

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 084**

51 Int. Cl.:

C07D 207/16 (2006.01)

A61K 31/401 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2004** **E 04727557 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.12.2014** **EP 1620396**

54 Título: **Proceso para la preparación de 2-cianopirrolidinas n-sustituidas**

30 Prioridad:

16.04.2003 GB 0308854

22.05.2003 GB 0311836

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

10.03.2015

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse, 35

4056 Basel , CH

72 Inventor/es:

SCHÄFER, FRANK y

SEDELMEIER, GOTTFRIED

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 531 084 T3

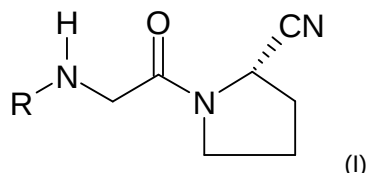
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Proceso para la preparación de 2-cianopirrolidinas n-sustituidas

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de N- (glicilo N'-sustituido) -2-cianopirrolidinas y una composición obtenible según el nuevo procedimiento que comprende predominantemente N- (glicilo N'-sustituido) -2 (S) -cianopirrolidina.

N- (glicilo N'-sustituido) -2-cianopirrolidinas, especialmente aquellas de la fórmula I



en donde R es como se define a continuación; en forma libre o en forma de sal de adición de ácido;

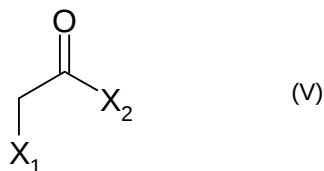
son inhibidores valiosos de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV) que han sido descritos en el documento WO 98/19998, por ejemplo.

El proceso convencional para la preparación de N-(glicilo N'-sustituido) -2-cianopirrolidinas, especialmente aquellas de la fórmula I anterior, comprende la reacción de un (2-cianopirrolidino)carbonilmetileno sustituido por halógeno (preferiblemente cloro o bromo) con una amina apropiada. Dicho (2-cianopirrolidino)carbonilmetileno sustituido se puede obtener mediante la reacción de un haluro de haloacetilo con L-prolinamida seguido por una deshidratación con anhídrido trifluoroacético. Este proceso tiene desventajas significativas, especialmente cuando se considera la producción industrial de N-(glicilo N'-sustituido) -2-cianopirrolidinas, ya que tanto el intermedio 1-haloacetilo-2-cianopirrolidina como su precursor directo se clasifican como irritantes. Además, el proceso necesita tratamiento acuoso en varios pasos lo que resulta en potenciales problemas de desechos y bajos rendimientos. También se ha reportado recientemente una síntesis alternativa basada en química de fase sólida, la cual evita la 1-haloacetil-2-ciano-pirrolidina libre, pero cuyo proceso no es adecuado para escalar de acuerdo con sus autores (N. Willand y colaboradores, Tetrahedron 58 (2002) 5741-5746). Por consiguiente, existe una necesidad de un proceso mejorado.

Ahora se ha encontrado que de manera sorprendente el intermedio 1-haloacetil-2-ciano-pirrolidina se puede preparar de manera tal que no se necesita aislar el compuesto irritante. Por lo tanto, dicho compuesto puede reaccionar directamente y adicionalmente con la amina apropiada. Además, el nuevo proceso permite reciclar todos los disolventes y los únicos subproductos son sales inorgánicas. El nuevo proceso se caracteriza por un alto rendimiento global y es adecuado para la producción industrial.

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es el proceso para la preparación de un N-(glicilo N'-sustituido)-2-cianopirrolidina que comprende al menos

(a) hacer reaccionar, en presencia de dimetilformamida, un compuesto de la fórmula (V)



en donde, independientemente uno del otro, X₁ y X₃ son halógeno; X₂ es halógeno, OH, O-C(=O)-CH₂X₃, -O-SO₂-(C₁₋₈)alquilo o -O-SO₂-(arilo),

con L-prolinamida, seguido de

(b) hacer reaccionar el compuesto resultante sin aislamiento con un agente de deshidratación, seguido opcionalmente por

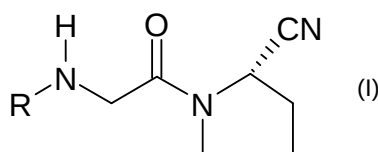
- (c) hacer reaccionar, en presencia de una base, el compuesto resultante sin aislamiento con una amina apropiada y
- (d) recuperar el compuesto resultante en forma libre o en forma de sal de adición de ácido.

