(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 717 763**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.05.2014** **PCT/IB2014/061554**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **27.11.2014** **WO14188334**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2014** **E 14800890 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019** **EP 3049402**

(54) Título: **Proceso para la preparación de alogliptina**

(30) Prioridad:

24.05.2013 IN 1844MU2013

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.06.2019

(73) Titular/es:

GLENMARK PHARMACEUTICALS LIMITED (100.0%)
Glenmark House HDO-Corporate Bldg. Wing A, B.D. Sawant Marg Chakala, Andheri (East) Mumbai 400 099, IN

(72) Inventor/es:

BHATT, NAVIN GANESH;
NAIK, SAMIR;
SHARMA, AJAY KUMAR;
CHORAGHE, MAHENDRA JOMA y
BHIRUD, SHEKHAR BHASKAR

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 717 763 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 alogliptina

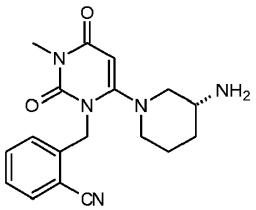
Prioridad

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de la India núm. 1844/MUM/2013, presentada el 24 de mayo de 2013, cuyo contenido se incorpora como referencia en la presente descripción.

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con un proceso nuevo para la preparación de alogliptina.
Antecedentes de la invención

La alogliptina que químicamente se conoce como 2-({6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il}metil)benzonitrilo se representa estructuralmente por un compuesto de fórmula I,



I

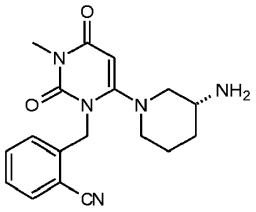
Los comprimidos de NESINA® contienen el ingrediente activo alogliptina, que es un inhibidor selectivo, biodisponible por vía oral, de la actividad enzimática de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). Químicamente, la alogliptina se prepara como una sal de benzoato, que se identifica como monobenzoato de 2-({6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il}metil)benzonitrilo.

NESINA es un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) que se indica como un complemento de la dieta y ejercicios para mejorar el control de la glicemia en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

El objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso nuevo para la preparación de alogliptina través de nuevos compuestos intermedios.

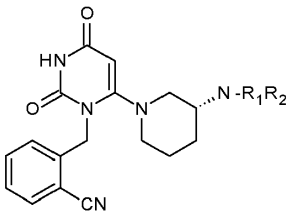
Resumen de la invención

La presente invención proporciona un proceso para la preparación de alogliptina, un compuesto de fórmula I, o una sal de este que comprende:

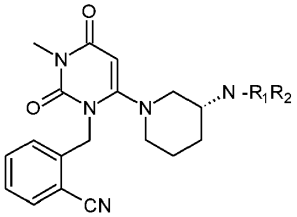


I

a) metilar un compuesto de fórmula IV, para obtener un compuesto de fórmula V



IV



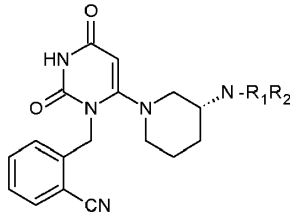
V

en donde R1 y R2 junto con el nitrógeno al que se unen forman un grupo ftalimido, en donde el anillo aromático del grupo ftalimido no está sustituido o se sustituye con uno o más sustituyentes R3 seleccionados del grupo que consiste en

halógeno, alquilo, nitro y amino; o R1 es H y R2 es un grupo protector de amino seleccionado del grupo que consiste en aralquilo, acilo, alcoxi carbonilo inferior, aralquiloxi carbonilo, alcano sulfonilo inferior, aril sulfonilo, tri-(alquilo inferior) sililo, 2-trialquilsililetoxicarbamatos, trifosgeno, difenilfosfina y sulfoniletoxicarbonilo; y

b) desproteger el compuesto de fórmula V para obtener un compuesto de fórmula I.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula IV



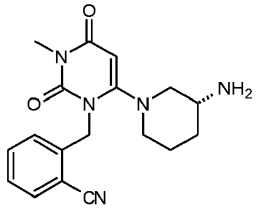
IV

en donde R1 y R2 son como se definieron anteriormente.

La presente invención proporciona el uso del compuesto de fórmula IV o V en la preparación de alogliptina, un compuesto de fórmula I o una sal de este.

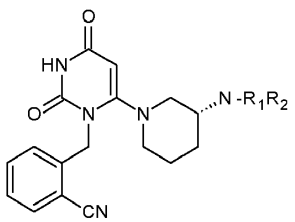
Descripción detallada de la invención

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de alogliptina, un compuesto de fórmula I, o una sal de este que comprende:

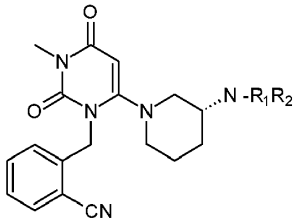


I

a) metilar un compuesto de fórmula IV, para obtener un compuesto de fórmula V



IV



V

en donde R1 y R2 junto con el nitrógeno al que se unen forman un grupo ftalimido, en donde el anillo aromático del grupo ftalimido no está sustituido o se sustituye con uno o más sustituyentes R3 seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo, nitro y amino; o R1 es H y R2 es un grupo protector de amino seleccionado del grupo que consiste en aralquilo, acilo, alcoxi carbonilo inferior, aralquiloxi carbonilo, alcano sulfonilo inferior, aril sulfonilo, tri-(alquilo inferior) sililo, 2-trialquilsililetoxicarbamatos, trifosgeno, difenilfosfina y sulfoniletoxicarbonilo; y

b) desproteger el compuesto de fórmula V para obtener un compuesto de fórmula I.

El término "halógeno" como se usa en la presente descripción significa cloruro, bromuro, yoduro.

El término "alquilo", como se usa en la presente descripción, incluye un hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilos incluyen, pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo.

El término "aralquilo" como se usa en la presente descripción incluye bencilo, metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, p-nitrobencilo, benzhidrilo, tritilo.

El término "acilo" como se usa en la presente descripción incluye formilo, acetilo, trihaloacetilo, propionilo, metoxiacetilo, metoxipropionilo, benzoilo, tienilacetilo, tiazolilacetilo, tetrazolilacetilo, tiazolilglioxiloilo, tienilglioxiloilo.

El término "alcoxicarbonilo inferior" como se usa en la presente descripción incluye metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo.

El término "aralquiloxicarbonilo" como se usa en la presente descripción incluye benciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo.

El término "alcano sulfonilo inferior" como se usa en la presente descripción incluye metano sulfonilo, etano sulfonilo; aril sulfonilo tal como tolueno sulfonilo.

El término "tri-(alquilo inferior) sililo" como se usa en la presente descripción incluye trimetilsililo.

En una modalidad, en la etapa a) del proceso anterior, la metilación del compuesto de fórmula IV puede lograrse mediante adición de un agente de metilación adecuado al compuesto de fórmula IV. Los agentes de metilación adecuados pueden seleccionarse del grupo que consiste en sulfato de dimetilo, yoduro de metilo, fosfato de trimetilo. Preferentemente, el agente de metilación es yoduro de metilo.

En una modalidad, la metilación puede llevarse a cabo en presencia de una base adecuada.

Una base adecuada puede seleccionarse de una base orgánica o una inorgánica. La base inorgánica puede seleccionarse del grupo que consiste en hidruros tales como hidruro de sodio, hidruro de litio; hidróxidos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio; alcóxidos tales como metóxido de sodio, metóxido de potasio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio; carbonatos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio; bicarbonatos tales como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y similares; la base orgánica puede seleccionarse de trietilamina, trimetilamina, diisopropiletilamina, dimetilamino piridina, picolina, y piridina. Preferentemente, la base es hidruro de sodio.

En una modalidad, el proceso anterior puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un disolvente.

