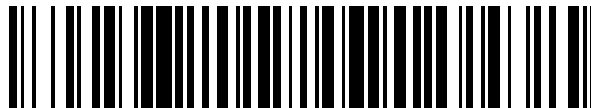


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 191**

51 Int. Cl.:

**C07D 207/16** (2006.01)

**C07C 35/37** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.07.2011 E 11735614 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.10.2014 EP 2590943**

54 Título: **Procedimiento e intermedios para la preparación de un ingrediente activo**

30 Prioridad:

**06.07.2010 IT MI20101239**

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

**21.01.2015**

73 Titular/es:

**CHEMELECTIVA SRL. (100.0%)  
Strada Due Ponti 12  
28100 Novara, IT**

72 Inventor/es:

**BARATELLA, MARCO**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 527 191 T3

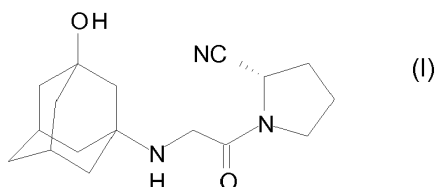
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 e intermedios para la preparación de un ingrediente activo

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un ingrediente activo farmacéutico y, particularmente, se refiere a un procedimiento para la preparación de vildagliptina e intermedios útiles de dicho procedimiento.

La vildagliptina, conocida químicamente como (2S)-1-[2-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]-acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo, es un compuesto de fórmula

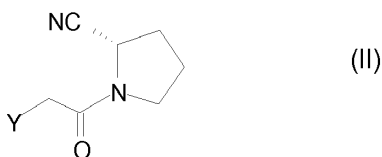


y se usa en el tratamiento terapéutico de la diabetes de tipo 2.

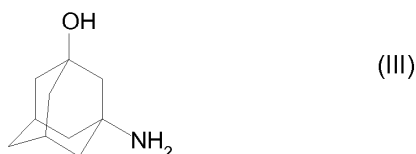
10 La vildagliptina es un inhibidor oralmente activo de la dipeptidilpeptidasa IV (DPP IV) y fue descrito por primera vez en el documento WO 00/034241.

Se conocen diversas síntesis de vildagliptina en la bibliografía.

El documento WO 00/034241 (Novartis AG) describe un procedimiento que comprende la reacción de un derivado de 2-cianopirrolidina de fórmula



15 en la que Y representa un grupo reactivo tal como cloruro, bromuro ó yoduro; con 1-amino-3-adamantanol



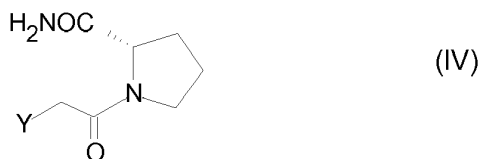
en presencia de una base y un disolvente inerte.

20 Se describe una síntesis similar en J. Med. Chem. 2003, 46, 2774-2789.

El documento WO 2004/092127 (Novartis AG) describe un procedimiento que no incluye el aislamiento del derivado de 2-cianopirrolidina (II), un intermedio particularmente irritante, que reacciona directamente con 1-amino-3-adamantanol (III) para proporcionar vildagliptina.

25 El documento WO 2008/084383 (Medichem SA) describe un procedimiento que comprende la reacción de un derivado de 2-cianopirrolidina de fórmula (II) con un 1-amino-3-adamantanol en el que el grupo OH está protegido.

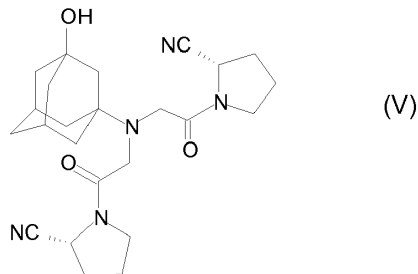
El documento WO 2010/022690 (Zentiva KS) describe un procedimiento para la preparación de vildagliptina que comprende el aislamiento de una 1-haloacetil-2(S)-pirrolidina-carboxiamida de fórmula



30 con una sal de trialquilamina y su posterior conversión en su derivado ciano correspondiente de fórmula (II) que reacciona con 1-amino-3-adamantanol siguiendo el procedimiento de síntesis convencional.

