

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 477**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.07.2017** E 17179524 (8)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2019** EP 3424927

54 Título: **Procedimiento eficaz para la preparación de sitagliptina a través de una preparación muy eficaz del intermedio ácido 2,4,5-trifluorofenilacético**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.11.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DE LUCCHI, OTTORINO;
PADOVAN, PIERLUIGI y
BRASOLA, ELENA**

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

ES 2 733 477 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 eficaz para la preparación de sitagliptina a través de una preparación muy eficaz del intermedio ácido 2,4,5-trifluorofenilacético

5

Campo técnico

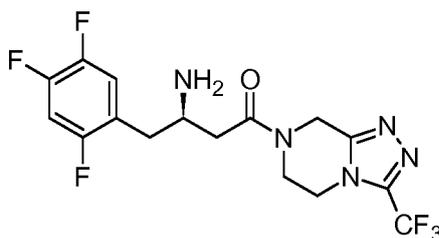
La presente invención se refiere a un procedimiento eficaz para la preparación del principio activo farmacéutico denominado sitagliptina, a través de un procedimiento muy eficaz para la preparación del intermedio denominado ácido 2,4,5-trifluorofenilacético.

10

Técnica antecedente

El principio activo farmacéutico sitagliptina de fórmula (I):

15



(I)

es una sustancia también conocida como MK-0431 y tiene el 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 y el n.º de registro CAS 486460-32-6.

20

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

25

Los inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa-4 son medicamentos útiles en el tratamiento de la diabetes, en particular, la diabetes tipo 2 (véanse, por ejemplo, los documentos WO97/40832; WO98/19998; US5939560; Bioorg. Med. Chem. Lett., 6, 1163-1166 (1996); Bioorg. Med. Chem. Lett., 6, 2745-2748 (1996)).

30

La sitagliptina es un principio activo farmacéutico exitoso con una rotación económica muy alta.

La sitagliptina está disponible en el mercado como el monohidrato de sal de fosfato, que tiene el n.º de registro CAS 654671-77-9 y se comercializa como producto farmacéutico con el nombre comercial Januvia®.

35

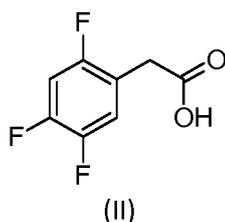
Teniendo en cuenta el interés comercial de la sitagliptina, se han desarrollado muchos métodos para la preparación de dicho compuesto, abordándose muchos de ellos para minimizar los costes de producción de dicho compuesto.

En particular, de acuerdo con el conocimiento del solicitante, en este momento se han descrito aproximadamente 60 rutas de síntesis diferentes dirigidas a la sitagliptina y los productos intermedios de la misma, descritos parte de los mismos en aproximadamente 300 familias de patentes dirigidas a los mismos.

40

Dentro de dicho gran número de procedimientos sintéticos para la preparación de la sitagliptina, comprendiendo cada uno muchas etapas y muchos productos intermedios diferentes, la atención del solicitante se ha centrado en los métodos que implican el compuesto intermedio denominado ácido 2,4,5-trifluorofenilacético (abreviado como TFPA) que tiene la siguiente fórmula (II) química:

45

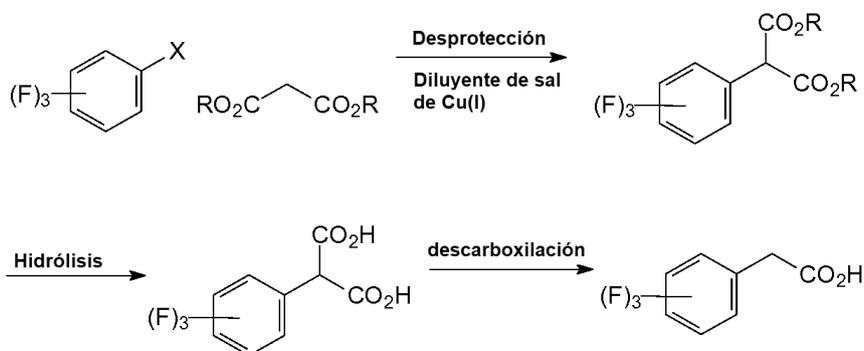


y que tiene el nombre químico de ácido 2,4,5-trifluorobencenoacético.

5 En la literatura se han descrito muchos métodos para la preparación del TFPAA.

En las siguientes páginas se han descrito brevemente los más interesantes.

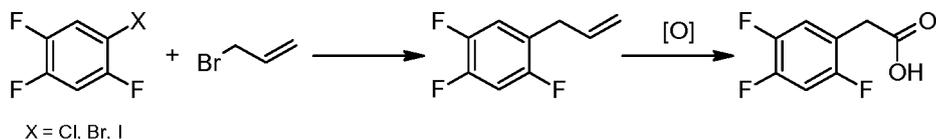
En particular, el documento US2004/0068141A1 describe un procedimiento para la preparación de ácidos fluorofenilacéticos a partir de haluros aromáticos de acuerdo con el método descrito en el Esquema 1 en donde X representa cloro, bromo o yodo:



15 Esquema 1.

Sin embargo, la primera etapa requiere el uso de grandes cantidades de sales de cobre, con los problemas relacionados con la extracción y eliminación del metal pesado tóxico, y el haluro aromático usado a menudo tiene altos costes.

20 La solicitud estadounidense número US2004/077901 describe un procedimiento para la preparación de TFPAA a partir de 1,2,4,5-halo benceno de acuerdo con el método descrito en el Esquema 2:



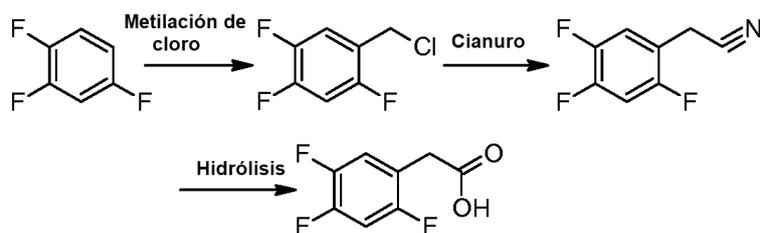
25 Esquema 2.

El 1,2,4,5-halo benceno reacciona con bromuro de alilo y, posteriormente, se oxida para dar TFPAA.

30 Sin embargo, esa ruta sintética requiere el uso de materiales de partida caros y las condiciones de reacción relativamente duras hacen que este método no sea adecuado para la producción industrial.

La patente china CN1749232 describe un procedimiento de tres etapas para la preparación de TFPAA a partir de 1,2,4-trifluorobenceno de acuerdo con el siguiente Esquema 3:

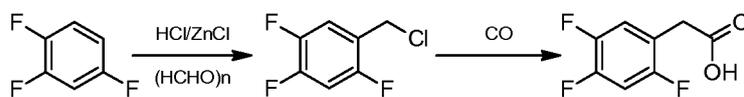
35



Esquema 3

5 Sin embargo, la síntesis requiere el uso de cianuros, que son reactivos muy tóxicos.

La patente china CN101092345 describe un procedimiento de dos etapas para la preparación de TFPAA a partir de 1,2,4-fluorobenceno, de acuerdo con el siguiente Esquema 4:

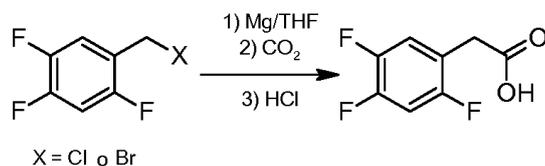


10

Esquema 4.

15 Sin embargo, la reacción de carbonilación resulta difícil y requiere el uso de monóxido de carbono, que es un gas tóxico.

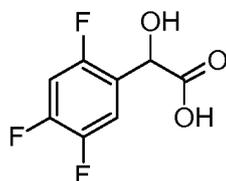
Las patentes chinas CN101823952 y CN101429115 describen un procedimiento para la preparación de TFPAA a partir del producto intermedio cloruro o bromuro de 2,4,5-trifluorobencilo, de acuerdo con el siguiente Esquema 5:



20

Esquema 5.