5 Cuando X_2 es $-O-SO_2-$ (arilo), el término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos o bicíclicos aromáticos que tienen 6-12 átomos de carbono en la porción del anillo, tales como fenilo, bifenilo, naftilo y tetrahidronaftilo, cada uno de que puede estar opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes, tales como alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido, por ejemplo trifluorometilo, halo, hidroxilo, alcoxilo (C_{1-4}), acilo. Preferiblemente, el grupo arilo es un fenilo, o un fenilo sustituido.

10 Cuando X_2 es $-O-SO_2-$ alquilo(C_{1-8}) o $-O-SO_2-$ (arilo), el término "alquilo" se refiere a bien sea una cadena lineal o ramificada, que puede ser opcionalmente sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, preferiblemente flúor, cloro, bromo o yodo. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *t*-butilo, isobutilo, trifluorometilo.

15 En el proceso descrito anteriormente, la amina es bien sea una amina primaria o una amina secundaria. Ese tipo de aminas útiles en la química orgánica, para la síntesis de compuestos farmacéuticos son bien conocidas por el experto en la técnica. Una amina apropiada sustituida por uno o dos grupos orgánicos, se puede seleccionar fácilmente por el experto en la técnica con base en, por ejemplo la estructura de los inhibidores de DPP-IV publicados tal como en el documento WO 03/002596.

Específicamente, un objetivo de la presente invención es el proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I)



20 en donde R es

a) $R_1R_{1a}N(CH_2)_m$ - en donde

R_1 es una fracción de piridinilo o pirimidinilo opcionalmente mono- o independientemente disustituida con alquilo(C_{1-4}), alcoxilo(C_{1-4}), halógeno, trifluorometilo, ciano o nitro; o fenilo opcionalmente mono- o independientemente disustituido con alquilo (C_{1-4}), alcoxilo(C_{1-4}) o halógeno;

25 R_{1a} es hidrógeno o alquilo(C_{1-8}); y

m es 2 o 3;

b) cicloalquilo (C_{3-12}) opcionalmente monosustituido en la posición 1 por hidroxialquilo(C_{1-3});

c) $R_2(CH_2)_n$ - en donde cualquiera

30 R_2 es fenilo, de manera opcional mono-, o independientemente di-, o independientemente tri-sustituido con alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), halógeno, o tiofenilo, opcionalmente monosustituido en el anillo de fenilo con hidroximetilo; o es alquilo (de 1 a 8 átomos de carbono); una fracción carbocíclica [3.1.1]bicíclica, opcionalmente mono- o pluri-sustituida con alquilo (de 1 a 8 átomos de carbono); una fracción de piridinilo o naftilo, opcionalmente mono- o independientemente di-sustituida con alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o halógeno; ciclohexenilo; o adamantilo opcionalmente sustituido; y

35 n es 1 a 3; o

R_2 es fenóxilo, de manera opcional mono-, o independientemente di-sustituido con alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), ó halógeno; y

n es 2 o 3;

d) $(R_3)_2CH(CH_2)_2-$ en donde cada R_3 es independientemente fenilo, opcionalmente mono- o independientemente di-sustituido con alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o halógeno;

e) $R_4(CH_2)_p-$ en donde R_4 es 2-oxopirrolidinilo o alcoxilo (de 2 a 4 átomos de carbono), y p es de 2 a 4;

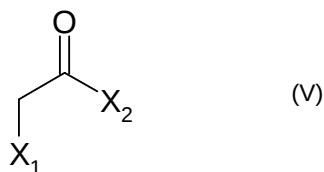
f) isopropilo opcionalmente monosustituido en la posición 1 con hidroxialquilo (de 1 a 3 átomos de carbono); o

5 g) R_5 en donde R_5 es: indanilo; una fracción de pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente sustituida con bencilo; una fracción carbocíclica de [2.2.1]- ó [3.1.1]-bicíclica opcionalmente mono-, o pluri-sustituida con alquilo (de 1 a 8 átomos de carbono); adamantilo; adamantilo sustituido; o alquilo (de 1 a 8 átomos de carbono) opcionalmente mono-, o independientemente pluri-sustituido con hidroxilo, hidroximetilo, o fenilo opcionalmente mono-, o independientemente di-sustituido con alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o halógeno;

en forma libre o en forma de sal de adición de ácido;

que comprende

(a) hacer reaccionar, en presencia de dimetilformamida, un compuesto de la fórmula (V)



15 en donde, independientemente uno del otro, X_1 y X_3 son halógeno; X_2 es halógeno, OH, $O-C(=O)-CH_2X_3$, $-O-SO_2-$ (C_{1-8})alquilo o $-O-SO_2-$ (arilo),

con L-prolinamida, seguido de

(b) hacer reaccionar el compuesto resultante sin aislamiento con un agente de deshidratación, preferiblemente seguido opcionalmente por

20 (c) hacer reaccionar, en presencia de una base, el compuesto resultante sin aislamiento con una amina apropiada, preferiblemente un compuesto de la fórmula (VI)



en donde R es como se define para la fórmula (I), y

(d) recuperar el compuesto resultante en forma libre o en forma de sal de adición de ácido.