Todos los procedimientos conocidos para la preparación de vildagliptina se caracterizan por la reacción de un derivado de fórmula (II) con un 3-amino-1-adamantanol (III) opcionalmente protegido.

Además, los procedimientos descritos en los documentos WO 2008/084383 y WO 00/034241 conducen al compuesto de (N, N)-alquilación de fórmula



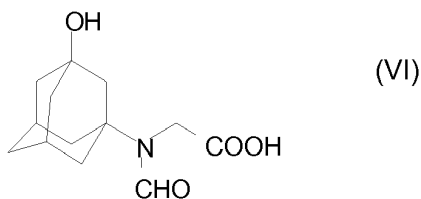
5

que provoca dificultades en la etapa de purificación y reducción en el rendimiento y pureza del producto.

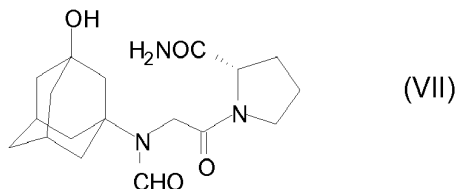
Por lo tanto, hay necesidad de un procedimiento alternativo para la síntesis de vildagliptina para proporcionar dicho compuesto con buen rendimiento y elevada pureza óptica sin implicar los intermedios irritantes de los procedimientos conocidos.

10 Se ha encontrado ahora un procedimiento, que es un objeto de la presente invención, para la síntesis de vildagliptina que comprende las siguientes etapas:

a) la reacción de 1-amino-3-adamantanol (III) con ácido glioxílico para proporcionar el intermedio de fórmula

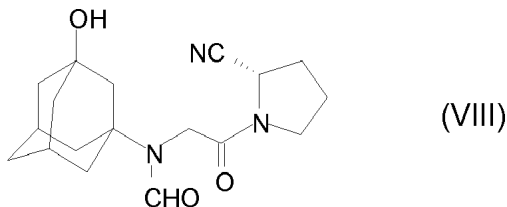


b) la reacción del intermedio (VI) con L-prolinamida para dar el intermedio de fórmula



15

c) la deshidratación del intermedio (VII) para dar el derivado de nitrilo correspondiente de fórmula



d) la desformilación del intermedio (VIII) para obtener vildagliptina (I).

20

El procedimiento objeto de la presente invención se caracteriza por una ruta de síntesis encontrada en nuevos intermedios, completamente diferente de las rutas de síntesis de los procedimientos conocidos, que permite obtener vildagliptina con buen rendimiento y elevada pureza óptica, evitando los inconvenientes debidos a la implicación de los derivados de 2-cianopirrolidina de fórmula (II) de acuerdo con el estado de la técnica conocido.

25

La etapa a) del procedimiento objeto de la presente invención proporciona la reacción de 1-amino-3-adamantanol (III) con ácido glioxílico en un disolvente adecuado a una temperatura de 0°C a 100°C; preferiblemente de 40°C a 80°C.

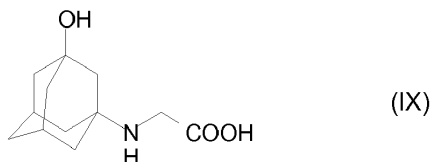
Son ejemplos de disolventes adecuados agua, acetona, y metanol.

Preferiblemente se usa agua.

El ácido glioxílico generalmente se usa en exceso, preferiblemente en una doble cantidad molar con respecto al compuesto (III).

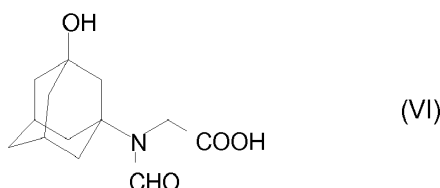
La reacción comprende la formación del intermedio no aislado de fórmula

5



La temperatura de reacción es preferiblemente de 20°C a 30°C.

