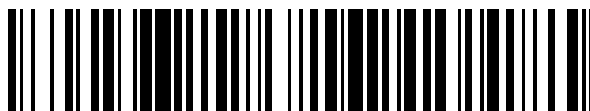


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 143**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07C 255/00 (2006.01)

C07C 57/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2018 E 18156454 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2019 EP 3524605**

54 Título: **Nuevo procedimiento eficiente para la preparación de sitagliptina**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.06.2020

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:

**SHI, TERRY;
LOU, SAM;
DE LUCCHI, OTTORINO y
PADOVAN, PIERLUIGI**

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

ES 2 770 143 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

Nuevo procedimiento eficiente para la preparación de sitagliptina

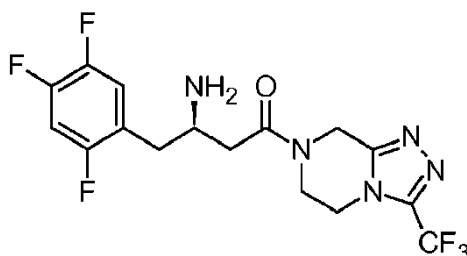
5 CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación del principio farmacéutico activo llamado sitagliptina, y a un procedimiento eficiente para preparar el intermedio clave llamado ácido 2,4,5-

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El principio farmacéutico activo sitagliptina de fórmula (I):



(I)

15

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 CAS RN 486460-32-6.

20 Este principio farmacéutico activo 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, como por ejemplo la metformina o una tiazolidindiona, para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. El beneficio de este medicamento es que tiene menos 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 para tratar 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 farmacéutico activo de éxito con una rotación económica muy alta.

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

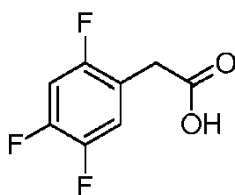
35 Teniendo en cuenta el interés comercial de la sitagliptina, se han desarrollado muchos métodos para la preparación de dicho compuesto, muchos de ellos dirigidos a minimizar los costes de producción de dicho compuesto.

En particular, de acuerdo con el conocimiento del solicitante, en este momento se han descrito aproximadamente 60 rutas diferentes de síntesis dirigidas a sitagliptina y sus intermedios, parte de ellas descritas en aproximadamente

40 300 familias de patentes dirigidas a ellos.

Dentro de dichos numerosos enfoques sintéticos para la preparación de sitagliptina, cada uno de los cuales comprende muchas etapas y muchos intermedios diferentes, la atención del solicitante se ha centrado en los métodos que implican el compuesto intermedio denominado ácido 2,4,5-trifluorofenilacético (abreviado TFPAA) que

45 tiene la siguiente fórmula química (II):



(II)

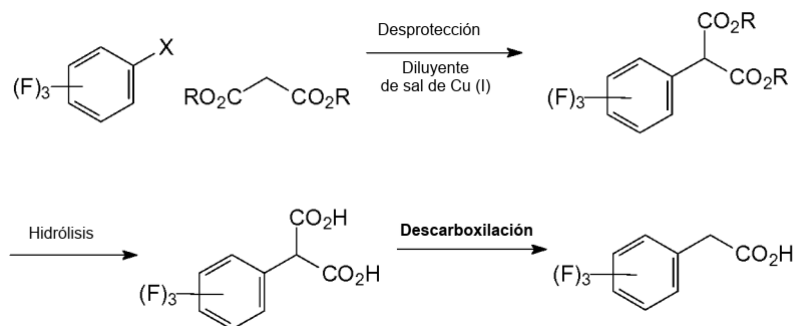
y que tiene el nombre químico de ácido 2,4,5-trifluorobencenoacético.

En la bibliografía se han descrito muchos métodos para preparar TFPAA.

5

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

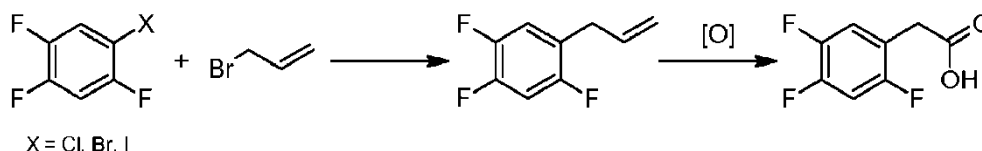
En particular, la patente US2004/0068141A1 describe un procedimiento para la preparación de ácidos fluorofenilacéticos a partir de haluros aromáticos según el método descrito en el esquema 1 en el que X representa
10 cloro, bromo o yodo:



Esquema 1.

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

La solicitud de EE.UU. Número US2004/077901 describe un procedimiento para la preparación de TFPAA a partir de
20 1,2,4,5-halobenceno de acuerdo con el método descrito en el esquema 2:

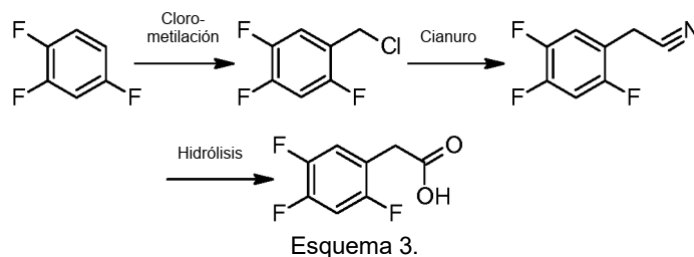


Esquema 2.

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

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

30 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:



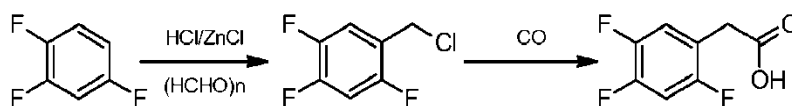
Esquema 3.

35

Sin embargo, la síntesis requiere el uso de cianuros, que es un reactivo muy tóxico.

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:

40

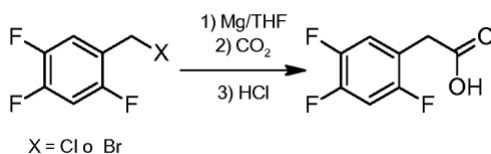


Esquema 4.

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

5

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

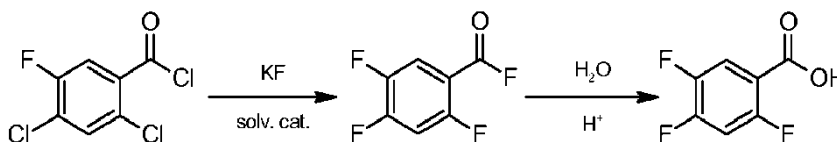


X = Cl o Br

Esquema 5.

10

La patente china CN1328238 describe un procedimiento de dos etapas para la preparación de ácido 2,4,5-trifluorobenzoico a partir de cloruro de 2,4-dicloro-5-fluorobencilo, de acuerdo con el siguiente esquema 6:



Esquema 6.

15

Además, en la patente EP 0673912 se describió un procedimiento de fluoración optimizado para la obtención de ácido 2,4,5-trifluorobenzoico.

20

Dentro de los muchos enfoques sintéticos para la preparación de TFPAA, cada uno con muchas etapas y muchos intermedios, el solicitante, dispuesto a mejorar la síntesis de la sitagliptina, trató de encontrar una síntesis más eficiente de TFPAA.

25 Los métodos de la técnica anterior para la síntesis de TFPAA adolecen de los inconvenientes de que el número de etapas generalmente es alto, del uso de reactivos peligrosos o porque requieren un aparato industrial especial dedicado o, finalmente, porque el rendimiento molar general es relativamente bajo.

SUMARIO DE LA INVENCION

30

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

35 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 sus sales como se describe en las reivindicaciones anexas, cuyas definiciones son parte integral de la presente descripción.

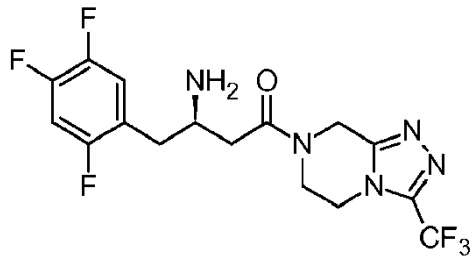
40 En particular, la presente invención proporciona un procedimiento eficiente y rentable para la preparación de sitagliptina.

Otras características y ventajas del procedimiento según la invención resultarán de la descripción de ejemplos de realización de la invención que se presenta a continuación, proporcionada como una indicación de la invención.