25

La reacción (a) se lleva a cabo convenientemente bajo una atmósfera inerte y en presencia de dimetilformamida y un disolvente más inerte, orgánico o una mezcla de tales disolventes, preferiblemente acetato de isopropilo o acetato de etilo. La temperatura preferiblemente es de 5° a 45 °C aproximadamente y lo más preferido de 10° a 35° C aproximadamente. Preferiblemente, se usa un exceso molar de 2 a 20% de (V). Preferiblemente, se añade ninguna base. Se prefieren los compuestos de la fórmula (V) en donde ambos X_1 y X_2 son halógeno, preferiblemente cloro o bromo, X_1 y X_2 particularmente preferidos son los mismos y X_1 y X_2 más preferidos son ambos cloro.

30

La reacción (a) se lleva a cabo convenientemente bajo una atmósfera inerte y en presencia de un disolvente inerte, orgánico, preferiblemente una mezcla de acetato de isopropilo y dimetilformamida. La temperatura preferiblemente está entre 15° y 45° C aproximadamente y lo más preferido entre 20° y 35° C aproximadamente. Agentes de deshidratación adecuados son haluros de (haloalquilen)-dialquil-amonio, en donde el alquilo o alquilen es una cadena de carbono preferiblemente lineal de 1 a 4 átomos de carbono, más preferiblemente metilo o metileno, y halógeno es cloro, bromo o yodo, cloro más preferiblemente. Se prefiere más como un agente de deshidratación, el reactivo de Vilsmeier, es decir, cloruro de (cloro-metilen)-dimetil-amonio. Preferiblemente, se usa un exceso molar

35

de 2 a 20% del agente de deshidratación. Posteriormente cualquier exceso de reactivo de Vilsmeier puede ser descompuesto por la adición de una pequeña cantidad de agua.

De manera conveniente, la reacción (c) se lleva a cabo bajo una atmósfera inerte, en donde el producto de reacción resultante de (b) se agrega a una solución o suspensión del compuesto de amina de la fórmula (VI), en un solvente orgánico inerte, de preferencia 2-butanona, acetona, acetonitrilo, o dimetilformamida. De preferencia la temperatura es de 5°C a 60°C aproximadamente y más preferiblemente de 10°C a 35°C aproximadamente. De preferencia, se utiliza una cantidad catalítica (por ejemplo del 1 al 10 por ciento, de preferencia, aproximadamente el 5 por ciento) de yoduro de potasio. La amina de la fórmula (VI) se utiliza en exceso molar de 5 a 35%, preferiblemente en exceso molar de 10 a 25%. De manera conveniente, la base, utilizada en una cantidad de 2 a 10 equivalentes, de preferencia de aproximadamente 5.5 equivalentes, puede ser un carbonato alcalino o NaOH, de preferencia Na₂CO₃, ó K₂CO₃, y más preferiblemente K₂CO₃.

De manera conveniente, la recuperación (d) comprende filtrar la mezcla de reacción, remover los solventes bajo presión reducida, y recrystalizar el producto crudo a partir de un solvente que contenga una base orgánica o inorgánica. En una modalidad preferida, el solvente contiene una N-base, por ejemplo, 1,8-diazabicyclo[5.4.1]undec-7-eno, tetra-metil-guanidina, N(C₄H₉)₃, N(C₂H₅)₃, isobutil-morfolina, o tetra-metil-piperidina.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en "forma libre" ó en forma de sal de adición de ácido. Formas de sal se pueden recuperar de la "forma libre" de manera conocida y viceversa. Sales de adición de ácido pueden ser, por ejemplo los de ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Aunque las sales de adición de ácido preferidas son los hidroclozuros, sales de ácido metanosulfónico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, láctico y acético también se pueden utilizar.

"Alquilo" y "alcoxilo" son de cadena lineal o ramificada, de los cuales ejemplos de los últimos son isopropilo y terc-butilo.