Al final de la reacción, se obtiene el compuesto de fórmula



y el intermedio (VI) es nuevo y es un objeto adicional de la presente invención.

10 El intermedio (VI) se obtiene como un producto en bruto mediante tratamientos de aislamiento convencionales de la mezcla de reacción, preferiblemente por tratamiento con acetona. El producto en bruto (VI) puede usarse tal cual en la siguiente reacción b) ó puede purificarse antes de la posterior etapa de cristalización en un disolvente adecuado, preferiblemente en agua.

15 La etapa b) del procedimiento objeto de la presente invención proporciona una reacción de acoplamiento entre el intermedio (VI) y L-prolinamida en presencia de un agente de condensación y un disolvente aprótico.

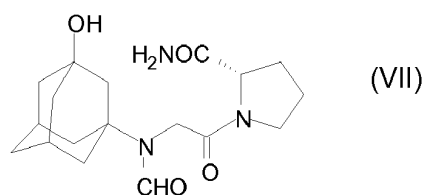
Los agentes de condensación adecuados se seleccionan entre carbonildiimidazol, dicitclohexilcarbodiimida, 1,4,6-tri-n-propil-2,4,6-trioxa-1,3,5,2,4,6-trioxa-trifosforinano. Preferiblemente se usa carbonildiimidazol.

Los disolventes apróticos adecuados son acetonitrilo y éteres.

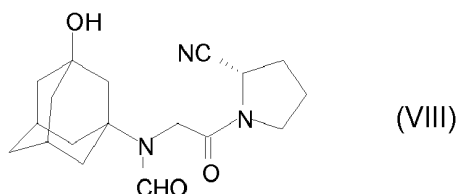
Preferiblemente se usa acetonitrilo.

20 La reacción se realiza generalmente a una temperatura de 0°C a 40°C, preferiblemente de 20°C a 30°C.

Al final de la etapa b) se obtiene el compuesto de fórmula



25 y este nuevo intermedio es un objeto adicional de la presente invención. La etapa c) del procedimiento objeto de la presente invención proporciona la deshidratación del intermedio (VII) para dar el derivado ciano correspondiente de fórmula



La reacción se realiza en presencia de un agente de deshidratación adecuado, tal como un anhídrido, en presencia de una base en un disolvente orgánico inerte.

El anhídrido trifluoroacético se usa preferiblemente como el agente de deshidratación.

Son ejemplos de bases adecuadas trietilamina, dietilisopropilamina, N,N-dimetilaminopiridina y etilnicotinato; preferiblemente se usa trietilamina. Los disolventes adecuados son diclorometano, metil-terc-butil éter, tetrahidrofurano, y 2-metil-tetrahidrofurano.

- 5 La reacción se lleva a cabo preferiblemente en anhídrido trifluoroacético y trietilamina en diclorometano a una temperatura de 0°C a 25°C, preferiblemente de 5°C a 10°C.

El intermedio de fórmula (VIII) es nuevo y es un objeto adicional de la presente invención.

La etapa d) del procedimiento objeto de la presente invención proporciona la reacción de desformilación del intermedio (VIII) para dar vildagliptina (I).

- 10 Preferiblemente, la reacción de desformilación se realiza por tratamiento con un ácido y en condiciones templadas, seguido del posterior tratamiento opcional con una base para obtener la base libre de vildagliptina.

El ácido usado puede ser diferente dependiendo de la sal de vildagliptina que se quiera obtener. Generalmente, por razones económicas y prácticas, la desformilación del intermedio se lleva a cabo preferiblemente en una disolución de ácido clorhídrico en agua, seguido de un tratamiento con sosa.

- 15 La reacción de desformilación se realiza por calentamiento, generalmente a una temperatura de 50°C a 80°C, preferiblemente a aproximadamente 70°C.