Un disolvente adecuado puede seleccionarse de, pero sin limitarse a hidrocarburos halogenados tal como cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo y tetracloruro de carbono; alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol n-propílico, 2-propanol, terc-butanol; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de butilo; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida; sulfóxidos como sulfóxido de dimetilo; nitrilo tales como acetonitrilo, propionitrilo; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter metílico de t-butilo, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano; sulfolano; agua; hidrocarburos tales como benceno, ciclohexano, metil ciclohexano y tolueno; cetonas tales como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona y similares; o mezclas de estos. Preferentemente, el disolvente es N, N-dimetilformamida.

En una modalidad, en la etapa b) del proceso anterior, la desprotección del compuesto de fórmula V se lleva a cabo con el uso del reactivo adecuado en dependencia del tipo de grupos protectores R1 y R2.

La desprotección cuando R1 y R2 junto con el nitrógeno al que se unen forman un grupo ftalimido en donde el anillo aromático del grupo ftalimido no está sustituido o se sustituye con uno más sustituyentes R3 seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo, nitro y amino puede llevarse a cabo con el uso de reactivos seleccionados del grupo que consiste en aminas, hidrazina e hidrato de hidrazina.

Las aminas para desprotección pueden seleccionarse de amina primaria, amina secundaria y amina terciaria que pueden estar no sustituidas o sustituidas por grupos funcionales pequeños como hidrox, nitro, halo. Las aminas pueden seleccionarse de piridina, piperidina, amoníaco, metilamina, etilamina, etanolamina y ciclohexilamina.

La desprotección cuando R1 es H y R2 es trialquilsililo o trialquilsililetoxicarbamatos puede llevarse a cabo con el uso de compuestos cuaternarios de amonio tal como floruro de tetrabutilamonio en presencia de disolventes tales como dimetilformamida, tetrahidrofurano y similares, en condiciones ligeramente básicas.

La desprotección cuando R1 es H y R2 es acetilo, trihaloacetilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, difenilfosfina, puede llevarse a cabo con el uso de un ácido o una base.

Los ácidos usados para la desprotección pueden seleccionarse de ácidos minerales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido p-tolueno sulfónico, tribromuro de boro en dicloruro de metileno, ácido fórmico y similares.

La base usada para la desprotección puede seleccionarse de una base inorgánica o de una base orgánica. La base inorgánica puede seleccionarse del grupo que consiste en hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario e hidróxido de litio y similares; carbonatos metálicos como carbonato de sodio,

carbonato de potasio, carbonato de magnesio y carbonato de calcio y similares; bicarbonatos metálicos tales como bicarbonato de sodio, y bicarbonato de potasio; hidruros metálicos tales como hidruro de litio, hidruro de sodio, e hidruro de potasio y similares; borohidruros tales como borohidruro de sodio, borohidruro de potasio; y bases tales como hidruro de litio y aluminio y amoníaco. La base orgánica puede seleccionarse del grupo que consiste en aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, N,N-dimetilanilina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, tri-n-butilamina y N-metilmorfolina, piperidina y similares; alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, metóxido de litio, etóxido de litio y terc-butóxido de litio y similares.

La desprotección cuando R1 es H y R2 es un aralquiloxicarbonilo tal como benciloxicarbonilo, puede llevarse a cabo con el uso de paladio carbono o hidróxido de paladio.

La desprotección cuando R1 es H y R2 es alcoxicarbonilo inferior tal como, terc-butoxicarbonilo puede llevarse a cabo con el uso de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido fosfórico.

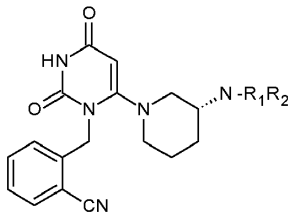
La desprotección cuando R1 es H y R2 es aralquilo tal como tritilo, puede llevarse a cabo con el uso de ácidos suaves tales como ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético o mediante el uso de 1-hidroxi-1-H benzotriazol. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente seleccionado de hidrocarburo halogenado o trifluoroetanol o cuando R1 es H y R2 es aralquilo tal como bencilo, la desprotección puede llevarse a cabo con el uso de paladio -carbono o hidróxido de paladio.

La desprotección cuando R1 es H y R2 es sulfoniletoxicarbonilo, puede llevarse a cabo con el uso de bases inorgánicas como se describió anteriormente.

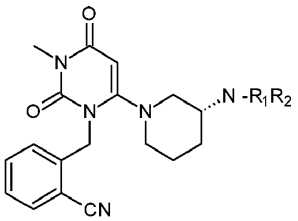
La reacción de desprotección puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente o sin disolvente. El disolvente adecuado puede seleccionarse del grupo que consiste en agua, alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, butanol terciario; cetonas tales como acetona, metiletilcetona; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter metílico de t-butilo, 1,4-dioxano, THF (tetrahidrofurano); ésteres tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano; hidrocarburos tales como n-hexano, ciclohexano, benceno, tolueno y metil ciclohexano; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo; disolventes polares tales como sulfolano, hexametilfosforilamida; o mezclas de estos. Preferentemente, la desprotección se lleva a cabo en ausencia de un disolvente.

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de alogliptina, un compuesto de fórmula I, o una sal de este que comprende

a) metilar el compuesto de fórmula IV, para obtener un compuesto de fórmula V



IV



V

en donde R1 y R2 junto con el nitrógeno al que se unen forman un grupo ftalimido, en donde el anillo aromático del grupo ftalimido no está sustituido o se sustituye con uno más sustituyentes R3 seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo, nitro y amino; y

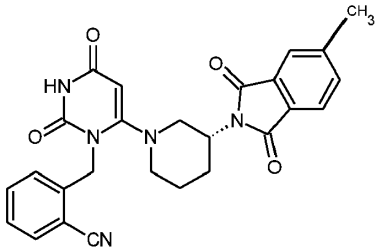
b) desproteger el compuesto de fórmula V para obtener un compuesto de fórmula I.

La desprotección del compuesto de fórmula V puede llevarse a cabo con el uso de reactivos seleccionados del grupo que consiste en aminas, hidrazina e hidrato de hidrazina.

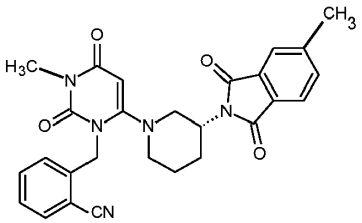
En una modalidad, en el proceso anterior R1 y R2 junto con el nitrógeno al que se unen forman un grupo ftalimido en donde R3 en el anillo aromático del grupo ftalimido es alquilo. Preferentemente, el alquilo es metilo.

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de alogliptina, o una sal de esta que comprende:

a) metilar 2-({6-[(3R)-3-(5-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-1-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo, un compuesto de fórmula IVa para obtener 2-({3-metil-6-[(3R)-3-(5-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-1-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil) benzonitrilo un compuesto de fórmula Va; y



IVa



Va

b) desproteger 2-({3-metil-6-[(3R)-3-(5-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-1-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo, el compuesto de fórmula Va para obtener alogliptina, un compuesto de fórmula I.

En una modalidad, en la etapa a) del proceso anterior, la metilación puede llevarse a cabo con el uso de yoduro de metilo. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente prótico adecuado tal como N,N dimetilformamida.

La reacción transpira a una temperatura de aproximadamente -5 a aproximadamente 40 °C. Preferentemente la reacción transpira a aproximadamente 25 a aproximadamente 30 °C.

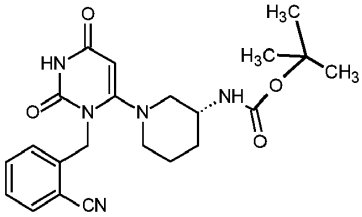
En una modalidad, la etapa b) del compuesto del proceso anterior de fórmula Va puede desprotegerse con el uso de reactivos seleccionados del grupo que consiste en aminas, hidrazina e hidrato de hidrazina.