25 Dentro de muchos procedimientos sintéticos para la preparación de TFPAA, comprendiendo cada uno muchas etapas y muchos productos intermedios, el solicitante, dispuesto a mejorar la síntesis de sitagliptina, ha dirigido su atención a una ruta diferente de síntesis de TFPAA, en particular, la que se basa en el compuesto ácido 2,4,5-trifluoromandélico de fórmula (III):

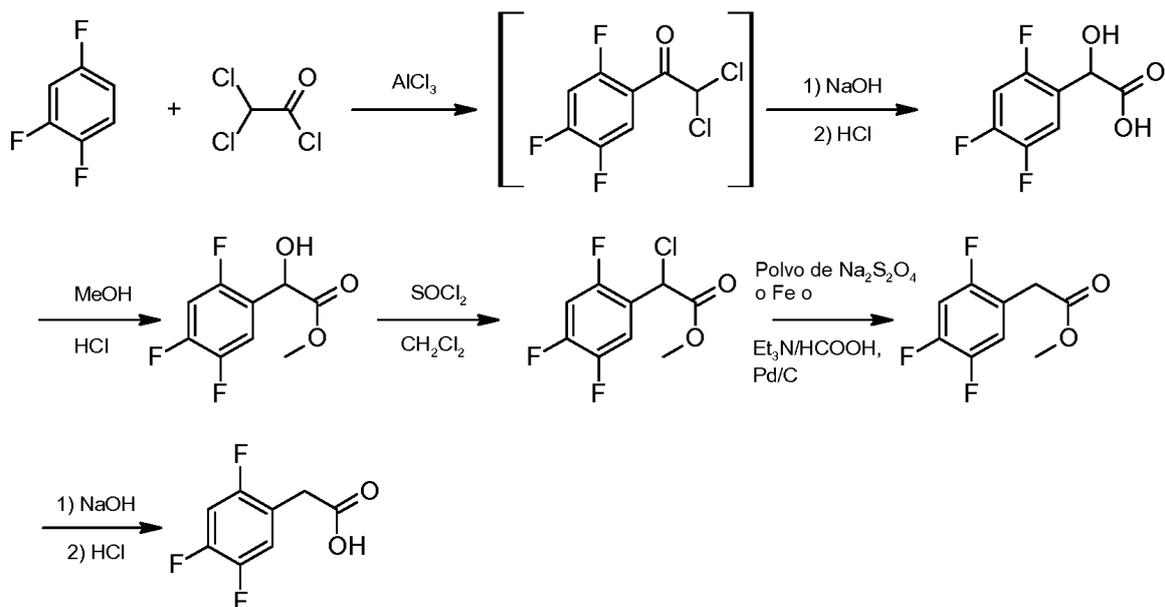


(III).

30

Por tanto, una búsqueda dedicada de la técnica anterior ha recuperado los siguientes dos documentos que tratan de la síntesis de TFPAA a través del producto intermedio fundamental ácido 2,4,5-trifluoromandélico.

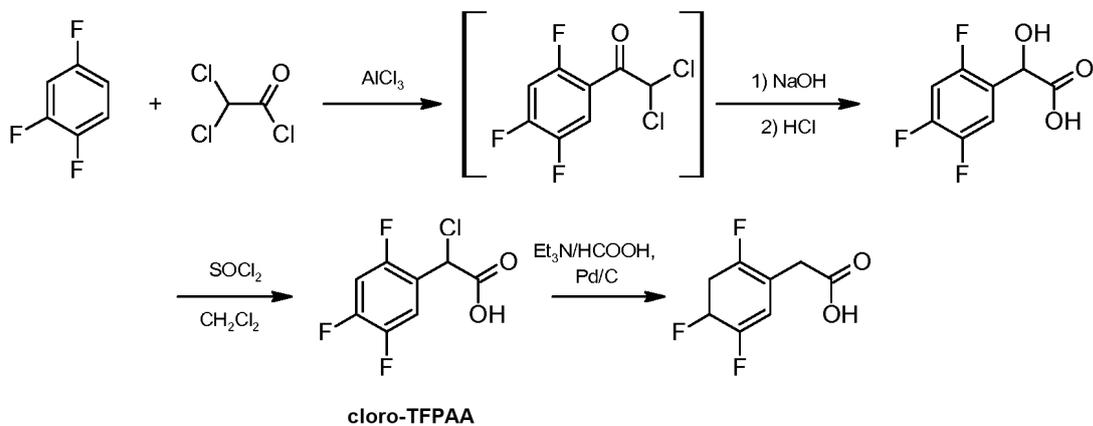
35 En particular, la solicitud WO2008/078350 describe un procedimiento para la preparación de ácidos fluorofenilacéticos y sus derivados, comprendiendo también ácido 2,4,5-trifluorofenilacético, a través de 6 etapas de síntesis a partir de trifluorobenceno, de acuerdo con el siguiente Esquema 6:



5 No obstante, la ruta de síntesis anterior parece ser demasiado larga para hallar alguna vez una aplicación industrial real para la preparación de TFPAA.

La solicitud WO2008/078350 también describe, en el Ejemplo 4 en combinación con el Ejemplo 9, una ruta más corta de síntesis de TFPAA basada en 4 etapas y resumida en el siguiente Esquema 7 de reacción:

10



Esquema 7

15 En dicho procedimiento más corto resumido en el Esquema 7, con el objetivo de retirar el grupo hidroxilo, el producto intermedio fundamental ácido 2,4,5-trifluoromandélico se convierte, en primer lugar, en cloro-TFPAA que, después, se reduce a TFPAA por medio de trietilamina y ácido fórmico en presencia de paladio sobre carbón vegetal.

20 Sin embargo, el rendimiento molar global del procedimiento para convertir el ácido 2,4,5-trifluoromandélico en ácido 2,4,5-trifluorofenilacético es bastante bajo, siendo del $90\% \times 83\% = 74,7\%$, y el producto tiene un ensayo de HPLC del 95% (% de A).

25 Exactamente el mismo procedimiento más corto, en donde la retirada del grupo hidroxilo se ha llevado a cabo a través del producto intermedio cloro-TFPAA, se ha estudiado y descrito un año después por parte de LIU Ze-ling en Hebei Journal of Industrial Science and Technology, Vol. 28, n.º 4, julio de 2011, pág. 244-246. LIU estudió los parámetros que influyen en la reacción de reducción de cloro-TFPAA a TFPAA, pero parece que el rendimiento molar se mantuvo bajo, es decir, al $56,0\%$, tal como se describe en el único ejemplo, y al $65,5\%$, tal como se describe en la exploración de la cantidad de paladio sobre carbón vegetal.

Los métodos de la técnica anterior para la síntesis de TFPAA se ven afectados, por tanto, por los inconvenientes de que el número de etapas es generalmente alto, por el uso de reactivos peligrosos o porque requieren aparatos industriales especiales dedicados o, finalmente, porque el rendimiento molar global es relativamente bajo.

5 Sumario de la invención

El problema abordado por la presente invención, a la luz de los métodos de la técnica anterior, es, por lo tanto, el de proporcionar un procedimiento mucho más eficaz para la preparación de sitagliptina, lo que también evita el uso de reactivos tóxicos.

10

Otro problema relacionado es proporcionar un procedimiento rentable para la preparación de sitagliptina.

Estos problemas se resuelven mediante un procedimiento para la preparación de sitagliptina y sales de la misma, tal como se indica en las reivindicaciones adjuntas, cuyas definiciones son parte integrante de la presente descripción.

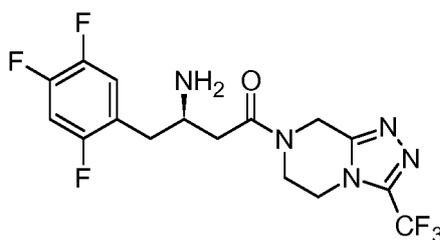
15

En particular, la presente invención proporciona un procedimiento eficaz y rentable para la preparación de sitagliptina.

20 Las características y ventajas adicionales del procedimiento de acuerdo con la invención resultarán de la descripción que se indica a continuación en el presente documento de los ejemplos de realización de la invención, proporcionados como indicación de la invención.

Descripción de realizaciones

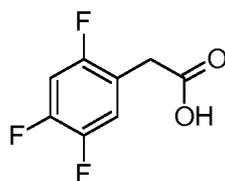
25 El objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de sitagliptina de fórmula (I) o una sal de la misma:



(I)

30 que comprende las siguientes etapas:

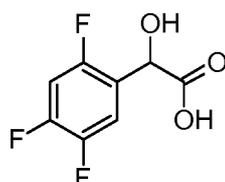
A) la preparación de ácido 2,4,5-trifluorofenilacético de fórmula (II) o una sal del mismo:



(II)

35

mediante la conversión directa del compuesto de (III):



(III)

40 en el compuesto de fórmula (II),

en donde dicha conversión directa se lleva a cabo mediante reacción de reducción;

B) la conversión del ácido 2,4,5-trifluorofenilacético de fórmula (II) obtenido en la etapa A) para obtener sitagliptina.

