

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 069**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2009** **PCT/EP2009/067548**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.07.2010** **WO10072680**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2009** **E 09784096 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018** **EP 2379522**

54 Título: **Forma cristalina de la alogliptina**

30 Prioridad:

23.12.2008 EP 08172772

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

04.06.2018

73 Titular/es:

**SANDOZ AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**LUDESCHER, JOHANNES;
WIESER, JOSEF y
LAUS, GERHARD**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 671 069 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

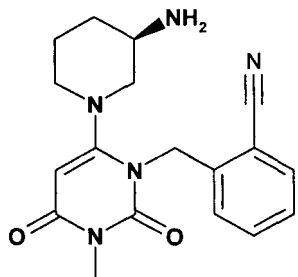
Forma cristalina de la alogliptina

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una forma cristalina de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo, un proceso para la preparación de dicha forma cristalina y el uso de dicha forma cristalina en la fabricación de una composición farmacéutica.

Antecedentes de la invención

Alogliptina o 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo tiene la fórmula general (A) como se muestra a continuación y es un inhibidor de DPP-IV actualmente en desarrollo para su uso para el tratamiento de una patología para la cual un inhibidor de DPP-IV posee actividad, p. ej., para el tratamiento de la diabetes según lo divulgado por Jun Feng, Zhiyuan Zhang, Michael B. Wallace, Stephen L. Gwaltney y col., en J. Med. Chem. 2007, 50, 2297 ff o Fármacos del futuro 2008, 33, 7 ff. La forma comercializada está destinada a ser la sal de benzoato de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo, benzoato de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo.



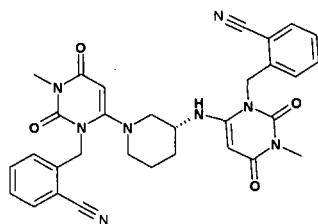
(A)

La preparación de alogliptina se divulga, por ejemplo, en los documentos WO 2005/095381 y WO 2007/035629. El documento WO 2007/035372 divulga una forma amorfa y un polimorfo cristalino de benzoato de alogliptina. De acuerdo con el documento WO 2005/095381, se obtiene un polvo blanquecino de lo que supuestamente es la sal de TFA de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo a partir de la mezcla de reacción.

Una forma cristalina de 2-[6-[3(R)-Aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo no está disponible de acuerdo con la literatura citada.

El polimorfismo es un fenómeno relacionado con la aparición de diferentes formas de cristal para una molécula. Puede haber varias formas cristalinas diferentes para la misma molécula con estructuras cristalinas distintas y que varían en propiedades físicas como el punto de fusión, el espectro de XRPD y el espectro de IR. Estos polimorfos son por tanto formas sólidas distintas que comparten la fórmula molecular del compuesto del que están constituidos los cristales, sin embargo, pueden tener propiedades físicas ventajosas distintas que pueden tener un efecto directo sobre la capacidad para procesar y/o fabricar la sustancia del fármaco, como, p. ej., la fluidez y el medicamento, como p. ej., la fluidez, así como sobre la estabilidad del medicamento, las propiedades de disolución y la biodisponibilidad.

De acuerdo con el estado de la técnica, p. ej., el documento WO 2007/035629, 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo se aísla preferentemente como una sal de adición después del método de síntesis que comienza a partir de 2-(6-cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2-H-pirimidin-1-ilmetil)benzonitrilo y diclorhidrato de (R)-3-amino-piperidina, p. ej., como clorhidrato, benzoato, trifluoroacetato o tosilato. En general, los métodos de preparación descritos conducen a la producción de un subproducto dímero de fórmula general (B) que es difícil de eliminar del producto deseado.



(B)

Por tanto, existe la necesidad de procesos mejorados para la producción de sales de adición de ácido de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo, en particular, procesos que eliminen eficazmente el subproducto dímero de fórmula general (B) mientras que al mismo tiempo son adecuados para la producción a gran escala a bajo costo.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una forma cristalina de alogliptina en forma de la base libre.

En una realización, la presente invención se refiere a una forma cristalina de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo.

En una realización preferente, la invención se refiere a 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo cristalino, en el que la difracción de rayos x en polvo comprende máximos a 2-theta de $10,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$ y/o en el que el espectro infrarrojo muestra máximos a $3358,7 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2223,7 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1642,2 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1433,4 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $818,4 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $771,2 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

En otra realización, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo cristalino que comprende las etapas de

a) proporcionar una solución de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo en un hidrocarburo clorado adecuado, en la que la concentración de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo es suficientemente alta para permitir la cristalización de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo;

b) añadir un éter, un hidrocarburo alifático o aromático como antidisolvente en una cantidad suficiente y a una velocidad adecuada para causar la cristalización de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo a partir de la solución de la etapa a); y

c) aislar la forma cristalina de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo.

Además, la presente invención se refiere al uso de una forma cristalina de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la fabricación de una sal de adición de ácido de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo que contiene menos de 0,1 % de la impureza dímera de fórmula general (B).

Se divulga además benzoato de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]benzonitrilo que contiene menos del 0,1 % de la impureza dímera de fórmula general (B).

