(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 669 750**

(51) Int. CI.:

C07D 209/52 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.03.2015 PCT/CZ2015/000023**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2015 WO15144098**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2015 E 15715961 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 3122724**

(54) Título: **Un proceso para producir saxagliptina**

(30) Prioridad:

24.03.2014 CZ 20140177

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.05.2018

(73) Titular/es:

ZENTIVA K.S. (100.0%)
u Kabelovny 130
102 37 Praha 10, CZ

(72) Inventor/es:

CERNY, JOSEF;
HALAMA, ALES y
STACH, JAN

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

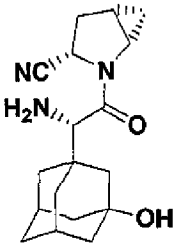
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Un proceso para producir saxagliptina

Campo técnico

La invención se refiere a un proceso mejorado para producir el fármaco anti-diabético saxagliptina de fórmula **I,**

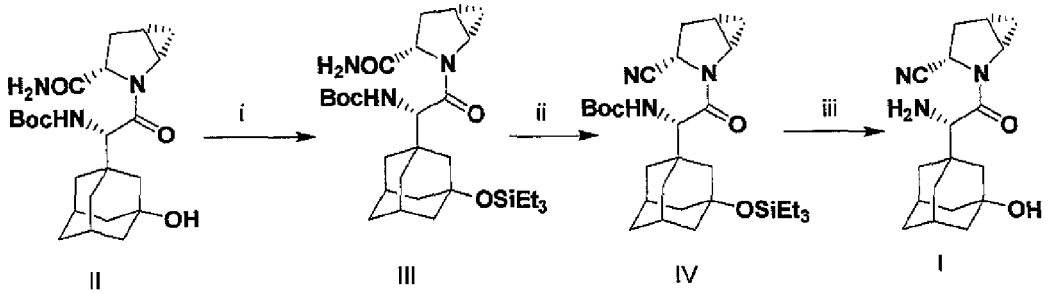


(I)

que es un nuevo y eficiente inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), adecuado para el tratamiento combinado en el que falla la monoterapia con fármacos orales antidiabéticos. La sustancia activa está contenida en el fármaco comercializado Onglyza por Bristol-Myers Squibb.

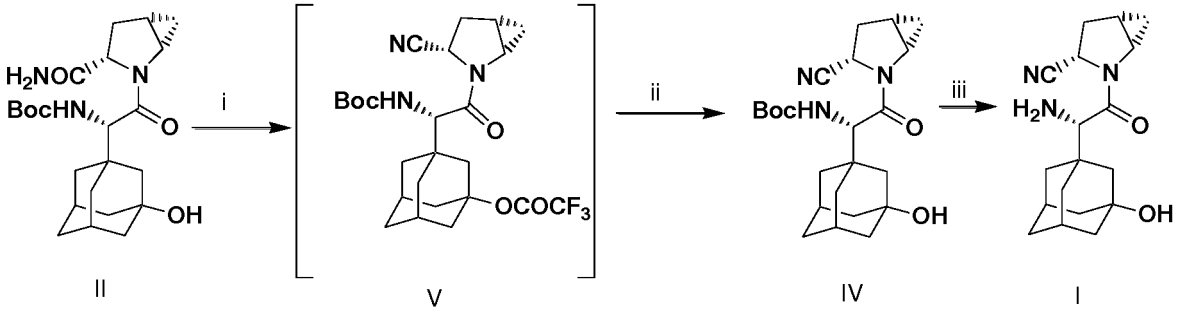
Técnica anterior

La síntesis de saxagliptina (Esquema I) se describió en la patente básica de 2001 (documento WO 0168603). El proceso comprende la protección del compuesto intermedio de fórmula II con el grupo trietilsililo, la deshidratación del producto intermedio resultante con oxicloruro de fósforo en presencia de imidazol en piridina y la desprotección del grupo protector Boc (terc-butiloxicarbonilo), produciendo saxagliptina. El uso del costoso triflato de trietilsililo a muy baja temperatura (-78 °C) y del aislamiento cromatográfico del producto resultante es una desventaja.



