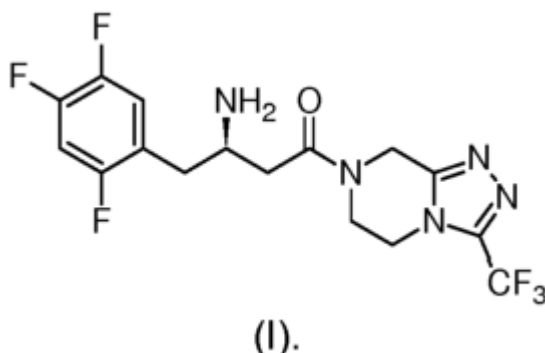


(IV)

15



D1) la conversión enzimática de la cetoamida de fórmula (IV), obtenida por la etapa C1) anterior, a sitagliptina de fórmula (I):



5 En particular, se producen la cetoamida de fórmula (IV) de la etapa C) y la misma cetoamida de la etapa C1) de acuerdo con los métodos conocidos de la técnica anterior, tales como los descritos en el documento WO2005/020920, a propósito en la Etapa A, que se refiere al esquema 2 del ejemplo 1.

10 A continuación, después del procedimiento, se describe la reacción para producir la enaminamida de fórmula (V) a partir de cetoamida, producida en la etapa C) y la conversión de la enaminamida de la etapa D) en sitagliptina de fórmula (I) respectivamente en la etapa B y en la etapa C, que se refiere al esquema 2, del documento WO2007/050485.

15 El procedimiento alternativo para la obtención de sitagliptina, a partir de la cetoamida de fórmula (IV), descrita previamente, consiste en la conversión enzimática de la misma cetoamida, obtenida en la etapa C1) anterior a sitagliptina de fórmula (I). Esta conversión enzimática se describe en la técnica anterior conocida, en particular en el artículo de Science, 2010, volumen 329, pág. 305-309.

20 La sitagliptina de fórmula (I) o una de sus sales, preparada de acuerdo con el procedimiento anterior, se puede incluir en composiciones farmacéuticas, que comprenden uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables o en combinación con otros ingredientes farmacéuticos activos y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 Un ejemplo de composición farmacéutica adecuada, en particular en combinación con otros ingredientes farmacéuticos activos, es un comprimido que comprende 50 mg de sitagliptina (en forma de sal de fosfato monohidratado) y 850 mg de clorhidrato de metformina.

Otros ejemplos de composiciones farmacéuticas adecuadas se describen a continuación:

- 30 - comprimido de 25 mg que contiene fosfato de sitagliptina monohidratado, equivalente a 25 mg de sitagliptina,  
 - comprimido de 50 mg que contiene fosfato de sitagliptina monohidratado, equivalente a 50 mg de sitagliptina,  
 - comprimido de 100 mg que contiene fosfato de sitagliptina monohidratado, equivalente a 100 mg de sitagliptina,

35 en las que las composiciones farmacéuticas anteriores contienen los siguientes excipientes en el núcleo de comprimido: celulosa microcristalina (E460), hidrogenofosfato de calcio, anhidro (E341), croscarmelosa sódica (E468), estearato de magnesio (E470b) y estearil fumarato sódico.

40 Además, el revestimiento pelicular de dichas composiciones farmacéuticas puede constar de los siguientes excipientes: poli (alcohol vinílico), macrogol 3350, talco (E553b), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172) y óxido de hierro amarillo (E172).

La sitagliptina de fórmula (I) o una de sus sales, preparada de acuerdo con el procedimiento anterior, o composiciones farmacéuticas que comprenden sitagliptina sola o combinación con otros ingredientes farmacéuticos activos y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, pueden ser adecuadas para su uso en medicina.

45 Específicamente, la sitagliptina de fórmula (I) o una de sus sales, preparada de acuerdo con el procedimiento anterior, o composiciones farmacéuticas que comprenden sitagliptina sola o combinación con otros ingredientes farmacéuticos activos y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, pueden ser adecuadas para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