Otros objetos, características, ventajas y aspectos de la presente invención serán evidentes para los expertos en la siguiente descripción. Sin embargo, debe entenderse que la descripción y los siguientes ejemplos específicos, aunque indican realizaciones preferentes de la invención, se dan a modo de ilustración solamente. Los diversos cambios y modificaciones dentro del alcance de la invención divulgada serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica por leer la descripción y por leer las otras partes de la presente divulgación.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la base libre de alogliptina cristalina (2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo)

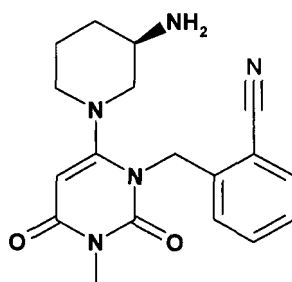
Figura 2: Espectro infrarrojo de la base libre de alogliptina cristalina (2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo)

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo en forma cristalina.

Los presentes inventores han descubierto e identificado sorprendentemente la base libre de alogliptina cristalina y han descubierto que es estable durante el almacenamiento y que es una herramienta muy útil para eliminar determinadas impurezas de la alogliptina. Estas propiedades son importantes y resultan ventajosas para el uso deseado de sales de adición de la base libre de alogliptina en formulaciones farmacéuticas y para su preparación a escala industrial.

Alogliptina o 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo tiene la fórmula general (A):



(A)

La presente invención se refiere a 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo cristalino, en particular en el que la forma cristalina está en forma anhidra.

En el contexto de la presente invención, "forma anhidra" en particular significa una forma que contiene menos de 1,6 % de agua cuando se almacena a 25 °C y 90 % de humedad relativa. Por lo tanto, de acuerdo con una realización adicional, la presente invención se refiere a la forma cristalina de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo como se divulga anteriormente, en la que la forma cristalina es una forma anhidra que contiene menos de 1,6 % de agua cuando se almacena a 25 °C y 90 % de humedad relativa.

Sorprendentemente, los inventores han descubierto que la forma cristalina de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo de la invención es de baja higroscopicidad, p. ej., no higroscópica, y muy adecuada para el almacenamiento. Se ha observado que durante el almacenamiento se puede evitar la formación de productos de degradación o subproductos indeseados que, sin desear quedar ligado a teoría alguna, se deben en parte a la absorción de agua.

La forma cristalina de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo de la presente invención es de baja higroscopicidad, p. ej., se observa absorción de agua cuando se almacena a aproximadamente 25 °C durante 60 minutos a una humedad relativa del 50 % de solo aproximadamente 0,4 % p/p, se encuentra una absorción de agua de solo aproximadamente 1,6 % p/p cuando la base cristalina se almacena a aproximadamente 90 % de humedad relativa a aproximadamente 25 °C durante 60 minutos. En estos experimentos, la humedad se incrementó/disminuyó gradualmente. Comenzando en 0 % de humedad relativa cada hora, el nivel de humedad se incrementó en un 10 % de humedad relativa. La ganancia/pérdida de peso se registró de forma continua. Los valores dados representan el valor al final del período de almacenamiento de una hora en el nivel de humedad relativa indicado.

Esta agua se pierde fácilmente, p. ej., por almacenamiento a una humedad relativa de 60 % o menos. No se observan cambios en la estructura de cristal ni formación de una forma hidratada cuando se expone 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo a una humedad relativa extremadamente alta.

La base libre de alogliptina cristalina de la invención ofrece así la posibilidad de aislar el compuesto de fórmula general (A) de una manera técnicamente muy favorable y se presta a sí misma como una forma adecuada para el almacenamiento y el envío. Por lo tanto, la invención también se refiere al uso de la base libre de alogliptina cristalina de la invención como una forma de almacenamiento o envío de alogliptina.