R preferiblemente es a) o c) como se define anteriormente.

R₁ es preferiblemente una fracción de piridinilo o pirimidinilo o piperazinilo opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente. R_{1a} preferiblemente es hidrógeno. R₂ preferiblemente es fenilo o adamantilo opcionalmente sustituido. R₃ es preferiblemente fenilo no sustituido. R₄ preferiblemente es alcoxilo tal como se definió anteriormente. R₅ preferentemente es alquilo opcionalmente sustituido como se define anteriormente, m es preferiblemente 2. n preferiblemente es 1 o 2, especialmente 2. p es preferiblemente 2 o 3, especialmente 3.

Piridinilo preferiblemente es piridin-2-ilo; que preferentemente es no sustituido o monosustituido, preferentemente en la posición 5. Pirimidinilo preferiblemente es pirimidin-2-ilo. Es preferentemente no sustituido o monosustituido, preferentemente en la posición 4. Los sustituyentes preferidos para piridinilo y pirimidinilo son halógeno, ciano, y nitro, en especial ciano.

Cuando el fenilo está sustituido, de preferencia está monosustituido; de preferencia está sustituido con halógeno, de preferencia cloro, o metóxilo. De preferencia está sustituido en las posiciones 2, 4 y/o 5, en especial en la posición 4.

De preferencia el cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono) es ciclopentilo o ciclohexilo. Cuando se sustituye, de preferencia se sustituye con hidroximetilo. De preferencia el alcoxilo (de 2 a 4 átomos de carbono) es de 1 ó 2 átomos de carbono, en especial es metóxilo. De preferencia el alcoxilo (de 1 a 8 átomos de carbono) es de 3 átomos de carbono, en especial es isopropóxilo. Halógeno es flúor, cloro, bromo, o yodo, de preferencia flúor, cloro, o bromo, en especial cloro. De preferencia el alquilo (de 1 a 8 átomos de carbono) es de 1 a 6, de preferencia de 1 a 4 ó de 3 a 5, en especial de 2 ó 3 átomos de carbono, o metilo. (C₁₋₄) alquilo es preferiblemente metilo o etilo, especialmente metilo. (C₁₋₃) hidroxialquilo es preferiblemente hidroximetilo.

Una fracción carbocíclica [3.1.1]-bicíclica opcionalmente sustituida como se define anteriormente, de preferencia es bicyclo[3.1.1]-hept-2-ilo opcionalmente disustituido en la posición 6 con metilo, o bicyclo[3.1.1]-hept-3-ilo opcionalmente trisustituido con un metilo en la posición 2, y dos grupos metilo en la posición 6. Una fracción carbocíclica [2.2.1]-bicíclica opcionalmente sustituida como se define anteriormente, de preferencia es bicyclo[2.2.1]-hept-2-ilo.

Naftilo es preferiblemente 1-naftilo. Ciclohexeno preferiblemente es ciclohex-1-en-1-ilo. Adamantilo preferiblemente es no sustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo 2 sustituyentes 1- o 2-adamantilo. Los sustituyentes preferidos son seleccionados a partir de alquilo, -OR₁₀ ó -NR₁₁R₁₂; en donde R₁₀, R₁₁, y R₁₂ son independientemente hidrógeno, alquilo, alcanóilo de 1 a 8 átomos de carbono, carbamilo, o -CONR₁₃R₁₄; en donde R₁₃ y R₁₄ son independientemente alquilo, arilo insustituido o sustituido, y en donde uno de R₁₃ y R₁₄, de manera adicional, es hidrógeno, o R₁₃ y R₁₄ representan juntos alquilenos de 2 a 7 átomos de carbono.

Una fracción de pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente sustituida como se define anteriormente, de preferencia es pirrolidin-3-ilo o piperidin-4-ilo. Cuando está sustituida de preferencia está N-sustituida.