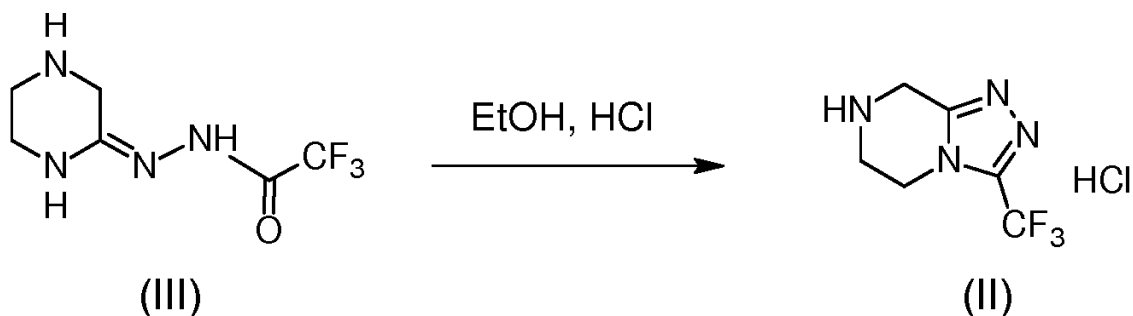
50 Los expertos en materia de química orgánica pueden apreciar que el procedimiento de la invención permite una mejora espectacular de la productividad considerando las fuertes reducciones de volúmenes empleados para llevar

a cabo tanto la conversión como el aislamiento del producto desde un volumen máximo de aproximadamente 15 volúmenes hasta aproximadamente 1,7 volúmenes, y al mismo tiempo, evitando el uso de mezclas de disolventes.

#### Sección experimental

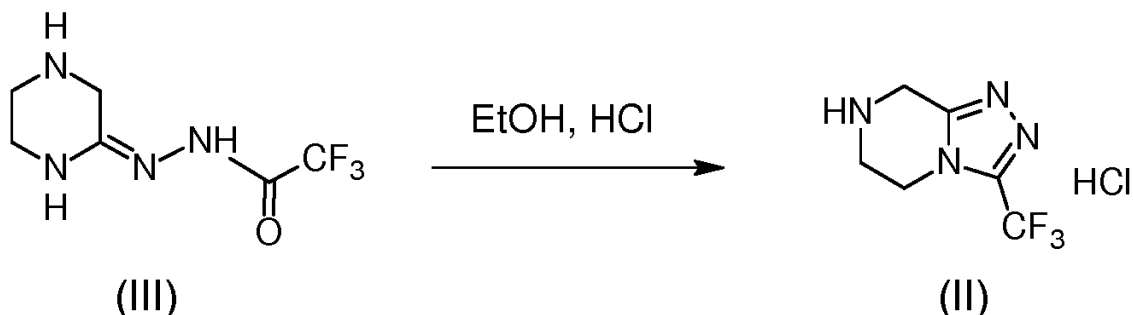
5 El material de partida amidina se puede producir de acuerdo con los métodos conocidos de la técnica anterior, tales como los descritos en los documentos WO2005/020920 o WO2005/097733 o WO2007/050485.

10 Ejemplo 1: Preparación de triazol de fórmula (II) como sal de HCl en 5 volúmenes de etanol con la presencia de una cantidad catalítica de agua.



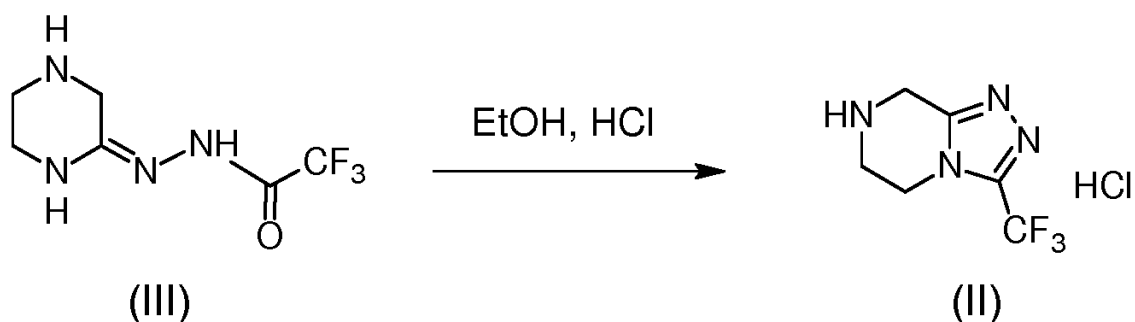
15 En un matraz de fondo redondo de tres bocas, bajo atmósfera de nitrógeno, se añadieron 250 g de la amidina de fórmula (III), 1000 ml de etanol desnaturalizado (4 V) y 12,5 ml de agua (0,05 V). La suspensión obtenida se calienta a una temperatura de 60 °C y se agita a la misma temperatura durante al menos 15 minutos. Después se dosificó una solución de 45 g de HCl (gas) en 250 ml de etanol desnaturalizado (1 V) en 20 minutos, manteniendo la temperatura en el intervalo de temperatura de 55 °C a 60 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante al menos 30 min a la misma temperatura. La suspensión espesa obtenida se filtró y el sólido se lavó con 250 ml de etanol desnaturalizado. Secando el sólido al vacío a T = 45 °C, se obtuvieron 246,25 g del triazol de fórmula (II) como sal de HCl con el 90,53 % de rendimiento molar.