En una modalidad el compuesto de fórmula Va se desprotege con el uso de etanolamina para obtener un compuesto de fórmula I.

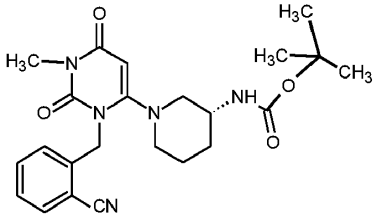
La reacción transpira a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente la temperatura de reflujo. Preferentemente, la reacción transpira a una temperatura de aproximadamente 60 a aproximadamente 65 °C.

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de alogliptina, o una sal de esta que comprende:

a) metilar un compuesto de fórmula IVb para obtener un compuesto de fórmula Vb; y



IVb



Vb

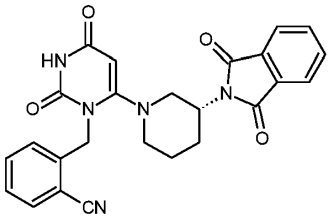
b) desproteger el compuesto de fórmula Vb para obtener alogliptina, un compuesto de fórmula I.

En una modalidad, en la etapa a) del proceso anterior, la metilación puede llevarse a cabo con el uso de yoduro de metilo.

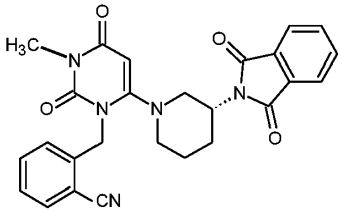
En una modalidad, la etapa b) del compuesto del proceso anterior de fórmula Vb puede desprotegerse con el uso de ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido fosfórico. Preferentemente, la desprotección se lleva a cabo con el uso de ácido clorhídrico.

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de alogliptina, o una sal de esta que comprende:

a) metilar un compuesto de fórmula IVc para obtener un compuesto de fórmula Vc; y



IVc

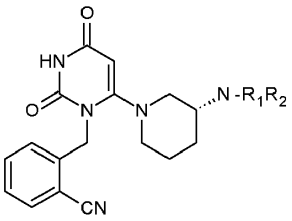


Vc

b) desproteger el compuesto de fórmula Vc para obtener alogliptina, un compuesto de fórmula I.

En una modalidad, el compuesto de fórmula I puede convertirse en una sal ácida de adición adecuada seleccionada del grupo que consiste en benzoato, mandelato, oxalato, mesilato y acetato.

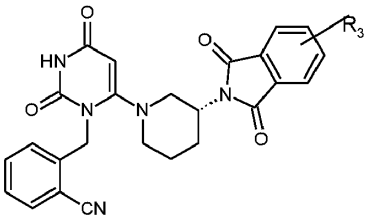
En algunas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IV, o un estereoisómero de este



IV

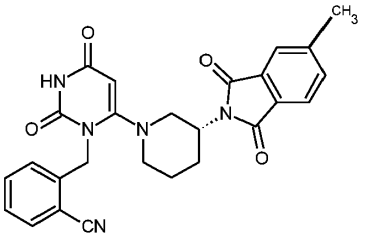
en donde R1 y R2 son como se definieron antes.

En una modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IV, en donde R1 y R2 junto con el nitrógeno al que se unen forman un grupo ftalimido, en donde el anillo aromático del grupo ftalimido no está sustituido o se sustituye con uno más sustituyentes R3 seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo, nitro y amino.



En una modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IV en donde R1 y R2 junto con el nitrógeno al que se unen forman un grupo ftalimido en donde R3 en el anillo aromático del grupo ftalimido es alquilo.

En una modalidad, la presente invención proporciona 2-({6-[(3R)-3-(5-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-1-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo un compuesto de fórmula IVa.

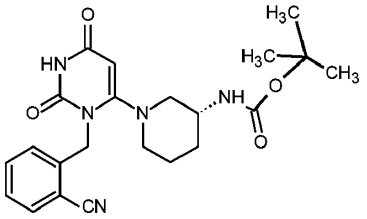


IVa

En una modalidad, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula IVa, caracterizado por un espectro de RMN protónica que tiene picos en aproximadamente δ 8,87 (s,1H), 7,60-7,68 (dd,2H), 7,60 (s,1H), 7,4-7,57 (dd,2H), 7,39 (s,1H), 7,17-7,19 (dd,1H), 5,33-5,35 (s,1H), 5,16-5,21(d,2H), 4,24 (s,1H), 3,40(s,1H), 2,96-2,99 (d,1H) 2,50 (s,1H), 2,34-2,40 (dd,2H), 1,73-1,90(dd,6H).

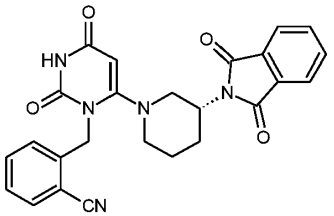
Los espectros de RMN protónica se registraron en CDCl3 o DMSO-d6 con el uso del instrumento de RMN Varian 300 MHZ.

En una modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IVb.



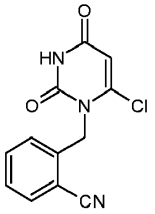
IVb

En una modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IVc.

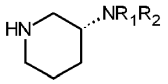


IVc

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula IV que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III



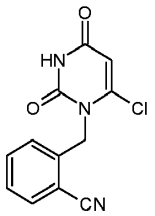
II



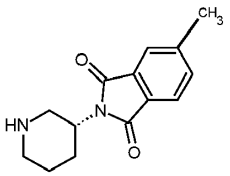
III

en donde R1 y R2 son como se definieron antes.

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del compuesto de fórmula IVa que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con 5-metil-2-[(3R)-piperidin-3-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona, un compuesto de fórmula IIIa.



II



IIIa

En una modalidad, el compuesto de fórmula II se hace reaccionar con un compuesto de fórmula IIIa en presencia de una base adecuada y un disolvente adecuado.

Un disolvente adecuado puede seleccionarse de, pero sin limitarse a hidrocarburos halogenados tal como cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo y tetracloruro de carbono; alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol n-propílico, 2-propanol, terc-butanol; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de butilo; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilacetamida; nitrilo tales como acetonitrilo, propionitrilo; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter metílico de t-butilo, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano; sulfolano; agua; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, ciclohexano, metil ciclohexano y tolueno; cetonas tales como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona y similares; o mezclas de estos. Preferentemente, el disolvente es metanol.

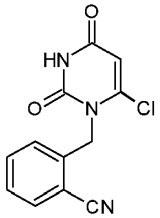
Una base adecuada puede seleccionarse de una base orgánica o una inorgánica. La base inorgánica puede seleccionarse del grupo que consiste en hidruros tales como hidruro de sodio, hidruro de litio, hidróxidos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio; alcóxidos tales como metóxido de sodio, metóxido de potasio, terc-butóxido de

sodio, terc-butóxido de potasio; carbonatos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio; bicarbonatos tales como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y similares; la base orgánica puede seleccionarse de trietilamina, trimetilamina, diisopropiletilamina, dimetilamino piridina, picolina, y piridina. Preferentemente la base es carbonato de potasio.

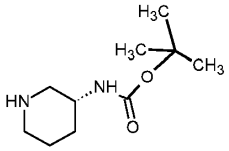
En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula IVb que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula IIIb en presencia de metanol y carbonato de potasio.

La reacción transpira a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente. Preferentemente, la reacción transpira a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula IVb que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula IIIb.



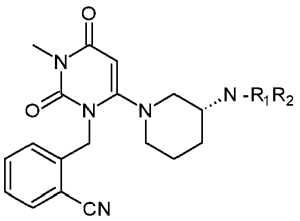
II



IIIb

El compuesto de fórmula II, puede producirse por cualquier método conocido en la técnica.