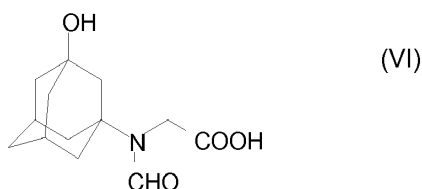
El producto resultante puede purificarse opcionalmente de acuerdo con técnicas convencionales, preferiblemente por cristalización.

- 20 Al final del procedimiento objeto de la presente invención se obtiene vildagliptina con un buen rendimiento y con requisitos de pureza óptica y especificación adecuados para su formulación en una composición farmacéutica.

Una realización práctica preferida del procedimiento objeto de la presente invención es la siguiente.

Se hacen reaccionar 1-amino-3-adamantol (II) y un exceso de ácido glicólico en agua a una temperatura de 20°C a 30°C.

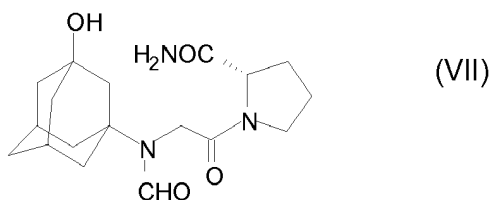
Al final de la reacción, se obtiene el compuesto de fórmula



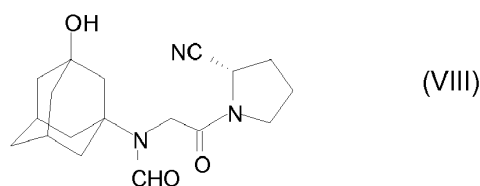
- 25 y se aísla de la mezcla de reacción por tratamiento con acetona y se purifica por cristalización en agua.

El intermedio (VI) se hace reaccionar con L-prolinamida en presencia de carbonildiimidazol en un medio de acetonitrilo a una temperatura de 20°C a 30°C.

Al final de la reacción, se obtiene el compuesto de fórmula

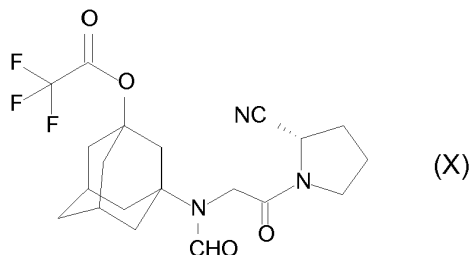


- 30 y después se deshidrata para dar el derivado ciano correspondiente de fórmula



por tratamiento con anhídrido trifluoroacético y trietilamina en diclorometano a una temperatura de 5°C a 10°C.

En dicha reacción, puede obtenerse el compuesto de fórmula



que es nuevo y es otro objeto de la presente invención.

5 Particularmente, el intermedio (X) puede prepararse con alto rendimiento tratando el compuesto de fórmula (VII) con anhídrido trifluoroacético en ausencia de trietilamina.

Después, el intermedio (VIII) se desformila por tratamiento con ácido clorhídrico en agua a aproximadamente 70°C seguido de tratamiento con sosa para obtener vildagliptina (I).

Para ilustrar mejor la presente invención sin limitarla, se dan ahora los siguientes ejemplos.

#### Ejemplo 1

10 Se cargaron 500 ml de agua y 221,3 g de una disolución acuosa de ácido glioxílico al 50% (1,49 mol) en un matraz de reacción. A la disolución resultante, se le añadieron gradualmente 100 g de 1-amino-3-adamantanol (0,60 mol), manteniendo la temperatura de 20°C a 30°C. La mezcla de reacción se mantuvo en tales condiciones durante 48 horas. Después de completarse la reacción, se destiló agua al vacío para obtener una masa sólida, que se cargó en  
 15 un matraz de reacción que contenía 600 ml de acetona. La mezcla se mantuvo en agitación durante 3 horas a una temperatura de 30°C - 40°C, obteniendo un sólido cristalino blanco, que se cristalizó en 700 ml de agua, se filtró y se secó en un horno para dar 95 g de ácido N-formil-N-(3-hidroxi-1-adamantil)aminoacético.

RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, 300 MHz): δ 8,32 (s, 1 H), 4,09 (s, 2H), 2,28 (s a, 2H), 1,80 (m, 6H), 1,63 (m, 4H), 1,49 (s a, 2H).

RMN <sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O, 300 MHz): δ 173,1(C), 164,1 (CH), 69,6 (C), 59,7 (C), 47,2 (CH<sub>2</sub>), 42,2 (CH<sub>2</sub>), 41,9 (CH<sub>2</sub>), 39,1 (CH<sub>2</sub>), 33,6 (CH<sub>2</sub>), 30,1 (CH)

20 IEN/EM (MH<sup>+</sup>): 254

#### Ejemplo 2

Se cargaron 207 g de 1-amino-3-adamantanol (1,23 mol) y 558 ml de agua en un matraz de reacción; la suspensión resultante se calentó a 70°C hasta la completa solubilización. Se añadieron gota a gota 552 g de ácido glioxílico al  
 25 50% en agua (3,72 mol) en un tiempo de 2 horas; al final de la adición, la mezcla se mantuvo en agitación a 70°C durante 4 horas. Al final de la reacción, la suspensión se enfrió a 20°C - 25°C y se filtró lavándola con 2 x 100 ml de agua, para dar una masa sólida que se cristalizó en una disolución de acetona-agua (1:2), se secó al vacío para dar 159 g de ácido N-formil-N-(3-hidroxi-1-adamantil)aminoacético.

RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, 300 MHz): δ 8,32 (s, 1 H), 4,09 (s, 2H), 2,28 (s a, 2H), 1,80 (m, 6H), 1,63 (m, 4H), 1,49 (s a, 2H).

30 RMN <sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O, 300 MHz): δ 173,1(C), 164,1 (CH), 69,6 (C), 59,7 (C), 47,2 (CH<sub>2</sub>), 42,2 (CH<sub>2</sub>), 41,9 (CH<sub>2</sub>), 39,1 (CH<sub>2</sub>), 33,6 (CH<sub>2</sub>), 30,1 (CH)

IEN/EM (MH<sup>+</sup>): 254

#### Ejemplo 3

Se cargaron en un matraz de reacción 100 g de ácido N-formil-N-(3-hidroxi-1-adamantil)aminoacético (0,39 mol), preparado como se ha descrito en los ejemplos 1 ó 2, bajo un flujo de nitrógeno con 750 ml de acetonitrilo y 48 g de trietilamina (0,47 mol); la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente hasta su completa  
 35 disolución, después, se añadieron 45,5 g de L-prolinamida (0,40 mol). Se añadieron 478 g de 1,4,6-tri-n-propil-2,4,6-trioxa-1,3,5,2,4,6-trioxa-trifosforinano al 50% en acetonitrilo (0,76 mol) a la suspensión obtenida, manteniendo la temperatura de 20°C a 30°C. Al final de la adición la mezcla se mantuvo en tales condiciones durante 3 horas. Se añadieron 160 g de carbonato potásico al 50% en agua y el sólido resultante se filtró. Las aguas madre de filtración  
 40 se concentraron al vacío para retirar el disolvente orgánico y la disolución acuosa resultante se diluyó con 200 ml de agua y el producto se recuperó por extracción con 3 x 200 ml de 1-butanol.

Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar 130 g de N-formil-N-(3-hidroxi-1-adamantil)acetil-pirrolidin-2-amida en forma de un residuo oleoso.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz):  $\delta$  8,25 (s, 1 H), 4,24 (t, 1 H), 4,09 (s, 2H), 3,53 (t, 2H), 2,19 (s, 2H), 2,13 (s, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,80 (s, 6H), 1,55 (s, 4H), 1,41 (s, 2H)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz):  $\delta$  169,5 (CH), 164,6 (C), 71,6 (C), 62,4 (CH), 61,5 (C), 49,4 ( $\text{CH}_2$ ), 48,9 ( $\text{CH}_2$ ), 44,4 ( $\text{CH}_2$ ), 44,2 ( $\text{CH}_2$ ), 41,2 ( $\text{CH}_2$ ), 35,6 ( $\text{CH}_2$ ), 32,1 (CH), 31,4 ( $\text{CH}_2$ ), 26,3 ( $\text{CH}_2$ )

5 IEN/EM ( $\text{MH}^+$ ): 350

#### Ejemplo 4

10 En un matraz de reacción bajo un flujo de nitrógeno, se suspendieron 100 g de ácido N-formil-N-(3-hidroxi-1-adamantil)aminoacético (0,39 mol), preparado como se ha descrito en ejemplo 1 ó 2, en 750 ml de acetonitrilo. A la suspensión, se le añadieron 68,2 g de N-N'-carbonildiimidazol (0,43 mol) a 25°C y se agitó para dar una disolución transparente. A la disolución, se le añadieron 44,9 g de L-prolinamida (0,39 mol) y se solubilizó durante el transcurso de la reacción. La mezcla de reacción se mantuvo a 25°C durante 5 horas, después se concentró al vacío para obtener un residuo sólido que se recuperó en acetona, se filtró y se secó en un horno al vacío, obteniendo 103 g de N-formil-N-(3-hidroxi-1-adamantil)acetil-pirrolidin-2-amida en forma de un sólido.

15 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz):  $\delta$  8,25 (s, 1 H), 4,24 (t, 1 H), 4,09 (s, 2H), 3,53 (t, 2H), 2,19 (s, 2H), 2,13 (s, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,80 (s, 6H), 1,55 (s, 4H), 1,41 (s, 2H)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz):  $\delta$  169,5 (CH), 164,6 (C), 71,6 (C), 62,4 (CH), 61,5 (C), 49,4 ( $\text{CH}_2$ ), 48,9 ( $\text{CH}_2$ ), 44,4 ( $\text{CH}_2$ ), 44,2 ( $\text{CH}_2$ ), 41,2 ( $\text{CH}_2$ ), 35,6 ( $\text{CH}_2$ ), 32,1 (CH), 31,4 ( $\text{CH}_2$ ), 26,3 ( $\text{CH}_2$ )

IEN/EM ( $\text{MH}^+$ ): 350

#### Ejemplo 5

20 En un matraz de reacción bajo un flujo de nitrógeno, se suspendieron 100 g de N-formil-N-(3-hidroxi-1-adamantil)acetil-pirrolidin-2-amida (0,28 mol), preparada como se ha descrito en los ejemplos previos, en 1000 ml de diclorometano y se añadieron 117,2 g de trietilamina (1,16 mol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C-5°C y se le añadieron gradualmente 121,8 g de anhídrido trifluoroacético (0,58 mol) en una hora manteniendo la temperatura a 5°C - 10°C. Al final de la adición, la mezcla de reacción se mantuvo en tal condición durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 300 ml de agua, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con 1 x 100 ml de una disolución saturada de bicarbonato sódico y con 3 x 150 ml de agua. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar un residuo por destilación al vacío para obtener 85 g de N-formil-N-(3-trifluoroacetil-1-adamantil)acetil-pirrolidin-2-nitrilo.

30 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  8,54 (s, 1 H), 4,70 (m, 1 H), 4,07 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,19 (s, 2H), 2,13 (s, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,80 (s, 6H), 1,55 (s, 4H), 1,41 (s, 2H).