25 Ejemplo 2: Preparación de triazol de fórmula (II) como sal de HCl en 1,7 volúmenes de etanol.



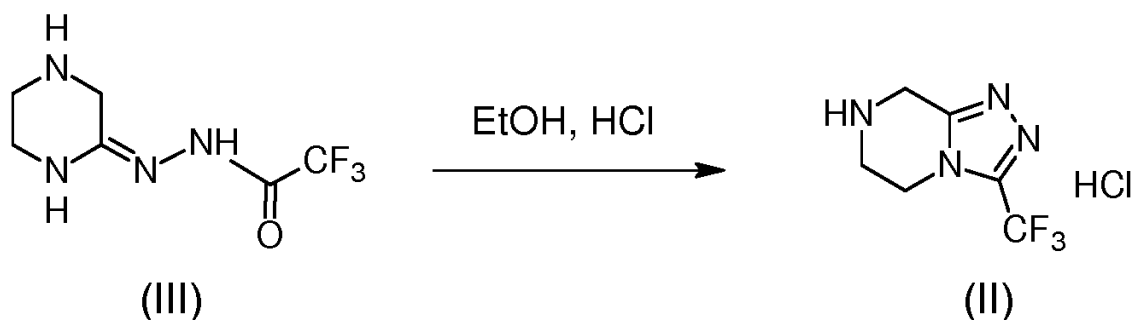
30 En un matraz de fondo redondo de tres bocas, bajo atmósfera de nitrógeno, se añadieron 500 g de la amidina de fórmula (III), y 450 ml de etanol desnaturalizado (0,9 V). La suspensión obtenida se calienta a una temperatura de 60 °C y se agita a la misma temperatura durante al menos 15 minutos. Después se dosificó una solución de 90 g de HCl (gas) en 315 ml de etanol desnaturalizado (0,8 V) en 20 minutos, manteniendo la temperatura en el intervalo de temperatura de 55 °C a 60 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante al menos 30 min a la misma temperatura. La suspensión espesa obtenida se filtró y el sólido se lavó con 500 ml de etanol desnaturalizado. Secando el sólido bajo vacío a T = 45 °C, se obtuvieron 493,5 g del triazol de fórmula (II) como sal de HCl con el 90,71 % de rendimiento molar.

35 Ejemplo 3: Preparación de triazol de fórmula (II) como sal de HCl en 1,7 volúmenes de etanol.



5 En un matraz de fondo redondo de tres bocas, bajo atmósfera de nitrógeno, se añadieron 180 g de la amidina de fórmula (III) y 180 ml de etanol desnaturalizado (1 V). La suspensión obtenida se calienta a una temperatura de 60 °C y se agita a la misma temperatura durante al menos 15 minutos. Se dosificaron 122,1 g de una solución de HCl (gas) sobre etanol desnaturalizado (0,7V) durante 20 minutos, manteniendo la temperatura en el intervalo de temperatura de 60 °C a 70 °C. La mezcla resultante se calentó a reflujo (T = 79 °C) durante 30 min. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante al menos 30 min a la misma temperatura. La suspensión obtenida se filtró lavando el sólido con 180 ml de etanol desnaturalizado. Secando el sólido a vacío a T = 50 °C, se obtuvieron 175,7 g del triazol de fórmula (II) como sal de HCl con el 89,94 % de rendimiento molar y una pureza por HPLC del 99,8 % A/A%.

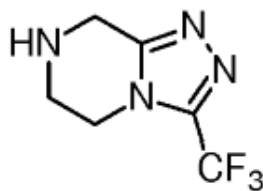
Ejemplo 4: Preparación de triazol de fórmula (II) como sal de HCl en 1,7 volúmenes de etanol.