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de alogliptina, o una sal de esta que comprende desproteger un compuesto de fórmula V



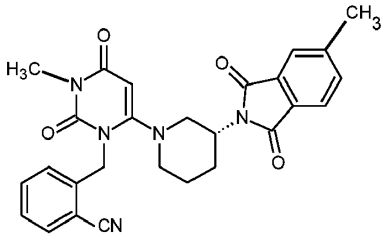
V.

en donde R1 y R2 junto con el nitrógeno al que se unen forman un grupo ftalimido, en donde el anillo aromático del grupo ftalimido no está sustituido o se sustituye con uno o más de sustituyentes R3 seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo, nitro y amino; o R1 es H y R2 es un grupo protector de amino seleccionado del grupo que consiste en aralquilo, acilo, alcoxi carbonilo inferior, aralquiloxi carbonilo, alcano sulfonilo inferior, aril sulfonilo, tri-(alquilo inferior) sililo, 2-trialquilsililetoxicarbamatos, trifosgeno, difenilfosfina y sulfoniletoxicarbonilo.

La desprotección en dependencia del tipo de protección puede llevarse a cabo con el uso de reactivos adecuados.

Un reactivo desprotector adecuado puede seleccionarse del grupo que consiste en hidrazina, hidrato de hidrazina, aminas tales como amina primaria, amina secundaria y amina terciaria que pueden estar no sustituidas o sustituidas por pequeños grupos funcionales como hidroxi, nitro, halo tales como piridina, piperidina, amoníaco, metilamina, etanolamina y ciclohexil amina; compuestos de amonio cuaternario tal como fluoruro de tetrabutilamonio; ácidos seleccionados de ácido orgánico o inorgánico tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido trifluroacético, ácido tricloroacético, ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido p-tolueno sulfónico, tribromuro de boro en dicloruro de metileno, ácido fórmico y similares; la base usada para la desprotección puede seleccionarse de base inorgánica o base orgánica tal como morfolina, piperazina, hidruro de sodio y similares. La desprotección en dependencia del tipo de grupo protector puede llevarse a cabo además con el uso de paladio carbono o hidróxido de paladio.

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de alogliptina o una sal de esta que comprende desproteger 2-({3-metil-6-[(3R)-3-(5-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-1-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo el compuesto de fórmula Va para obtener alogliptina, un compuesto de fórmula I.



Va

La desprotección puede llevarse a cabo con el uso de un reactivo de desprotección adecuado seleccionado del grupo que consiste en hidrazina, hidrato de hidrazina, aminas tales como amina primaria, amina secundaria y amina terciaria que pueden estar no sustituidas o sustituidas por pequeños grupos funcionales como hidroxi, nitro, halo tales como piridina, piperidina, amoníaco, metilamina, etanolamina y ciclohexil amina;

En una modalidad, la presente invención proporciona alogliptina, compuesto de fórmula I como un aceite, masa oleosa, residuo o un semisólido.

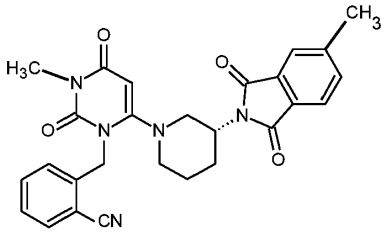
En una modalidad, la presente invención proporciona alogliptina, en forma no cristalina.

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de benzoato de alogliptina a partir de un compuesto de fórmula V sin aislar, la alogliptina, el compuesto de fórmula I.

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de benzoato de alogliptina que comprende desproteger el compuesto de fórmula Va para obtener un compuesto I y convertir el compuesto de fórmula I en benzoato de alogliptina, sin aislar el compuesto de fórmula I.

En una modalidad, el compuesto de fórmula Va se desprotege con el uso de etanolamina para obtener alogliptina base in situ y después se trata con ácido benzoico para obtener benzoato de alogliptina.

En una modalidad la presente invención proporciona 2-({3-metil-6-[(3R)-3-(5-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-1-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo, compuesto de fórmula Va.



Va

En una modalidad, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula Va, caracterizado por un espectro de RMN protónica que tiene picos en aproximadamente 1H NMR (300 MHz en CDCl3): δ 8,01(s,1H), 7,68-7,62 (d,2H), 7,34-7,57 (dd,3H), 7,13-7,16 (d,1H), 5,42 (s,1H), 5,26-5,33(dd,2H), 3,30(s,3H), 2,96(s,1H),2,65-2,72 (t,1H) 2,51 (s,2H), 2,41 (s,1H),1,70 (s,7H).

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de benzoato de alogliptina que comprende

(a) tratar alogliptina con un ácido para formar una sal ácida de adición de alogliptina; y

(b) tratar la sal ácida de adición de alogliptina con una base, seguido por la adición de ácido benzoico para obtener benzoato de alogliptina.

La sal ácida de adición puede seleccionarse del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido maleico, y ácido succínico.

La base puede seleccionarse de una base inorgánica o una base orgánica como se describió más arriba.

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de benzoato de alogliptina que comprende

(a) tratar la alogliptina con ácido acético para formar acetato de alogliptina; y

(b) tratar el acetato de alogliptina con una base, seguido por la adición de ácido benzoico para obtener benzoato de alogliptina.

En una modalidad, la presente invención proporciona la conversión de trifluroacetato de alogliptina en benzoato de alogliptina.

En una modalidad, la presente invención proporciona la conversión de mesilato de alogliptina en benzoato de alogliptina.

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de la forma A cristalina de benzoato de alogliptina que comprende

(a) tratar la alogliptina con ácido benzoico para formar benzoato de alogliptina; y

(b) someter el benzoato de alogliptina a suspensión en un sistema disolvente seleccionado del grupo que consiste en n-propanol, hexano, dicloruro de etileno, metil éter butílico terciario, xileno, tetrahidrofurano de metilo, acetato de propilo, acetato de metilo o mezclas de estos o mezcla con agua.

En una modalidad, la presente invención proporciona proceso para la preparación de la forma A cristalina de benzoato de alogliptina que comprende aislar benzoato de alogliptina de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en n-propanol, hexano, dicloruro de etileno, metil éter butílico terciario, xileno, metiltetrahidrofurano, acetato de propilo, acetato de metilo o mezclas de estos.

En una modalidad, el aislamiento de la forma A cristalina de benzoato de alogliptina comprende a) someter el benzoato de alogliptina a suspensión en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en n-propanol, hexano, dicloruro de etileno, metil éter butílico terciario, xileno, metiltetrahidrofurano, acetato de propilo, acetato de metilo o mezclas de estos para obtener benzoato de alogliptina sólido; y b) filtrar el benzoato de alogliptina sólido.

En una modalidad, el aislamiento de la forma A cristalina de benzoato de alogliptina comprende a) someter el benzoato de alogliptina a suspensión en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en n-propanol, acetato de propilo, acetato de metilo o mezclas de estos para obtener benzoato de alogliptina sólido; y b) filtrar el benzoato de alogliptina sólido. La suspensión puede llevarse a cabo a temperatura ambiente.

En una modalidad, el aislamiento de la forma A cristalina de benzoato de alogliptina comprende agitar el benzoato de alogliptina cen bruto obtenido como un residuo, aceite o masa pegajosa de la reacción anterior en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en n-propanol, hexano, dicloruro de etileno, metil éter butílico terciario, xileno, metiltetrahidrofurano, acetato de propilo, acetato de metilo o mezclas de estos para obtener benzoato de alogliptina sólido; y b) filtrar el benzoato de alogliptina sólido.

En una modalidad, el aislamiento de la forma A cristalina de benzoato de alogliptina comprende someter el benzoato de alogliptina a recristalización en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en n-propanol, hexano, dicloruro de etileno, metil éter butílico terciario, xileno, metiltetrahidrofurano, acetato de propilo, acetato de metilo o mezclas de estos. La recristalización puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o a temperaturas más altas.

