

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 501**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2014** **E 14198455 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018** **EP 2886544**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de fumarato de sitagliptina cristalino**

30 Prioridad:

17.12.2013 IN 3677DE2013

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

18.03.2019

73 Titular/es:

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

**Sun House, Plot No. 201 B/1, Western Express
Highway, Goregaon (E)
400 063 Mumbai, MAH, IN**

72 Inventor/es:

**SHAH, JIGAR BHASKARBHAI;
KANAWADE, SANDEEP T. y
JAYACHANDRA, SURESH BABU**

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

ES 2 704 501 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

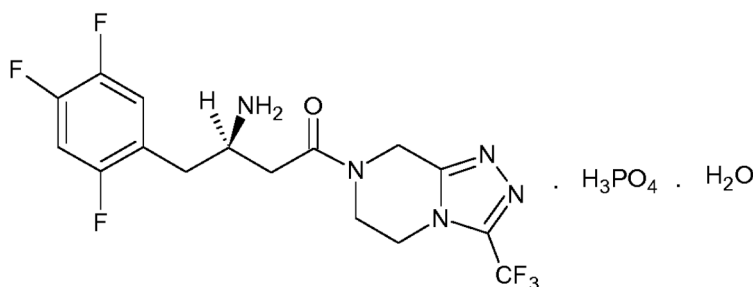
Procedimiento para la preparación de fumarato de sitagliptina cristalino

5 Sector de la invención

La presente invención da a conocer un procedimiento para la preparación de un fumarato de sitagliptina cristalino.

10 Antecedentes de la invención

El fosfato de sitagliptina monohidrato de fórmula A, un inhibidor oralmente activo de la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), denominado químicamente como fosfato de 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*]piracina (1:1) monohidrato, se indica como un complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus de tipo 2.



Fórmula A

La publicación PCT WO 2009/085990 da a conocer un procedimiento para la preparación de fumarato de sitagliptina cristalino que implica calentar una mezcla de sitagliptina e isopropanol hasta aproximadamente 80°C para obtener una solución transparente. Se añadió ácido fumárico a la solución, la mezcla se dejó a reflujo durante 2 horas, se enfrió hasta 30°C, se agitó durante 21 horas, se filtró, se lavó con isopropanol, y se secó a presión reducida a aproximadamente 45°C durante 2 horas para obtener el fumarato de sitagliptina cristalino.

La publicación PCT No. WO 2010/000469 da a conocer un procedimiento para la preparación de la forma I de fumarato de sitagliptina y la forma II de fumarato de sitagliptina.

La publicación PCT No. WO 2010/117738 da a conocer un procedimiento para la preparación de la forma cristalina F1 de fumarato de sitagliptina, la forma cristalina F2 de fumarato de sitagliptina, y una mezcla de formas cristalinas F1 y F2 de fumarato de sitagliptina.

La publicación de Estados Unidos No. 2012/0142693 da a conocer un procedimiento para la preparación de la forma cristalina A, la forma cristalina B, y la forma cristalina C de fumarato de sitagliptina.

El Journal de Medicinal Chemistry, 48(1):141-151 (2005), da a conocer un procedimiento para la preparación de fumarato de sitagliptina. El procedimiento implica disolver sitagliptina y ácido fumárico en etanol, agitar durante 2 minutos seguido de calentar suavemente para conseguir una solución turbia. A la solución turbia, se añadió éter dietílico anhidro gota a gota, se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, se filtró, se lavó con éter dietílico, y se secó al vacío a 100°C durante 30 minutos para obtener fumarato de sitagliptina.

Los presentes inventores descubrieron que el fumarato de sitagliptina obtenido mediante el procedimiento mencionado anteriormente contenía más del 0,15% de impurezas individuales a un RRT de 0,54 y un RRT de 0,56, respectivamente, medido mediante HPLC. Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de controlar el nivel de impurezas a un RRT de 0,54 y un RRT de 0,56, respectivamente, en el fumarato de sitagliptina.

45 Características de la invención

Los inventores de la presente invención descubrieron sorprendentemente que las impurezas en el fumarato de sitagliptina cristalino formadas a un RRT de 0,54 y un RRT de 0,56, respectivamente, pueden eliminarse sustancialmente mediante el tratamiento de una mezcla de fumarato de sitagliptina en metanol con isopropanol. El procedimiento es eficaz para reducir las impurezas a un RRT de 0,54 y un RRT de 0,56 presentes en el fumarato de sitagliptina cristalino y es adecuado para la escala comercial.

La presente invención da a conocer un procedimiento para la preparación de fumarato de sitagliptina cristalino, que comprende las etapas de:

a) tratar ácido fumárico con sitagliptina en metanol;

b) concentrar parcialmente la mezcla de la etapa a);

5 c) tratar la mezcla concentrada parcialmente de la etapa b) con isopropanol a una temperatura de 20°C a 35°C; y

d) aislar el fumarato de sitagliptina cristalino.