45

DESCRIPCION DE REALIZACIONES

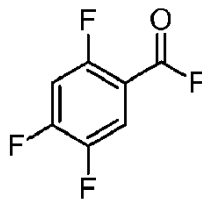
El objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de sitagliptina de fórmula (I) o una sal del mismo:



(I)

que comprende las siguientes etapas:

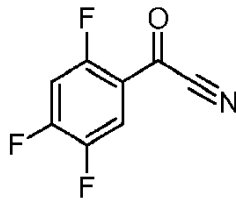
- 5 A) cianación de fluoruro de 2,4,5-trifluorobenzilo de fórmula (III):



(III)

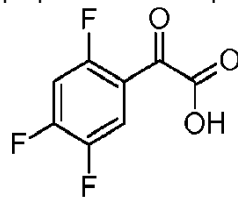
para dar el compuesto de fórmula (IV):

10



(IV);

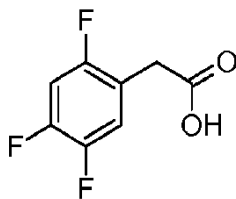
- B) conversión del compuesto de fórmula (IV) preparado en la etapa A) en el compuesto de fórmula (V):



(V);

15

- C) reducción del compuesto de fórmula (V) preparado en la etapa B) al compuesto de fórmula (II):



(II);

20

- D) conversión del ácido 2,4,5-trifluorofenilacético de fórmula (II) obtenido en la etapa C) a sitagliptina de fórmula

(I) o una sal del mismo.

De hecho, sorprendentemente ha encontrado que es posible llevar a cabo la conversión del fluoruro de 2,4,5-trifluorobenzilo de fórmula (III) en ácido 2,4,5-trifluorofenilacético de fórmula (II) (abreviado TFPAA).

5

A diferencia de los procedimientos de la técnica anterior, de hecho sorprendentemente se ha encontrado que es posible llevar a cabo la conversión directa del ácido 2,4,5-trifluorofenil-oxoacético de fórmula (V) a ácido 2,4,5-trifluorofenilacético de fórmula (II) (abreviado TFPAA).

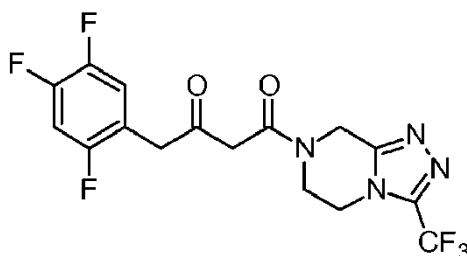
10 La conversión directa de ácido 2,4,5-trifluorofenil-oxoacético en TFPAA se lleva a cabo mediante una reacción de reducción.

Aunque cabría esperar que en las condiciones de reacción en las que se reduce el grupo oxo también se hidrogenaría el anillo aromático, en vez de eso el procedimiento de la invención proporciona como producto

15 TFPAA, es decir, no se produce la reacción de hidrogenación potencialmente competitiva.

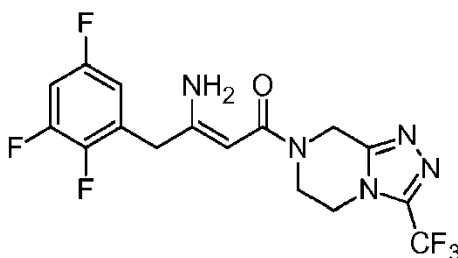
De acuerdo con la invención, el procedimiento para la preparación de sitagliptina de fórmula (I) y sus sales, también comprende la etapa D) que se lleva a cabo mediante las siguientes etapas:

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



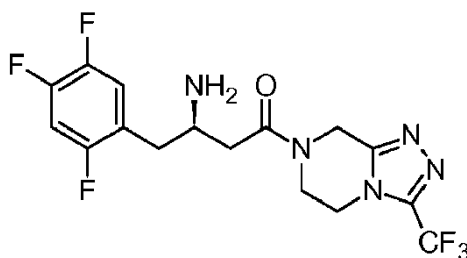
(VI),

25 F) la reacción de aminación de la cetoamida de fórmula (VI) producida en la etapa E) para dar la amida de enamina de fórmula (VII):



(VII)

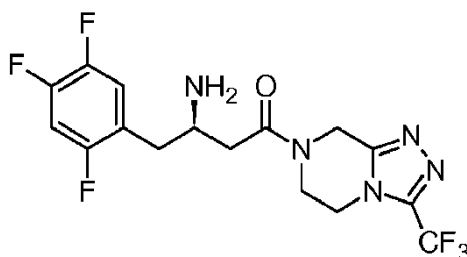
30 G) la conversión de la amida de enamina de fórmula (VII) obtenida en la etapa F) a sitagliptina de fórmula (I):



(I),

o por medio del procedimiento alternativo para obtener sitagliptina, en el que las etapas F) y G) se sustituyen por la siguiente etapa:

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



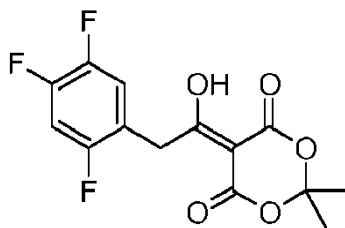
(I).

5

En particular, el compuesto de cetoamida de fórmula (VI) de la etapa E) se produce a partir de TFPAA de acuerdo con los métodos conocidos de la técnica anterior, tales como, por ejemplo, los 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.

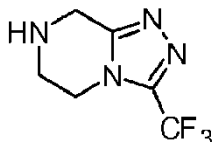
10

En particular, la etapa E) se puede llevar a cabo primero por reacción de TFPAA con ácido de Meldrum, en presencia de 4-(dimetilamino) piridina, N,N-diisopropiletilamina y cloruro de pivaloilo. El compuesto intermedio así preparado de fórmula:



15

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



20

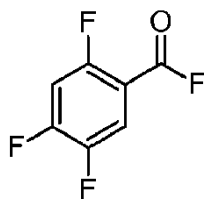
para proporcionar la cetoamida de fórmula (VI).

En la siguiente etapa del procedimiento, es decir, en la etapa F), la cetoamida de fórmula (IV) producida en la etapa E) se convierte en la amida de enamina 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 F), la cetoamida de fórmula (IV) se hace reaccionar con acetato de amonio e hidróxido de amonio para proporcionar la amida de enamina de fórmula (V).

La etapa de conversión de la amida de enamina de fórmula (V) producida en la etapa F) a sitagliptina de fórmula (I) se puede llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo con las enseñanzas 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 amida de enamina de fórmula (V) se convierte en sitagliptina de fórmula (I) por hidrogenación asimétrica catalizada por un catalizador de rodio, más en particular un catalizador que comprende rodio y Josiphos como ligando.

El procedimiento alternativo para obtener sitagliptina por 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 E) a sitagliptina de fórmula (I). Esta conversión enzimática es descrita por C.K. Savile et al., 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 et al., también desvela condiciones mejoradas para realizar la conversión de la etapa D1).

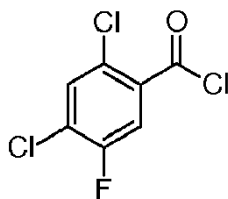
El procedimiento de la presente invención también puede comprender la siguiente etapa anterior para la preparación del compuesto de fórmula (III):



(III)

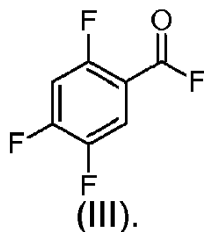
en el que dicha etapa anterior es la siguiente:

5 A-1) fluoración del cloruro de 2,4-dicloro-5-fluorobenzoilo de fórmula (VIII):



(VIII)

para dar el compuesto de fórmula (III):



(III).

10

Por lo tanto, considerando las etapas A-1), A), B) y C), a partir del cloruro de 2,4-dicloro-5-fluorobenzoilo, el procedimiento para la preparación de TFPAA de fórmula (II) consta solo de cuatro etapas.

15

El procedimiento para obtener el compuesto de fórmula (III) descrito previamente, a partir del cloruro de 2,4-dicloro-5-fluorobenzoilo de fórmula (VIII), consiste en la etapa A-1) de fluoración de dicho compuesto (VIII), para obtener el compuesto de fórmula (III).

20 La reacción de fluoración de la etapa A-1) se puede llevar a cabo en presencia de éter corona.

El éter corona que se puede usar para llevar a cabo la etapa A-1) del procedimiento de la presente invención se puede seleccionar del grupo que comprende 12-corona-4, 15-corona-5, 18-corona-6, dibenzo-18-corona-6 y diaza-18-corona-6.

25

De acuerdo con la realización preferida, el éter corona es 18-corona-6.

La etapa A-1) de fluoración del cloruro de 2,4-dicloro-5-fluorobenzoilo se lleva a cabo en presencia de una fuente de flúor, como, por ejemplo, KF.

30

El disolvente utilizado en la etapa A-1) se puede seleccionar del grupo que consiste en *o*-diclorobenceno, sulfolano. De acuerdo con una realización preferida, la etapa A-1) se lleva a cabo por medio de *o*-diclorobenceno.

En realizaciones preferidas, la etapa A-1) puede realizarse a una temperatura entre 120 °C y 150 °C. Más preferiblemente, la temperatura en la etapa A-1) está comprendida entre 135 °C y 145 °C. Más preferiblemente, la temperatura en la etapa A-1) es de 140 °C.

35

El rendimiento molar típico de la etapa A-1) está comprendido entre el 76 % y el 80 %, y habitualmente alrededor del 78 %. El producto de fluoruro de 2,4,5-trifluorobenzoilo de fórmula (III) tiene el 98-99 % de pureza química por GC

40

A/A%. El producto fluoruro de 2,4,5-trifluorobenzoilo es un aceite.