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de la forma A cristalina de benzoato de alogliptina que comprende recristalizar el benzoato de alogliptina del n-propanol.

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de la forma A cristalina de benzoato de alogliptina caracterizado por el espectro de difracción de rayos X (XRD) que tiene reflexiones máximas en aproximadamente 9,35, 10,74, 17,73, 18,65, 25,79, 28,42±0,2 grados 2 theta que comprende suspender el benzoato de alogliptina en n-propanol.

En una modalidad, la presente invención proporciona benzoato de alogliptina con una pureza quiral mayor que 99,98 % según se determinó por HPLC.

En una modalidad, la presente invención proporciona benzoato de alogliptina que tiene una pureza química de al menos 99,6 % y pureza quiral de 99,95 % según se determinó por HPLC.

En una modalidad, la presente invención proporciona benzoato de alogliptina que tiene una pureza química mayor que 99,6 % y pureza quiral mayor que 99,98 % según se determinó por HPLC.

En una modalidad, la presente invención proporciona benzoato de alogliptina que tiene una pureza química mayor que 99,6 % y en donde el nivel de benzoato de 2-({6-[(3S)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il}metil)benzonitrilo está por debajo de 0,05 %.

En una modalidad, la presente invención proporciona benzoato de alogliptina que tiene un tamaño de partícula d90 de menos de 200µm.

En una modalidad, la presente invención proporciona benzoato de alogliptina con un tamaño de partícula d90 de aproximadamente 160 micras, d50 de aproximadamente 58 micras y d10 de aproximadamente 1,5 micras.

En una modalidad la presente invención proporciona el uso del compuesto de fórmula IV o V en la preparación del compuesto de fórmula I o una sal de este.

En una modalidad, la presente invención proporciona el uso del compuesto de fórmula IVa en la preparación de alogliptina, un compuesto de fórmula I o una sal de este.

En una modalidad, la presente invención proporciona el uso del compuesto de fórmula IVb en la preparación de alogliptina, un compuesto de fórmula I o una sal de este.

En una modalidad, la presente invención proporciona el uso del compuesto de fórmula IVc en la preparación de alogliptina, un compuesto de fórmula I o una sal de este.

En una modalidad la presente invención proporciona el uso del compuesto de fórmula V en la preparación del compuesto de fórmula I o una sal de este.

En una modalidad la presente invención proporciona el uso del compuesto de fórmula Va en la preparación del compuesto de fórmula I o una sal de este.

En una modalidad la presente invención proporciona el uso del compuesto de fórmula Vb en la preparación del compuesto de fórmula I o una sal de este.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para permitir que un experto en la técnica practique la invención y son meramente ilustrativos de la invención. Los ejemplos no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención tal como se define en las características y ventajas.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: 2-[(6-cloro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)metil]benzonitrilo: Compuesto de la Fórmula II

Una mezcla de 6-clorouracilo (2,0 gm) en dimetil formamida (15 ml) y sulfóxido de dimetilo (15ml) se agitó a aproximadamente 25 °C hasta obtener una solución transparente. La masa de reacción se enfrió a aproximadamente 0 a aproximadamente 5 °C y se adicionó hidruro de sodio (0,8 gm) lentamente. La masa de reacción se agitó adicionalmente a 0 a aproximadamente 5 °C durante aproximadamente 1 hora. A la masa de reacción, se adicionó gota a gota una solución de bromuro de 2-ciano bencilo (2,3 gm) en dimetil formamida (10 ml) mientras se mantuvo la temperatura a aproximadamente 0 a aproximadamente 5 °C. La masa de reacción se agitó adicionalmente durante 3 a 4 h a 25-30 °C y se cargó agua (100ml) en la masa de reacción para dar un precipitado blanco que se filtró y secó para dar 2,0 gm del compuesto del título. MS (ESI)[m+H]encontrado 262,15.

Ejemplo 2: 2-[(6-cloro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)metil]benzonitrilo: Compuesto de la Fórmula II

Una mezcla de 6-clorouracilo (2,0 gm) en sulfóxido de dimetilo (16 ml) se agitó a aproximadamente 25 °C hasta obtener una solución transparente y se adicionó carbonato de potasio (0,94 gm). La masa de reacción se agitó adicionalmente a 20 a 25 °C durante aproximadamente 1 hora. A la masa de reacción se adicionó gota a gota una solución de bromuro de 2-ciano bencilo (2,94 gm) en sulfóxido de dimetilo (4,0 ml) y la masa de reacción se agitó adicionalmente durante 1 a 2 h a 25-30 °C y se adicionó agua (80ml) a la masa de reacción que se purificó con DMF (6,0 ml) para dar un precipitado blanco que se filtró y secó para dar 1,0 gm del compuesto del título. Pureza 95,0 %-99,0 %

Ejemplo 3: 2-[(6-cloro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro pirimidin-1-il)metil]benzonitrilo: Compuesto de la Fórmula II

Una mezcla de 6-clorouracilo (2,0 gm) en tetrahidrofurano (20 ml) se agitó a aproximadamente 25 °C hasta obtener una solución transparente y se adicionó carbonato de potasio (0,94 gm). La masa de reacción se agitó adicionalmente a 20 a 25 °C durante aproximadamente 1 hora. A la masa de reacción se adicionó gota a gota una solución de bromuro de 2-ciano bencilo (2,94 gm) en tetrahidrofurano (4,0 ml) y la masa de reacción se agitó adicionalmente durante 1 a 2 h a 25-30 °C y se adicionó agua (80ml) a la masa de reacción que se purificó con DMF para dar un precipitado blanco que se filtró y secó para dar 1,0 gm del compuesto del título.

Ejemplo 4: 2-[(6-cloro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro pirimidin-1-il)metil]benzonitrilo: Compuesto de la Fórmula II

Una mezcla de 6-clorouracilo (2,0 gm) en tetrahidrofurano (10 ml) y sulfóxido de dimetilo (10 ml) se agitó a aproximadamente 25 °C hasta obtener una solución transparente y se adicionó carbonato de potasio (0,94 gm). La masa

de reacción se agitó adicionalmente a 20 a 25 °C durante aproximadamente 1 hora. A la masa de reacción se adicionó gota a gota una solución de bromuro de 2-ciano bencilo (2,94 gm) en tetrahidrofurano (4,0 ml) y la masa de reacción se agitó adicionalmente durante 1 a 2 h a 25-30 °C y se adicionó agua (80ml) a la masa de reacción que se purificó con DMF para dar un precipitado blanco que se filtró y secó para dar 1,0 gm del compuesto del título.

Ejemplo 5: 2-({6-[(3R)-3-(5-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-1-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo: compuesto de fórmula IVa

Una mezcla de 2-[(6-cloro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)metil]benzonitrilo(1,0 gm) y 5-metil-2-[(3R)-piperidin-3-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (0,75 gm) en metanol (10ml) se agitó durante 10 min. Se cargó carbonato de potasio (1gm) en la masa de reacción y se calentó hasta reflujo durante 6 a 12 h. La masa de reacción se enfrío a 25 °C y se cargó agua en la masa de reacción para dar un precipitado blanco que se filtró y secó para dar 0,6 gm del compuesto del título. MS (ESI)[m+H]encontrado 470,42.

Ejemplo 6: 2-({6-[(3R)-3-(5-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-1-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo: compuesto de fórmula IVa

Una mezcla de 2-[(6-cloro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)metil]benzonitrilo(2,0 gm) y 5-metil-2-[(3R)-piperidin-3-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (1,05 gm) en dimetilsulfóxido (20ml) se agitó durante 10 min. Se cargó carbonato de potasio (2,1gm) en la masa de reacción y se calentó a 50-60 °C durante 6 a 10 h. La masa de reacción se enfrío a 15-25 °C y se adicionó solución acuosa de ácido clorhídrico en la masa de reacción para dar un precipitado blanco que se filtró y purificó en acetona: agua, se secó para dar 3,2 gm del compuesto del título. MS (ESI) [m+H]encontrado 470,42. Pureza 90,0 %-95,0 %.