Descripción detallada de la invención

10 En la presente invención, “tratar” incluye adicionar, disolver, suspender y combinaciones de los mismos.

En una realización, la etapa a) incluye la adición de fumarato de sitagliptina a metanol, o utilizar una mezcla existente de una etapa de procesamiento previa de fumarato de sitagliptina en metanol. La proporción molar de sitagliptina con respecto a ácido fumárico es de aproximadamente 1:0,5 a 1:1,5.

La adición de isopropanol se lleva a cabo, preferentemente, gota a gota durante un periodo de tiempo de 30 minutos a 1 hora. Después de que se haya añadido el isopropanol, la mezcla resultante se agita a una temperatura de aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 30°C, durante de aproximadamente 5 horas a 15 horas. Concentrar parcialmente la mezcla en la etapa b) implica la eliminación de un disolvente de la mezcla de reacción en aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 90%, más preferentemente en aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 75% y, de la forma más preferente, en aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 50%. La eliminación del disolvente de la mezcla de reacción se puede llevar a cabo mediante técnicas, tales como evaporación o evaporación en el vacío. La evaporación se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 35°C a 50°C, preferentemente en el vacío.

En una realización, la etapa a) se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 60°C. La proporción molar de sitagliptina con respecto a ácido fumárico también es de aproximadamente 1:0,5 a 1:1,5.

En otra realización, la etapa b) implica la eliminación de un disolvente de una mezcla de reacción en aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 90%, más preferentemente en aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 75%, y de la forma más preferente en aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 50%. La eliminación del disolvente de la mezcla de reacción se puede llevar a cabo mediante técnicas, tales como evaporación o evaporación en el vacío. La evaporación se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 35°C a 50°C, preferentemente en el vacío.

Preferentemente, en la etapa c) se añade el isopropanol a aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 30°C. La adición se lleva a cabo, preferentemente, gota a gota durante aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 1 hora. Después de que se haya completado la adición, la mezcla resultante se agita a una temperatura de aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 30°C durante aproximadamente 5 horas hasta aproximadamente 15 horas.

En otra realización, la etapa d) se puede llevar a cabo mediante evaporación, evaporación en el vacío, enfriamiento, extracción, lavado, precipitación, filtración, filtración en el vacío, decantación, centrifugación, o combinaciones de los mismos.

El fumarato de sitagliptina cristalino obtenido mediante el procedimiento de la presente invención contiene menos del 0,10% de impurezas individuales a un RRT de 0,54 o un RRT de 0,56, respectivamente, según se mide mediante HPLC. En una realización preferente, el fumarato de sitagliptina cristalino obtenido mediante el procedimiento de la presente invención contiene menos del 0,08% de impurezas individuales a un RRT de 0,54 o un RRT de 0,56, respectivamente, según se mide mediante HPLC. En la realización más preferente, el fumarato de sitagliptina cristalino obtenido mediante el procedimiento de la presente invención contiene menos del 0,05% de impurezas individuales a un RRT de 0,54 o un RRT de 0,56, respectivamente, según se mide mediante HPLC. En otra realización preferente, el fumarato de sitagliptina cristalino obtenido mediante el procedimiento de la presente invención contiene aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 0,08% de impurezas individuales a un RRT de 0,54 o un RRT de 0,56, tal como se mide mediante HPLC.

La pureza por HPLC se determinó utilizando una columna Nucleodur® C₁₈ Gravity, 5 µm (250 mm x 4,6 mm) que tenía las siguientes características:

Caudal: 0,5 ml/minuto

Detector: UV a 210 nm

Volumen de inyección: 20 µl

Tiempo de ejecución: 70 minutos

Tampón: Dihidrogeno fosfato de potasio pH 7,00

Fase orgánica: 40:60 acetonitrilo:metanol

Fase móvil A: 90:10 tampón:acetonitrilo

Fase móvil B: 90:10 fase orgánica:tampón

Aunque la presente invención se ha descrito en términos de realizaciones específicas, serán evidentes para los expertos en la técnica ciertas modificaciones y equivalentes y se pretende que se incluyan en el alcance de la presente invención.

EJEMPLOS

Ejemplo de referencia 1: Preparación de fumarato de sitagliptina cristalino (según el procedimiento que se da a conocer en el *Journal de Medicinal Chemistry*, Vol. 48(1):141-151 (2005))

Se cargaron una base libre de sitagliptina (100 g), ácido fumárico (17,13 g) y etanol (302 ml) en un reactor. La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 55°C a 60°C. La mezcla de reacción se agitó hasta que la mezcla de reacción se volvió turbia y, a continuación, se enfrió hasta 30°C. Se cargó éter dietílico (500 ml) en el reactor durante de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró, a continuación, el sólido se lavó con éter dietílico (300 ml). El sólido se secó en el vacío a 100°C durante 30 minutos para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 98 g