IEN/EM ( $\text{MH}^+$ ): 429

#### Ejemplo 6

35 En un matraz de reacción bajo un flujo de nitrógeno, se añadieron 20,4 g de N,N-carbonildiimidazol (0,126 mol) y 175 ml de tetrahidrofurano a 25°C, después se le añadieron gradualmente 26,8 g de ácido N-formil-N-(3-hidroxi-1-adamantil)aminoacético (0,106 mol) preparado como se ha descrito en ejemplo 1 ó 2, y la suspensión se mantuvo en estas condiciones hasta la completa solubilización. Después se añadieron 12,9 g de L-prolinamida (0,113 mol) y la disolución se calentó a 40°C. Una vez completada la reacción, se añadió una disolución de 50,6 ml de etilnicotinato (0,370 mol) en 150 ml de tetrahidrofurano a 25°C a la suspensión resultante; después se añadieron 51,5 ml de anhídrido trifluoroacético a 0°C y, después de la adición, la mezcla de reacción se mantuvo a 25°C durante 1 hora. El disolvente se retiró por destilación al vacío hasta que se obtuvo un residuo oleoso al que se añadieron 320 ml de tolueno y 130 ml de agua. El residuo se lavó después con una disolución de 13 ml de ácido clorhídrico al 37% en 130 ml de agua, 3 x 130 ml de agua y 130 ml de salmuera. La capa orgánica se filtró en un lecho corto de Celite® y el disolvente se retiró al vacío para dar 40 g de N-formil-N-(3-trifluoroacetil-1-adamantil)acetil-pirrolidin-2-nitrilo en forma de un residuo oleoso.

45 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  8,54 (s, 1 H), 4,70 (m, 1 H), 4,07 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,19 (s, 2H), 2,13 (s, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,80 (s, 6H), 1,55 (s, 4H), 1,41 (s, 2H).

IEN/EM ( $\text{MH}^+$ ): 429

#### Ejemplo 7

50 En un matraz de reacción se añadieron 100 ml de agua, 39,4 g de carbonato potásico y 10 ml de metanol a N-formil-N-(3-trifluoroacetil-1-adamantil)acetil-pirrolidin-2-nitrilo, preparado como se ha descrito en ejemplos 5 ó 6.

La mezcla de reacción resultante se calentó a 40°C durante 4 horas. Al final de la reacción de hidrólisis, la mezcla se

destiló al vacío para dar 76 g de N-formil-N-(3-hidroxi-1-adamantil)acetil-pirrolidin-2-nitrilo en forma de un residuo oleoso.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  8,25 (s, 1 H), 4,24 (t, 1 H), 4,09 (s, 2H), 3,53 (t, 2H), 2,19 (s, 2H), 2,13 (s, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,80 (s, 6H), 1,55 (s, 4H), 1,41 (s, 2H)

5 RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  169,5 (CH), 119,3 (C), 71,6 (C), 62,4 (CH), 61,5 (C), 49,4 ( $\text{CH}_2$ ), 48,9 ( $\text{CH}_2$ ), 44,4 ( $\text{CH}_2$ ), 44,2 ( $\text{CH}_2$ ), 41,2 ( $\text{CH}_2$ ), 35,6 ( $\text{CH}_2$ ), 32,1 (CH), 31,4 ( $\text{CH}_2$ ), 26,3 ( $\text{CH}_2$ )

IEN/EM ( $\text{MH}^+$ ): 332

#### Ejemplo 8

10 En un matraz de reacción bajo un flujo de nitrógeno, se suspendieron 100 g de N-formil-N-(3-hidroxi-1-adamantil)acetil-pirrolidin-2-amida (0,28 mol), preparada como se ha descrito en los ejemplos previos, en 1000 ml de diclorometano y se añadieron 117,2 g de trietilamina (1,16 mol). La mezcla de reacción se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  -  $5^\circ\text{C}$  y se le añadieron gradualmente 121,8 g de anhídrido trifluoroacético (0,58 mol) durante una hora manteniendo la temperatura a  $5^\circ\text{C}$  -  $10^\circ\text{C}$ . Al final de la adición la mezcla de reacción se mantuvo en tales condiciones durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 300 ml de agua, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con 3

15 x 150 ml de agua. En la fase orgánica se añadieron 100 ml de agua, 39,4 ml de carbonato potásico y 10 ml de metanol; la mezcla resultante se calentó a  $40^\circ\text{C}$  durante 4 horas. Al final de la reacción de hidrólisis la mezcla se destiló al vacío para dar 76 g de N-formil-N-(3-hidroxi-1-adamantil)acetil-pirrolidin-2-nitrilo en forma de un residuo oleoso.