Esquema I

El nuevo proceso de Bristol-Myers Squibb usa anhídrido trifluoroacético como agente protector y al mismo tiempo como un agente para la deshidratación de la amida al nitrilo (documento WO 2006020664, Esquema II)



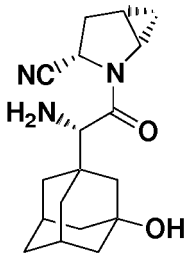
Esquema II

El proceso mejorado no requiere una temperatura baja, pero usa anhídrido trifluoroacético que produce ácido trifluoroacético después de la hidrólisis, que es un importante contaminante y cuyo uso en la producción industrial debe reducirse al mínimo necesario (Boutonnet JC, Bingham P, Calamari D, de Rooij C, Franklin J, Kawano T, Libre JM, McCulloch A, Malinvemo G, Odom JM, Rusch GM, Smythe K, Sobolev I, Thompson R, Tiedje JM (1999). "Evaluación del riesgo ambiental del ácido trifluoroacético". Revista Internacional de Evaluación del Riesgo Humano

y Ecológico 5 (1): 59-124.).

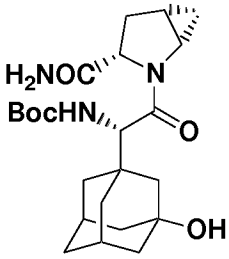
Divulgación de la invención

La presente invención proporciona un proceso mejorado para producir saxagliptina de fórmula **I,**



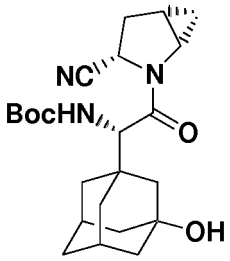
(I)

comenzando a partir del compuesto intermedio de fórmula **II,**



(II)

en la que Boc es terc-butiloxicarbonilo, con un agente sililante en presencia de una base, seguido de la deshidratación del compuesto intermedio con el uso de oxicloruro de fósforo en presencia de imidazol y una base, produciendo Boc-saxagliptina de fórmula IV



(IV)

que se convierte en Boc-saxagliptina de fórmula I por desprotección en un entorno ácido.

La mejora de la presente invención reside en que se usa un agente sililante que introduce el grupo trimetilsililo, concretamente un agente sililante seleccionado de entre el grupo que comprende bis(trimetilsili)acetamida, cloruro de trimetilsililo, triflato de trimetilsililo, y bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida.

La investigación detallada de la patente básica mencionada anteriormente (documento WO 0168603) ha demostrado que la reproducción del Ejemplo 60, etapa 3 en la página 89, solo proporciona una mezcla de sustancias en las que solo se sililiza aproximadamente el 40 % en peso de la sustancia de partida y el resto consiste en la sustancia de partida y otras impurezas. Después de la cromatografía, solo se puede obtener un bajo rendimiento (30 % en peso) del producto, que se deshidrata adicionalmente con una mezcla de oxicloruro de fósforo en presencia de imidazol y piridina, que proporciona un producto sililado impuro.

En el caso de los investigadores, la bis(trimetilsilil)acetamida se usa para la protección, proporcionando el compuesto intermedio protegido, que, sin embargo, no puede aislarse debido a su inestabilidad, siendo esto, por otro lado, una ventaja considerable para la reacción posterior, en la que, después de la deshidratación, el grupo protector se libera por el simple procesamiento de la reacción. A continuación, la mezcla de reacción bruta resultante es más pura que en el caso de usar cualquier agente de protección, que permanece en la molécula después de la deshidratación y debe eliminarse, *p. ej.,* en un entorno ácido o alcalino a una temperatura elevada. Si se usa cualquier otro agente sililante, la mezcla de reacción es sorprendentemente menos pura. La tabla a continuación muestra la pureza de la mezcla de reacción dependiendo de los agentes sililantes usados (Tabla 1).

Tabla 1:

Agente	HPLC de la mezcla de reacción (%)	Base	Temperatura (°C)
bis(trimetilsilil)acetamida	95,6	piridina	25
cloruro de trimetilsililo	91,4	piridina	25
triflato de trimetilsililo	87,4	piridina	25
bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida	85,6	piridina	25

El efecto de la base sobre la pureza de la mezcla de reacción también es sorprendente ya que la piridina proporciona claramente los mejores resultados de las bases usadas (Tabla 2).

Tabla 2:

Agente	HPLC de la mezcla de reacción (%)	Base	Temperatura (°C)
bis(trimetilsilil)acetamida	95,6	piridina	25
bis(trimetilsilil)acetamida	88,4	diisopropilamina de etilo (EDIPA)	25
bis(trimetilsilil)acetamida	84,4	trietilamina	25
bis(trimetilsilil)acetamida	60,7	nicotinato de etilo	25

El efecto sorprendente puede explicarse por la acción sinérgica de la base y el agente sililante usado.

