

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2012.01.18	(73) Titular(es): ST PHARM CO., LTD. 1241-2, JEONGWANG-DONG, SIHEUNG-SI GYEONGGI-DO 429-450	KR
(30) Prioridade(s): 2011.01.20 KR 20110006081		
(43) Data de publicação do pedido: 2013.11.27	(72) Inventor(es): GEUN GHO LIM SUN KI CHANG CHANG HO BYEON* CHANG HO BYEON	KR KR KR KR
(45) Data e BPI da concessão: 2015.07.22 215/2015	(74) Mandatário: NUNO MIGUEL OLIVEIRA LOURENÇO RUA CASTILHO, Nº 50 - 9º 1269-163 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **MÉTODO DE PREPARAÇÃO DE UM INTERMEDIÁRIO DE SITAGLIPTINA**

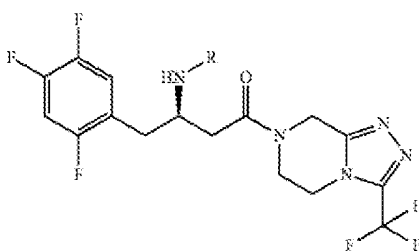
(57) Resumo:

É SUGERIDO UM MÉTODO PARA PREPARAR UM COMPOSTO DE FÓRMULA 2, QUE COMPREENDE A REAÇÃO DE UM COMPOSTO DE FÓRMULA 3 COM 3 (TRIFLUOROMETIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-[1,2,4]TRIAZOLO [4,3-A]PIRAZINA OU UM SEU SAL NUM SOLVENTE ORGÂNICO NA PRESENÇA DE 2-CLORO-4,6-DIMETOXI-L,3,5-TRIAZINA E UMA AMINA ORGÂNICA TERCIÁRIA, EM QUE TANTO NA FÓRMULA 2 E NA FÓRMULA 3 R REPRESENTA QUER T-BUTILOXICARBONILO (BOC), BENZILOXICARBONILO (CBZ), FLUORENILMETILOXICARBONILO (FMOC), ACETILO OU BENZOÍLO.

RESUMO

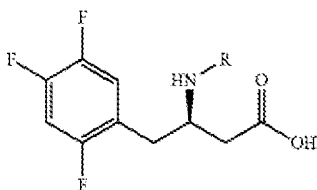
"MÉTODO DE PREPARAÇÃO DE UM INTERMEDIÁRIO DE SITAGLIPTINA"

É sugerido um método para preparar um composto de fórmula 2,



Fórmula 2

que compreende a reação de um composto de fórmula 3



Fórmula 3

com 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazina ou um seu sal num solvente orgânico na presença de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina e uma amina orgânica terciária, em que tanto na fórmula 2 e na fórmula 3 R representa quer t-butiloxicarbonilo (Boc), benziloxicarbonilo (Cbz), fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), acetilo ou benzoílo.

DESCRIÇÃO

"MÉTODO DE PREPARAÇÃO DE UM INTERMEDIÁRIO DE SITAGLIPTINA"

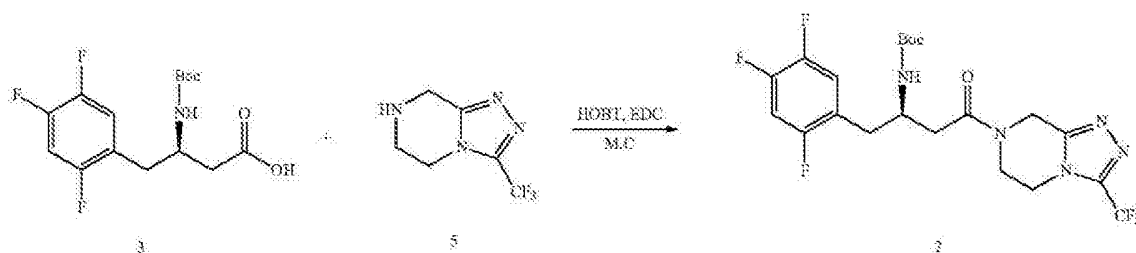
CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção relaciona-se com um método para preparar um intermediário de sitagliptina a qual é um fármaco antidiabético.

ESTADO DA TÉCNICA RELACIONADA

A sitagliptina é um composto triazolopiperazina que possui uma estrutura ácido beta-amino e tem o nome químico de (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina. A sitagliptina foi desenvolvida pela companhia norte-americana, Merck e Co., Inc. A sitagliptina é o primeiro inibidor de DPP-IV para tratar a diabetes de tipo 2 e está atualmente disponível comercialmente em países por todo o mundo como um fármaco antidiabético sob a marca registada Januvia na forma de um fosfato de sitagliptina monohidrato.