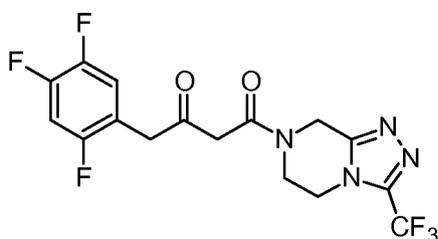
5 A diferencia de los procedimientos de la técnica anterior, se ha hallado, de hecho, de manera sorprendente, que resulta posible llevar a cabo la conversión directa del ácido 2,4,5-trifluoromandélico de fórmula (III) en el ácido 2,4,5-trifluorofenilacético de fórmula (II) (abreviado como TFPAA).

10 La conversión directa del ácido 2,4,5-trifluoromandélico en el TFPAA se lleva a cabo mediante una reacción de reducción.

Aunque sería de esperar que en las condiciones de reacción en donde se escinde el grupo hidroxilo se hidrodeshidrata también el anillo aromático, el procedimiento de la invención proporciona en su lugar, como producto, TFPAA, es decir, no se produce la reacción de hidrodeshidratación potencialmente competitiva.

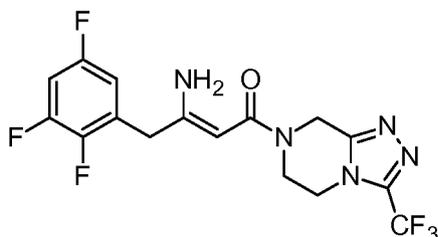
15 De acuerdo con la invención, el procedimiento para la preparación de sitagliptina de fórmula (I) y la sal de la misma comprende también la etapa B) que se lleva a cabo mediante las siguientes etapas:

20 C) la conversión del ácido 2,4,5-trifluorofenilacético de fórmula (II) obtenido en la etapa A) en la cetoamida de fórmula (IV):



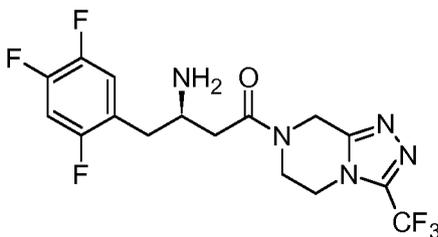
(IV),

25 D) la reacción de aminación de la cetoamida de fórmula (IV) producida en la etapa C) para dar la enamina amida de fórmula (V):



(V)

30 E) la conversión de la enamina amida de fórmula (V) obtenida en la etapa D) en la sitagliptina de fórmula (I):

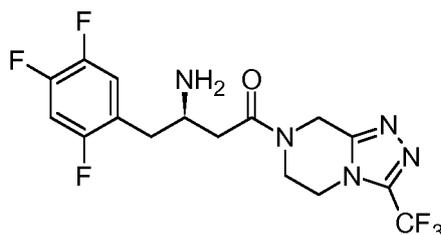


(I),

o por medio del procedimiento alternativo para la obtención de sitagliptina, en donde las etapas D) y E) se sustituyen mediante la siguiente etapa:

35 D1) la conversión enzimática de la cetoamida de fórmula (IV), obtenida mediante la etapa C) anterior, en la

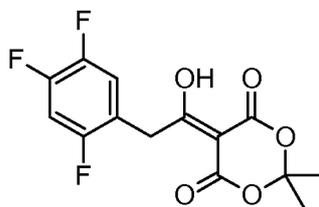
sitagliptina de fórmula (I):



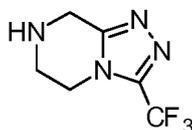
(I).

En particular, el compuesto de cetoamida de fórmula (IV) de la etapa C) se produce a partir de TFPAA de acuerdo con los métodos conocidos de la técnica anterior, tales como, por ejemplo, aquellos descritos en el documento WO2005/020920, a propósito en la etapa A del Ejemplo 1 en la pág. 12 y 13, que se refiere al Esquema 2 del Ejemplo 1 en la pág. 11 y 12.

En particular, la etapa C) se puede llevar a cabo, en primer lugar, mediante la reacción de TFPAA con ácido de Meldrum, en presencia de 4-(dimetilamino)piridina, N,N-diisopropiletilamina y cloruro de pivaloilo. El compuesto intermedio preparado de este modo de fórmula:



se hace reaccionar, después, con el compuesto de triazol, como sal de clorhidrato, de fórmula:



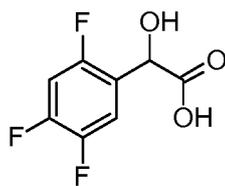
a fin de proporcionar la cetoamida de fórmula (IV).

En la siguiente etapa del procedimiento, es decir, en la etapa D), la cetoamida de fórmula (IV) producida en la etapa C) se convierte en la enamina amida de fórmula (V). Dicha conversión se puede llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo con la enseñanza del documento WO2007/050485, en particular, la etapa B en la pág. 35, que se refiere al Esquema 2 en la pág. 34. En particular, en la etapa D), la cetoamida de fórmula (IV) se hace reaccionar con acetato de amonio e hidróxido de amonio para proporcionar la enamina amida de fórmula (V).

La etapa de conversión de la enamina amida de fórmula (V) producida en la etapa D) en la sitagliptina de fórmula (I) se puede llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo con la enseñanza del documento WO2007/050485, en particular, la etapa C en la pág. 35, que se refiere al Esquema 2 en la pág. 34. En particular, La enamina amida de fórmula (V) se convierte en la sitagliptina de fórmula (I) mediante la hidrogenación asimétrica catalizada por un catalizador de rodio, más particularmente un catalizador que comprende rodio y Josiphos como ligando.

El procedimiento alternativo para obtener la sitagliptina mediante la etapa D1), a partir de la cetoamida de fórmula (IV) descrita previamente, consiste en la conversión enzimática de dicha cetoamida obtenida en la etapa C) en la sitagliptina de fórmula (I). Esta conversión enzimática está descrita por C. K. Savile y col., en el artículo Science, 2010, Volumen 329, pág. 305-309. En particular, el compuesto de cetoamida de fórmula (IV) se puede convertir en sitagliptina por medio de una enzima transaminasa en presencia de isopropilamina. Savile y col. también desvelan condiciones mejoradas para realizar la conversión de la etapa D1).

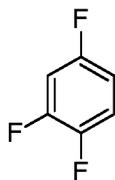
El procedimiento de la presente invención también puede comprender las siguientes etapas anteriores para la preparación del compuesto de fórmula (III):



(III)

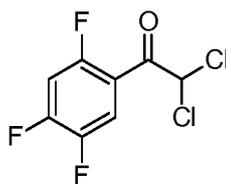
dichas etapas anteriores son las siguientes etapas:

- 5 a) la acilación del 1,3,4-trifluorobenceno de fórmula (VI):



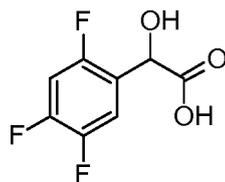
(VI)

10 con dicloroacetilcloruro para dar el compuesto de fórmula (VII):



(VII),

b) la conversión del compuesto de fórmula (VII) preparado en la etapa a) en el compuesto de fórmula (III):



(III).

15

Por tanto, teniendo en cuenta las etapas a) y b), a partir de 1,3,4-trifluorobenceno, el procedimiento para la preparación de TFPAA de fórmula (II) consiste en únicamente tres etapas.

- 20 El procedimiento para la obtención del compuesto de fórmula (III) descrito previamente, a partir de 1,3,4-trifluorobenceno de fórmula (VI), consiste, en la etapa a), en la acilación de dicho compuesto (VI), a fin de obtener el compuesto de fórmula (VII). Después, siguiendo el procedimiento, en la etapa b), la conversión del compuesto de fórmula (VII) en el compuesto de fórmula (III) que se puede llevar a cabo mediante el tratamiento en condiciones básicas, en particular, con hidróxido de sodio.

25

De acuerdo con una realización preferida, las etapas a) y b) se pueden llevar a cabo en consecuencia, sin aislar el compuesto de fórmula (VII).

- 30 La etapa a) de acilación de 1,3,4-trifluorobenceno con dicloroacetilcloruro se puede llevar a cabo en presencia de un ácido de Lewis, tal como, por ejemplo, $AlCl_3$.