- Un recipiente de almacenamiento se puede llenar de lotes a escala comercial de la base libre de alogliptina cristalina de la invención. Puede usarse cualquier recipiente de almacenamiento adecuado, por ejemplo, cajas o bolsas. Los lotes a escala comercial pueden oscilar entre 1 g a 100 kg, en particular de 5 g a 50 kg, en particular de 10 g a 20 kg de la base libre de alogliptina cristalina de la invención. Se divulgan bolsas de almacenamiento llenas de lotes a
- 5 escala comercial de la base libre de alogliptina cristalina de la invención, por ejemplo bolsas de plástico o aluminio llenas de entre 5 g a 50 kg, en particular de 10 g a 20 kg de la base libre de alogliptina cristalina de la invención. También se divulga una plataforma de almacenamiento, p. ej., un Euro-pallet, cargado de recipientes de almacenamiento, en particular bolsas de almacenamiento.
- La base libre de alogliptina cristalina de la invención tiene libre fluidez y se puede aislar fácilmente, p. ej., por
- 10 filtración. La mayoría de los cristales tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 4 a 30 μm , p. ej., de aproximadamente 10 a 30 μm cuando se examinan bajo un microscopio.
- Es una ventaja adicional de la presente invención que el aislamiento del compuesto intermedio básico de fórmula general (A) permita un proceso más simple para la producción de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-
- 15 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo altamente puro o una sal de adición de ácido del mismo, como el benzoato, que el proceso de la técnica anterior de producir primero una primera sal, p. ej., una sal de clorhidrato - con propiedades corrosivas - o, p. ej., una sal de trifluoroacetato - una especie química ambientalmente no aceptable, seguida de la conversión de la primera sal aislada en la sal final destinada a usarse como medicamento, y que esta producción transcurra sin la necesidad de emplear procedimientos que son engorrosos a escala industrial, tal como la cromatografía en columna.
- Además el 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo cristalino es químicamente estable, p. ej., a temperatura ambiente o inferior, p. ej., las muestras almacenadas durante 4
- 20 meses a temperatura ambiente no muestran degradación cuando se miden, p. ej., por HPLC.
- La novedosa base libre de alogliptina cristalina de la invención se puede caracterizar, p. ej., por un patrón típico de difracción de rayos X en polvo, un espectro de infrarrojos o un punto de fusión. Cada una de estas características
- 25 por sí sola es suficiente para definir e identificar inequívocamente la forma cristalina de la base libre de alogliptina, pero también pueden combinarse entre sí.
- Por lo tanto, de acuerdo con una realización adicional, la presente invención se refiere a la forma cristalina de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo como se divulga
- 30 anteriormente, en la que la difracción de rayos x en polvo comprende máximos a 2-theta de $10,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$.
- El diagrama de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina preferente de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo se muestra en la Figura 1.
- De acuerdo con otra realización, la presente invención se refiere a la forma cristalina de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo como se divulga anteriormente, en la que el
- 35 espectro infrarrojo muestra máximos a $3358,7 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2223,7 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1642,2 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1433,4 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $818,4 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $771,2 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.
- El espectro infrarrojo de la forma cristalina de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo se muestra en la Figura 2.
- El 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo cristalino
- 40 preferente puede caracterizarse además por un punto de fusión de $127,5^\circ \text{C} \pm 2^\circ \text{C}$ cuando se mide con un instrumento Büchi-545 en modo automático con un umbral de transmisión del 40 % a una velocidad de calentamiento de $1,0^\circ \text{C}/\text{min}$ en modo de Farmacopea.
- La cristalización de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo permite aislar el compuesto de fórmula (A) de la mezcla de reacción con alta pureza.
- La forma cristalina de la base libre de alogliptina de acuerdo con la presente invención tiene la ventaja adicional de que puede prepararse con alta pureza. Por lo tanto, en una realización adicional, la presente invención se refiere a la
- 45 forma cristalina de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo de la invención que contiene menos del 1 % de impurezas totales (% de área), preferentemente de 0,05 % de área a 0,5 % de área de impurezas totales, en particular de 0,06 % de área a 0,2 % de área de impurezas totales cuando se
- 50 mide por HPLC de una manera técnicamente factible, en particular mediante el método divulgado en la parte experimental y divulgado en la prueba de estabilidad y pureza.

Por lo tanto, de acuerdo con una realización adicional, la presente invención se refiere a la forma cristalina de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo como se divulga anteriormente, en la que el compuesto contiene menos de 1 % de impurezas totales.

En particular, los inventores han descubierto que es posible de acuerdo con la presente invención separar subproductos dímeros de fórmula general (B) con facilidad. Por tanto, de acuerdo con una realización adicional, la presente invención se refiere a la forma cristalina de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo como se divulga anteriormente, en la que el compuesto contiene menos de 0,5 % de área de la impureza dímera de fórmula general (B), más preferentemente de 0,001 % de área a 0,2 % de área de la impureza dímera de fórmula general (B), en particular de 0,002 % de área a 0,1 % de área de la impureza dímera de fórmula general (B), en particular de 0,005 % de área a 0,07 % de área de la impureza dímera de fórmula general (B) cuando se mide por HPLC mediante el método divulgado en la parte experimental (prueba de estabilidad y pureza).

Por lo tanto, de acuerdo con una realización adicional, la presente invención se refiere a la forma cristalina de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo como se divulga anteriormente, en la que el compuesto contiene menos de 0,5 % de la impureza dímera de fórmula general (B).

En una realización preferente adicional, la forma cristalina de la base libre de alogliptina de acuerdo con la presente invención está esencialmente libre de la impureza dímera de fórmula general (B).

Además, la forma cristalina de la base libre de alogliptina de acuerdo con la presente invención tiene la ventaja adicional de que puede usarse para preparar 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo o una sal de adición de ácido del mismo, como el benzoato, que contiene menos de 0,5 % de área de la impureza dímera de fórmula general (B), más preferentemente de 0,001 % de área a 0,2 % de área de la impureza dímera de fórmula general (B), en particular de 0,002 % de área a 0,1 % de área de la impureza dímera de fórmula general (B), en particular de 0,005 % de área a 0,1 % de área de la impureza dímera de fórmula general (B) cuando se mide por HPLC. El 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo o una sal de adición de ácido del mismo, como el benzoato, contiene los niveles mencionados anteriormente de la impureza dímera de fórmula general (B) y, en particular, está esencialmente libre de la impureza dímera de fórmula general (B).