Opcionalmente, el fluoruro de 2,4,5-trifluorobenzoilo de fórmula (III) obtenido en la etapa A-1) puede purificarse por

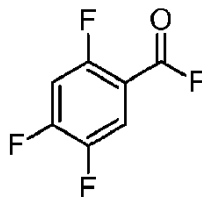
destilación.

En particular, el fluoruro de 2,4,5-trifluorobenzilo de fórmula (III) de la etapa A-1) se produce a partir de cloruro de 2,4-dicloro-5-fluorobenzilo también de acuerdo con los métodos conocidos de la técnica anterior, tales como, por ejemplo, los descritos en la patente CN1328238 en el ejemplo 1, y los descritos en la patente EP 0673912 en el ejemplo 1 o 2.

La etapa A) del procedimiento de la presente invención, consiste en la siguiente etapa para la preparación del compuesto de fórmula (IV):

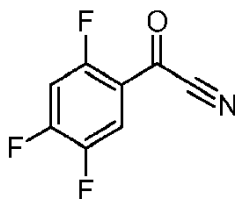
10

A) cianación de fluoruro de 2,4,5-trifluorobenzilo de fórmula (III):



(III);

15 para dar el compuesto de fórmula (IV):



(IV);

La etapa A) de conversión del compuesto de fórmula (III) en el compuesto de fórmula (IV) se puede llevar a cabo por una reacción de cianación.

20

La reacción de cianación de la etapa A) se lleva a cabo en presencia de una fuente de cianuro. Dicho ácido se puede seleccionar del grupo que comprende cianuro de sodio, cianuro de potasio, cianuro de litio, cianuro de amonio, y cianuro orgánico.

25

De acuerdo con la realización preferida, la reacción de cianación de la etapa A) se puede llevar a cabo en presencia de cianuro de sodio.

La etapa A) del procedimiento de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo en presencia de uno o más disolventes orgánicos tales como, por ejemplo, tolueno, xileno, disolventes halogenados, clorobenceno, *o*-diclorobenceno, tetrahidrofurano (THF), dioxano, metil-*t*-butil éter (MTBE), dietil éter.

30

Preferiblemente, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente aromático o un disolvente de éter tal como tolueno, xileno, MTBE, dioxano, metil-tetrahidrofurano (Me-THF), THF, clorobenceno, *o*-diclorobenceno, siendo más preferidos el THF, el clorobenceno y el *o*-diclorobenceno.

35

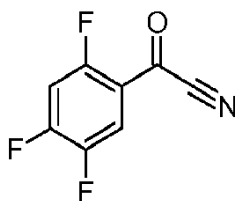
Opcionalmente, la solución de fluoruro de 2,4,5-trifluorobenzilo de fórmula (III) obtenida en la etapa A-1) puede llevarse directamente, sin aislamiento del compuesto (III), a la etapa A).

El rendimiento molar de la etapa A) habitualmente es de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 90 %. El producto de cianuro de 2,4,5-trifluorobenceno-1-carbonilo de fórmula (IV) tiene una pureza química del 95-99 % por GC A/A%. El producto de cianuro de 2,4,5-trifluorobenceno-1-carbonilo es un aceite.

40

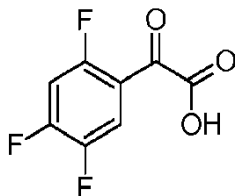
La etapa B) del procedimiento de la presente invención, se lleva a cabo mediante la conversión del compuesto de fórmula (IV):

45



(IV);

al compuesto de fórmula (V):

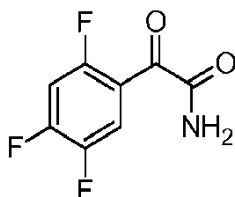


(V).

5

La etapa B) puede comprender las siguientes etapas:

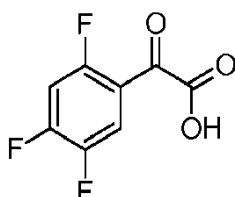
10 B1) oxidación del cianuro de 2,4,5-trifluorobenceno-1-carbonilo de fórmula (IV) al compuesto de fórmula (IX):



(IX);

B2) hidrólisis del compuesto de fórmula (IX) obtenido en la etapa B1) al compuesto de fórmula (VI):

15



(VI).

La etapa B) de conversión del compuesto de fórmula (IV) en el compuesto de fórmula (VI) se puede llevar a cabo mediante:

20

- una reacción de oxidación en la etapa B1);
- una reacción de hidrólisis en la etapa B2).

La reacción de oxidación de la etapa B1) se puede llevar a cabo en presencia de haluro de metal alcalino.

25

El haluro de metal alcalino que puede usarse para llevar a cabo la etapa B1) del procedimiento de la presente invención se puede seleccionar del grupo que comprende haluro de sodio, haluro de potasio, y haluro de litio.

30 El haluro de metal alcalino que puede usarse para llevar a cabo la etapa B1) del procedimiento de la presente invención se puede seleccionar del grupo que comprende cloruro de sodio, bromuro de sodio, yoduro de sodio, cloruro de potasio, bromuro de potasio, yoduro de potasio, cloruro de litio, y bromuro de litio.

De acuerdo con la realización preferida, el haluro de metal alcalino es cloruro de sodio o bromuro de sodio. Más preferiblemente cloruro de sodio, ya que es el haluro de metal alcalino que proporciona la velocidad de reacción más alta, es decir, permite el final de la reacción de conversión en el menor tiempo.

5 La etapa B1) del procedimiento de acuerdo con la 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 es ácido sulfúrico o una solución acuosa de ácido sulfúrico.

10

La etapa B2) del procedimiento de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo en un disolvente ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo.

15 El disolvente ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo que puede usarse para llevar a cabo la etapa B2) del procedimiento de la presente invención se puede seleccionar del grupo que comprende ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, o una solución acuosa de los mismos.

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

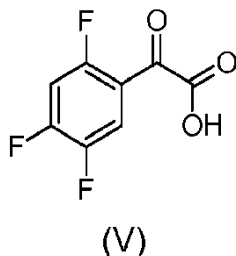
El disolvente ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo es ácido clorhídrico o una solución acuosa de ácido clorhídrico.

25 Las etapas B1) y B2) en consecuencia pueden llevarse a cabo preferiblemente sin aislar el compuesto de fórmula (IX).

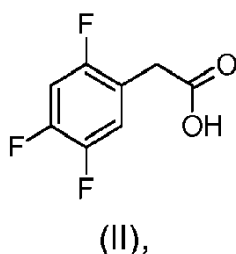
30 El rendimiento molar típico de las etapas B1) y B2) combinadas y realizadas secuencialmente, es decir, sin aislar el compuesto de fórmula (IX), habitualmente es de aproximadamente el 75 % a aproximadamente el 85 %. El producto de ácido (2,4,5-trifluorofenil) oxoacético de fórmula (V) tiene el 98-99 % de pureza química por HPLC A/A%.

El compuesto de fórmula (V) es un sólido cristalino.

35 En la etapa C) de la presente invención, el compuesto de ácido (2,4,5-trifluorofenil) oxoacético de fórmula (V):



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



40

es decir, sin la formación de otros intermedios.

45 La etapa C) de conversión directa del compuesto de fórmula (V) 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 4 átomos de hidrógeno y la formación, como subproducto, de agua.

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

El catalizador de yoduro que puede usarse para llevar a cabo la etapa C) del procedimiento de la presente invención se puede seleccionar del grupo que comprende yodo, yoduro de sodio, yoduro de potasio, ácido yodhídrico, yoduro de litio, y yoduro de amonio.

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

10 De acuerdo con una realización preferida, para llevar a cabo la etapa C) se usan de 0,05 a 0,2 equivalentes molares de catalizador de yoduro.

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

15 La reacción de reducción de la etapa C) se lleva a cabo en presencia de un reductor de fósforo y/o de azufre.

El reductor de fósforo y/o de azufre que puede usarse para llevar a cabo la etapa C) 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, y ácido hiposulfuroso.

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

25 La cantidad de reductor de fósforo y/o de azufre que se puede usar para llevar a cabo la etapa C) oscila entre 1,5 y 8 equivalentes molares en comparación con el compuesto de partida de fórmula (V).

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

30 De acuerdo con una realización más preferida, para llevar a cabo la etapa C) se usan 4 equivalentes molares de ácido fosforoso como reductor de fósforo y/o de azufre.

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

35 El ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo para llevar a cabo la etapa C) se puede seleccionar del grupo que comprende ácido yodhídrico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido metansulfónico, ácido trifluorometanosulfónico.

40 De acuerdo con la realización preferida, el ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo se pueden seleccionar del grupo que comprende ácido bromhídrico, ácido acético y ácido metansulfónico.

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

45 De acuerdo con la realización preferida, el 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 metansulfónico y agua, por ejemplo, una mezcla 3:2 (v/v) de ácido metansulfónico y agua.

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

Nuevamente de acuerdo con una realización más preferida, el ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo es ácido metansulfónico.

La cantidad del ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo que se puede usar para llevar a cabo la etapa C) oscila entre 0,05 y 2 equivalentes molares en comparación con el compuesto de partida de fórmula (V).