Se prefieren todavía más los compuestos de la fórmula (I),

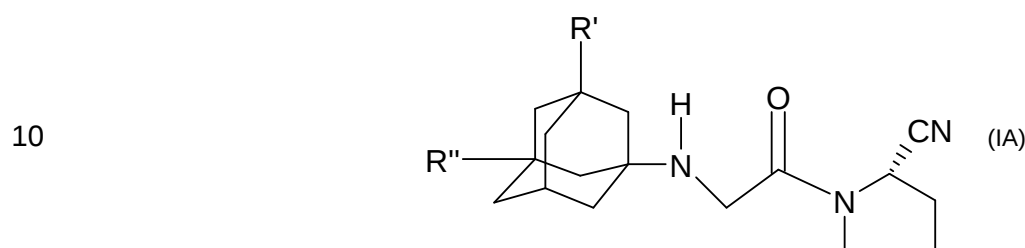
en donde

5 R es $R_2(CH_2)_n$ - y R_2 es adamantilo sustituido; y

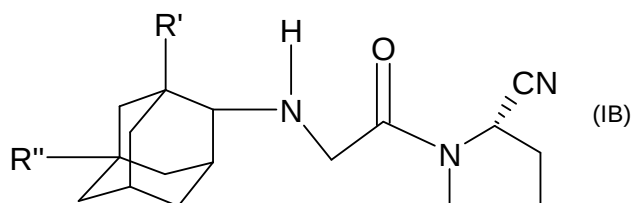
n es 0, 1, 2 o 3; en forma libre o en forma de sal de adición de ácido;

Un grupo preferido es uno de los compuestos anteriores de la fórmula (I), en donde el sustituyente sobre el adamantilo está enlazado sobre una cabeza de puente.

Compuestos especialmente preferidos son los compuestos de la fórmula



o



15 en donde R' es hidroxilo, alcóxilo C_{1-7} , alcanóilóxilo C_{1-8} , o $R'''R''''N-C(O)O-$, donde R''' y R'''' son independientemente alquilo C_{1-7} o fenilo el cual es no sustituido o sustituido por un sustituyente seleccionado entre alquilo C_{1-7} , alcóxilo C_{1-7} , halógeno y trifluorometilo y donde R''', además, es hidrógeno; o R''' y R'''' juntos son alquilenos C_{3-6} ; y R'' es hidrógeno; o R' y R'' son independientemente alquilo C_{1-7} ; en forma libre o en forma de sal de adición de ácido.

Muy particularmente preferido es el compuesto de la fórmula (IA) en donde R' es hidroxilo y R'' es hidrógeno en forma libre o en forma de sal de adición de ácido. Este compuesto también se conoce como pirrolidina, 1 - [(3-hidroxi-1-adamantil) amino] acetil-2-ciano-, (S) o LAF237.

20 La amina apropiada preferida, es un compuesto de la fórmula (VI)



en donde los R preferidos son iguales que los definidos para la fórmula (I), especialmente R es $R_2(CH_2)_n$ - y R_2 es adamantilo sustituido especialmente como se define anteriormente; y

n es 0, 1, 2 o 3; en forma libre o en forma de sal de adición de ácido;

25 los compuestos de la fórmula (I) existen en la forma de isómeros o estereoisómeros ópticamente activos y se pueden separar y recuperar por técnicas convencionales, sin embargo, el proceso descrito anteriormente es capaz de producir los compuestos de la fórmula (I) con una pureza enantiomérica alta (al menos 95%) del N-(glicilo N'-sustituido)- 2(S)-cianopirrolidina.

Por lo tanto, un objetivo adicional de la presente invención es una composición de N- (glicilo N'-sustituido) -2(S)-cianopirrolidina y N- (glicilo N'-sustituido)-2(R) -cianopirrolidina, obtenible según el proceso descrito anteriormente, en el que 95% a 99.9% es N-(glicilo N'-sustituido)-2(S)-cianopirrolidina y 5% a 0.1% es N- (glicilo N'-sustituido)-2(R)-cianopirrolidina, especialmente mediante el cual 98% a 99.9% es N-((glicilo N'-sustituido)-2(S)-cianopirrolidina y 2% a 0.1% es N- (glicilo N'-sustituido)-2(R)-cianopirrolidina y preferiblemente mediante lo cual 98% a 99.99% es N-(glicilo N'-sustituido) -2(S)-cianopirrolidina y 2% al 0.01%, es N- (glicilo N'-sustituido)-2(R)-cianopirrolidina, y aún más preferiblemente mediante el cual 99% a 99.99% es N-(glicilo N'-sustituido) -2(S)-cianopirrolidina y 1% al 0.01% es N-(glicilo N'-sustituido)-2(R)-cianopirrolidina.