Por tanto, de acuerdo con una realización, la presente invención se refiere al uso de una forma cristalina de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo de acuerdo con la presente invención en la fabricación de una sal de adición de ácido de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo que contiene menos de 0,1 % de la impureza dímera de fórmula general (B).

La presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de la forma cristalina de la alogliptina de la invención. De acuerdo con la presente invención, la forma cristalina de alogliptina se puede obtener mediante un proceso que comprende la cristalización de una base libre de alogliptina a partir de un disolvente adecuado.

Por tanto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo cristalino que comprende las etapas de

a) proporcionar una solución de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo en hidrocarburo clorado, preferentemente, en la que la concentración de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo es suficientemente alta para permitir la cristalización de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo;

b) añadir un éter, p. ej., un alquiléter C₂-C₆ simétrico o asimétrico, en particular, un éter seleccionado de entre éter diisopropílico, éter dimetílico y metil-terc-butiléter, o un hidrocarburo alifático, en particular pentano, hexano o heptano como antidisolvente en una cantidad suficiente y a una velocidad adecuada para causar la cristalización de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo a partir de la solución de la etapa a); y

c) aislar la forma cristalina de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo.

En particular, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo cristalino que comprende las etapas de

a) proporcionar una solución de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo en un hidrocarburo clorado adecuado, en la que la concentración de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo es suficientemente alta para permitir la cristalización de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo;

b) añadir un éter, un hidrocarburo alifático o aromático como antidisolvente en una cantidad suficiente y a una velocidad adecuada para causar la cristalización de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo a partir de la solución de la etapa a); y

c) aislar la forma cristalina de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo.

El proceso de acuerdo con la presente invención comprende las etapas a), b) y c).

De acuerdo con la etapa a), se proporciona una solución de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo en un hidrocarburo clorado, preferentemente diclorometano.

De acuerdo con la presente invención, se puede usar cualquier hidrocarburo clorado adecuado como disolvente, en particular diclorometano. De acuerdo con la etapa b), se añade un antidisolvente adecuado seleccionado de entre éteres e hidrocarburos alifáticos o aromáticos. De acuerdo con la presente invención, se puede usar cualquier éter o hidrocarburo alifático o aromático adecuado.

Se puede proporcionar una solución de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo por extracción de una solución acuosa o una solución del compuesto de fórmula general (A) en una mezcla de agua y el origen del disolvente orgánico, p. ej., a partir de una mezcla de reacción, p.ej., de la reacción de 2-(6-cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2-H-pirimidin-1-ilmetil)benzonitrilo y (R)-3-amino-piperidina o una sal de la misma con un hidrocarburo clorado, preferentemente diclorometano

En una realización preferente, 2-(6-cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2-H-pirimidin-1-ilmetil)benzonitrilo y (R)-3-amino-piperidina o una sal de la misma, p. ej., diclorhidrato de (R)-3-amino-piperidina, se hacen reaccionar en una mezcla de un alcohol C₁-C₄ y agua, preferentemente isopropanol y agua, lo más preferentemente en una relación de aproximadamente 10:1(v/v) a 2:1 (v/v), preferente en una relación de aproximadamente 3:1(v/v) a 5:1 (v/v), más preferentemente de aproximadamente 4:1 (v/v) en presencia de una base, preferentemente un carbonato alcalino o un bicarbonato alcalino, p. ej., Na-HCO₃ o Na₂CO₃.

Preferentemente, la mezcla de reacción se concentra luego al vacío y la mezcla alcalina se participa en una mezcla de agua e hidrocarburo clorado, preferentemente diclorometano. La mezcla se filtra luego preferentemente y las capas se separan. La capa acuosa alcalina se extrae opcionalmente adicionalmente con un hidrocarburo clorado, preferentemente diclorometano. El producto que contiene fase orgánica se seca opcionalmente con la ayuda de un agente de secado. La fase orgánica se filtra preferentemente para eliminar posibles materiales insolubles o agentes de secado y luego se concentra. La etapa de concentración se realiza a una concentración de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo que es suficientemente alta para permitir la cristalización, por ejemplo, se prefiere un residuo que contiene aproximadamente al menos 50 % (p/p) de producto, en particular, un residuo que contiene de 70 % a 90 % (p/p) de producto.

Como alternativa, se puede proporcionar una solución de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo disolviendo un aceite o un compuesto sólido de fórmula general (A) en un hidrocarburo clorado, preferentemente diclorometano.

A la solución se le añade luego lentamente el éter antidisolvente, en particular un alquiléter C₂-C₆ simétrico o asimétrico, p. ej., éter diisopropílico, éter dimetílico, metil-terc-butiléter, o el hidrocarburo alifático antidisolvente, en particular un hidrocarburo alifático lineal, p. ej., pentano, hexano o heptano o mezclas de los mismos, en una relación para efectuar la cristalización de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo con agitación, en particular, la adición lineal gota a gota, se efectúa en 5 minutos a varias horas, preferentemente en aproximadamente 15 minutos a 1 hora. Los sistemas disolventes/antidisolventes preferentes son diclorometano como disolvente y éter diisopropílico, metil-terc-butiléter o hexano o heptano o mezclas de los mismos como antidisolventes. La solución que contiene 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo puede secarse antes de la etapa de cristalización, sin embargo, la etapa de secado no es crítica. Una concentración adecuada de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo para la cristalización con alto rendimiento es, p. ej., una solución que contiene al menos 20 % (p/p) de producto, se prefiere p. ej., una concentración de al menos 50 % (p/p) de producto, p. ej., 70 % a 90 % de producto.