60 De acuerdo con una realización preferida, para llevar a cabo la etapa C) de 0,05 a 0,5 equivalentes molares del ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo.

De acuerdo con una realización más preferida, para llevar a cabo la etapa C) 0,1 equivalentes molares del ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo.

65

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

De acuerdo con una realización, la reacción de reducción de la etapa C) se lleva a cabo mediante un reductor de 5 fósforo y/o de azufre, en presencia de un catalizador de yoduro.

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

10 De acuerdo con una realización preferida, la reacción de reducción de la etapa C) se lleva a cabo mediante un reductor de fósforo y/o de azufre, en presencia de un catalizador de yoduro y en un ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo que se selecciona del grupo que comprende ácido yodhídrico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido metansulfónico, y ácido trifluorometanosulfónico.

15 De acuerdo con una realización más preferida, la reacción de reducción de la etapa C) se lleva a cabo mediante un reductor de fósforo y/o de azufre, en presencia de un catalizador de yoduro y en un ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo que se selecciona del grupo que comprende ácido bromhídrico, ácido acético y ácido metansulfónico.

20 De acuerdo con una realización más preferida, la reacción de reducción de la etapa C) se lleva a cabo bajo las siguientes condiciones: el catalizador de yoduro es yodo, el reductor de fósforo y/o de azufre es ácido fosforoso, y el ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo se selecciona del grupo que comprende ácido bromhídrico, ácido acético, ácido metansulfónico, siendo más preferido el ácido metansulfónico.

25 De acuerdo con una realización más preferida, la reacción de reducción de la etapa C) se lleva a cabo mediante ácido fosforoso como reductor de fósforo y/o de azufre, en presencia de un catalizador de yoduro y en un ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo seleccionado del grupo que comprende ácido bromhídrico, ácido acético y ácido metansulfónico.

30 De acuerdo con otra realización preferida, la reacción de reducción de la etapa C) se lleva a cabo mediante un reductor de fósforo y/o de azufre, en presencia de un yodo como catalizador de yoduro y en un ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo seleccionado del grupo que comprende ácido bromhídrico, ácido acético y ácido metansulfónico.

35 De acuerdo con otra realización preferida, la reacción de reducción de la etapa C) se lleva a cabo mediante ácido fosforoso como reductor de fósforo y/o sulfuro, en presencia de un yodo como catalizador de yoduro.

Nuevamente de acuerdo con una realización más preferida, la reacción de reducción de la etapa C) se lleva a cabo mediante ácido fosforoso como reductor de fósforo y/o de azufre, en presencia de un yodo como catalizador de 40 yoduro y en un ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo seleccionado del grupo que comprende ácido bromhídrico, ácido acético y ácido metansulfónico.

Nuevamente de acuerdo con una realización más preferida, la reacción de reducción de la etapa C) se lleva a cabo mediante ácido fosforoso como reductor de fósforo y/o de azufre, en presencia de un yodo como catalizador de 45 yoduro y en un ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo que es ácido metansulfónico.

De acuerdo con una realización de la invención, la etapa C) se puede llevar a cabo usando 0,1 equivalentes molares de yodo como catalizador de yoduro y 4 equivalentes molares de ácido fosforoso como reductor de fósforo y/o de 50 azufre.

De acuerdo con una realización de la invención, la etapa C) se puede llevar a cabo usando 0,1 equivalentes molares de yodo como catalizador de yoduro y 4 equivalentes molares de ácido fosforoso como reductor de fósforo y/o de azufre y usando un ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo.

55 De acuerdo con una realización preferida de la invención, la etapa C) se puede llevar a cabo usando 0,1 equivalentes molares de yodo como catalizador de yoduro y 4 equivalentes molares de ácido fosforoso como reductor de fósforo y/o de azufre y usando ácido metansulfónico como ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo.

En realizaciones preferidas, la etapa C) se realiza a una temperatura entre 90 °C y 130 °C. Más preferiblemente, la 60 temperatura en la etapa C) está comprendida entre 100 °C y 120 °C. Más preferiblemente, la temperatura en la etapa C) es de 110 °C.

La etapa C) concluye en menos de 45 horas, habitualmente en 15-30 horas.

65 La etapa C) proporciona el producto TFPAA de fórmula (II) con una pureza química del producto en bruto aislado del

95-99 %, según lo determinado por HPLC A/A%.

La etapa C) proporciona el producto TFPAA de fórmula (II) con una pureza química del producto en bruto aislado del 95-99 %, habitualmente de aproximadamente el 98 %, según lo determinado por HPLC A/A%.

5

La etapa C) proporciona el producto TFPAA de fórmula (II) con un rendimiento molar del 80-90 %.

Debe notarse que dicho rendimiento molar del 80-90 % de la conversión directa del compuesto de fórmula (V) en el compuesto de fórmula (II) es notablemente alta y que dicha conversión directa parece no estar descrita en la técnica anterior para preparar (II) a partir de (V).

10

La pureza química del producto TFPAA se puede aumentar aún más mediante la recristalización del producto, por ejemplo, calentando y a continuación enfriando el producto en 4 volúmenes de tolueno, logrando así TFPAA con una pureza química superior al 99,7 %, habitualmente de alrededor del 99,8 %, como se determina por HPLC A/A%.

15

De acuerdo con una realización más preferida, la etapa C) se puede llevar a cabo usando el catalizador de yoduro en una cantidad entre 0,05 y 0,5 equivalentes molares en comparación con el compuesto de fórmula (V), el reductor de fósforo y/o de azufre está en una cantidad entre 1,5 y 8 equivalentes molares en comparación con el compuesto de fórmula (V), y el ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo en una cantidad entre 0,05 y 2 equivalentes molares en comparación con el compuesto de fórmula (V).

20

De acuerdo con otra realización de la invención, la etapa C) se puede llevar a cabo usando de 0,05 a 0,2 equivalentes molares de yodo como catalizador de yoduro y de 3 a 6 equivalentes molares de ácido fosforoso como reductor de fósforo y/o de azufre y usando, como ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo, ácido metansulfónico.

25

De acuerdo con una realización más preferida de la invención, la etapa C) se puede llevar a cabo usando de 0,05 a 0,2 equivalentes molares de yodo como catalizador de yoduro y de 3 a 6 equivalentes molares de ácido fosforoso como reductor de fósforo y/o de azufre y usando, como ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo, de 0,05 a 0,3 equivalentes de ácido metansulfónico. Esta combinación de condiciones de hecho proporciona el mayor rendimiento molar y la mayor pureza química del producto TFPAA.

30

Nuevamente de acuerdo con una realización más preferida de la invención, la etapa C) se puede llevar a cabo usando 0,1 equivalentes molares de yodo como catalizador de yoduro y 4 equivalentes molares de ácido fosforoso como reductor de fósforo y/o de azufre y usando, como ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo, 0,1 equivalentes de ácido metansulfónico. Esta combinación de condiciones de hecho proporciona el mejor rendimiento molar y la mejor pureza química del producto TFPAA.

35

De acuerdo con otra realización de la invención, la etapa C) se puede llevar a cabo usando 0,1 equivalentes molares de yodo como catalizador de yoduro y 4 equivalentes molares de ácido fosforoso como reductor de fósforo y/o de azufre y usando, como ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo, 0,1 equivalentes molares de ácido metansulfónico.

40

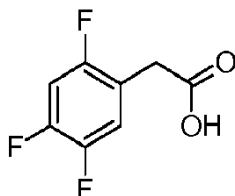
De acuerdo con una realización preferida, independientemente de cuál sea el catalizador o el reductor, la etapa C) se lleva a cabo en ausencia de agua, ya que proporciona un mayor rendimiento molar del producto de fórmula (II), en comparación con las condiciones en las que está presente el agua.

45

De acuerdo con una realización más preferida, la etapa C) se lleva a cabo en ausencia de agua y se lleva a cabo mediante ácido fosforoso como un reductor de fósforo y/o de azufre, en presencia de yodo como catalizador de yoduro y de un ácido seleccionado del grupo que comprende ácido bromhídrico, ácido acético y ácido metansulfónico, siendo más preferido el ácido metansulfónico.

50

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

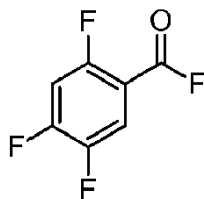


(II)

55

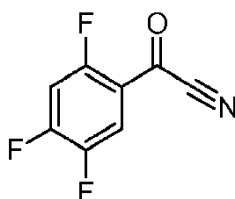
puede prepararse de este modo mediante las siguientes etapas:

A) cianación de fluoruro de 2,4,5-trifluorobenzilo de fórmula (III):



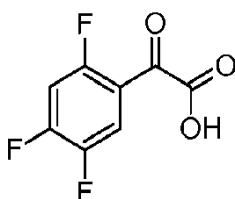
(III);

5 para dar el compuesto de fórmula (IV):



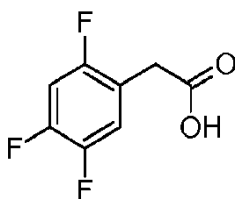
(IV);

10 B) conversión del compuesto de fórmula (IV) preparado en la etapa A) en el compuesto de fórmula (V):



(V);

C) reducción del compuesto de fórmula (V) preparado en la etapa B) al compuesto de fórmula (II):



(II).