En una modalidad adicional, la presente invención contempla una composición ej., una composición farmacéutica que comprende una N- (glicilo N'-sustituido) -2(S)-cianopirrolidina y N- (glicilo N'-sustituido)-2(R) -cianopirrolidina, mediante lo cual 95% a 99.9% es N-(glicilo N'-sustituido)-2(S)-cianopirrolidina y 5% a 0.1% es N- (glicilo N'-sustituido)-2(R)-cianopirrolidina, preferiblemente mediante el cual 95% a 99.99% es N-((glicilo N'-sustituido)-2(S)-cianopirrolidina y 5% a 0.01% es N- (glicilo N'-sustituido)-2(R)-cianopirrolidina, más preferiblemente mediante lo cual 98% a 99.99% es N-(glicilo N'-sustituido) -2(S) -cianopirrolidina y 2% al 0.01%, es N- (glicilo N'-sustituido)-2(R)-cianopirrolidina, y muy preferiblemente mediante el cual 99% a 99.99% es N-(glicilo N'-sustituido) -2(S)-cianopirrolidina y 1% al 0.01% es N- (glicilo N'-sustituido)-2(R)-cianopirrolidina. Un ejemplo preferido es una composición ej., una composición farmacéutica de N- (glicilo N'-sustituido)-2(S)-cianopirrolidina y N- (glicilo N'-sustituido)-2(R) -cianopirrolidina, mediante lo cual 99% a 99.5% es N-(glicilo N'-sustituido)-2 (S) -cianopirrolidina y 1% a 0,5% es N-(glicilo N'-sustituido) -2(R)-cianopirrolidina, o mediante lo cual 99. 2% a 99.9% es N- (glicilo N'-sustituido) -2 (S) -cianopirrolidina y 0,8% a 0,1% es N- (glicilo N'-sustituido) -2 (R) -cianopirrolidina.

Un objetivo adicional de la presente invención es una composición de N-(glicilo N'-sustituido) -2 (S)-cianopirrolidina y/o N-(glicilo N'-sustituido)-2 (R) -cianopirrolidina, obtenible según el proceso anteriormente descrito.

Preferiblemente, la presente invención es una composición que comprende N- (glicilo N'-sustituido) -2 (S) -cianopirrolidina y/o N-(glicilo N'-sustituido) -2(R) -cianopirrolidina, en donde los únicos subproductos son sales inorgánicas, preferiblemente obtenibles según el procedimiento descrito anteriormente.

La presente invención también se refiere a;

i) una composición farmacéutica, que comprende:

a) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y

b) al menos una N-(glicilo N'-sustituido) -2(S)-cianopirrolidina obtenible según el procedimiento descrito anteriormente.

ii) una composición farmacéutica que comprende,

a) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y

b) al menos una N-(glicilo N'-sustituido)-2(S)-cianopirrolidina, y

c) entre el 0.00001 por ciento y el 5 por ciento en peso de al menos un haluro de (halo-alquilen)-dialquil-amonio, de preferencia cloruro de (cloro-metilen)-dimetil-amonio

Preferiblemente, la N- (glicilo N'-sustituido)-2 (S)-cianopirrolidina es obtenible de acuerdo con el proceso descrito anteriormente

N- (glicilo N'-sustituido) -2 (S)-cianopirrolidinas preferidas son las descritas como compuestos preferidos en el proceso anterior.

Ejemplos

Ejemplo 1)

Preparación de pirrolidina, 1 - [(3-hidroxi-1-adamantil) amino] acetil-2-ciano-, (S):

Paso (a)

Un reactor de 1.500 ml, equipado con un agitador mecánico, se carga con 212 g isopropil-etilo y 19,8 g dimetilformamida. El reactor se inertiza. A aproximadamente una IT (temperatura interna) de 15°C, se agregan 125

gramos de cloruro de cloroacetilo dentro de 15 minutos; después de la adición completa, la temperatura interna se ajusta a aproximadamente 15°C, y se agrega una solución de 110 gramos de L-prolinamida en 304 gramos de dimetilformamida dentro de 1 hora. El embudo de adición se enjuaga con 18 gramos de acetato de isopropilo. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura interna de aproximadamente 35°C durante 1.5 horas.

5 Paso (b)

Después de enfriar a aproximadamente 15° C, se agregan 142 g de reactivo de Vilsmeier en porciones. La mezcla de reacción se agita durante 1h a una temperatura interna de 25° C aproximadamente. Se agregan 4.4 gramos de agua a una temperatura interna máxima de 25° C.