Los disolventes adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen hidrocarburos halogenados, como diclorometano.

De acuerdo con la etapa b) del proceso de la presente invención, 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo se cristaliza a partir de la solución.

- 5 La temperatura del proceso de cristalización no es crítica, p. ej., se pueden aplicar temperaturas de entre aproximadamente 0 °C hasta el punto de ebullición del disolvente o la mezcla de disolventes.

- La cristalización puede ser inducida luego por enfriamiento de la solución. Las semillas pueden estar presentes en el procedimiento de cristalización. El procedimiento de enfriamiento puede realizarse por enfriamiento de la solución o suspensión, preferentemente a una temperatura de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 10 °C, más
10 preferentemente a una temperatura de entre aproximadamente -20 °C y aproximadamente 0 °C. Preferentemente, el enfriamiento se realiza lentamente, p. ej., en varias horas o, p. ej., en aproximadamente 10 a 120 min.

- De acuerdo con una realización adicional, la cristalización se puede inducir mediante la adición de un antidisolvente tal como se divulga anteriormente, por ejemplo un éter, p. ej., un alquiléter C₂-C₆ simétrico o asimétrico, p. ej., éter diisopropílico, éter dimetilico, metil-terc-butiléter o hexano o heptano. Opcionalmente pueden añadirse semillas para
15 inducir la cristalización.

La cantidad de antidisolvente usado es de aproximadamente 2 a 100 veces en volumen la cantidad de disolvente presente, preferentemente una cantidad de 5 a 20 veces en volumen la cantidad de disolvente presente.

- Preferentemente, a la solución concentrada, el antidisolvente se añade a una temperatura de entre aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 40 °C, p. ej., de aproximadamente 15 °C a 40 °C
20 mientras se agita. Después de la adición del antidisolvente, la mezcla se puede enfriar p. ej., a aproximadamente 5° a -20 °C, p. ej., a aproximadamente 5 °C a 0 °C en un baño de hielo para completar la cristalización. Opcionalmente se puede añadir un antidisolvente adicional a la suspensión que contiene el producto cristalino.

- Por lo tanto, de acuerdo con una realización, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo cristalino como se divulga anteriormente, en el que la etapa b) comprende añadir un antidisolvente a la solución para efectuar la
25 cristalización.

De acuerdo con una realización adicional, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo cristalino como se divulga anteriormente, en el que el antidisolvente se selecciona de entre el grupo de éteres e hidrocarburos alifáticos.

- 30 Por lo tanto, de acuerdo con una realización adicional, la presente invención se refiere al proceso para la preparación de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo cristalino como se divulga anteriormente, en el que el éter se selecciona de entre un alquiléter C₂-C₆ simétrico o asimétrico y el hidrocarburo alifático a partir de pentano o hexano.

- De acuerdo con la presente invención, también es posible combinar los métodos mencionados anteriormente para
35 inducir la cristalización.

De acuerdo con la etapa c), la forma cristalina de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo está aislada.

- De acuerdo con la presente invención, el producto cristalino se puede aislar por métodos convencionales, p. ej., filtración por succión. El producto cristalino se puede secar por métodos convencionales, p. ej., secado al aire,
40 secado bajo flujo de nitrógeno o secado al vacío.

El proceso de la presente invención también puede comprender etapas adicionales.

2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo de alta calidad puede ser fácilmente convertido en la sal de adición de ácido deseada, p. ej., a una sal farmacéuticamente aceptable deseada, p. ej., a un benzoato por métodos conocidos.

- 45 Por tanto, de acuerdo con una realización adicional, la presente invención se refiere al uso de la forma cristalina de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo en la fabricación de una sal de adición de ácido de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo.

De acuerdo con otra realización, la presente invención se refiere al uso de la forma cristalina de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo en la fabricación de una composición farmacéutica.

- 5 Al usar la forma cristalina de la base libre de alogliptina de acuerdo con la presente invención, es posible obtener sales de adición, p. ej., el benzoato de alogliptina que contiene solo pequeñas cantidades de impurezas, en particular solo pequeñas cantidades de las impurezas dímeras de fórmula general (B).

- 10 Por tanto, también se divulga benzoato de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo que contiene menos de 0,1 % de área de la impureza dímera de fórmula general (B), p. ej., menos de 0,05 % de área, p. ej., menos de 0,02 %, en particular de 0,001 % de área a 0,2 % de área de la impureza dímera de fórmula general (B), en particular de 0,002 % de área a 0,1 % de área de la impureza dímera de fórmula general (B), en particular de 0,005 % de área a 0,1 % de área, de 0,005 % de área a 0,08 % de área, de 0,005 % de área a 0,06 % de área, de 0,005 % de área a 0,04 % de área de la impureza dímera de fórmula general (B) cuando se mide por HPLC.