1H NMR (300 MHz in CDCl3): δ 8,87 (s,1H), 7,60-7,68 (dd,2H), 7,60 (s,1H), 7,4-7,57 (dd,2H), 7,39 (s,1H), 7,17-7,19 (dd,1H), 5,33-5,35 (s,1H), 5,16-5,21(d,2H), 4,24 (s,1H), 3,40(s,1H), 2,96-2,99 (d,1H) 2,50 (s,1H), 2,34-2,40 (dd,2H), 1,73-1,90(dd,6H)

Ejemplo 7: 2-({6-[(3R)-3-(5-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-1-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo: compuesto de fórmula IVa

Una mezcla de 2-[(6-cloro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)metil]benzonitrilo(2,0 gm) y 5-metil-2-[(3R)-piperidin-3-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (1,05 gm) en dimetilsulfóxido (20ml) se agitó durante 10 min. Se adicionó disopropiletil amina (4,0gm) en la masa de reacción y se calentó a 50-60 °C durante 6 a 10 h. La masa de reacción se enfrío a 15-25 °C y se adicionó solución acuosa de ácido clorhídrico en la masa de reacción para dar un precipitado blanco que se filtró y purificó en acetona: agua, se secó para dar 3,2 gm del compuesto del título. MS (ESI) [m+H]encontrado 470,42.

Ejemplo 8: 2-({6-[(3R)-3-(5-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-1-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo: compuesto de fórmula IVa

Una mezcla de 2-[(6-cloro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)metil]benzonitrilo(2,0 gm) y 5-metil-2-[(3R)-piperidin-3-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (1,05 gm) en N-metilpirrolidona (20ml) se agitó durante 10 min. Se cargó carbonato de potasio (2,1gm) en la masa de reacción y se calentó a 50-60 °C durante 6 a 10 h. La masa de reacción se enfrío a 15-25 °C y se adicionó solución acuosa de ácido clorhídrico en la masa de reacción para dar un precipitado blanco que se filtró y purificó en acetona: agua y se secó para dar 3,2 gm del compuesto del título. MS (ESI) [m+H]encontrado 470,42.

Ejemplo 9: 2-({6-[(3R)-3-(5-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-1-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo: compuesto de fórmula IVa

Una mezcla de 2-[(6-cloro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)metil]benzonitrilo(2,0 gm) y 5-metil-2-[(3R)-piperidin-3-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (1,05 gm) en N-metilpirrolidona (20ml) se agitó durante 10 min. Se cargó disopropiletil amina (4,0gm) en la masa de reacción y se calentó a 50-60 °C durante 6 a 10 h. La masa de reacción se enfrío a 15-25 °C y se adicionó solución acuosa de ácido clorhídrico en la masa de reacción para dar un precipitado blanco que se filtró y purificó en acetona: agua y se secó para dar 3,2 gm del compuesto del título. MS (ESI) [m+H]encontrado 470,42.

Ejemplo 10: 2-({6-[(3R)-3-(5-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-1-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo: compuesto de fórmula IVa

Una mezcla de 2-[(6-cloro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)metil]benzonitrilo(2,0 gm) y 5-metil-2-[(3R)-piperidin-3-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (1,05 gm) en acetonitrilo (20ml) se agitó durante 10 min. Se cargó disopropiletil amina (4,0gm) en la masa de reacción y se calentó a 50-60 °C durante 6 a 10 h. La masa de reacción se enfrío a 15-25 °C y se adicionó solución acuosa de ácido clorhídrico (50ml) a la masa de reacción para dar un precipitado blanco que se filtró y purificó en acetona: agua y se secó para dar 3,2 gm del compuesto del título. MS (ESI) [m+H]encontrado 470,42.

Ejemplo 11: 2-({6-[(3R)-3-(5-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-1-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo: compuesto de fórmula IVa

Una mezcla de 2-[(6-cloro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)metil]benzonitrilo(2,0 gm) y 5-metil-2-[(3R)-piperidin-3-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (1,05 gm) en dimetilformamida se agitó durante 10 min. Se adicionó disopropiletil amina (4,0gm) en la masa de reacción y se calentó a 50-60 °C durante 6 a 10 h. La masa de reacción se enfrío a 15-25 °C y se adicionó solución acuosa de ácido clorhídrico (50ml) en la masa de reacción para dar un precipitado blanco que se filtró y purificó en acetona: agua y se secó para dar 3,2 gm del compuesto del título. MS (ESI) [m+H]encontrado 470,42.

Ejemplo 12: 2-({6-[(3R)-3-(5-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-1-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo: compuesto de fórmula IVa

Una mezcla de 2-[(6-cloro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)metil]benzonitrilo(2,0 gm) y 5-metil-2-[(3R)-piperidin-3-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (1,05 gm) en dimetilformamida (20ml) se agitó durante 10 min. Se cargó carbonato de potasio (2,1gm) en la masa de reacción y se calentó a 50-60 °C durante 6 a 10 h. La masa de reacción se enfrío a 15-25 °C y se adicionó solución acuosa de ácido clorhídrico (50ml) a la masa de reacción para dar un precipitado blanco que se filtró y purificó en acetona: agua y se secó para dar 3,2 gm del compuesto del título. MS (ESI) [m+H]encontrado 470,42.

Ejemplo 13: 2-({3-metil-6-[(3R)-3-(5-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-1-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo: compuesto de fórmula Va

Una mezcla de 2-({6-[(3R)-3-(5-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-1-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo(2,0gm) en dimetil formamida (20ml) se agitó durante 5,0 minutos y se adicionó hidruro de sodio (0,1gm) a aproximadamente 0 °C. La masa de reacción se agitó adicionalmente durante 30 min a 0-5 °C y se adicionó yoduro de metilo (0,2gm). La masa de reacción se agitó adicionalmente a 25-30 °C durante 1 a 2 h. La masa de reacción se enfrió a 25 °C y se cargó agua a la masa de reacción para dar un precipitado blanco que se filtró y secó para dar 0,6 gm del compuesto del título.

Ejemplo 14: 2-({3-metil-6-[(3R)-3-(5-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-1-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo: compuesto de fórmula Va

Una mezcla de 2-({6-[(3R)-3-(5-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-1-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo(2,0gm) en dimetil formamida (20ml) se agitó durante 5,0 minutos y se adicionó carbonato de potasio (1,18gm) a aproximadamente 25-30 0 °C. La masa de reacción se agitó adicionalmente durante 30 min a 25-30 °C y se adicionó yoduro de metilo (0,2gm) a 25-30 °C. La masa de reacción se agitó adicionalmente a 50-55 °C durante 1 a 2h. La masa de reacción se enfrió a 25 °C y se cargó agua a la masa de reacción para dar un precipitado blanco que se filtró y secó para dar 1,4 gm del compuesto del título MS (ESI) [m+H]encontrado 483,5.

Ejemplo 15: 2-({3-metil-6-[(3R)-3-(5-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-1-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo: compuesto de fórmula Va

Una mezcla de 2-({6-[(3R)-3-(5-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-1-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo(2,0gm) en acetona (20ml) se agitó durante 5,0 minutos y se adicionó carbonato de potasio (1,18gm) a aproximadamente 25-30 °C. La masa de reacción se agitó adicionalmente durante 30 min a 25-30 °C y se adicionó yoduro de metilo (0,7gm) a 25-30 °C. La masa de reacción se agitó adicionalmente a 50-55 °C durante 1 a 2h. La masa de reacción se enfrió a 25 °C y se cargó agua a la masa de reacción para dar un precipitado blanco que se filtró y secó para dar 1,6 gm del compuesto del título MS (ESI) [m+H]encontrado 483,5 Pureza más de 99,0 %.