Paso (c)

- 10 Un reactor de 4.5 litros, equipado con un agitador mecánico, se carga con 733 gramos de carbonato de potasio, 194 gramos de 3-hidroxi-amino-adamantano, 8.0 gramos de yoduro de potasio, y 880 gramos de 2-butanona. La suspensión se calienta a aproximadamente 35°C. A esta temperatura se agregan 937 gramos de la solución del paso b) ((S)-1-cloroacetil-pirrolidin-2-carbonitrilo crudo), dentro de 1.5 horas. El embudo de adición se enjuaga con 20 gramos de 2-butanona. Después de agitar durante 1 hora adicional, la suspensión se calienta a una temperatura
- 15 interna de aproximadamente 70°C durante 30 minutos. La suspensión caliente se filtra, y la torta del filtro se enjuaga tres veces con 331 gramos de 2-butanona caliente. El filtrado se concentra a aproximadamente una JT (temperatura de camisa) de 60°C bajo presión reducida (aproximadamente 20 mbar).

Paso (d):

- 20 A una temperatura de camisa de aproximadamente 60°C, se agregan 8.8 gramos de 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-eno y 44 gramos de isopropanol, y se agita durante 30 minutos a una temperatura interna de aproximadamente 60°C. La suspensión resultante se enfría a una temperatura interna de aproximadamente 40°C y se agregan 814 gramos de terbutil-metil-éter a una temperatura de camisa de 40°C. La suspensión se enfría a una temperatura interna de aproximadamente 20°C y se agita durante cuando menos 2 horas a esta temperatura; luego se enfría
- 25 hasta de aproximadamente -10°C a 0°C, se agita durante 1 hora y se filtra. La "torta" de la filtración se lava dos veces con 168 gramos de una mezcla fría (a aproximadamente -10°C) de 1:1 (volumen : volumen) de isopropanol y terbutil-metil-éter. El producto crudo (247 gramos) se seca bajo presión reducida a una temperatura de camisa de aproximadamente 55° C.

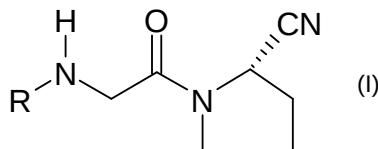
Ejemplo 2:

Purificación de 1-[(3-hidroxi-1-adamantil)-amino]-acetil-2-ciano-pirrolidina, (S):

- 30 Un reactor de 750 mililitros, equipado con un agitador mecánico, se carga con 199 gramos de 1-[(3-hidroxi-adamant-1-ilamino)-acetil]-pirrolidin-2(S)-carbonitrilo) crudo, y 800 gramos de 2-butanona. La mezcla se calienta a reflujo (temperatura de camisa de 95°C) y se agita durante 15 minutos. La mezcla se filtra en un reactor caliente (temperatura de camisa de 75°C), y la torta del filtro se lava con 80 gramos de 2-butanona. La temperatura interna se ajusta a 70°C, y se agregan 0.18 gramos de (1-[(3-hidroxi-adamant-1-ilamino)-acetil]-pirrolidin-2(S)-carbonitrilo)
- 35 suspendido en 1.6 gramos de 2-butanona. La suspensión resultante se agita durante 30 minutos, se enfría a una temperatura interna de 50°C dentro de 2 horas, luego a 30°C dentro de 1 hora, y finalmente a 0°C dentro de 1 hora, y se agita durante 1 hora adicional. Después de esto, la suspensión se filtra y el producto crudo se lava dos veces con una mezcla fría (0°C) de 60.4 gramos de 2-butanona y 55.5 gramos de terbutil-metil-éter. El producto se seca bajo presión reducida a una temperatura de camisa de aproximadamente 55°C. El punto de fusión es de 148°C.

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la preparación de un N- (glicilo N'-sustituido) -2-cianopirrolidina es un compuesto de la fórmula (I)



en donde R es

5 a) $R_1R_{1a}N(CH_2)_m$ - en donde

R_1 es una fracción de piridinilo o pirimidinilo opcionalmente mono- o independientemente disustituida con alquilo (C_{1-4}), alcoxilo (C_{1-4}), halógeno, trifluorometilo, ciano o nitro; o fenilo opcionalmente mono- o independientemente disustituido con alquilo (C_{1-4}), alcoxilo (C_{1-4}) o halógeno;

R_{1a} es hidrógeno o alquilo (C_{1-8}); y

10 m es 2 o 3;

b) cicloalquilo (C_{3-12}) opcionalmente monosustituido en la posición 1 por hidroxialquilo (C_{1-3});

c) $R_2(CH_2)_n$ - en donde cualquiera

15 R_2 es fenilo, de manera opcional mono-, o independientemente di-, o independientemente tri-sustituido con alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), halógeno, o tiofenilo, opcionalmente monosustituido en el anillo de fenilo con hidroximetilo; o es alquilo (de 1 a 8 átomos de carbono); una fracción carbocíclica [3.1.1]bicíclica, opcionalmente mono- o pluri-sustituida con alquilo (de 1 a 8 átomos de carbono); una fracción de piridinilo o naftilo, opcionalmente mono- o independientemente di-sustituida con alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o halógeno; ciclohexenilo; o adamantilo opcionalmente sustituido; y