20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  8,25 (s, 1 H), 4,24 (t, 1 H), 4,09 (s, 2H), 3,53 (t, 2H), 2,19 (s, 2H), 2,13 (s, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,80 (s, 6H), 1,55 (s, 4H), 1,41 (s, 2H)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  169,5 (CH), 119,3 (C), 71,6 (C), 62,4 (CH), 61,5 (C), 49,4 ( $\text{CH}_2$ ), 48,9 ( $\text{CH}_2$ ), 44,4 ( $\text{CH}_2$ ), 44,2 ( $\text{CH}_2$ ), 41,2 ( $\text{CH}_2$ ), 35,6 ( $\text{CH}_2$ ), 32,1 (CH), 31,4 ( $\text{CH}_2$ ), 26,3 ( $\text{CH}_2$ )

IEN/EM ( $\text{MH}^+$ ): 332

#### Ejemplo 9

25 En un matraz de reacción equipado con agitador, termómetro y condensador, se añadieron 100 g de N-formil-N-(3-hidroxi-1-adamantil)acetil-pirrolidin-2-nitrilo (0,30 mol), preparado como se ha descrito en los ejemplos previos, con 750 ml de agua y 36,6 g de ácido clorhídrico 37% (0,37 mol); la mezcla de reacción se calentó a  $70^\circ\text{C}$  durante 7 horas. La mezcla se enfrió después a temperatura ambiente y se extrajo con 1 x 100 ml de metil-terc-butil éter. La disolución acuosa se neutralizó con sosa al 50%, después se destiló agua al vacío obteniendo un sólido al que se

30 añadieron 1000 ml de diclorometano y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. El cloruro sódico resultante de la reacción de neutralización se retiró por filtración y, después de una etapa de destilación al vacío, se obtuvo un residuo sólido y cristalizó en metiletilcetona, se secó al vacío a  $40^\circ\text{C}$  para dar 72 g de vildagliptina.

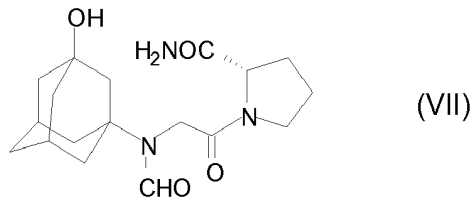
#### Ejemplo 10

35 En un matraz de reacción equipado con agitador, termómetro y condensador, se añadieron 100 g de N-formil-N-(3-trifluoroacetil-1-adamantil)acetil-pirrolidin-2-nitrilo (0,234 mol), 300 ml de agua y 34,6 g de ácido clorhídrico al 37% (0,35 mol) y la mezcla se calentó a  $80^\circ\text{C}$  durante 3 horas. Una vez completada la reacción la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió sosa al 50% hasta pH 9, manteniendo la mezcla a  $25^\circ\text{C}$ . A la disolución, se le añadieron 91 g de cloruro sódico y 1000 ml de diclorometano y la mezcla se agitó durante 30 min. La capa orgánica se destiló al vacío obteniendo un residuo oleoso que se cristalizó en metiletilcetona, se secó al vacío a  $40^\circ\text{C}$  para dar

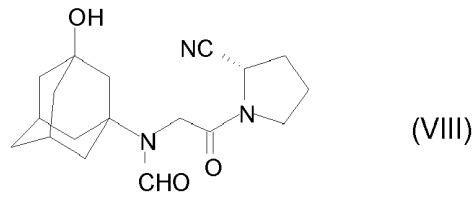
40 vildagliptina.







9. Un compuesto de fórmula



10. Un compuesto de fórmula