O intermediário de sitagliptina "(R)-4-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-oxobutan-2-ilcarbamato de t-butilo" (Composto 2 no Esquema Reacional 1 abaixo) é preparado como no Esquema Reacional 1 e é revelado em US 6 699 871.



Esquema Reacional 1.

Contudo, o processo anterior do Esquema Reacional 1 emprega desvantajosamente reagentes reacionais dispendiosos, 1-hidroxibenzotriazole (HOBT) e 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC) e exibe um rendimento muito baixo do produto. Por conseguinte, este método não é adequado para aplicação à escala industrial.

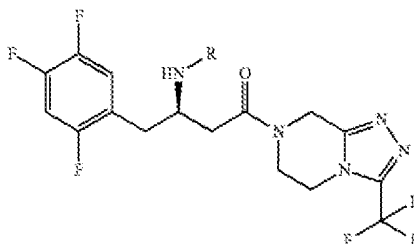
DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

PROBLEMA TÉCNICO

Portanto, a presente invenção destina-se a providenciar um método para preparar um composto de fórmula 2 que é económico devido à utilização de reagentes não dispendiosos e exibe um excelente rendimento do produto e, por conseguinte, é adequado para a produção em massa à escala industrial.

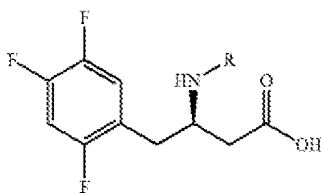
SOLUÇÃO PARA O PROBLEMA

A presente invenção providencia um método para preparar um composto de fórmula 2,



Fórmula 2

que compreende a reação de um composto de fórmula 3



Fórmula 3

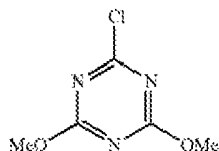
com 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazina ou um seu sal num solvente orgânico na presença de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina e uma amina orgânica terciária, em que tanto na fórmula 2 e na fórmula 3 R representa quer t-butiloxicarbonilo (Boc), benziloxicarbonilo (Cbz), fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), acetilo ou benzoílo.

Na presente invenção, R nas fórmulas 2 e 3 é preferencialmente Boc ou Cbz.

Na presente invenção, o composto de fórmula 3 utilizado como um material de partida está comercialmente disponível ou poderá ser preparado pelo método do INTERMEDIÁRIO 3 descrito em US 6 699 871, Coluna 23. No que diz respeito ao composto de fórmula 3 da presente invenção, quando R é Cbz, Fmoc, acetilo ou benzoílo, o composto correspondente poderá ser preparado utilizando cloroformato de benzilo, cloreto de fluorenilmetiloxicarbonilo, cloreto de acetilo ou cloreto de benzoílo em lugar de di-*terc*-butilo no Passo B

do método de produção do INTERMEDIÁRIO 3 revelado em US 6 699 871, Coluna 23.

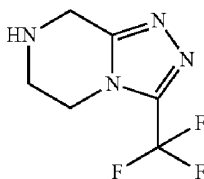
Na presente invenção, 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina, que corresponde a um composto de fórmula 4 abaixo, poderá estar comercialmente disponível.



Fórmula 4

3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, que corresponde a um composto de fórmula 5 abaixo, utilizado como um reagente na presente invenção ou um seu sal, está comercialmente disponível ou poderá ser preparado pelo método revelado na Patente U.S. No. 6 699 871.

O sal do composto de fórmula 5 poderá estar na forma de seu um cloridrato, sulfato, fosfato, metanossulfonato ou p-toluenossulfonato.



fórmula 5

Como aqui utilizado, o termo "amina orgânica terciária" refere-se a uma base que é utilizada comumente para a formação de uma ligação amida no campo da química orgânica. Exemplos da amina orgânica terciária incluem N-metilmorfolina, piridina, trietilamina, trimetilamina, triisopropilamina e quinolina.

A razão molar da reação do composto de fórmula 3 vs. o composto de fórmula 5 na presente invenção poderá variar mas está preferencialmente no intervalo de 1:0,8 até 3 e mais preferencialmente 1:1,1 até 1,3.

A razão molar da reação do composto de fórmula 3 vs. o composto de fórmula 4 na presente invenção poderá variar, mas está preferencialmente no intervalo de 1:1 até 3 e mais preferencialmente de 1:1,1 até 1,4.