15

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

20 En particular, dicha reacción de cianación (de la etapa A)) se lleva a cabo en presencia de una fuente de cianuro. Más en particular, la reacción de cianación de la etapa A) se puede llevar a cabo preferiblemente en presencia de cianuro de sodio.

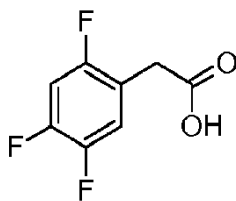
25 En particular, dicha reacción de conversión (de la etapa B)) se puede llevar a cabo en presencia de haluro de metal alcalino. Más en particular, la reacción de conversión de la etapa B) se puede llevar a cabo preferiblemente en presencia de cloruro de sodio.

30 En particular, dicha reacción de reducción (de la etapa C)) se puede llevar a cabo en presencia de catalizador de yoduro y con un reductor de fósforo y/o de azufre y se lleva a cabo en un ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo.

Más en particular, la reacción de reducción de la etapa C) se puede llevar a cabo en presencia de yodo, con ácido

fosforoso y ácido metansulfónico.

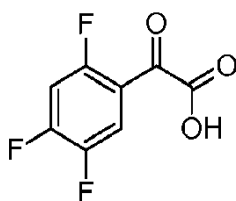
El compuesto ácido 2,4,5-trifluorofenilacético de fórmula (II) o una sal del mismo:



(II)

5

puede prepararse de este modo por conversión directa del compuesto de (V):



(V)

10

al compuesto de fórmula (II),
en el que dicha conversión directa se lleva a cabo por reacción de reducción.

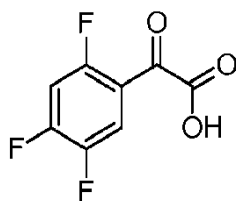
Además, las condiciones analizadas anteriormente para llevar a cabo la etapa C) también se aplican a dicha
15 preparación de TFPAA de fórmula (II) a partir del compuesto de fórmula (V).

En particular, dicha reacción de reducción (de la etapa C)) se puede llevar a cabo en presencia de catalizador de
yoduro y con un reductor de fósforo y/o de azufre y se lleva a cabo en un ácido o una mezcla ácida acuosa del
mismo.

20

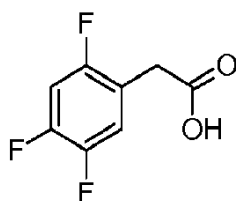
Más en particular, la reacción de reducción de la etapa C) se puede llevar a cabo preferiblemente en presencia de
yodo, con ácido fosforoso y ácido metansulfónico.

Se puede usar un reductor de fósforo y/o de azufre, particularmente ácido fosforoso, o un catalizador de yoduro,
25 particularmente yodo, o ácido metansulfónico para llevar a cabo la conversión del compuesto de fórmula (V):



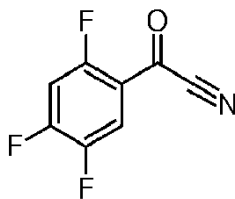
(V)

a ácido 2,4,5-trifluorofenilacético de fórmula (II) o una sal del mismo:
30



(II).

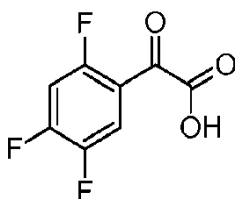
El compuesto de fórmula (IV):



(IV);

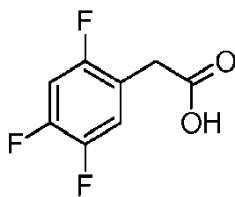
5

o el compuesto de fórmula (V):



(V);

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



(II).

En una realización de la presente invención, la sitagliptina de fórmula (I) o una sal del mismo, preparada de acuerdo
15 con el procedimiento anterior, puede incluirse en composiciones farmacéuticas, que comprenden uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables o en combinación con otros principios farmacéuticos activos y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

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

A continuación se describen otros ejemplos de composiciones farmacéuticas adecuadas:

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

en el que las composiciones farmacéuticas anteriores contienen los siguientes excipientes en el núcleo del
30 comprimido: celulosa microcristalina (E460), hidrogenofosfato cálcico anhidro (E341), croscarmelosa de sodio (E468), estearato de magnesio (E470b) y estearilfumarato de sodio.

Además, el recubrimiento de película de dichas composiciones farmacéuticas puede estar formado por los
35 siguientes excipientes: poli (alcohol vinílico), macrogol 3350, talco (E553b), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172) y óxido de hierro amarillo (E172).

Todas las características y realizaciones preferidas del procedimiento de la presente invención dadas anteriormente se pueden combinar en cada combinación posible para llevar a cabo el procedimiento reivindicado.

40 Todos los intermedios y compuestos de la presente invención, en particular los de fórmula (II), (III), (IV), (V) pueden

estar en forma aislada o no aislada, de la mezcla de reacción en la que se preparan.

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

5

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

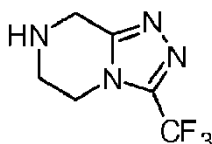
El experto en materia de química orgánica puede apreciar que el procedimiento de la invención permite una mejora de la productividad considerando las reducciones del número de etapas empleadas para llevar a cabo la síntesis de sitagliptina y, al mismo tiempo, evita el uso de reactivos costosos.

El término "volumen" significa volumen de disolvente por unidad de producto, por lo tanto, por ejemplo, 1 volumen es 1 litro por 1 kilo, o 1 ml por 1 gramo, o 1 microlitro por 1 miligramo. Por lo tanto, 10 volúmenes significa, por ejemplo, 10 litros por 1 kilogramo de sustancia.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

El material de partida cloruro de 2,4-dicloro-5-fluorobenzoilo, es un reactivo ampliamente disponible en el mercado, por ejemplo, tal como lo suministra Alfa Aesar (EE.UU.).

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



25

utilizada para la síntesis de la cetoamida de fórmula (IV) en la etapa F, son reactivos ampliamente disponibles en el mercado, por ejemplo, suministrados por Alfa Aesar (Alemania), Toronto Research Chemicals Product List, abcr GmbH Product List, Sigma-Aldrich (EE.UU.))

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

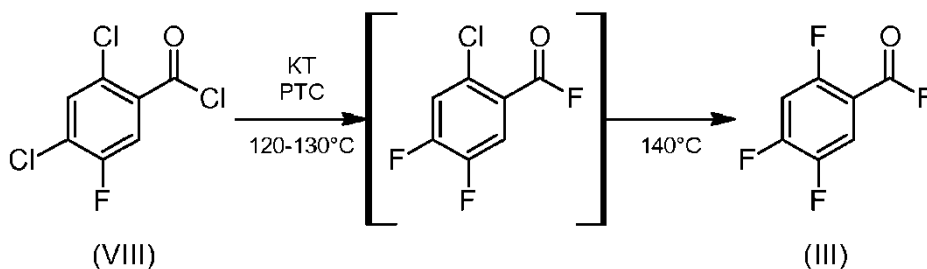
Alternativamente, el documento WO2004/080958 describe, en el ejemplo 1, en particular la Etapa D, la preparación de 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4] triazolo [4,3-a] pirazina, sal de clorhidrato (1-4).

Además, la síntesis de triazol se describe en las etapas de A a DC, relacionadas con el esquema 1, en la página 32 del documento WO2007/050485.

Volúmenes significa volumen de disolvente por unidad de producto, por lo tanto, por ejemplo, 1 volumen es 1 litro por 1 kilo, o 1 ml por 1 gramo, o 1 microlitro por 1 miligramo. Por lo tanto, 10 volúmenes significa, por ejemplo, 10 litros por 1 kilogramo de sustancia.

Ejemplo 1: Preparación de fluoruro de 2,4,5-trifluorobenzoilo, compuesto (III)

45

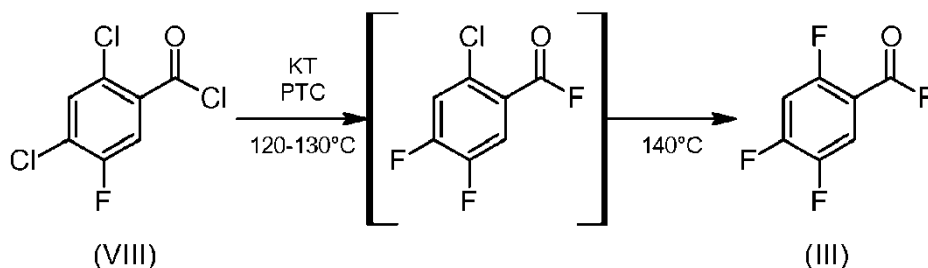


Se cargó un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 250 ml, en atmósfera de nitrógeno, con 120 ml de *o*-diclorobenceno (3 V), 42,8 g de fluoruro de potasio (4,2 eq.), 4 g de bromuro de tetrafenilfosfonio (10 % en p/p en comparación con el cloruro de 2,4-dicloro-5-fluorobenzoilo), 2 g de 18-corona-6 (5 % en comparación con el cloruro de 2,4-dicloro-5-fluorobenzoilo) y 40 g de cloruro de 2,4-dicloro-5-fluorobenzoilo de fórmula (VIII). La mezcla obtenida se calentó a 120-130 °C, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 horas. A continuación, la

50

temperatura subió hasta 140 °C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 8 horas más. Una vez que se hubo completado la conversión (control por GC; conversión a cloruro de 2,4-dicloro-5-fluorobenzoilo <0,5 %), la mezcla de reacción obtenida se concentró al vacío. Se obtuvo una solución incolora de fluoruro de 2,4,5-trifluorobenzoilo en *o*-diclorobenceno (144,4 g, 17,4 % en p/p) con una pureza del 98 % (GC A/A%), mediante un método del patrón externo de GC, rendimiento del 80,2 %. Opcionalmente, el producto puede purificarse adicionalmente por destilación.