15 En un matraz de fondo redondo de tres bocas, bajo atmósfera de nitrógeno, se añadieron 180 g de la amidina de fórmula (III) y 180 ml de etanol desnaturalizado (1 V). La suspensión obtenida se calienta a una temperatura de 60 °C y se agita a la misma temperatura durante al menos 15 minutos. Se dosificaron 122,1 g de una solución de HCl (gas) sobre etanol desnaturalizado (0,7 V) durante 20 minutos, manteniendo la temperatura en un intervalo de 60 °C a 70 °C. La mezcla resultante se calentó a reflujo (T = 79 °C) durante 30 min. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante al menos 30 min a la misma temperatura. La suspensión obtenida se filtró lavando el sólido con 180 ml de etanol desnaturalizado. Secando el sólido bajo vacío a T = 50 °C, se obtuvieron 176,6 g del triazol de fórmula (II) como sal de HCl con el 90,20 % de rendimiento molar y una pureza por HPLC del 99,8 % A/A%.

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de triazol de fórmula (II) y una de sus sales:



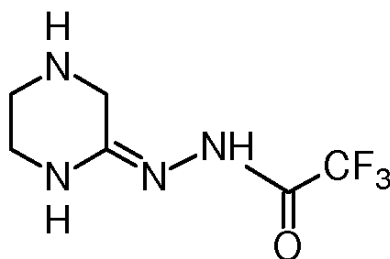
(II)

5

que comprende las siguientes etapas:

a) conversión en medio ácido de una amidina de fórmula (III):

10



(III)

a un compuesto de fórmula (II), en el que la conversión se lleva a cabo en etanol,

b) obtener una suspensión del compuesto (II) en etanol, sin la adición de ningún otro disolvente,

c) aislamiento del producto de fórmula (II) de una suspensión de dicho compuesto en etanol.

15

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la conversión de la etapa a) se lleva a cabo dosificando una solución de ácido clorhídrico gaseoso en alcohol etílico desnaturalizado a una mezcla de la amidina de fórmula (III) y etanol.

20

3. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que la etapa a) y/o la etapa b) se llevan a cabo sin la presencia de agua.

4. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que en la etapa a) o tanto en la etapa a) como en la etapa b) el etanol contiene una cantidad de agua inferior a 0,10 volúmenes en comparación con el compuesto de fórmula (III).

25

5. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que tanto en la etapa a) como en la b) se lleva a cabo con una cantidad de volúmenes de etanol comprendidos entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 en comparación con el compuesto de fórmula (III).

30

6. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que los volúmenes de etanol están comprendidos entre 1,5 y 2,0 volúmenes en comparación con el compuesto de fórmula (III).

7. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que los volúmenes de etanol son 1,7 volúmenes en comparación con el compuesto de fórmula (III).

35

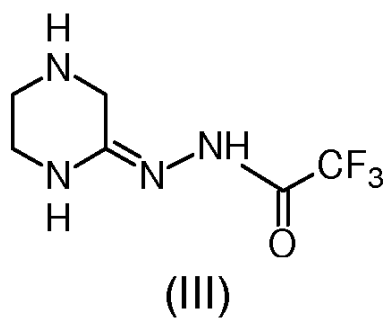
8. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el triazol de fórmula (II) está en forma de sal de clorhidrato.

40

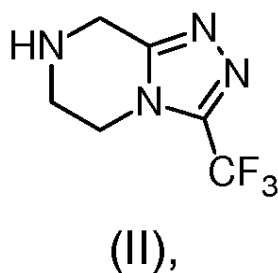
9. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la conversión de la etapa a) se lleva a cabo por medio de ácido clorhídrico gaseoso.

10. Uso de etanol para la conversión de la amidina de fórmula (III):

45



a triazol de fórmula (II) y una de sus sales:

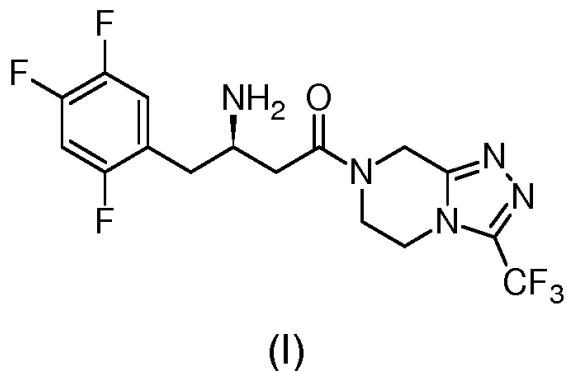


5

obteniendo así la suspensión del compuesto (II) en etanol.