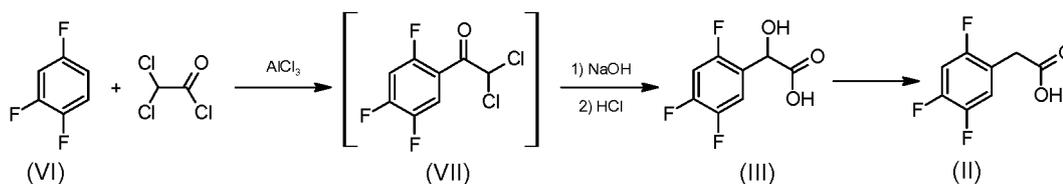
La etapa b), es decir, la conversión del compuesto de fórmula (VII) en el compuesto de fórmula (III) se puede llevar a cabo mediante el tratamiento con una base en un disolvente orgánico. De acuerdo con una realización preferida, la

etapa b) se lleva a cabo por medio de hidróxido de sodio acuoso en diclorometano, como disolvente.

El rendimiento molar de la etapa a) y b) combinadas y llevadas a cabo en consecuencia, es decir, sin aislar el compuesto de fórmula (VII), es típicamente de aproximadamente el 84 % a aproximadamente el 90 %. El producto 5 ácido 2,4,5-trifluoromandélico de fórmula (III) tiene una pureza química del 98-99 % mediante el % de A/A de HPLC.

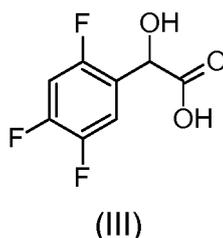
Opcionalmente, el ácido 2,4,5-trifluoromandélico de fórmula (III) obtenido en la etapa b) se puede purificar mediante 10 recristalización en agua. El rendimiento de dicha cristalización es de aproximadamente el 86 %. El ácido 2,4,5-trifluoromandélico purificado de fórmula (III) tiene, después, una pureza química del 99,2 % al 99,7 % mediante el % de A/A de HPLC con una máxima impureza del 0,2 % mediante el % de A/A de HPLC.

Por tanto, de acuerdo con una realización preferida, el procedimiento permite la preparación de TFPA de fórmula (II), a partir de 1,3,4-trifluorobenceno de fórmula (VI), en solo dos etapas físicas, es decir, la realización de solo el 15 aislamiento del compuesto de fórmula (III), de acuerdo con el siguiente Esquema 8:



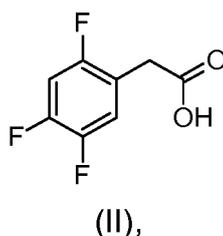
Esquema 8.

20 En la etapa A) de la presente invención, el compuesto ácido 2,4,5-trifluoromandélico de fórmula (III):



se convierte directamente en el ácido 2,4,5-trifluorofenilacético de fórmula (II) o una sal del mismo:

25



es decir, sin la formación de otros productos intermedios.

30 La etapa A) de la conversión directa del compuesto de fórmula (III) en el compuesto de fórmula (II) se lleva a cabo mediante una reacción de reducción.

La estequiometría de dicha reacción de reducción prevé la adición de átomos de hidrógeno y la formación, como subproducto, de agua.

35

La reacción de reducción de la etapa A) se lleva a cabo en presencia de catalizador de yoduro.

El catalizador de yoduro que se puede usar para llevar a cabo la etapa A) del procedimiento de la presente invención se puede seleccionar del grupo que comprende yoduro de sodio, yoduro de potasio, ácido yodhídrico, yoduro de litio,

40 yoduro de amonio.

De acuerdo con una realización más preferida, el catalizador de yoduro es yoduro de sodio.

La reacción de reducción de la etapa A) se lleva a cabo en presencia de un reductor fosforoso y/o sulfuroso.

El reductor fosforoso y/o sulfuroso que se puede usar para llevar a cabo la etapa A) del procedimiento de la presente invención se puede seleccionar del grupo que comprende ácido fosforoso, ácido hipofosforoso, ácido pirofosfórico, ácido trifosfórico, ácido trimetafosfórico, ácido hipofosfórico, fósforo rojo, ácido sulfuroso, ácido piro-sulfuroso, ácido peroximonosulfúrico, ácido hiposulfuroso.

De acuerdo con la realización preferida, el reductor fosforoso y/o sulfuroso es ácido fosforoso.

La etapa A) del procedimiento de la presente invención se puede llevar a cabo en un disolvente ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo.

El disolvente ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo para llevar a cabo la etapa A) se puede elegir del grupo que comprende ácido yodhídrico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico. De acuerdo con la realización preferida, el disolvente ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo se puede elegir del grupo que comprende ácido bromhídrico, ácido acético y metanosulfónico.

De acuerdo con una realización más preferida, el disolvente ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo es el ácido metanosulfónico, ya que este es el ácido que proporciona la mayor velocidad de reacción, es decir, permite el final de la reacción de reducción en el menor tiempo.

De acuerdo con la realización preferida, el disolvente ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo puede ser una mezcla ácida acuosa del mismo. Los ejemplos de una mezcla ácida acuosa pueden ser una mezcla de ácido acético y agua o una mezcla de ácido metanosulfónico y agua, por ejemplo, una mezcla 3:2 (v/v) de ácido metanosulfónico y agua.

De acuerdo con la realización más preferida, el disolvente ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo es el ácido metanosulfónico o es una mezcla de ácido metanosulfónico y agua.

De acuerdo de nuevo con la realización más preferida, el disolvente ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo es el ácido metanosulfónico.

La reacción de reducción de la etapa A) se lleva a cabo mediante un reductor fosforoso y/o sulfuroso.

La reacción de reducción de la etapa A) se lleva a cabo en presencia de un catalizador de yoduro y en un disolvente ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo.

De acuerdo con una realización, la reacción de reducción de la etapa A) se lleva a cabo mediante un reductor fosforoso y/o sulfuroso, en presencia de un catalizador de yoduro.

De acuerdo con una realización, la reacción de reducción de la etapa A) se lleva a cabo mediante un reductor fosforoso y/o sulfuroso, en presencia de un catalizador de yoduro y en un disolvente ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo.

De acuerdo con una realización preferida, la reacción de reducción de la etapa A) se lleva a cabo mediante un reductor fosforoso y/o sulfuroso, en presencia de un catalizador de yoduro y en un disolvente ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo que se elige del grupo que comprende ácido yodhídrico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico.

De acuerdo con una realización más preferida, la reacción de reducción de la etapa A) se lleva a cabo mediante un reductor fosforoso y/o sulfuroso, en presencia de un catalizador de yoduro y en un disolvente ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo que se elige del grupo que comprende ácido bromhídrico, ácido acético y ácido metanosulfónico.

De acuerdo con una realización preferida, la reacción de reducción de la etapa A) se lleva a cabo mediante un reductor fosforoso y/o sulfuroso, en presencia de un catalizador de yoduro y en un disolvente ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo elegidos del grupo que comprende ácido bromhídrico, ácido acético y ácido metanosulfónico.

De acuerdo con una realización más preferida, la reacción de reducción de la etapa A) se lleva a cabo en las siguientes condiciones: el catalizador de yodo es yoduro de sodio, el reductor fosforoso y/o sulfuroso es ácido fosforoso y el disolvente ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo se selecciona del grupo que comprende ácido bromhídrico, ácido acético, ácido metanosulfónico, siendo más preferido el ácido metanosulfónico.

De acuerdo con una realización más preferida, la reacción de reducción de la etapa A) se lleva a cabo mediante ácido fosforoso como reductor fosforoso y/o sulfuroso, en presencia de un catalizador de yoduro y en un disolvente

ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo elegidos del grupo que comprende ácido bromhídrico, ácido acético y ácido metanosulfónico.

5 De acuerdo con otra realización preferida, la reacción de reducción de la etapa A) se lleva a cabo mediante un reductor fosforoso y/o sulfuroso, en presencia de un yoduro de sodio como catalizador de yoduro y en un disolvente ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo elegidos del grupo que comprende ácido bromhídrico, ácido acético y ácido metanosulfónico.

10 De acuerdo con otra realización preferida, la reacción de reducción de la etapa A) se lleva a cabo mediante ácido fosforoso como reductor fosforoso y/o sulfuroso, en presencia de un yoduro de sodio como catalizador de yoduro.

15 De acuerdo de nuevo con una realización más preferida, la reacción de reducción de la etapa A) se lleva a cabo mediante ácido fosforoso como reductor fosforoso y/o sulfuroso, en presencia de un yoduro de sodio como catalizador de yoduro y en un disolvente ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo elegidos del grupo que comprende ácido bromhídrico, ácido acético y ácido metanosulfónico.