20 n es 1 a 3; o

R_2 es fenoxilo, de manera opcional mono-, o independientemente di-sustituido con alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), ó halógeno; y

n es 2 o 3;

25 d) $(R_3)_2CH(CH_2)_2$ - en donde cada R_3 es independientemente fenilo, opcionalmente mono- o independientemente di-sustituido con alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , o halógeno;

e) $R_4(CH_2)_p$ - en donde R_4 es 2-oxopirrolidinilo o alcoxilo (de 2 a 4 átomos de carbono), y p es de 2 a 4;

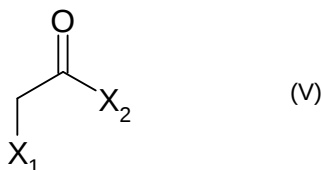
f) isopropilo opcionalmente monosustituido en la posición 1 con hidroxialquilo (de 1 a 3 átomos de carbono); o

30 g) R_5 en donde R_5 es: indanilo; una fracción de pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente sustituida con bencilo; una fracción carbocíclica de [2.2.1]- ó [3.1.1]-bicíclica opcionalmente mono-, o multisustituida con alquilo (C_{1-8}); adamantilo; adamantilo sustituido; o alquilo (C_{1-8}) opcionalmente mono-, o independientemente pluri-sustituido con hidroxilo, hidroximetilo, o fenilo opcionalmente mono-, o independientemente di-sustituido con alquilo (C_{1-4}), alcoxilo (C_{1-4}), o halógeno;

en forma libre o en forma de sal de adición de ácido;

que comprende al menos

35 (a) hacer reaccionar, en presencia de dimetilformamida, un compuesto de la fórmula (V)



en donde, independientemente uno del otro, X_1 y X_3 son halógeno; X_2 es halógeno, OH, $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{X}_3$, $-\text{O}-\text{SO}_2-(\text{C}_{1-8})\text{alquilo}$ o $-\text{O}-\text{SO}_2-(\text{arilo})$,

con L-prolinamida, seguido de

- 5 (b) hacer reaccionar el compuesto resultante sin aislamiento con un agente de deshidratación, seguido opcionalmente por

(c) hacer reaccionar, en presencia de una base, el compuesto resultante sin aislamiento con una amina apropiada y

(d) recuperar el compuesto resultante en forma libre o en forma de sal de adición de ácido, en donde el agente de deshidratación es un halogénido de (haloalquilen)dialquilamonio.

- 10 2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el agente de deshidratación del paso (b) es cloruro de (clorometilen)dimetilamonio.

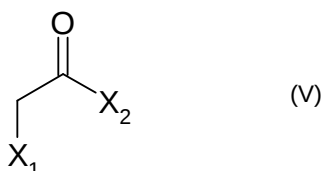
3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde la amina del paso (c) es un compuesto de la fórmula (VI)



en donde R es como se define para la fórmula (I) en la reivindicación 1.

- 15 4. Un proceso según la reivindicación 1, que comprende

(a) hacer reaccionar, en presencia de dimetilformamida, un compuesto de la fórmula (V)



en donde X_1 es halógeno; X_2 es halógeno, OH, $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{X}$, $-\text{O}-\text{SO}_2\text{-alquilo}(\text{C}_{1-8})$ o $-\text{O}-\text{SO}_2-(\text{arilo})$,

con L-prolinamida, seguido de

- 20 (b) hacer reaccionar el compuesto resultante sin aislamiento con cloruro de (clorometilen)dimetilamonio, seguido de

(c) hacer reaccionar, en presencia de una base, el compuesto resultante sin aislamiento con un compuesto de la fórmula (VI)



en donde R es como se define para la fórmula (I), y

- 25 (d) recuperar el compuesto resultante en forma libre o en forma de sal de adición de ácido.

5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R es $\text{R}_2(\text{CH}_2)_n$ - y R_2 es adamantilo sustituido; y n es 0, 1, 2 o 3.

6. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la N-(glicilo N'-sustituido)-2-cianopirrolidina de la fórmula (I) es pirrolidina, 1- (3-hidroxi-1-adamantil) amino] acetil-2-ciano-, (S).