1H NMR (300 MHz in CDCl3): δ 8,01(s,1H), 7,68-7,62 (d,2H), 7,34-7,57 (dd,3H), 7,13-7,16 (d,1H), 5,42 (s,1H), 5,26-5,33(dd,2H), 3,30(s,3H), 2,96(s,1H),2,65-2,72 (t,1H) 2,51 (s,2H), 2,41 (s,1H),1,70 (s,7H)

Ejemplo 16: 2-({3-metil-6-[(3R)-3-(5-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-1-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo: compuesto de fórmula Va

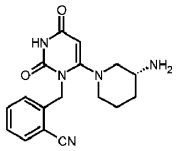
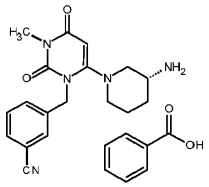
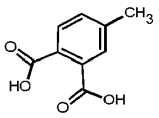
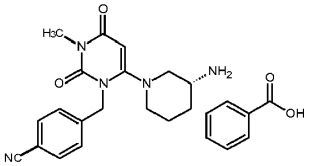
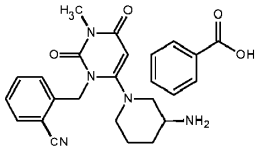
Una mezcla de 2-({6-[(3R)-3-(5-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-1-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo(2,0gm) en acetona (20ml) se agitó durante 5,0 minutos y se adicionó carbonato de potasio (1,18gm) a aproximadamente 25-30 °C. La masa de reacción se agitó adicionalmente durante 30 min a 25-30 °C y se adicionó yoduro de metilo (0,7gm) a 25-30 °C. La masa de reacción se agitó adicionalmente a 50-55 °C durante 1 a 2h. La masa de reacción se enfrió a 25 °C y se adicionó agua a la masa de reacción para dar un precipitado blanco que se filtró y purificó en acetona. Este se secó para dar 1,5 gm del compuesto del título MS (ESI) [m+H]encontrado 483,5

Ejemplo 17: 2-({6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo: compuesto de fórmula I

Una mezcla de 2-({3-metil-6-[(3R)-3-(5-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-1-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo (0,5) gm en etanol amina (50ml) se agitó a 60 a 65 °C durante un período de aproximadamente 12 a 18 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Al residuo se adicionó agua y el producto se extrajo en diclorometano. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 18: Benzoato de 2-({6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo

Una mezcla de 2-({3-metil-6-[(3R)-3-(5-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-1-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo (2,0) gm en etanol amina (10ml) a 60 a 65 °C se agitó durante un período de aproximadamente 8 a 10 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Al residuo se adicionó agua y el producto se extrajo en diclorometano. Se separaron las capas y se ajustó pH = 1 a 2 con el uso de solución de ácido acético (20,0ml). Se separaron las capas y se ajustó el pH = 7 a 9 con el uso de solución de carbonato de sodio al 15,0 % (30,0ml) para la capa acuosa. Se adicionó ácido benzoico (0,6g) a la capa orgánica. El disolvente se evaporó a presión reducida y se adicionó n-propanol a este residuo y se agitó a 25-30 °C. El sólido obtenido se filtró y secó para dar 1,1 gm del compuesto del título. Pureza por HPLC de más de 99,87 %.

Núm. serie	Impureza	Estructura
1.	2-({6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il}metil)benzonitrilo	
2.	benzoato de 3-({6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il}metil)benzonitrilo	
3.	ácido 4-metilbenceno-1,2-dicarboxílico	
4.	benzoato de 4-({6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il}metil)benzonitrilo	
5.	benzoato de 2-({6-[(3S)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il}metil)benzonitrilo	

Los compuestos de Fórmula II, IIIa, IVa, Va y las impurezas enumeradas anteriormente estuvieron por debajo del límite de detección (menos de 0,01 %) en el compuesto del título.

Tabla de XRD de benzoato 2-({6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo

Pos. [°2Th.]	Rel. Int. [%]	Pos. [°2Th.]	Rel. Int. [%]	Pos. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
9,35	49,33	22,00	12,52	32,95	1,46
10,74	26,36	22,83	7,18	34,33	7,77

11,25	14,29	23,19	9,07	35,00	6,34
12,44	14,50	23,55	16,23	35,37	4,75
12,76	3,81	23,75	10,01	36,06	2,92
14,01	7,84	24,36	7,98	37,72	5,30
14,19	6,99	25,79	12,87	38,23	6,01
14,34	5,28	26,72	13,78	38,99	0,65
15,12	26,39	27,00	18,25	40,73	2,59
16,34	1,84	27,54	9,01	42,26	0,85
16,77	4,39	27,96	8,56	42,97	1,66
17,73	35,79	28,42	15,28	43,75	1,61
18,65	100,00	28,96	10,26	44,51	2,16
18,82	32,40	29,18	6,35	45,44	2,03
20,04	13,92	29,65	5,80	46,39	1,58
20,83	72,45	30,48	1,87	47,15	2,03
21,09	41,46	31,58	2,49	48,12	1,65
21,78	34,96	32,11	0,90	49,39	1,62

Ejemplo 19: benzoato de 2-({6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo

Una mezcla de 2-({3-metil-6-[(3R)-3-(5-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-1-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo (2,0) gm en etanol amina (10ml) a 60 a 65 °C se agitó durante un período de aproximadamente 8 a 10 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Al residuo se adicionó agua y el producto se extrajo en diclorometano. Se adicionó ácido benzoico (0,6g) a la capa orgánica. El disolvente se evaporó a presión reducida y se adicionó n-propanol a este residuo y se agitó a 25-30 °C. El sólido obtenido se filtró y secó para dar 1,1 gm del compuesto del título.

Ejemplo 20: benzoato de 2-({6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo

Una mezcla de 2-({3-metil-6-[(3R)-3-(5-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-1-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo (2,0) gm en mezcla de etanol amina (4ml) y tolueno (20 ml) se agitó a 60 a 65 °C durante un período de aproximadamente 8 a 10 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Al residuo se adicionó agua y el producto se extrajo en diclorometano. Se adicionó ácido benzoico (0,6g) a la capa orgánica. El disolvente se evaporó a presión reducida y se adicionó n-propanol a este residuo y se agitó a 25-30 °C. El sólido obtenido se filtró y secó para dar 1,35 gm del compuesto del título.

Ejemplo 21: benzoato de 2-({6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo

Una mezcla de 2-({3-metil-6-[(3R)-3-(5-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-1-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo (2,0) gm en mezcla de etanol amina (4ml) y metanol (20 ml) se agitó a 50 a 65 °C durante un período de aproximadamente 8 a 10 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Al residuo se adicionó agua y el producto se extrajo en diclorometano (100,0ml). Se adicionó ácido benzoico (0,6g) a la capa orgánica. El disolvente se evaporó a presión reducida y se adicionó n-propanol a este residuo y se agitó a 25-30 °C. El sólido obtenido se filtró y secó para dar 1,35 gm del compuesto del título.

Ejemplo 22: benzoato de 2-({6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo

Una mezcla de 2-({3-metil-6-[(3R)-3-(5-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-1-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo (2,0) gm en mezcla de etanol amina (4ml) y metanol (20 ml) se agitó a 50 a 65 °C durante un período de aproximadamente 8 a 10 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Al residuo se adicionó agua y el producto se extrajo en diclorometano (100,0ml). Se adicionó ácido benzoico (0,6g) a la capa orgánica. El disolvente se evaporó a presión reducida y se adicionó n-propanol a este residuo y se agitó a 25-30 °C. El sólido obtenido se filtró y secó para dar 1,35 gm del compuesto del título.