20 De acuerdo de nuevo con una realización más preferida, la reacción de reducción de la etapa A) se lleva a cabo mediante ácido fosforoso como reductor fosforoso y/o sulfuroso, en presencia de un yoduro de sodio como catalizador de yoduro y en un disolvente ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo que es ácido metanosulfónico.

La cantidad de catalizador de yoduro que se puede usar para llevar a cabo la etapa A) varía entre 0,05 y 0,5 equivalentes molares en comparación con el compuesto de partida de fórmula (III).

25 De acuerdo con una realización preferida, para llevar a cabo la etapa A) se usan de 0,1 a 0,3 equivalentes molares de catalizador de yoduro.

De acuerdo con una realización más preferida, para llevar a cabo la etapa A) se usan 0,1 equivalentes molares de yoduro de sodio como catalizador de yoduro.

30 La cantidad de reductor fosforoso y/o sulfuroso que se puede usar para llevar a cabo la etapa A) varía entre 1,5 y 8 equivalentes molares en comparación con el compuesto de partida de fórmula (III).

De acuerdo con una realización preferida, para llevar a cabo la etapa A) se usan de 3 a 6 equivalentes molares de reductor fosforoso y/o sulfuroso.

35 De acuerdo con una realización más preferida, para llevar a cabo la etapa A) se usan 3 equivalentes molares de ácido fosforoso como reductor fosforoso y/o sulfuroso.

40 De acuerdo con una realización de la invención, la etapa A) se puede llevar a cabo usando 0,3 equivalentes molares de yoduro de sodio como catalizador de yoduro y 3 equivalentes molares de ácido fosforoso como reductor fosforoso y/o sulfuroso.

45 De acuerdo con una realización de la invención, la etapa A) se puede llevar a cabo usando 0,3 equivalentes molares de yoduro de sodio como catalizador de yoduro y 3 equivalentes molares de ácido fosforoso como reductor fosforoso y/o sulfuroso y usando un disolvente ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo.

50 De acuerdo con una realización preferida de la invención, la etapa A) se puede llevar a cabo usando 0,3 equivalentes molares de yoduro de sodio como catalizador de yoduro y 3 equivalentes molares de ácido fosforoso como reductor fosforoso y/o sulfuroso y usando ácido metanosulfónico como disolvente ácido o mezcla ácida acuosa del mismo.

55 De acuerdo con una realización más preferida de la invención, la etapa A) se puede llevar a cabo usando 0,3 equivalentes molares de yoduro de sodio como catalizador de yoduro y 3 equivalentes molares de ácido fosforoso como reductor fosforoso y/o sulfuroso y usando, como disolvente ácido o mezcla ácida acuosa del mismo, una mezcla 3:2 de ácido metanosulfónico y agua.

La etapa A) se concluye en menos de 45 horas, típicamente en 10-15 horas.

60 La etapa A) proporciona el producto TFPAA de fórmula (II) con una pureza química del producto crudo no aislado del 93-97 %, tal como se determina mediante el % de A/A de HPLC.

La etapa A) proporciona el producto TFPAA de fórmula (II) con una pureza química del producto crudo aislado del 93-97 %, típicamente aproximadamente el 95 %, tal como se determina mediante el % de A/A de HPLC, y un rendimiento molar del 87-90 %.

65

Se debe observar que dicho rendimiento molar del 87-90 % de la conversión directa del compuesto de fórmula (III) en el compuesto de fórmula (II) es notablemente más alto que el rendimiento molar descrito en la técnica anterior para la preparación de (II) a partir de (III) a través de productos intermedios, que es, en el mejor de los casos, del 74,7 % (logrando el mismo nivel de pureza química), tal como se analiza en la sección de técnica antecedente.

5

La pureza química del producto TFPAA se puede aumentar, además, mediante la recristalización del producto, por ejemplo, mediante el calentamiento y, después, el enfriamiento del producto en 4 volúmenes de tolueno, logrando de este modo un TFPAA con una pureza química superior al 99,7 %, típicamente aproximadamente el 99,8 %, tal como se determina mediante el % de A/A de HPLC, y un rendimiento molar global, a partir del compuesto de fórmula (III),

10

de aproximadamente el 80 %.

De acuerdo con otra realización de la invención, la etapa A) se puede llevar a cabo usando de 0,1 a 0,3 equivalentes molares de yoduro de sodio como catalizador de yoduro y de 3 a 6 equivalentes molares de ácido fosforoso como reductor fosforoso y/o sulfuroso y usando, como disolvente ácido o mezcla ácida acuosa del mismo, ácido metanosulfónico.

15

De acuerdo con una realización más preferida de la invención, la etapa A) se puede llevar a cabo usando de 0,1 a 0,3 equivalentes molares de yoduro de sodio como catalizador de yoduro y de 3 a 6 equivalentes molares de ácido fosforoso como reductor fosforoso y/o sulfuroso y usando, como disolvente ácido o mezcla ácida acuosa del mismo, de 1 a 3 volúmenes de ácido metanosulfónico. Esta combinación de condiciones proporciona, de hecho, el mayor rendimiento molar y la mayor pureza química del producto TFPAA (véase el Ejemplo 3).

20

De acuerdo de nuevo con una realización más preferida de la invención, la etapa A) se puede llevar a cabo usando 0,1 equivalentes molares de yoduro de sodio como catalizador de yoduro y 6 equivalentes molares de ácido fosforoso como reductor fosforoso y/o sulfuroso y usando, como disolvente ácido o mezcla ácida acuosa del mismo, 2 volúmenes de ácido metanosulfónico. Esta combinación de condiciones proporciona, de hecho, el mejor rendimiento molar y la mejor pureza química del producto TFPAA (véase el Ejemplo 3).

25

De acuerdo con otra realización de la invención, la etapa A) se puede llevar a cabo usando 0,1 equivalentes molares de yoduro de sodio como catalizador de yoduro y 6 equivalentes molares de ácido fosforoso como reductor fosforoso y/o sulfuroso y usando, como disolvente ácido o mezcla ácida acuosa del mismo, 0,5 equivalentes molares de ácido metanosulfónico (véase el Ejemplo 4).

30

De acuerdo con una realización preferida, cualquiera que sea el catalizador o el reductor, se lleva a cabo la etapa A) en ausencia de agua, ya que proporciona un mayor rendimiento molar del producto de fórmula (II), en comparación con las condiciones en donde el agua está presente.

35

De acuerdo con una realización más preferida, la etapa A) se lleva a cabo en ausencia de agua y se lleva a cabo mediante ácido fosforoso como reductor fosforoso y/o sulfuroso, en presencia de un yoduro de sodio como catalizador de yoduro y en un disolvente ácido elegido del grupo que comprende ácido bromhídrico, ácido acético y ácido metanosulfónico, siendo más preferido el ácido metanosulfónico.

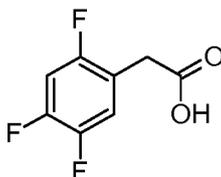
40

De acuerdo de nuevo con una realización más preferida de la invención, la etapa A) se lleva a cabo en ausencia de agua y se puede llevar a cabo usando de 0,1 a 0,3 equivalentes molares de yoduro de sodio como catalizador de yoduro y de 3 a 6 equivalentes molares de ácido fosforoso como reductor fosforoso y/o sulfuroso y usando, como disolvente ácido, de 1 a 3 volúmenes de ácido metanosulfónico. Esta combinación de condiciones proporciona, de hecho, el mayor rendimiento molar y la mayor pureza química del producto TFPAA (véase el Ejemplo 3).

45

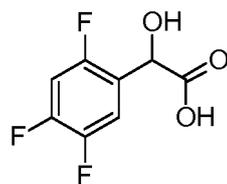
El compuesto ácido 2,4,5-trifluorofenilacético de fórmula (II) o una sal del mismo:

50



(II)

se puede preparar, por tanto, mediante la conversión directa del compuesto de (III):



(III)

en el compuesto de fórmula (II),
en donde dicha conversión directa se lleva a cabo mediante reacción de reducción.

5

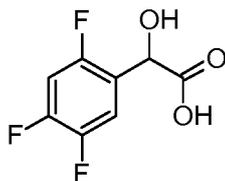
Además, las condiciones analizadas anteriormente para llevar a cabo la etapa A) también se aplican a dicha preparación de TFPAA de fórmula (II) a partir del compuesto de fórmula (III).