Las reacciones se controlaron periodicamente mediante HPLC usando un dispositivo HP 1050 equipado con una columna Phenomenex Luna 5µ C18(2), 250 x 4,6 mm, equipada con un detector UV de 210 nm. Fase A: 1,74 g de K_2HPO_4/11 de agua (pH = 7,5; Fase B: acetonitrilo).

La invención se aclara adicionalmente en los ejemplos de trabajo a continuación. Los ejemplos, que ilustran la mejora del proceso de la invención, solo tienen un carácter ilustrativo y no limitan el alcance de la invención en ningún aspecto.

Ejemplos

Ejemplo 1:

(S)-N-Boc-3-hidroxiadamantilglicuie-L-cis-4,5-metanoprolinamida de fórmula **II** (15 g; 34,6 mmol) se disuelve en 75 ml de acetonitrilo. Se añade piridina (6,2 ml; 76,1 mmol) a la solución resultante. A continuación, se añade BSA (16,9 ml; 69,2 mol) gota a gota bajo enfriamiento a una velocidad tal que la temperatura en la mezcla de reacción no exceda de 30 °C. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora. A continuación, se añaden imidazol (7,1 g; 103,8 mmol) y piridina (16,8 ml; 207,6 mmol). Después de 5 minutos de agitación, se añade $POCl_3$ (9,7 ml; 103,8 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añade agua (100ml) gota a gota a la suspensión resultante y el producto se extrae con acetato de etilo (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan gradualmente con HCl 1 M (40 ml), una solución al 24 % de K_2CO_3 (40 ml) y una solución saturada de NaCl (40 ml). Los disolventes orgánicos se evaporan en un evaporador rotatorio a vacío. El producto bruto se cristaliza en una mezcla de acetonitrilo (45 ml) y agua (210 ml). La sustancia separada se aspira y se lava con agua (30 ml). El producto final se seca luego en un secador de vacío a 40 °C. Se obtuvieron 10,8 g (75 % en peso de la cantidad teórica) de Boc-saxagliptina (**IV**).

Ejemplo 2:

N-Boc-3-hidroxi-1-adamantil-D-glicina (60 g; 184,4 mmol), cis-4,5-metano prolinamida metanosulfonato (43 g; 193,6 mmol), hidroxibenzotriazol hidrato (28 g; 180,7 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (39 g; 201,0 mmol) se cargan en un reactor. A las sustancias sólidas se les añade una solución previamente preparada de diisopropilamina de etilo (71 ml, 405,7 mmol), acetonitrilo (180 ml) y acetato de etilo (60 ml). La mezcla de reacción se calienta hasta 40 °C y se agita durante 3 horas. Se añaden gradualmente acetato de etilo (540 ml), HCl 2 M (92 ml), agua (92 ml) y salmuera (160 ml) a la mezcla de reacción. Toda la mezcla se agita durante 20 minutos. A continuación, la capa acuosa se separa. La capa orgánica se lava con una solución al 20 % de $KHCO_3$ (2 x 300 ml). La solución se concentra mediante destilación al vacío hasta un volumen de 180 ml. Después de la adición de acetonitrilo (120 ml), se continúa la destilación mientras se añade continuamente acetonitrilo (450 ml) a una velocidad tal para mantener un volumen constante en el reactor. Después de completar la destilación, se añade piridina (33 ml; 405,7 mmol) a la solución. A continuación, se añade BSA (90 ml; 368,8 mmol) gota a gota bajo

enfriamiento a una velocidad tal que la temperatura en la mezcla de reacción no exceda 30 °C. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora, produciendo el compuesto intermedio sililado de fórmula **II**. $POCl_3$ (52 ml; 553,2 mmol) y acetonitrilo (50 ml) se cargan en otro reactor. Se añade una solución de imidazol (38 g; 553,2 mmol) y piridina (89 ml; 1106,3 mmol) en acetonitrilo (30 ml) a la solución de $POCl_3$ gota a gota bajo enfriamiento. Después de 5 minutos de agitación, la solución del compuesto intermedio sililado de fórmula **II** se añade gota a gota y la mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, la sustancia sólida se retira por filtración y la solución del producto se añade al agua (400 ml) gota a gota. El producto se extrae con acetato de etilo (3 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan gradualmente con HCl 2 M (100 ml) y una solución al 8 % de $NaHCO_3$ (100 ml). Los disolventes orgánicos se evaporan en un evaporador rotatorio a vacío. El producto bruto se cristaliza en una mezcla de isopropanol (180 mol) y agua (600 ml). La sustancia separada se aspira y se lava con una solución de isopropanol/agua (3/1; 100 ml). El producto final se seca luego en un secador de vacío a 40 °C. Se obtuvieron 59,8 g (78 % en peso de la cantidad teórica) de Boc-saxagliptina de fórmula **IV**.