- 15 Por tanto, también se divulga benzoato de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]benzonitrilo que contiene menos de 0,1 % de la impureza dímera de fórmula general (B).

Finalmente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetilo]-benzonitrilo, en particular, para el tratamiento de la diabetes.

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

20 Ejemplos

El patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) se recogió en un difractómetro de rayos X en polvo D-8 (AXS-BRUKER):

Goniómetro theta-theta, cambiador de muestras

Objetivo: cobre, $K_{\alpha 1} + K_{\alpha 2} \lambda = 1,5406 \text{ \AA}$ Óptica de haz paralelo (recepción de rendija soller: 0,07 mm)

- 25 Contador de centelleo, portamuestras convencional

Recopilación de datos: 40 kV, 40 mA, 2-40° theta/2-theta, 0,01 etapas, 2 segundos

Patrones de distancia interplanar externos

NIST SRM 640A (polvo de silicio)

- 30 El espectro infrarrojo (IR) se recogió en una celda ATR (reflexión total atenuada) de diamante de reflexión única MATT Golden Gate™ con un espectrómetro Bruker Tensor 27 FTIR con una resolución de 4 cm^{-1} en condiciones ambientales. Para recoger un espectro, se aplicó una punta de espátula de la muestra a la superficie del diamante en forma de polvo. A continuación se presionó la muestra sobre el diamante con un yunque de zafiro y se registró el espectro. Se usó un espectro del diamante limpio como espectro de fondo. Una precisión típica de los valores del número de onda están en el intervalo de aproximadamente $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$. Por tanto, un máximo infrarrojo que aparece a 1716 cm^{-1} puede aparecer entre 1714 y 1718 cm^{-1} en la mayoría de los espectrómetros infrarrojos en condiciones habituales.

Ejemplo 1

2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo

- 40 Una mezcla de (R)-3-aminopiperidina x 2HCl (0,70 g, 4,0 mmol) y NaHCO_3 (1,70 g, 20,2 mmol) y H_2O (1 ml) se agitó durante 5 minutos. A continuación se añadieron 2-propanol (4 ml) y 6-cloro-2-(2-cianobenzil)-3-metiluracilo (0,93 g, 3,4 mmol) a la mezcla acuosa. La mezcla se agita luego a una temperatura de baño de aproximadamente 70°C durante 40 horas. La mayor parte del 2-propanol se eliminó después de la mezcla de reacción por destilación al vacío. Al residuo se añadió CH_2Cl_2 (25 ml) y H_2O (15 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (15 ml). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron dos veces con ácido clorhídrico 1 M (25 y 10 ml). La fase acuosa ácida se lavó con CH_2Cl_2 (5 ml), el pH se ajustó a aproximadamente 7,5 mediante la adición de NaHCO_3 sólido con agitación. A continuación, la solución acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 (25 y 15 ml). La

capa orgánica se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a un volumen de aproximadamente 2 ml. Al residuo se añadió éter dietílico (5 ml) con agitación en aproximadamente 30 min y la mezcla se agitó a temperatura ambiente (aproximadamente 22 °C) durante 4 horas más. Los cristales se aislaron por filtración y se secaron a vacío durante una noche.

5 Rendimiento: 0,80 g

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,21 (m, 1H), 1,40 (br s, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,38 (t, 1H), 2,59 (t, 1H), 2,91 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 5,29 (AB, J = 16 Hz, 2H), 5,37 (s, 1H), 7,13 (d, J=8 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,55 (Td, J = 8 Hz, J= 1 Hz, 1H), 7,67 (Dd, J = 8 Hz, J= 1 Hz, 1H) ppm.

10 Pureza por HPLC: 99,8 %; impureza dímera de fórmula general (B): 0,06 % de área (ver prueba de estabilidad y pureza de condiciones de HPLC)

% define el % de área (área máxima de la impureza dividida por el área total de máximos por 100 en el cromatograma de HPLC de 0 a 20 min de tiempo de ejecución, en el que se ignora un máximo de inyección aparente, si es que lo hay presente)

Ejemplo 2

15 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-c1-ilmetil]-benzonitrilo

Una mezcla de (R)-3-aminopiperidina x 2HCl (3,00 g, 17,3 mmol) y NaHCO_3 (7,28 g, 86,7 mmol) se agitó en H_2O (4 ml) a 20 °C durante 5 minutos. Se añadió 2-propanol (16 ml) y 6-cloro-2-(2-cianobenzil)-3-metiluracilo (4,30 g, 15,6 mmol) a la mezcla acuosa. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de baño de 70 °C durante 89 horas. La mayor parte del 2-propanol se eliminó de la mezcla al vacío. Al residuo se añadió CH_2Cl_2 (100 ml) y H_2O (50 ml).

20 La mezcla se filtró, las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con CH_2Cl_2 (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se extrajeron dos veces con HCl 1M (100 y 50 ml). La solución acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (20 ml) y se neutralizó con NaHCO_3 sólido mientras se agitaba. A continuación, la solución se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 (100 y 50 ml). La solución orgánica se filtró y se concentró al vacío. Al residuo aceitoso se añadió éter diisopropílico (20 ml) a temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) con agitación de aproximadamente 5 minutos y el producto comenzó a cristalizar mientras se agitaba. La suspensión se agitó durante otras 2 horas y los cristales se aislaron luego por filtración y se secaron a vacío durante una noche.

