(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 731 334**

(51) Int. Cl.:

C07D 473/04 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2005** **E 15200579 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019** **EP 3029040**

(54) Título: **Procedimiento para preparar 8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantinas quirales**

(30) Prioridad:

05.11.2004 DE 102004054054

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.11.2019

(73) Titular/es:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE

(72) Inventor/es:

PFRENGLE, WALDEMAR;
PACHUR, THORSTEN;
NICOLA, THOMAS y
DURAN, ADIL

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 731 334 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

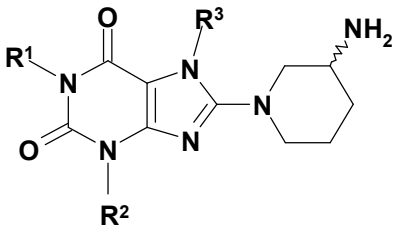
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para preparar 8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantinas quirales

La invención se refiere a un procedimiento mejorado para preparar 8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantinas quirales, sus enantiómeros y sus sales fisiológicamente tolerables.

Los objetos de la presente invención se exponen en las presentes reivindicaciones.

8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantinas de la siguiente estructura general



(I),

en las que R^1 significa, por ejemplo, un grupo arilmetilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilmetilo opcionalmente sustituido, R^2 significa, por ejemplo, un grupo alquilo y R^3 significa, por ejemplo, un grupo bencilo opcionalmente sustituido o un grupo alquenilo o alquinilo lineal o ramificado, ya se conocen de las solicitudes internacionales WO 02/068420, WO 04/018468, WO 04/018467, WO2004/041820 y WO 2004/046148, en las que se describen compuestos con valiosas propiedades farmacológicas, a las que pertenece especialmente un efecto inhibidor sobre la actividad de la enzima dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV). Por ello, los compuestos de este tipo son apropiados para la prevención o el tratamiento de enfermedades o estados que están relacionados con una mayor actividad de la DPP-IV o que pueden ser evitados o minimizados por reducción de la actividad de la DPP-IV, en especial de diabetes mellitus tipo I o tipo II, prediabetes o reducción de la tolerancia a la glucosa.

En el documento WO 04/018468 se divulga un procedimiento de preparación en el que se preparan 8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantinas por desprotección de un derivado correspondientemente protegido con terc-butiloxicarbonilo de la fórmula general (II).

En este procedimiento, se presentaron, especialmente en escala técnica, impurezas difícilmente separables, que deben atribuirse al grupo de protección utilizado. Por ello, el procedimiento no era apropiado para la preparación técnica de 8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantinas, en especial para la preparación de medicamentos con sus requerimientos rígidos de pureza. Además, el método tenía la desventaja de que la preparación del precursor enantioméricamente puro 3-(terc-butiloxicarbonilamino)-piperidina es laboriosa y costosa. Sin embargo, los principios activos enantioméricamente puros deben preferirse por el riesgo de efectos colaterales y la reducción de la dosis a un mínimo para la aplicación farmacéutica. Estas circunstancias contradicen la idoneidad del procedimiento conocido para la preparación técnica de 8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantinas enantioméricamente puras.

A la luz de las desventajas antes descritas del conocido procedimiento de preparación, es objeto de la presente invención poner a disposición un procedimiento que permita la preparación de 8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantinas enantioméricamente puras, usando sustancias de partida de fácil acceso con gran pureza química y óptica y sin grandes gastos técnicos. Este nuevo procedimiento también debe ser apropiado para la síntesis en gran escala y, así, para el uso comercial.

Esta misión se cumple por medio del procedimiento según la invención para la preparación de 8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantinas quirales. Además de la factibilidad técnica con grandes rendimientos, muy buenas purezas químicas y ópticas constituyen otras ventajas de la vía de síntesis según la invención.

De acuerdo con el procedimiento según la invención, se hace reaccionar el correspondiente precursor de xantina (III) con 3-(ftalimido)piperidina enantioméricamente pura o racémica en disolventes apropiados a temperaturas de 20 a 160 °C; preferentemente de 80 a 140 °C de acuerdo con el esquema 1. Como disolventes se pueden utilizar, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), dioxano, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), N-metil-2-pirrolidona (NMP) o dimetilsulfóxido (DMSO). Con preferencia, se usa NMP. Luego se separa el grupo de protección de ftalilo de acuerdo con procedimientos en sí conocidos. Se describen posibles métodos de separación, por ejemplo, por T.W. Greene en "Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley 1981, en la página 265 (por ejemplo, en etanol).