Ejemplo 2: Preparación de fluoruro de 2,4,5-trifluorobenzoilo, compuesto (III)



10

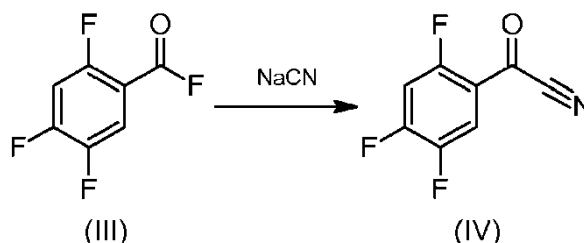
Se cargó un matraz de fondo redondo de 2 l y 4 bocas, bajo atmósfera de nitrógeno, con 600 ml de solfolano (3 V), 214 g de fluoruro de potasio (4,2 eq.), 20 g de bromuro de tetrafenilfosfonio (10 % en p/p en comparación a cloruro de 2,4-dicloro-5-fluorobenzoilo), 10 g de 18-corona-6 (5 % en p/p en comparación con cloruro de 2,4-dicloro-5-fluorobenzoilo) y 200 g de cloruro de 2,4-dicloro-5-fluorobenzoilo de fórmula (VIII). La mezcla obtenida se calentó a 120-130 °C, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 12 horas. A continuación la temperatura se elevó hasta 140 °C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 8 horas más. Una vez que se hubo completado la conversión (control por GC; conversión a cloruro de 2,4-dicloro-5-fluorobenzoilo <0,5 %), la mezcla de reacción obtenida se concentró hasta el residuo, y a continuación el residuo se destiló al vacío. Se obtuvo un aceite incoloro de fluoruro de 2,4,5-trifluorobenzoilo (120 g) con una pureza del 99,1 % (GC A/A%) y un rendimiento del 76,6 %.

15

Opcionalmente, el producto puede purificarse adicionalmente por destilación.

Ejemplo 3: Preparación de cianuro de 2,4,5-trifluorobenceno-1-carbonilo, compuesto (IV)

25

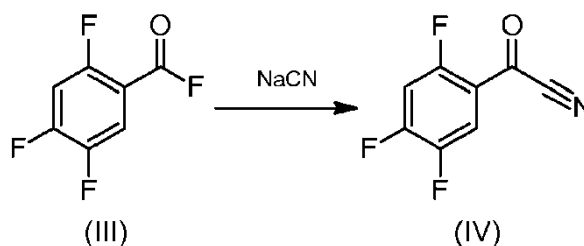


Se cargó un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 50 ml, bajo atmósfera de nitrógeno, con 2,2 g de NaCN (1,4 eq.) en 15 ml de tolueno (2,6 V). La mezcla obtenida se calentó a 110 °C, y a continuación se añadieron gota a gota 5,8 g de fluoruro de 2,4,5-trifluorobenzoilo de fórmula (III) durante un período de 1 hora. La mezcla de reacción se agitó a estas temperaturas durante 6 horas. Una vez que se hubo completado la conversión (control por GC; conversión a fluoruro de 2,4,5-trifluorobenzoilo <1 %), la mezcla se enfrió a una temperatura inferior a 50 °C. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se lavó con 8 ml de tolueno. La solución obtenida se concentró hasta el residuo, y a continuación el residuo se destiló al vacío. Se obtuvo un aceite incoloro de fluoruro de 2,4,5-trifluorobenzoilo (4,94 g) con una pureza del 96,6 % (GC A/A%) y un rendimiento del 82 %.

30

35

Ejemplo 4: Preparación de cianuro de 2,4,5-trifluorobenceno-1-carbonilo, compuesto (IV)



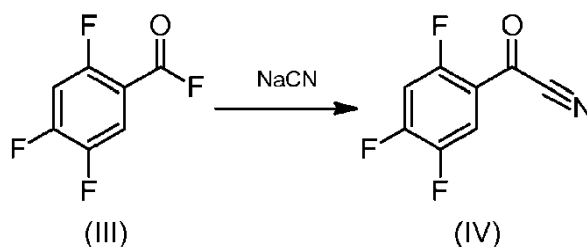
40

Se cargó un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 50 ml, bajo atmósfera de nitrógeno, con 2,2 g de NaCN (1,4 eq.)

en 15 ml de clorobenceno (2,6 V). La mezcla obtenida se calentó a 110 °C, y a continuación se añadieron gota a gota 6 g de fluoruro de 2,4,5-trifluorobenzilo de fórmula (III) durante un período de 1 hora. La mezcla de reacción se agitó a estas temperaturas durante 6 horas. Una vez que se hubo completado la conversión (control por GC; conversión a fluoruro de 2,4,5-trifluorobenzilo <1 %), la mezcla se enfrió a una temperatura inferior a 50 °C. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se lavó con 8 ml de clorobenceno. La solución obtenida se concentró hasta el residuo, y a continuación el residuo se destiló al vacío. Se obtuvo un aceite incoloro de fluoruro de 2,4,5-trifluorobenzilo (4,93 g) con una pureza del 98 % (GC A/A%) y un rendimiento del 79 %.

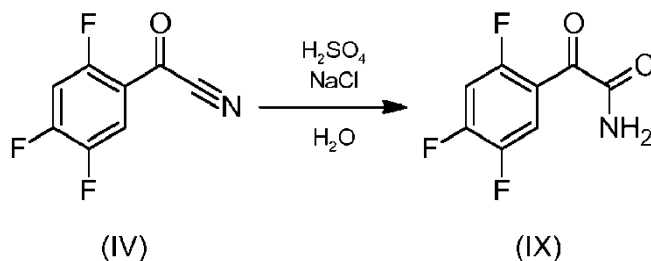
Ejemplo 5: Preparación de cianuro de 2,4,5-trifluorobenceno-1-carbonilo, compuesto (IV)

10



Se cargó un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 250 ml, bajo atmósfera de nitrógeno, con 10 g de NaCN (1,4 eq.) en 70 ml de *o*-diclorobenceno. La mezcla obtenida se calentó a 110 °C, y a continuación se añadió gota a gota una solución de fluoruro de 2,4,5-trifluorobenzilo de fórmula (III) obtenida en el ejemplo 1 durante un período de 1 hora. La mezcla de reacción se agitó a estas temperaturas durante 6 horas. Una vez que se hubo completado la conversión (control por GC; conversión a fluoruro de 2,4,5-trifluorobenzilo <1 %), la mezcla se enfrió a una temperatura inferior a 50 °C. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se lavó con 8 ml de clorobenceno. La solución obtenida se concentró hasta el residuo, y a continuación el residuo se destiló al vacío. Se obtuvo un aceite incoloro de fluoruro de 2,4,5-trifluorobenzilo (22,2 g) con una pureza del 97,8 % (GC A/A%) y un rendimiento del 85 %.

Ejemplo 6: Preparación de 2-oxo-2-(2,4,5-trifluorofenil) acetamida, compuesto (IX)



25

Se cargó un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 25 ml, bajo atmósfera de nitrógeno, con 0,39 g de agua (1 eq.), 0,13 g de NaCl (0,1 eq.) en 2,12 g de H₂SO₄ al 98 %. A la mezcla obtenida se le añadió, gota a gota durante 20 min a 20 °C, 4 g de cianuro de 2,4,5-trifluorobenceno-1-carbonilo de fórmula (IV).

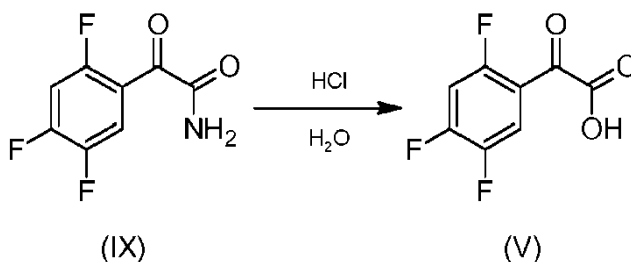
30

La mezcla de reacción se agitó a estas temperaturas durante 8 horas. Una vez que se hubo completado la conversión (control por GC), la mezcla se añadió a 10 ml de agua con hielo. La mezcla obtenida se agitó durante 30 minutos, a continuación la suspensión obtenida se filtró y el filtrado se lavó con 10 ml de agua. Se obtuvo un sólido de 2-oxo-2-(2,4,5-trifluorofenil) acetamida de fórmula (IX) (4,1 g), rendimiento del 93,4 %.