En particular, dicha reacción de reducción (de la etapa A) se lleva a cabo en presencia de un catalizador de yoduro y con un reductor fosforoso y/o sulfuroso y se lleva a cabo en un disolvente ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo.

Más particularmente, la reacción de reducción de la etapa A) se lleva a cabo en presencia de yoduro de sodio, con ácido fosforoso y ácido metanosulfónico.

15

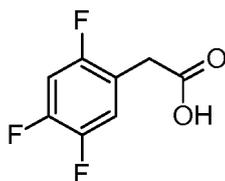
Un reductor de fosforoso y/o sulfuroso, en particular, ácido fosforoso, o una sal de yoduro, en particular, yoduro de sodio o ácido metanosulfónico se puede usar, por tanto, para llevar a cabo la conversión del compuesto de fórmula (III):



(III)

20

en el ácido 2,4,5-trifluorofenilacético de fórmula (II) o la sal del mismo:



(II).

25

En una realización de la presente invención, la sitagliptina de fórmula (I) o la sal de la misma, 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 principios activos farmacéuticos y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

30

El ejemplo de composición farmacéutica adecuada, en particular, en combinación con otros principios activos farmacéuticos, es un comprimido que contiene 50 mg de sitagliptina (como sal de monohidrato de fosfato) y 850 mg de clorhidrato de metformina.

35 Otros ejemplos de composiciones farmacéuticas adecuadas se describen a continuación:

- un comprimido de 25 mg contiene monohidrato de fosfato de sitagliptina, equivalente a 25 mg de sitagliptina,
- un comprimido de 50 mg contiene monohidrato de fosfato de sitagliptina, equivalente a 50 mg de sitagliptina,
- un comprimido de 100 mg contiene monohidrato de fosfato de sitagliptina, equivalente a 100 mg de sitagliptina,

40

en donde las composiciones farmacéuticas anteriores contienen los siguientes excipientes en el núcleo del comprimido: celulosa microcristalina (E460), hidrógeno fosfato de calcio, anhidro (E341), croscarmelosa sódica (E468), estearato de magnesio (E470b) y estearil fumarato de sodio.

- 5 Además, el recubrimiento de película de las dichas composiciones farmacéuticas puede componerse de los siguientes excipientes: poli(alcohol de vinilo), macrogol 3350, talco (E553b), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172) y óxido de hierro amarillo (E172).

10 Todos los productos intermedios y compuestos de la presente invención, en particular, aquellos de fórmula (II), (III), (IV), (V), (VII), puede estar en forma aislada o no aislada, a partir de la mezcla de reacción en donde se preparan.

De acuerdo con la realización preferida, todos los productos intermedios y compuestos aislados están, típicamente, en forma de sólido o de aceite aislado.

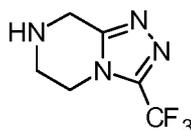
- 15 De acuerdo con la realización preferida, todos los productos intermedios y compuestos no aislados están, típicamente, en forma de solución con un disolvente orgánico o agua.

20 El experto en la materia de la química orgánica puede apreciar que el procedimiento de la invención permite una mejora de la productividad teniendo en cuenta las reducciones del número de etapas empleadas para llevar a cabo la síntesis de sitagliptina y, al mismo tiempo, se evita el uso de reactivos tóxicos.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

25 El material de partida 1,3,4-trifluorobenceno, dicloroacetilcloruro, son reactivos ampliamente disponibles en el mercado, por ejemplo, que se suministran mediante Sigma-Aldrich (EE.UU.).

El material de partida triazol que tiene la siguiente fórmula o la sal de hidrocioruro:



30 empleados para la síntesis de la cetoamida de fórmula (IV) en la etapa C), son reactivos ampliamente disponibles en el mercado, por ejemplo, que se suministran mediante Alfa Aesar (Alemania), Toronto Research Chemicals Product List, abcr GmbH Product List, Sigma-Aldrich (EE.UU.).

35 Se han descrito algunos métodos para la preparación de triazol, por ejemplo, Jaume Balsellsin y col. en Organic Letters, 7 (6), 1039-1042, 2005, describieron la síntesis de [1,2,4]triazolo[4,3-r]piperazinas a través de la condensación de clorometiloxadiazoles altamente reactivos con etilendiaminas.

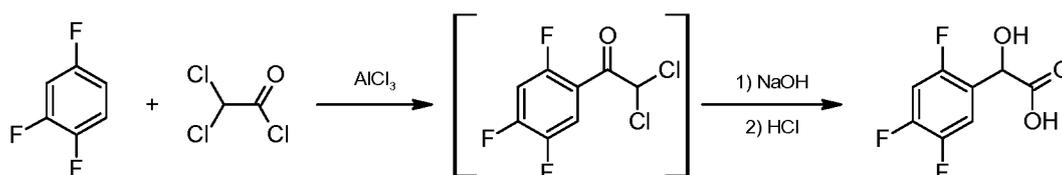
40 Como alternativa, el documento WO2004/080958 describió, en el Ejemplo 1, en particular, la etapa D, la preparación de 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, sal de clorhidrato (1-4).

Además, la síntesis de triazol se describe en las etapas de A a D C, en relación con el Esquema 1, en la pág. 32 del documento WO2007/050485.

45 Los volúmenes significan el volumen de disolvente por unidad de producto, por tanto, por ejemplo, 1 volumen es 1 litro por 1 kilo, o 1 ml por 1 gramo o 1 microlitro por 1 miligramo. Por tanto, 10 volúmenes significan, por ejemplo, 10 litros por 1 kilogramo de sustancia.

Ejemplo 1: Preparación de ácido 2,4,5-trifluoromandélico, compuesto (III)

50

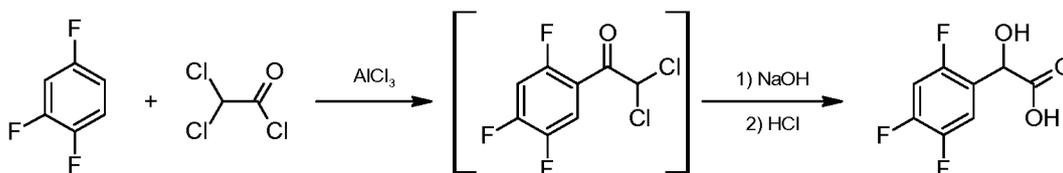


55 En una atmósfera inerte, se suspenden 200 g de tricloruro de aluminio en 100 g de 1,2,4-trifluorobenceno, la mezcla se calienta a 60 °C y se añaden gota a gota 167 g de dicloroacetilcloruro. Una vez completada la conversión (mediante CG), la mezcla se enfría hasta temperatura ambiente y se recoge de nuevo con cloruro de metileno y

agua. Las capas se separan y la capa orgánica se concentra al vacío. La materia prima de reacción se añade, después, gota a gota en una mezcla de 900 ml de agua y 90 g de hidróxido de sodio a 60 °C. Una vez completada la conversión, la mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se filtra y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado hasta pH = 1. La suspensión se enfría hasta 0 °C y se filtra, aislando 130 g (84 %) de producto en forma de sólido de color blanco con el 98 % de pureza mediante HPLC (% de A).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 3,92 (bs, 1H); 4,85 (s, 1H); 7,4-7,6 (m, 2H); 12,9 (bs, 1H).

Ejemplo 2: Preparación de ácido 2,4,5-trifluoromandélico, compuesto (III)



10

Tabla de materiales

Materiales	Cantidad	PM	Eq.
1,2,4-trifluorobenceno	100,0 g	132,08	1 eq.
AlCl ₃	181,7 g	133,35	1,8 eq.
dicloroacetilcloruro	167,4 g	147,39	1,5 eq.
NaOH al 30 %	303 g	40	3 eq.
H ₂ O	675 ml	-	6,75 V
CH ₂ Cl ₂	400 ml	-	4 V
HCl al 30 %	48,5 ml	-	6,37 eq.

Un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 500 ml se cargó, en una atmósfera de nitrógeno, con 181,7 g de tricloruro de aluminio (1,8 eq.), 100,0 g de 1,2,4-trifluorobenceno, la mezcla se calentó hasta 60 °C y se añadieron gota a gota 167,4 g de dicloroacetilcloruro en un período de 1,5 horas.