Pureza por HPLC: 99,08%

Impureza a un RRT de 0,54 mediante HPLC: 0,40%

Impureza a un RRT de 0,56 mediante HPLC: 0,41%

Ejemplo 1: Preparación de fumarato de sitagliptina cristalino

Se cargaron una base libre de sitagliptina (100 g) y metanol (0,5 l) en un reactor y se agitaron durante 5 minutos a una temperatura de 26°C a 28°C. Se cargó ácido fumárico (17,13 g) en el reactor a una temperatura de 26°C a 28°C mientras se agitaba y se calentaba a una temperatura de 50°C a 55°C. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 4 horas a una temperatura de 50°C a 55°C y, a continuación, se enfrió hasta una temperatura de 25°C a 30°C. Se añadió lentamente isopropanol (1 l) durante aproximadamente 30 minutos a una temperatura de 26°C a 28°C. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 26°C a 28°C durante aproximadamente 15 horas, a continuación, se filtró, a continuación, el sólido obtenido se lavó con isopropanol (200 ml). El sólido se secó en el vacío a 100°C durante 30 minutos para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 81 g

Pureza por HPLC: 99,93%

Impureza a un RRT de 0,54 mediante HPLC: 0,03%

Impureza a un RRT de 0,56 mediante HPLC: 0,03%

Ejemplo 2: Preparación de fumarato de sitagliptina cristalino

Se cargaron base libre de sitagliptina (100 g) y metanol (1 l) en un reactor y se agitaron durante 5 minutos a una temperatura de 26°C a 28°C. Se cargó ácido fumárico (28,5 g) en el reactor a una temperatura de 26°C a 28°C mientras se agitaba y se calentó a una temperatura de 55°C a 60°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a una temperatura de 55°C a 60°C y, a continuación, se enfrió hasta 40°C. La mezcla de reacción se concentró (hasta el 10%). Se añadió isopropanol (500 ml) lentamente durante aproximadamente 30 minutos a una temperatura de 26°C a 28°C. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 26°C a 28°C durante 12 horas, a continuación, se filtró, a continuación, el sólido obtenido se lavó con isopropanol (200 ml). El sólido se secó en el vacío a una temperatura de 45°C a 50°C durante 16 horas para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 106 g

Pureza por HPLC: 99,49%

Impureza a un RRT de 0,54 mediante HPLC: 0,06%

Impureza a un RRT de 0,56 mediante HPLC: 0,04%

Ejemplo 3: Preparación de fumarato de sitagliptina cristalino

5 Se cargaron base libre de sitagliptina (100 g) y metanol (1 l) en un reactor y se agitaron durante 5 minutos a una temperatura de 26°C a 28°C. Se cargó ácido fumárico (28,5 g) en el reactor a una temperatura de 26°C a 28°C mientras se agitaba y se calentó a 55°C hasta 60°C. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a una temperatura de 55°C a 60°C y, a continuación, se enfrió hasta 40°C. La mezcla de reacción se concentró en la máxima extensión posible. Se añadió lentamente isopropanol (500 ml) durante aproximadamente 30 minutos a una temperatura de 26°C a 28°C. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 26°C a 28°C durante aproximadamente 15 horas, a continuación, se filtró. El sólido obtenido se lavó con isopropanol (200 ml), a 10 continuación, se secó en el vacío a 100°C durante aproximadamente 30 minutos para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 100 g
Pureza por HPLC: 99,49%
15 Impureza a un RRT de 0,54 mediante HPLC: 0,12%
Impureza a un RRT de 0,56 mediante HPLC: 0,13%

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de fumarato de sitagliptina cristalino, que comprende las etapas de:
- 5 a) tratar ácido fumárico con sitagliptina en metanol;
b) concentrar parcialmente la mezcla de la etapa a);
c) tratar la mezcla concentrada de la etapa b) con isopropanol a una temperatura de 20°C a 35°C; y
d) aislar el fumarato de sitagliptina cristalino.
- 10 2. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la etapa a) se lleva a cabo a una temperatura de 25°C a 60°C.
3. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la proporción molar de la sitagliptina con respecto al ácido fumárico es de 1:0,5 a 1:1,5.
- 15 4. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la etapa b) implica la eliminación de un disolvente de la mezcla de reacción en el 10% al 90%.
5. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la etapa b) implica la eliminación de un disolvente de la mezcla de reacción en el 10% al 75%.
- 20 6. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la etapa b) implica la eliminación de un disolvente de la mezcla de reacción en el 10% al 50%.
7. Procedimiento, según la reivindicación 4, la reivindicación 5, o la reivindicación 6, en el que la eliminación del disolvente de la mezcla de reacción se lleva a cabo mediante evaporación a una temperatura de 35°C a 50°C en el vacío.
- 25 8. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la etapa c) implica añadir, disolver, suspender, agitar o una combinación de los mismos.
- 30 9. Procedimiento, según la reivindicación 8, en el que la adición de isopropanol se lleva a cabo gota a gota durante un periodo de tiempo de 30 minutos a 1 hora.
10. Procedimiento, según la reivindicación 8, en el que la agitación se lleva a cabo a una temperatura de 25°C a 30°C durante un periodo de tiempo de 5 horas a 15 horas.
- 35 11. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el fumarato de sitagliptina cristalino obtenido contiene aproximadamente del 0,01% hasta aproximadamente el 0,08% de impureza individual a un RRT de 0,54 o aproximadamente del 0,01% hasta aproximadamente el 0,08% de impureza individual a un RRT de 0,56, según se mide mediante HPLC.
- 40