35

Opcionalmente, el producto puede purificarse adicionalmente por cristalización en metil-*t*-butiléter.

Ejemplo 7: Preparación de ácido (2,4,5-trifluorofenil) oxoacético, compuesto (V)



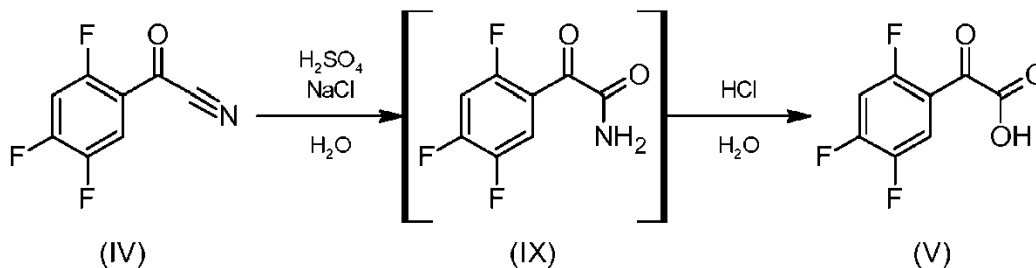
Se cargó un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 25 ml, en atmósfera de nitrógeno, con 4 g de 2-oxo-2-(2,4,5-trifluorofenil) acetamida de fórmula (IX) en 20 ml de HCl al 36 %. La mezcla de reacción obtenida se calentó a 70 °C y se agitó a estas temperaturas durante 5 horas. Una vez que se hubo completado la conversión (control por HPLC), la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 10 ml de MTBE. La mezcla obtenida se agitó durante 5 minutos, y a continuación se separaron las capas orgánicas. A continuación se añadieron 10 ml de metil terc-butil éter a las capas acuosas, se agitó durante 5 minutos, y a continuación se separaron las fases. Las capas orgánicas se combinaron y a continuación la fase orgánica combinada se concentró al vacío a 35 °C, para proporcionar el ácido (2,4,5-trifluorofenil) oxoacético crudo de fórmula (V), 3,35 g, rendimiento molar del 83,4 %, pureza química por HPLC A/A% del 99,60 %.

15

Opcionalmente, el ácido (2,4,5-trifluorofenil) oxoacético crudo obtenido de fórmula (V) puede purificarse posteriormente mediante recristalización en tolueno.

Ejemplo 8: Preparación de ácido (2,4,5-trifluorofenil) oxoacético, compuesto (V)

15



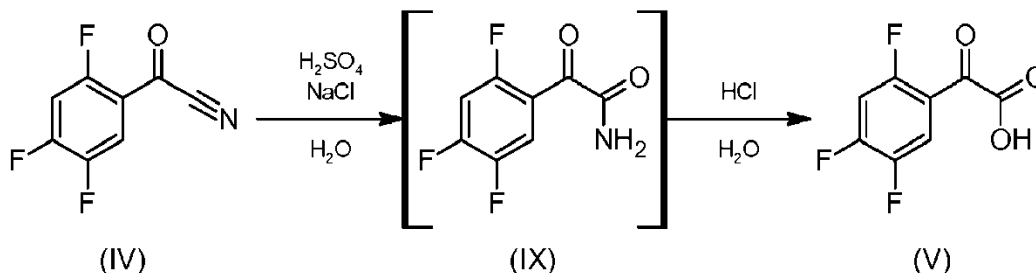
Se cargó un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 25 ml, bajo atmósfera de nitrógeno, con 0,39 g de agua (1 eq.), 0,13 g de NaCl (0,1 eq.) en 2,12 g de H₂SO₄ al 98 %. A la mezcla obtenida se le añadió, gota a gota durante 20 min a 20 °C, 4 g de cianuro de 2,4,5-trifluorobenceno-1-carbonilo de fórmula (IV). La mezcla de reacción se agitó a estas temperaturas durante 8 horas. Una vez que se hubo completado la conversión (control por GC), la mezcla se añadió a 10 ml de agua con hielo. La mezcla obtenida se agitó durante 30 minutos, y a continuación la suspensión obtenida se filtró. El filtrado obtenido se suspendió en 20 ml de HCl al 36 %, y a continuación la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 5 horas. Una vez que se hubo completado la conversión (control por HPLC), la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 10 ml de MTBE. La mezcla obtenida se agitó durante 5 minutos, y a continuación se separaron las capas orgánicas. A continuación se añadieron 10 ml de metil terc-butil éter a las capas acuosas, se agitó durante 5 minutos, y a continuación se separaron las fases. Las capas orgánicas se combinaron y a continuación la fase orgánica combinada se concentró al vacío a 35 °C, para proporcionar el ácido (2,4,5-trifluorofenil) oxoacético crudo de fórmula (V), 3,75 g, rendimiento molar del 85 %, pureza química por HPLC A/A% del 99,30 %.

20

Opcionalmente, el ácido (2,4,5-trifluorofenil) oxoacético crudo obtenido de fórmula (V) puede purificarse posteriormente mediante recristalización en tolueno.

Ejemplo 9: Preparación de ácido (2,4,5-trifluorofenil) oxoacético, compuesto (V)

35



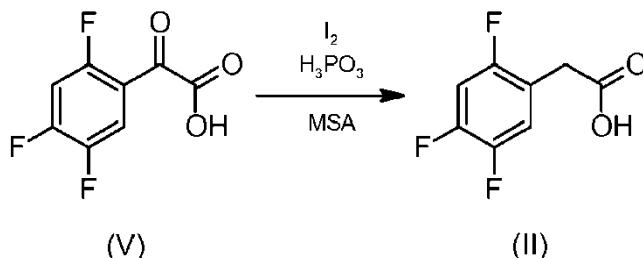
Un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 25 ml se cargó, en atmósfera de nitrógeno, con 0,39 g de agua (1 eq.), 0,22 g de NaBr (0,1 eq.) en 2,12 g de H₂SO₄ al 98 %. A la mezcla obtenida se le añadió, gota a gota durante 20 min a 20 °C, 4 g de cianuro de 2,4,5-trifluorobenceno-1-carbonilo de fórmula (IV). La mezcla de reacción se agitó a estas temperaturas durante 8 horas. Una vez que se hubo completado la conversión (control por GC), la mezcla se añadió a 10 ml de agua con hielo. La mezcla obtenida se agitó durante 30 minutos, y a continuación la suspensión obtenida se filtró. El filtrado obtenido se suspendió en 20 ml de HCl al 36 %, y a continuación la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 5 horas. Una vez que se hubo completado la conversión (control por HPLC), la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 10 ml de MTBE. La mezcla obtenida se agitó durante 5 minutos, y a continuación se separaron las capas orgánicas. A continuación se añadieron 10 ml de metil terc-butil éter a las

40

45

capas acuosas, se agitó durante 5 minutos, y a continuación se separaron las fases. Las capas orgánicas se combinaron y a continuación la fase orgánica combinada se concentró al vacío a 35 °C, para proporcionar el ácido (2,4,5-trifluorofenil) oxoacético crudo de fórmula (V), 3,75 g, rendimiento molar del 85 %, pureza química por HPLC A/A% del 99,30 %. Opcionalmente, el ácido (2,4,5-trifluorofenil) oxoacético crudo obtenido de fórmula (V) puede purificarse posteriormente mediante recristalización en tolueno.

Ejemplo 10: Preparación de ácido 2,4,5-trifluorofenilacético, compuesto (II)



10

Un matraz de 25 ml se cargó con 1,0 g de ácido (2,4,5-trifluorofenil) oxoacético (compuesto de fórmula (V)), 1,61 g de H₃PO₃ (4 eq.), 0,12 g de I₂ (0,1 eq.) y 0,05 g de ácido metanosulfónico (0,1 eq.) (abreviado MSA). La mezcla obtenida se agitó a 110 °C durante 24 horas. Una vez que se hubo completado la conversión (por HPLC; conversión >99 %), la mezcla se enfrió a una temperatura por debajo de 30 °C, y a continuación se añaden 5 ml de metil terc-butil éter, y se añaden 5 ml de agua. La mezcla obtenida se agitó durante 5 minutos, y a continuación se separaron las capas orgánicas. A continuación se añadieron 5 ml de metil terc-butil éter a las capas acuosas, se agitó durante 5 min, y a continuación se separaron las fases. Las capas orgánicas se combinaron, y a continuación las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío a 35 °C, para proporcionar el TFPAA bruto (de fórmula (II)), 0,77 g, rendimiento molar del 83 %, pureza química por HPLC A/A% por 98,9 %.