Rendimiento: 3,55 g

Ejemplo 3:

2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-c1-ilmetil]-benzonitrilo

30 Una mezcla de (R)-3-aminopiperidina.2HCl (0,70 g, 4,0 mmol) y NaHCO_3 (1,70 g, 20,2 mmol) y H_2O (1 ml) se agitó durante 5 minutos. A continuación se añadieron 2-propanol (4 ml) y 6-cloro-2-(2-cianobenzil)-3-metiluracilo (0,93 g, 3,4 mmol) a la mezcla acuosa. La mezcla se agitó luego a una temperatura de baño de aproximadamente 70 °C durante 40 horas. La mayor parte del 2-propanol se eliminó después de la mezcla de reacción por destilación al vacío. Al residuo se añadió CH_2Cl_2 (25 ml) y H_2O (15 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (15 ml). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron dos veces con ácido clorhídrico 1 M (25 y 10 ml). La fase acuosa ácida se lavó con CH_2Cl_2 (5 ml), el pH se ajustó a aproximadamente 7,5 mediante la adición de NaHCO_3 sólido con agitación. A continuación, la solución acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 (25 y 15 ml). La capa orgánica se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a un volumen de aproximadamente 2 ml. Al residuo se añadió n-hexano (5 ml) a temperatura ambiente en aproximadamente 20 min con agitación. Los cristales precipitaron de la solución y la suspensión se agitó a temperatura ambiente (aproximadamente 22 °C) durante 4 horas. Los cristales se aislaron luego por filtración, se lavaron con n-hexano (5 ml) y se secaron al vacío durante una noche.

Rendimiento: 0,87 g

Contenido de agua (KF): 0,25 %

45 Ejemplo 4:

Benzoato de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-c1-ilmetil]-benzonitrilo (no reivindicada)

Una mezcla de 3,40 g de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-c1-ilmetil]-benzonitrilo y 1,22 g de ácido benzoico se agitaron en 200 ml de etanol a 70 °C durante 1 hora. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se mantuvo en la nevera durante aproximadamente 36 horas.

Los cristales se aislaron por filtración y se secaron al vacío a 50 °C durante 8 horas.

- 5 Pureza por HPLC: 99,9 %, impureza dímera de fórmula general (B): no detectada, es decir, su nivel estaba al menos por debajo de 0,05 % de área.

Prueba de estabilidad y pureza:

Condiciones de HPLC:

Aparato: Agilent serie 11

- 10 Columna: YMC-Pro C18; 150 x 4,6 mm, S-5 µm, 120A

Eluyente: fase móvil A: 3,884 g de ácido amidosulfónico en 1000 g de agua; fase móvil B: 3,884 g de ácido amidosulfónico en 250 g de agua y 588 g de acetonitrilo.

- 15 Medición a una longitud de onda de 220 nm; volumen de inyección de 7 µl, temperatura del horno de 40 °C, flujo de 1,0 ml/min Preparación de la muestra: aproximadamente 10 mg de una muestra de la forma cristalina de la base libre de alogliptina se disuelven en 10 ml de acetonitrilo y la solución se llena hasta 25 ml con agua

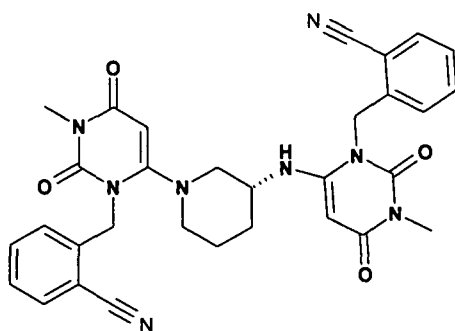
Tiempo de ejecución 20 min

Gradiente:

t (min)	% A	% B
0	70	30
14	0	100
19	0	100
20	70	30

REIVINDICACIONES

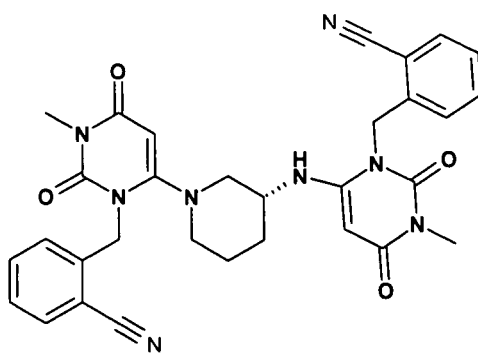
1. La forma cristalina de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo.
2. La forma cristalina de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la forma cristalina es una forma anhidra que contiene menos de 1,6 % de agua cuando se almacena a 25 °C y 90 % de humedad relativa.
3. La forma cristalina de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la difracción de rayos x en polvo comprende máximos a 2-theta de $10,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$.
4. La forma cristalina de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el espectro infrarrojo muestra máximos a $3358,7 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2223,7 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1642,2 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1433,4 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $818,4 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $771,2 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.
5. La forma cristalina de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el compuesto contiene menos de 1 % de impurezas totales.
6. La forma cristalina de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el compuesto contiene menos de 0,5 % de la impureza dímica de fórmula general (B):



(B).