A razão molar da reação do composto de fórmula 3 vs. N-metilmorfolina na presente invenção poderá variar, mas está preferencialmente no intervalo de 1:2 até 5, mais preferencialmente 1:2,5 até 4,0 e mais preferencialmente 1:3.

O solvente orgânico utilizado na presente invenção poderá ser um solvente orgânico comum, que é utilizado para uma reação de formação de amida no campo da química orgânica. Por exemplo, o solvente orgânico é preferencialmente selecionado a partir do grupo que consiste em tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, tolueno e diclorometano.

O método de preparação da presente invenção poderá ser levado cabo num amplo intervalo de temperaturas que não provoquem reações secundárias, mas é levado a cabo a uma temperatura reacional de cerca de 0 até cerca de 35 °C e preferencialmente cerca de 0 até 30 °C. Especificamente, os materiais de partida, reagentes e semelhantes, são misturados a uma temperatura de mais de preferencialmente cerca de 0 até cerca de 10 °C e ainda mais preferencialmente cerca de 0 até cerca de 5 °C, seguido por aquecimento até à temperatura ambiente e reação. Tal como

aqui utilizado, o termo "temperatura ambiente" refere-se a uma temperatura desde cerca de 15 até 30 °C.

O método de preparação da presente invenção poderá incluir adicionalmente a cristalização do composto de fórmula geral 2, utilizando pelo menos um solvente selecionado a partir de acetato de etilo, álcool isopropílico, etanol, metanol, diclorometano, hexano, acetonitrilo e tetrahydrofurano.

A cristalização poderá ser levada a cabo de acordo com um método convencionalmente utilizado por um perito comum na técnica.

Além disso, a presente invenção providencia um método para preparar um fosfato de sitagliptina monohidrato, que inclui o método para preparar um composto de fórmula 2, de acordo com a presente invenção.

EFEITOS VANTAJOSOS DA INVENÇÃO

O método de preparação da presente invenção permite a produção económica e de elevado rendimento de um composto de fórmula 2, que é um intermediário chave de sitagliptina e é por conseguinte aplicável à produção em massa à escala industrial.

MODO PARA A INVENÇÃO

Daqui em diante, a presente invenção será descrita em mais detalhe com referência aos exemplos seguintes. Estes exemplos são providenciados apenas para ilustrar a presente invenção e não deverão ser interpretados como limitantes do âmbito e do espírito da presente invenção.

Exemplos

Exemplo 1

Preparação de (R)-4-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-oxobutan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (Composto de fórmula 2 em que R é Boc)

Ácido (R)-3-Boc-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butanóico (3,0 g, 9,0 mmol) e tetrahidrofurano (THF, 30 mL) foram carregados e dissolvidos num balão seco, e foi adicionada a este N-metilmorfolina (2,97 mL, 27,0 mmol). Seguidamente, a mistura foi arrefecida até uma temperatura desde 0 até 5 °C, e foi adicionada a este 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (2,05 g, 11,7 mmol). Após ser agitada a uma temperatura desde 0 até 5 °C durante uma hora, foi adicionada 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazina (2,47 g, 10,8 mmol) e a mistura reacional foi agitada enquanto se elevava até uma temperatura de 20 até 25 °C. Após a conclusão da reação, confirmada por TLC, o líquido reacional foi arrefecido até 10 °C, e foram adicionados a este diclorometano (30,0 mL) e água (30,0 mL), seguido por separação das fases. A fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado (30,0 mL) e solução salina (30,0 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro, concentrada sob pressão reduzida, e seguidamente, cristalizada a partir de acetato de etilo (12,0 mL) e álcool isopropílico (6,0 mL) para originar 4,29 g (rendimento: 94,0 por cento) de (R)-4-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-yl)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-oxobutan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo.

$^1\text{H-NMR}$ δ 7,04 (dd, 1H, $J = 0,012$), 6,84 (dd, 1H, $J = 0,013$), 5,01 (s, 2H), 4,90 (NH), 4,20 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 3,97 (m, 1H), 2,97 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), pf: 183,0 até 183,5 °C (como medido usando um aparelho de ponto de fusão capilar, Mettler FP90 a um coeficiente de elevação de 2 °C/ min).