20

Opcionalmente, el TFPAA bruto obtenido se puede recristalizar más a partir de

Ejemplo 11: Método analítico para analizar el ácido 2,4,5-trifluorofenilacético. Determinación de la pureza, perfil de impurezas y ensayo por HPLC:

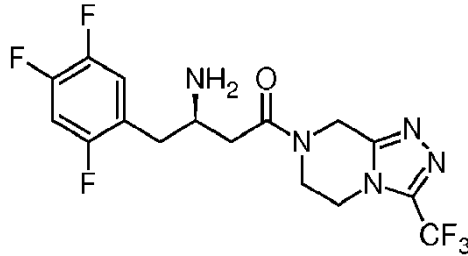
25

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

El presente método se ha utilizado para determinar la pureza química del ácido 2,4,5-trifluorofenilacético (compuesto (II)).

REIVINDICACIONES

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



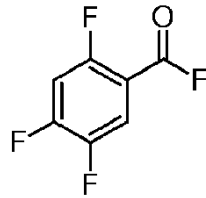
(I)

5

que comprende las siguientes etapas:

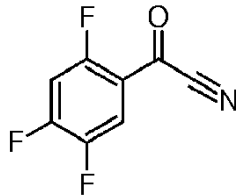
A) cianación de fluoruro de 2,4,5-trifluorobenzilo de fórmula (III):

10



(III);

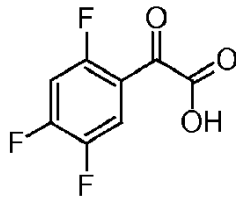
para dar el compuesto de fórmula (IV):



(IV);

15

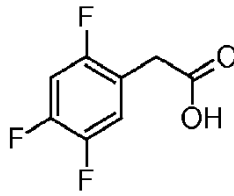
B) conversión del compuesto de fórmula (IV) preparado en la etapa A) en el compuesto de fórmula (V):



(V);

20

C) reducción del compuesto de fórmula (V) preparado en la etapa B) al compuesto de fórmula (II):



(II);

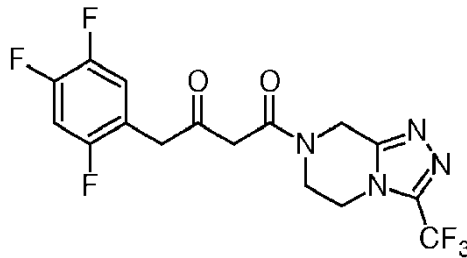
D) conversión del ácido 2,4,5-trifluorofenilacético de fórmula (II) obtenido en la etapa C) a sitagliptina de fórmula (I) o una sal del mismo.

5

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa D) se lleva a cabo mediante las siguientes etapas:

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

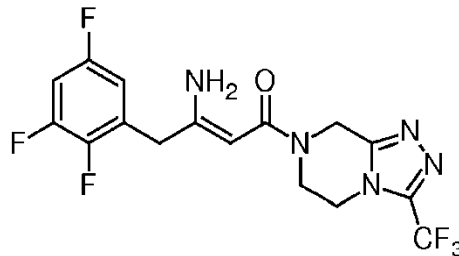
10



(VI),

F) reacción de aminación de la cetoamida de fórmula (VI) producida en la etapa E) para dar la amida de enamina de fórmula (VII):

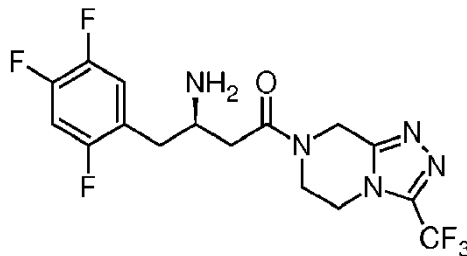
15



(VII),

G) conversión de la amida de enamina de fórmula (VII) obtenida en la etapa F) a sitagliptina de fórmula (I):

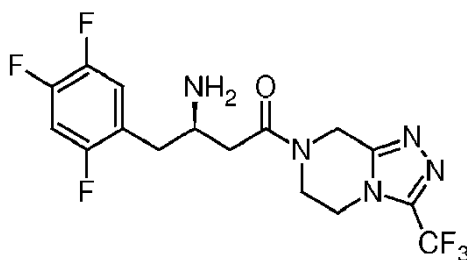
20



(I);

o por medio del método alternativo para obtener sitagliptina de fórmula (I) que consiste en la siguiente etapa:

D1) conversión enzimática de la cetoamida de fórmula (VI), obtenida en la etapa E), a sitagliptina de fórmula (I):



(I).

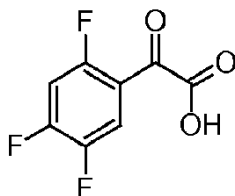
3. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que la conversión de la etapa B) se lleva a cabo en presencia de un haluro de metal alcalino.

5

4. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la reacción de conversión de la etapa B) se lleva a cabo en un disolvente ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo.

5. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la reducción en la etapa C)

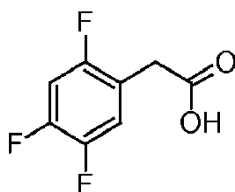
10 se lleva a cabo mediante una conversión directa del compuesto de (V):



(V);

al compuesto de fórmula (II):

15



(II).

6. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la reacción de reducción de la etapa C) se lleva a cabo en presencia de catalizador de yoduro.

20

7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el catalizador de yoduro se selecciona del grupo que comprende yodo, yoduro de sodio, yoduro de potasio, ácido yodhídrico, yoduro de litio, y yoduro de amonio.

8. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la reacción de reducción de la etapa C) se lleva a cabo en presencia de catalizador de yoduro y con un reductor de fósforo y/o de azufre y se lleva a cabo en un ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo.

25

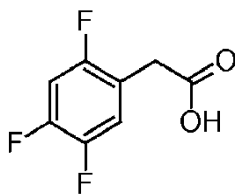
9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el catalizador de yoduro es yoduro de sodio, el reductor de fósforo y/o de azufre es ácido fosforoso, y el ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo se selecciona del grupo que comprende ácido bromhídrico, ácido acético y ácido metansulfónico.

30

10. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9, en el que el catalizador de yoduro está en una cantidad entre 0,05 y 0,5 equivalentes molares en comparación con el compuesto de fórmula (V), el reductor de fósforo y/o de azufre está en una cantidad entre 1,5 y 8 equivalentes molares en comparación con el compuesto de fórmula (V), y el ácido o una mezcla ácida acuosa del mismo en una cantidad entre 0,05 y 2 equivalentes molares en comparación con el compuesto de fórmula (V).

35

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

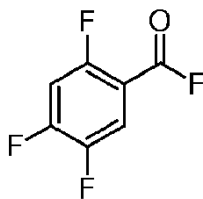


(II);

que comprende las siguientes etapas:

5

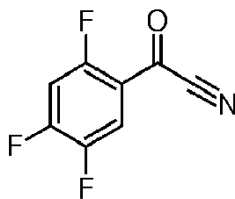
A) cianación de fluoruro de 2,4,5-trifluorobenzilo de fórmula (III):



(III);

10

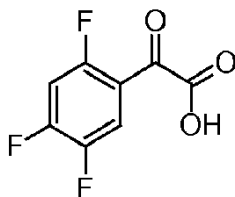
para dar el compuesto de fórmula (IV):



(IV);

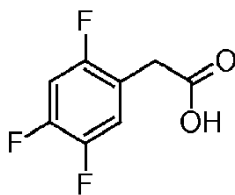
15

B) conversión del compuesto de fórmula (IV) preparado en la etapa A) en el compuesto de fórmula (V):



(V);

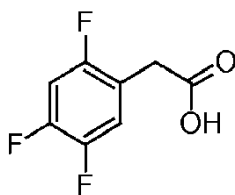
C) reducción del compuesto de fórmula (V) preparado en la etapa B) al compuesto de fórmula (II):



(II).

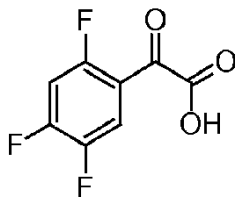
20

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



(II);

por conversión directa del compuesto de fórmula (V):

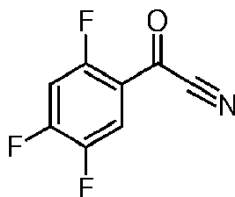


(V);

5

al compuesto de fórmula (II),
en el que dicha conversión directa se lleva a cabo por reacción de reducción.

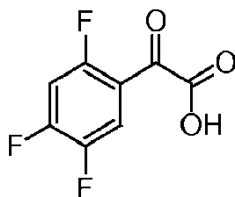
10 13. Uso del compuesto de fórmula (IV):



(IV);

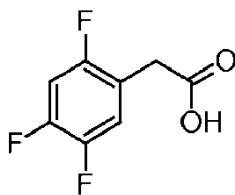
o compuesto de fórmula (V):

15



(V);

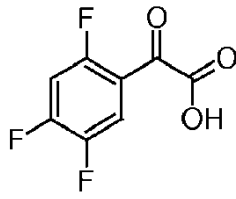
para la preparación del compuesto de fórmula (II) o una sal del mismo:



(II).

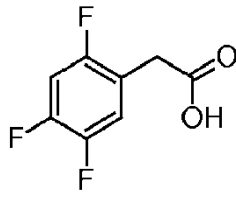
20

14. Uso de un reductor de fósforo y/o de azufre o de una fuente de yoduro o ácido metansulfónico para la conversión del compuesto de fórmula (V):



(V);

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



(II).