20

7. Un proceso para la preparación de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo cristalino que comprende las etapas de
 - a) proporcionar una solución de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo en un hidrocarburo clorado adecuado, en la que la concentración de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo es suficientemente alta para permitir la cristalización de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo;
 - b) añadir un éter, un hidrocarburo alifático o aromático como antidisolvente en una cantidad suficiente y a una velocidad adecuada para causar la cristalización de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo a partir de la solución de la etapa a); y
 - c) aislar la forma cristalina de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo.
8. El proceso de la reivindicación 7, en el que el éter se selecciona de entre un alquiléter C₂-C₆ simétrico o asimétrico y el hidrocarburo alifático a partir de pentano o hexano.
9. Un uso de una forma cristalina de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la fabricación de una sal de adición de ácido de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo que contiene menos de 0,1 % de la impureza dímica de fórmula general (B):



(B).

10. Un uso de la forma cristalina de 2-[6-[3(R)-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la fabricación de una composición farmacéutica.

Figura 1

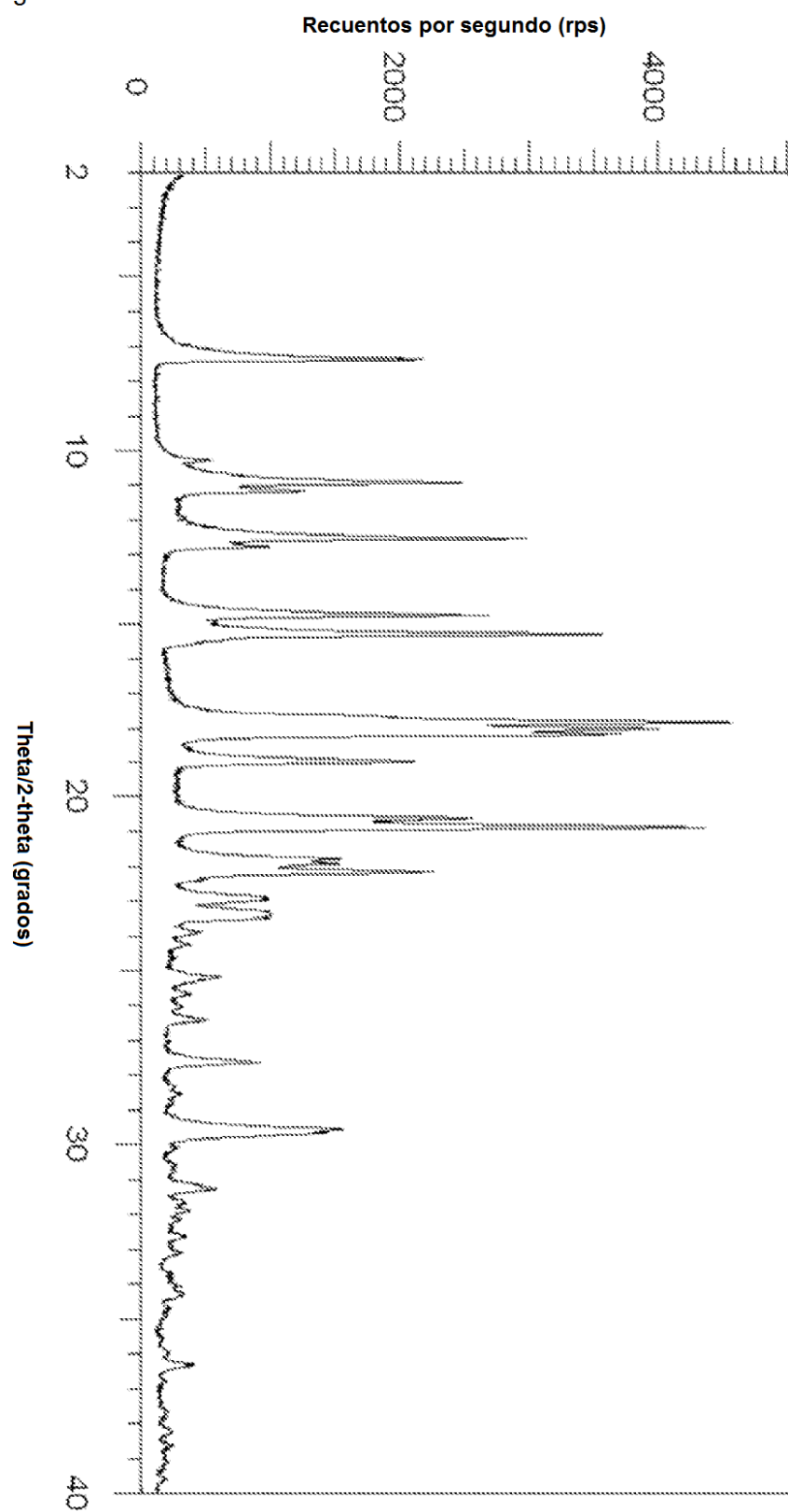


Figura 2