Después del final de la adición, la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas adicionales. Una vez completada la conversión (control mediante CG; conversión en 2,4,5-trifluorobenceno-dicloroacetofona al > 99,0 %), la mezcla se enfrió hasta una temperatura por debajo de 35 °C y, después, se añadieron 200 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se añadió gota a gota en 500 ml de H₂O, se enfrió a 0 °C, con agitación. La velocidad de adición se ajustó con el fin de mantener la temperatura por debajo de 30 °C. La mezcla se agitó durante 15 min, después, se separaron las capas. Se obtuvo una solución de 2,4,5-trifluorobenceno-dicloroacetofona en cloruro de metileno con una pureza del 96,1 % (% de A/A de HPLC).

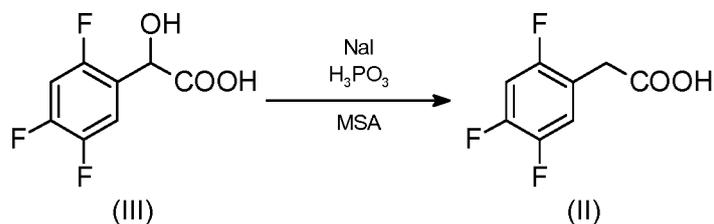
25

Un matraz de 1 l equipado con agitador, termómetro y condensador se cargó con 675 g de agua y 100,0 g de solución ac. al 30 % de hidróxido de sodio, después, la solución de cloruro de metileno que contenía 2,4,5-trifluorobenceno-dicloroacetofona, tal como se ha preparado anteriormente, se añadió gota a gota a la capa acuosa agitada manteniendo la temperatura por debajo de 40 °C. Después del final de la adición, la mezcla se mantuvo con agitación a 40 °C durante 1 hora adicional.

30

Después de 30 min a 40 °C, se comprobó el pH: si pH < 8, se añadía NaOH adicional hasta lograr un pH > 8. Una vez completada la conversión (análisis de CG, consumo completo de 2,4,5-trifluorobenceno-dicloroacetofona), la mezcla se enfrió hasta una temperatura por debajo de 35 °C y el disolvente orgánico se descargó y eliminó. A la mezcla acuosa obtenida, se añadieron 200 ml de CH₂Cl₂. La mezcla se agitó durante 15 min, después, se separaron las capas y se descargó y eliminó el disolvente orgánico. A la mezcla acuosa obtenida, enfriada a temperatura ambiente, se añadieron 7,5 ml de solución ac. al 30 % en p/p de HCl. El pH tenía que ser de aproximadamente 6-8 (de lo contrario, el pH debe corregirse mediante la adición de NaOH o HCl acuoso). Después, se retiraron 250 ml de H₂O al vacío a 50 °C. Después, la solución se calentó hasta 80 °C y se añadieron gota a gota 41 ml de solución al 30 % en p/p de HCl. El pH tenía que ser < 2,7 (de lo contrario, el pH se puede corregir con HCl ac.). La mezcla obtenida se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente; se retiró por precipitación un sólido de color blanco de la mezcla. La suspensión se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, después, se aisló el sólido mediante filtración y se secó a 40 °C durante 8 horas al vacío. El producto, 140 g (rendimiento molar del 89,74 %), se obtuvo en forma de cristales de color blanco, con una pureza química del 98,1 % mediante el % de A/A de HPLC.

45

Ejemplo 3: Preparación del ácido 2,4,5-trifluorofenilacético, compuesto (II)

5

Tabla de materiales

Materiales	Cantidad	PM	Eq.
Compuesto (III)	10,0 g	206,12	1 eq.
H ₃ PO ₃	23,9 g	82	6 eq.
ácido metanosulfónico	20 ml	96,11	2,0 V
NaI	0,73 g	149,89	0,1 eq.
metil <i>tert</i> -butil éter	30 ml	-	3,0 V
tolueno	36 ml	-	3,6 V

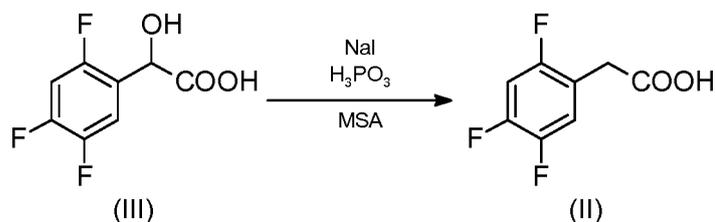
Un matraz de 100 ml se cargó con 10,0 g de ácido 2,4,5-trifluoromandélico (compuesto de fórmula (III)), 23,9 g de H₃PO₃ (6 eq.), 0,73 g de NaI (0,1 eq.) y 20 ml (2 V) de ácido metanosulfónico (abreviado como MSA).

- 10 La mezcla obtenida se agitó a 95-105 °C durante 10 horas. Una vez completada la conversión (mediante HPLC; conversión al > 99 %) (en esta fase, al final de la reacción, el producto TFPAA tiene una pureza química de 95,0 % mediante el % de A/A de HPLC), la mezcla se enfrió hasta una temperatura por debajo de 30 °C, después, y se añadieron 20 ml de metil *tert*-butil éter y, después, se añadieron 20 ml de agua. La mezcla obtenida se agitó durante 5 min, después, se separaron las capas orgánicas. Después, se añadieron 10 ml de metil *tert*-butil éter a las capas
- 15 acuosas, se agitaron durante 5 min, después, se separaron las fases.

Las capas orgánicas se combinaron.

- 20 Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío a 35 °C, a fin de proporcionar el TFPAA crudo (de fórmula (II)), de 8,2 g, con un rendimiento molar del 88,4 %, una pureza química del 95,0 % mediante el % de A/A de HPLC.

- 25 El TFPAA crudo obtenido se recrystalizó en tolueno (36 ml) para obtener TFPAA en forma de cristales de color blanco, de 7,4 g, con un rendimiento molar del 79,5 %, con una pureza química del 99,77 % de HPLC, siendo las impurezas: compuesto (III) 0,12 %, cualquier otra impureza < 0,1 %. Punto de fusión: 121,5 °C.

Ejemplo 4: Preparación del ácido 2,4,5-trifluorofenilacético, compuesto (II)

30

Se cargó un matraz de 100 ml con 10,0 g de compuesto (III) de ácido 2,4,5-trifluoromandélico, 23,9 g de H₃PO₃ (6 eq.), 0,73 g de NaI (0,1 eq.) y 0,47 g (0,10 eq.) de MSA. La mezcla obtenida se agitó a 95-105 °C durante 24 h. Una vez completada la conversión (mediante HPLC; conversión al > 99 %, generalmente, logrado después de 24 horas), la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron 20 ml de metil *tert*-butil éter y, después, se añadieron 20 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min, después, se separaron las capas orgánicas. Después, se añadieron 10 ml de metil *tert*-butil éter a las capas acuosas, se agitaron durante 5 min, después, se separaron las fases. Las capas orgánicas se combinaron. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío

35

a 35 °C, a fin de proporcionar TFPAA crudo. El TFPAA crudo obtenido se recrystalizó en tolueno, a fin de obtener TFPAA, en forma de cristales de color blanco, de 6,4 g, con un rendimiento molar del 69,5 %, una pureza química del 99,47 % mediante el % de A/A de HPLC.

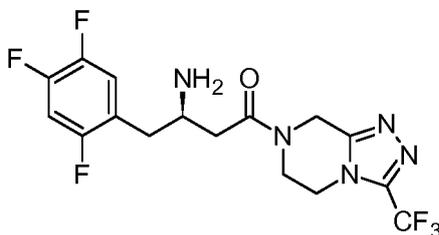
- 5 Ejemplo 5: Método analítico para analizar el ácido 2,4,5-trifluorofenilacético. Determinación de la pureza, perfil de impurezas y ensayo mediante HPLC:

	<u>Condiciones cromatográficas:</u>		
Columna:	Water Symmetry C18, 250 x 4,6 mm, 5 µm de diámetro de partículas		
Fase móvil A:	ácido fosfórico al 0,1 % (85 %)		
Fase móvil B:	acetonitrilo		
Gradiente:	Tiempo (min)	% de A	% de B
	0	90	10
	10	65	35
	30	20	80
	35	20	80
Detector:	UV a 210 nm		
Caudal:	1,0 ml/min		
Temperatura de columna:	20 °C		
Volumen de inyección:	2 µl para IPC; 10 µl (sólido: 0,2 mg/ml)		
Tiempo de ciclo:	35 minutos		
Tiempo de equilibrio:	7 minutos		
Diluyente:	50/50 (v/v) de Fase móvil A/Fase móvil B		

El presente método se ha usado para determinar la pureza química tanto del ácido 2,4,5-trifluoromandélico (compuesto (III)) como del ácido 2,4,5-trifluorofenilacético (compuesto (II)).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de sitagliptina de fórmula (I) o una sal de la misma:



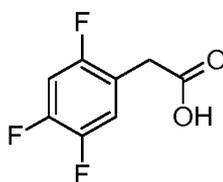
(I)

5

que comprende las siguientes etapas:

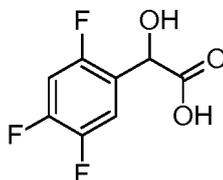
A) la preparación de ácido 2,4,5-trifluorofenilacético de fórmula (II) o una sal del mismo:

10



(II)

mediante la conversión directa del compuesto de (III):



(III)

15

en el compuesto de fórmula (II),

donde dicha conversión directa se lleva a cabo mediante reacción de reducción;

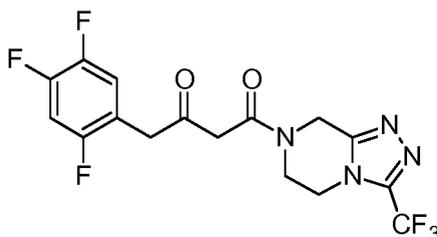
20

B) la conversión del ácido 2,4,5-trifluorofenilacético de fórmula (II) obtenido en la etapa A) en la sitagliptina de fórmula (I) o una sal de la misma.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde la etapa B) se lleva a cabo por medio de las siguientes etapas:

25

C) la conversión del ácido 2,4,5-trifluorofenilacético de fórmula (II) obtenido en la etapa A) en la cetoamida de fórmula (IV):

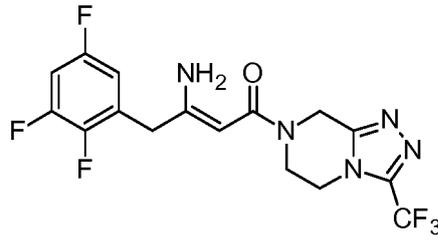


(IV),

30

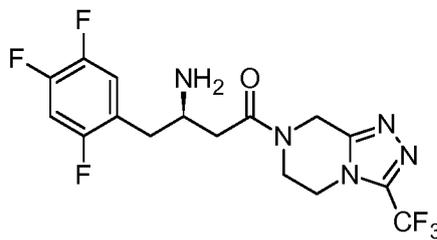
D) la reacción de aminación de la cetoamida de fórmula (IV) producida en la etapa C) para dar la enamina amida

de fórmula (V):



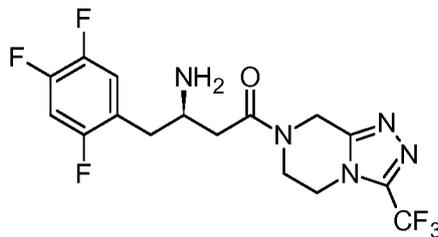
(V),

- 5 E) la conversión de la enamina amida de fórmula (V) obtenida en la etapa D) en la sitagliptina de fórmula (I):



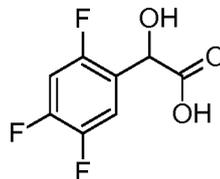
(I);

- 10 o por medio del método alternativo para la obtención de la sitagliptina de fórmula (I) que consiste en las siguientes etapas:
D1) la conversión enzimática de la cetoamida de fórmula (IV), obtenida en la etapa C), en la sitagliptina de fórmula (I):



(I).

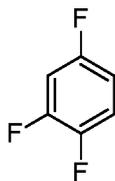
- 15 3. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que comprende las siguientes etapas anteriores para la preparación del compuesto de fórmula (III):



(III)

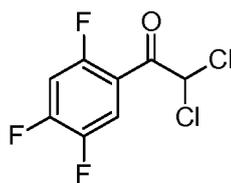
- 20 donde dichas etapas anteriores son las siguientes etapas:

a) la acilación del 1,3,4-trifluorobenceno de fórmula (VI):



(VI)

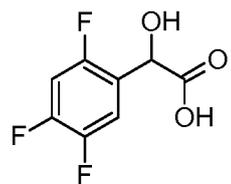
con dicloroacetilcloruro para dar el compuesto de fórmula (VII):



(VII),

5

b) la conversión del compuesto de fórmula (VII) preparado en la etapa a) en el compuesto de fórmula (III):



(III).

10

4. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la reacción de reducción de la etapa A) se lleva a cabo en presencia de un catalizador de yoduro.

5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, donde el catalizador de yoduro se selecciona del grupo que comprende yoduro de sodio, yoduro de potasio, ácido yodhídrico, yoduro de litio, yoduro de amonio.

6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, donde el catalizador de yoduro es yoduro de sodio.

7. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la reacción de reducción de la etapa A) se lleva a cabo en presencia de un reductor fosforoso y/o sulfuroso.

8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, donde el reductor fosforoso y/o sulfuroso se selecciona del grupo que comprende ácido fosforoso, ácido hipofosforoso, ácido pirofosfórico, ácido trifosfórico, ácido trimetafosfórico, ácido hipofosfórico, fósforo rojo, ácido sulfuroso, ácido piro-sulfuroso, ácido peroximonosulfúrico, ácido hiposulfuroso.

9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el reductor fosforoso y/o sulfuroso es ácido fosforoso.

10. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde la reacción de reducción de la etapa A) se lleva a cabo en un disolvente ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo.

11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el disolvente ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo se seleccionan del grupo que comprende ácido bromhídrico, ácido acético, ácido metanosulfónico.

12. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde la reacción de reducción de la etapa A) se lleva a cabo en presencia de un catalizador de yoduro y con un reductor fosforoso y/o sulfuroso y se lleva a cabo en un disolvente ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo.

13. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, donde el disolvente ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo se seleccionan del grupo que comprende ácido bromhídrico, ácido acético y ácido metanosulfónico.

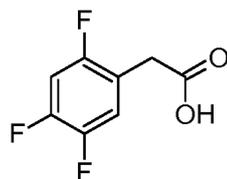
14. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, donde el catalizador de yoduro es yoduro de sodio, el reductor fosforoso y/o sulfuroso es ácido fosforoso y el disolvente ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo se selecciona del grupo que comprende ácido bromhídrico, ácido acético y ácido metanosulfónico.

5

15. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, donde el disolvente ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo es ácido metanosulfónico.

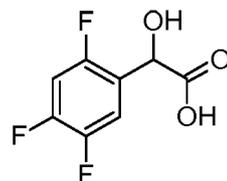
16. Procedimiento para la preparación de ácido 2,4,5-trifluorofenilacético de fórmula (II) o una sal del mismo:

10



(II)

mediante la conversión directa del compuesto de (III):



(III)

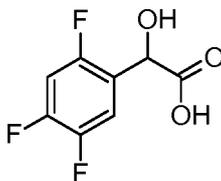
15

en el compuesto de fórmula (II), donde dicha conversión directa se lleva a cabo mediante reacción de reducción.

17. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la reacción de reducción se lleva a cabo de acuerdo con cualquiera de las condiciones reivindicadas en las reivindicaciones 3 a 15.

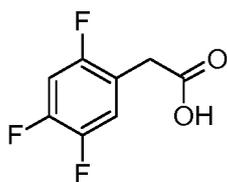
18. Uso de un reductor fosforoso y/o sulfuroso o de una sal de yoduro o ácido metanosulfónico para la conversión del compuesto de fórmula (III):

25



(III)

en el ácido 2,4,5-trifluorofenilacético de fórmula (II) o la sal del mismo:



(II).

30

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

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

- WO 9740832 A [0004]
- WO 9819998 A [0004]
- US 5939560 A [0004]
- US 20040068141 A1 [0012]
- US 2004077901 A [0014]
- CN 1749232 [0017]
- CN 101092345 [0019]
- CN 101823952 [0021]
- CN 101429115 [0021]
- WO 2008078350 A [0024] [0026]
- WO 2005020920 A [0042]
- WO 2007050485 A [0044] [0045] [0123]
- WO 2004080958 A [0122]

Literatura diferente de patentes citada en la descripción

- *CHEMICAL ABSTRACTS*, 486460-32-6 [0002]
- *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, vol. 6, 1163-1166 [0004]
- *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, vol. 6, 2745-2748 [0004]
- **LIU ZE-LING**. *Hebei Journal of Industrial Science and Technology*, July 2011, vol. 28 (4), 244-246 [0029]
- **C. K. SAVILE**. *Science*, 2010, vol. 329, 305-309 [0046]
- **JAUME BALSELLSIN**. *Organic Letters*, 2005, vol. 7 (6), 1039-1042 [0121]