11. Procedimiento para la preparación de sitagliptina de fórmula (I) y una de sus sales:

10

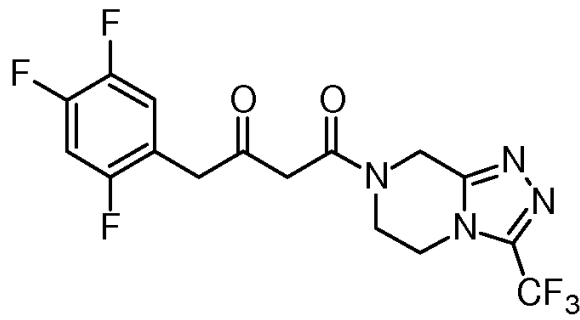


que consiste en las siguientes etapas:

- 15 A) conversión de la amidina en triazol de acuerdo con el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9,  
 B) conversión de triazol de la etapa A) para obtener sitagliptina.

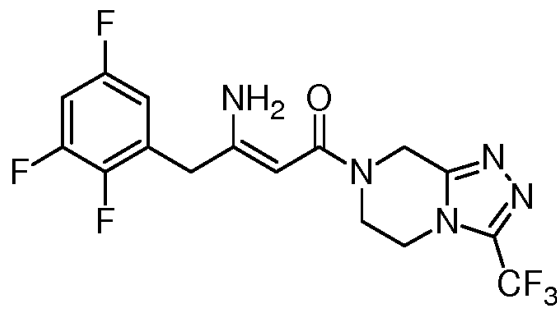
20 12. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la etapa B) se lleva a cabo mediante las siguientes etapas:

- C) la conversión de triazol en la cetoamida de fórmula (IV):



(IV),

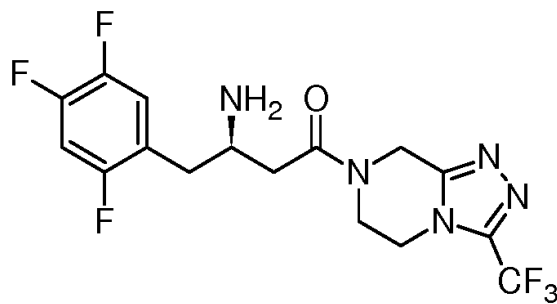
D) reacción para producir la enamínamida de fórmula (V) a partir de cetoamida, producida en la etapa C)



(V),

5

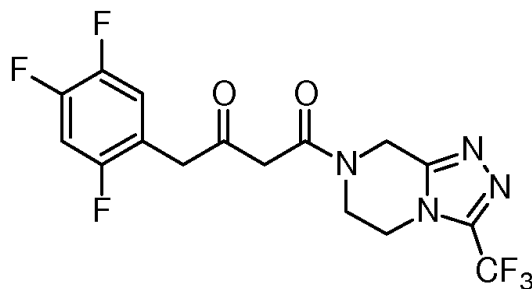
E) la conversión de la enamínamida de la etapa D) en sitagliptina de fórmula (I):



(I),

10

o por medio del método alternativo para la obtención de sitagliptina que consiste en las siguientes etapas:  
C1) la conversión de triazol en la cetoamida de fórmula (IV):

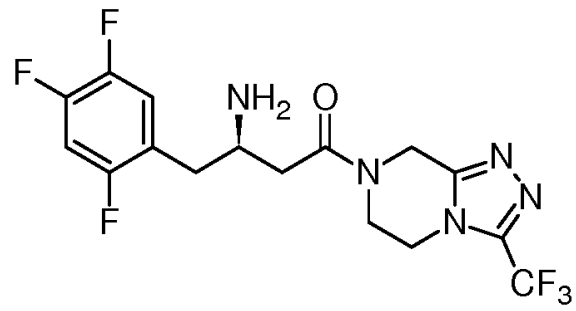


(IV)

15

D1) la conversión enzimática de la cetoamida de fórmula (IV), obtenida por la etapa C1) anterior, a sitagliptina de

fórmula (I):



(I).

**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

5 *Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.*

**Documentos de patentes citados en la descripción**

10

- WO 2004080958 A [0009]
- WO 2005020920 A [0046] [0056]
- WO 2009085990 A [0009]
- WO 2007050485 A [0047] [0056]
- WO 2004085378 A [0009]
- WO 2005097733 A [0056]

15 **Literatura diferente de patentes citada en la descripción**

- *Organic Letters*, 2005, vol. 7 (6), 1039-1042 [0008] • *Science*, 2010, vol. 329, 305-309 [0048]