Ejemplo 23: benzoato de 2-({6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo

Una mezcla de 2-({3-metil-6-[(3R)-3-(5-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-1-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo (2,0) gm en mezcla de etanol amina (4ml) y metanol (20 ml) se agitó a 50 a 65 °C durante un período de aproximadamente 8 a 10 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Al residuo se adicionó agua y el producto se extrajo en diclorometano (100,0ml). Se adicionó ácido benzoico (0,6g) a la capa orgánica. El disolvente se evaporó a presión reducida. A este residuo se adicionó acetato de propilo y se agitó a 25-30 °C. El sólido obtenido se filtró y secó para dar 1,35 gm del compuesto del título.

Ejemplo 24: benzoato de 2-({6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo

Una mezcla de 2-({3-metil-6-[(3R)-3-(5-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-1-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo (2,0) gm en mezcla de etanol amina (4ml) y metanol (20 ml) se agitó a 50 a 65 °C durante un período de aproximadamente 8 a 10 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Al residuo se adicionó agua y el producto se extrajo en diclorometano (100,0ml). Se adicionó ácido benzoico (0,6g) a la capa orgánica. El disolvente se evaporó a presión reducida. A este residuo se adicionó acetato de metilo y se agitó a 25-30 °C. El sólido obtenido se filtró y secó para dar 1,35 gm del compuesto del título.

Ejemplo 25: benzoato de 2-({6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo

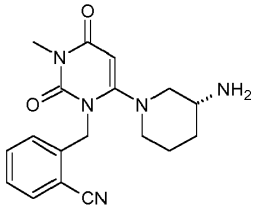
Una mezcla de 2-({3-metil-6-[(3R)-3-(5-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-1-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo (2,0) gm en mezcla de hidrato de hidrazina (4ml) y metanol (20 ml) se agitó a 50 a 65 °C durante un período de aproximadamente 8 a 10 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Al residuo se adicionó agua y el producto se extrajo en diclorometano (100,0ml). Se adicionó ácido benzoico (0,6g) a la capa orgánica. El disolvente se evaporó a presión reducida y se adicionó n-propanol al residuo y se agitó a 25-30 °C. El sólido obtenido se filtró y secó para dar 1,2 gm del compuesto del título.

Ejemplo 26: benzoato de 2-({6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo

Una mezcla de 2-({3-metil-6-[(3R)-3-(5-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-1-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il}metil)benzonitrilo (2,0) gm en mezcla de metil amina (6ml) y metanol (20 ml) se agitó a 50 a 65 °C durante un período de aproximadamente 8 a 10 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Al residuo se adicionó agua y el producto se extrajo en diclorometano (100,0ml). Se adicionó ácido benzoico (0,6g) a la capa orgánica. El disolvente se evaporó a presión reducida y se adicionó n-propanol al residuo y se agitó a 25-30 °C. El sólido obtenido se filtró y secó para dar 1,35 gm del compuesto del título.

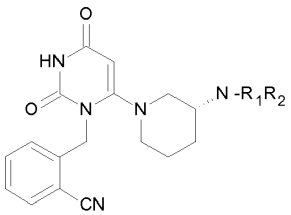
Reivindicaciones

1. Un proceso para la preparación de alogliptina, un compuesto de fórmula I, o una sal de este que comprende:

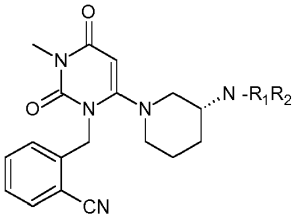


I

a) metilar el compuesto de fórmula IV, para obtener un compuesto de fórmula V



IV



V

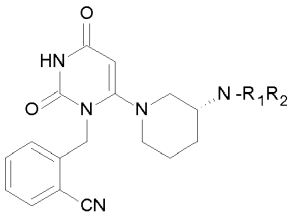
en donde R1 y R2 junto con el nitrógeno al que se unen forman un grupo ftalimido, en donde el anillo aromático del grupo ftalimido no está sustituido o se sustituye con uno o más sustituyentes R3 seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo, nitro y amino; o R1 es H y R2 es un grupo protector de amino seleccionado del grupo que consiste en aralquilo, acilo, alcoxi carbonilo inferior, aralquiloxi carbonilo, alcano sulfonilo inferior, aril sulfonilo, tri-(alquilo inferior) sililo, 2-trialquilsililetoxicarbamatos, trifosgeno, difenilfosfina y sulfoniletoxicarbonilo; y
b) desproteger el compuesto de fórmula V para obtener un compuesto de fórmula I.

2. El proceso como se reivindica en la reivindicación 1, en donde R1 y R2 junto con el nitrógeno al que se unen forman un grupo ftalimido, en donde el anillo aromático del grupo ftalimido no está sustituido o se sustituye con uno más sustituyentes R3 seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo, nitro y amino.

3. El proceso como se reivindica en la reivindicación 2, en donde R1 y R2 junto con el nitrógeno al que se unen forman un grupo ftalimido en donde R3 en el anillo aromático del grupo ftalimido es alquilo.

4. El proceso como se reivindica en la reivindicación 3, en donde la desprotección se lleva a cabo en presencia de una amina.

5. Un compuesto de Fórmula IV

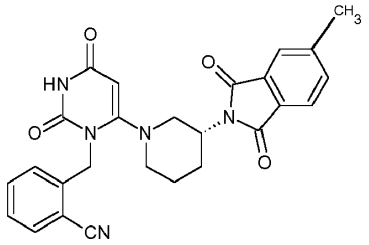


IV

en donde R1 y R2 junto con el nitrógeno al que se unen forman un grupo ftalimido, en donde el anillo aromático del grupo ftalimido no está sustituido o se sustituye con uno más sustituyentes R3 seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo, nitro y amino.

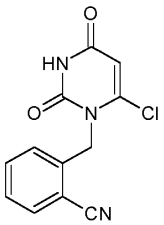
6. El compuesto de fórmula IV como se reivindica en la reivindicación 5 en donde R1 y R2 junto con el nitrógeno al que se unen forman un grupo ftalimido y en donde R3 en el anillo aromático del grupo ftalimido es alquilo.

7. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 6 en donde R1 y R2 junto con el nitrógeno al que se unen forman un grupo ftalimido y en donde R3 en el anillo aromático del grupo ftalimido es metilo, representado por el compuesto de Fórmula IVa.

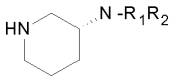


IVa

8. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula IV como se reivindica en la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III



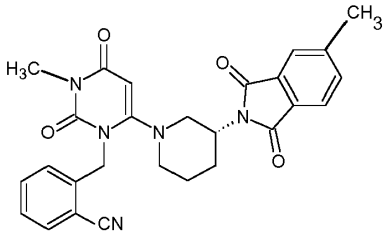
II



III

en donde R1 y R2 son como se definieron en la reivindicación 1.

9. Un compuesto de Fórmula Va



Va

10. Uso del compuesto de fórmula IV o V en la preparación de alogliptina, compuesto de fórmula I o una sal de este.

11. El uso como se reivindica en la reivindicación 10 en donde el compuesto de fórmula IVa o Va se usa en la preparación de alogliptina, compuesto de fórmula I o una sal de este.

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende, además;
(a) tratar alogliptina con un ácido para formar una sal ácida de adición de alogliptina; y
(b) tratar la sal ácida de adición de alogliptina con una base, seguido por la adición de ácido benzoico para obtener benzoato de alogliptina.

13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12 que comprende además aislar benzoato de alogliptina en forma A cristalina a partir de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en n-propanol, hexano, dicloruro de etileno, metil éter butílico terciario, xileno, metiltetrahidrofurano, acetato de propilo, acetato de metilo o mezclas de estos.

14. El proceso como se reivindica en la reivindicación 13, en donde el aislamiento comprende
someter el benzoato de alogliptina a suspensión en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en n-propanol, hexano, dicloruro de etileno, metil éter butílico terciario, xileno, metiltetrahidrofurano, acetato de propilo, acetato de metilo o mezclas de estos para obtener benzoato de alogliptina sólido; y
filtrar el benzoato de alogliptina, obtenido en la etapa a.