Exemplo 2

Preparação de (R)-4-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-oxobutan-2-ilcarbamato de benzilo (Composto de fórmula 2 em que R é Cbz)

Ácido (R)-3-Cbz-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butanoico (3,0 g, 8,2 mmol) e tetrahydrofurano (THF, 30 mL) foram carregados e dissolvidos num balão seco, e foi adicionada a este N-metilmorfolina (2,7 mL, 24,5 mmol). Seguidamente, a mistura foi arrefecida até uma temperatura desde 0 até 5 °C, e foi adicionada a este 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (1,86 g, 10,6 mmol). Após ser agitada a uma temperatura desde 0 até 5 °C durante uma hora, foi adicionado cloridrato de 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a] pirazina (2,05 g, 9,0 mmol) e a mistura reacional foi agitada enquanto aquecia até à temperatura ambiente (20 até 25 °C). Após a conclusão da reação ter sido confirmada por TLC, o líquido reacional foi arrefecido até 10 °C e foram adicionados a esta diclorometano (30,0 mL) e água (30,0 mL), seguido por separação de fases. A fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado (30,0 mL) e solução salina (30,0 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro, concentrada sob pressão reduzida, e seguidamente cristalizada a partir de acetato de etilo (12,0 mL) e álcool isopropílico (6,0

mL) para originar 3,98 g (rendimento: 90 por cento) de (R)-4-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-oxobutan-2-ilcarbamato de benzilo.

$^1\text{H-NMR}$ δ 7,10-7,34 (m, 5H), 7,04 (dd, 1H, $J = 0,012$), 6,84 (dd, 1H, $J = 0,013$), 5,01 (s, 2H), 4,90 (NH), 4,20 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 3,97 (m, 1H), 2,97 (t, 2H), 2,70 (t, 2H)

Exemplo Comparativo 1

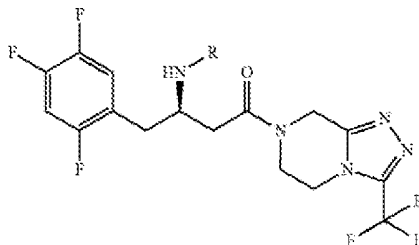
Preparação do composto de fórmula 2 em que R é Boc, de acordo com o método revelado na Patente US No. 6 699 871, Exemplo 7, PASSO A

Foi dissolvido ácido (R)-3-Boc-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butanoico (50,1 mg, 0,15 mmol) em diclorometano (2,5 mL) e foi adicionado a este 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (39,2 mg, 0,20 mmol). Enquanto se mantinha uma temperatura desde 0 até 5 °C, foi adicionado à mistura HOBT (17,2 mg, 0,21 mmol), seguido de reação durante 10 minutos. Em seguida, foi adicionado EDC (48,3 mg, 0,25 mmol) a 0 °C, e a mistura reacional foi aquecida até à temperatura ambiente e agitada durante 14 horas. Após a reação estar completa, o líquido reacional foi concentrado sob pressão reduzida e um composto desejado foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 100 por cento de acetato de etilo para originar 29 mg (rendimento: 47,5 por cento) do composto intitulado como um sólido.

Lisboa, 16 de outubro de 2015

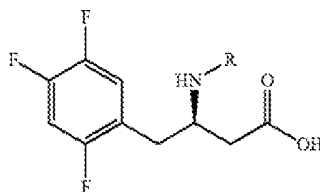
REIVINDICAÇÕES

1. Um método para a preparar um composto de fórmula 2,



Fórmula 2

que compreende a reação de um composto de fórmula 3



Fórmula 3

com 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazina ou um seu sal num solvente orgânico na presença de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina e uma amina orgânica terciária, em que tanto na fórmula 2 e na fórmula 3, R representa quer t-butiloxicarbonilo (Boc), benziloxicarbonilo (Cbz), fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), acetilo ou benzoílo.

2. O método de acordo com a reivindicação 1, em que R na fórmula 2 e 3 é Boc ou Cbz.
3. O método de acordo com a Reivindicação 1 e/ou Reivindicação 2, **caracterizado em que** a amina orgânica terciária é N-metilmorfolina, piridina, trietilamina, trimetilamina, triisopropilamina ou quinolina.

4. O método de acordo com a Reivindicação 3, **caracterizado em que** a amina orgânica terciária é N-metilmorfolina.
5. O método de acordo com a reivindicação 1, em que o solvente orgânico é selecionado a partir do grupo que consiste em tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, tolueno e diclorometano.
6. O método de acordo com qualquer das Reivindicações precedentes 1 até 5, **caracterizado em que** a reação é levada a cabo a uma temperatura de 0 até 30 °C.
7. O método de acordo com qualquer uma das Reivindicações precedentes 1 até 6, **caracterizado em que** o composto de fórmula 2 é cristalizado utilizando acetato de etilo e álcool isopropílico.
8. Um método para a preparação de um fosfato de sitagliptina monohidrato, que compreende o método para preparar um composto de fórmula 2 de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 7.

Lisboa, 16 de outubro de 2015