Ejemplo 3:

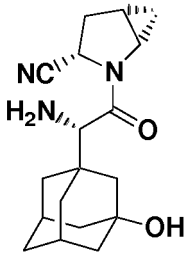
Se suspende Boc-Saxagliptina de fórmula **IV** (40 g; 96,3 mmol) en 40 ml de isopropanol y 40 ml de agua. Se añade ácido trifluoroacético (1,5 ml; 19,3 mmol) y toda la mezcla se calienta hasta 65 °C. Se añade ácido trifluoroacético (28 ml; 365,8 mmol) gota a gota y toda la mezcla se agita a 65 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta 25 °C y se añaden agua (80 ml) y diclorometano (240 ml). Una solución 10 M de NaOH (18,3 ml) y una solución al 24 % de K_2CO_3 (18 ml) se añaden gradualmente a la emulsión enérgicamente agitada gota a gota. Después de la adición de NaCl (63 g), toda la mezcla se agita durante 30 minutos. Las capas se separan y la capa orgánica se concentra al volumen de 125 ml. Después de la adición de acetato de etilo (40 ml), la solución se filtra. Se añaden 40 ml de acetato de etilo y 1,1 ml de agua al filtrado transparente y la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos. Se añaden 1,1 ml de agua a la suspensión, que se agita durante otros 20 minutos. Esto es seguido de la adición de 8,5 ml de agua. Todo el diclorometano se reemplaza con acetato de etilo mediante destilación al vacío, añadiéndose continuamente acetato de etilo. Después de completar la destilación, se añade agua (3 ml) y la suspensión se enfría hasta 5 °C. La sustancia separada se aspira y se lava con acetato de etilo húmedo (2 ml de agua y 80 ml de acetato de etilo). El producto final se seca luego en un secador de vacío a 40 °C. Se obtuvieron 26,6 g (83 % en peso de la cantidad teórica) de monohidrato de saxagliptina de fórmula **I**.

Ejemplo 4:

Se suspende Boc-Saxagliptina (IV) (5 g; 12,0 mmol) en 5 ml de isopropanol y 5 ml de agua. Se añade ácido metanosulfónico (1,09 ml; 16,8 mmol) y toda la mezcla se calienta hasta 65 °C. La mezcla completa se agita a 65 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta 25 °C y se añade agua (10 ml) y diclorometano (30 ml). Una solución 10 M de NaOH (0,760 ml) y una solución al 24 % de K_2CO_3 (1,13 ml) se añaden gradualmente a la emulsión enérgicamente agitada gota a gota. Después de la adición de NaCl (6,2 g), toda la mezcla se agita durante 30 minutos. Las capas se separan y la capa orgánica se evapora. El producto se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo (15 ml) y agua (0,75 ml). Se obtuvieron 3,1 g (78 % en peso de la cantidad teórica) de monohidrato (I) de saxagliptina.

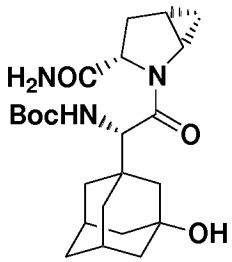
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para producir saxagliptina de fórmula **I**



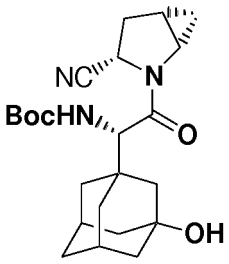
(**I**)

que comprende una reacción del compuesto intermedio de fórmula **II,**



(**II**)

en la que Boc es terc-butiloxicarbonilo,
con un agente sililante en presencia de una base, la deshidratación adicional del compuesto intermedio resultante con el uso de oxicloruro de fósforo en presencia de imidazol y una base, produciendo Boc-saxagliptina de fórmula IV,



(IV)

que se convierte en saxagliptina de fórmula **I** por desprotección en un entorno ácido, **caracterizado por que** se usa un agente sililante seleccionado de entre el grupo que comprende bis(trimetilsilil)acetamida, cloruro de trimetilsililo, triflato de trimetilsililo y bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** el agente sililante es bis(trimetilsili)acetamida.

3. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** la base se selecciona de entre el grupo que comprende piridina, diisopropilamina de etilo, trietilamina y nicotinato de etilo.

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado por que** la base es piridina.