En las fórmulas anteriores, significan

X un grupo saliente seleccionado del grupo de los halógenos tales como, por ejemplo, un átomo de flúor, cloro o bromo o de los ésteres del ácido sulfónico tales como, por ejemplo, un grupo fenilsulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi, metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi,

R^1 un grupo fenilcarbonilmetilo, bencilo, naftilmetilo, piridinilmetilo, pirimidinilmetilo, quinolinilmetilo, isoquinolinilmetilo,

quinazolinilmetilo, quinoxalinilmetilo, naftiridinilmetilo o fenantridinilmetilo, en el que en cada caso la parte aromática o heteroaromática está mono- o disustituida con R_a, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes y

R_a representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo o un grupo ciano, metilo, trifluorometilo, etilo, fenilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi o etoxi,

o dos radicales R_a, siempre que estén unidos a átomos de carbono adyacentes, pueden representar también un grupo $–O-CH_2-O-$ u $–O-CH_2-CH_2-O-$,

R^2 un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo o fenilo y

R^3 un grupo 2-buten-1-ilo, 3-metil-2-buten-1-ilo, 2-butin-1-ilo, 2-fluorobencilo, 2-clorobencilo, 2-bromobencilo, 2-yodobencilo, 2-metilbencilo, 2-(trifluorometil)bencilo o 2-cianobencilo.

Se prefiere el procedimiento para aquellos compuestos en los que significan

X un átomo de cloro o bromo,

R^1 un grupo fenilcarbonilmetilo, bencilo, naftilmetilo, piridinilmetilo, pirimidinilmetilo, quinolinilmetilo, isoquinolinilmetilo, quinazolinilmetilo, quinoxalinilmetilo o naftiridinilmetilo, en la que la correspondiente parte aromática o heteroaromática está mono- o disustituida con R_a, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes y

R_a representa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un grupo ciano, metilo, etilo, metoxi o etoxi,

R^2 un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo o fenilo y

R^3 un grupo 2-buten-1-ilo, 3-metil-2-buten-1-ilo, 2-butin-1-ilo, 2-fluorobencilo, 2-clorobencilo, 2-bromobencilo, 2-yodobencilo, 2-metilbencilo, 2-(trifluorometil)bencilo o 2-cianobencilo.

Se prefiere particularmente el procedimiento para aquellos compuestos en los que significan

X un átomo de cloro o bromo,

R^1 un grupo cianobencilo, (cianopiridinil)metilo, quinolinilmetilo, (metilquinolinil)metilo, isoquinolinilmetilo, (metilisoquinolinil)metilo, quinazolinilmetilo, (metilquinazolinil)metilo, quinoxazinilmetilo, (metilquinoxalinil)metilo, (dimetiquinoxalinil)metilo o naftiridinilmetilo,

R^2 un grupo metilo, ciclopropilo o fenilo y

R^3 un grupo 2-buten-1-ilo, 3-metil-2-buten-1-ilo, 2-butin-1-ilo, 2-clorobencilo, 2-bromobencilo o 2-cianobencilo,

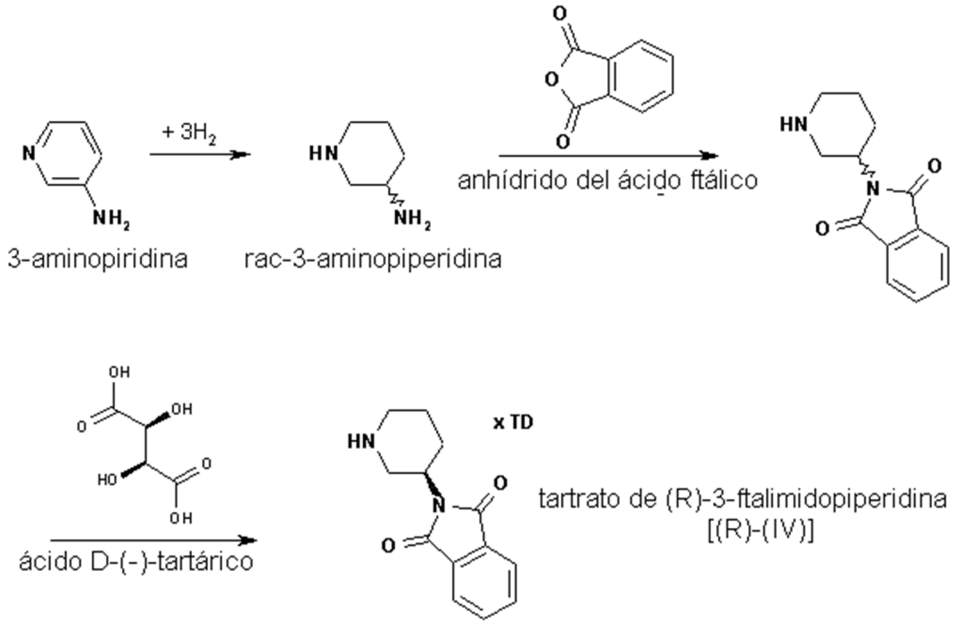
pero especialmente para los compuestos 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina, 1-[(3-metil-isoquinolin-1-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina y 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina, en donde X significa bromo.

Con preferencia, se usa en cada caso (R)-3-(ftalimido)piperidina como reactivo. La preparación de los compuestos de la fórmula (III) se describe en la bibliografía ya citada con anterioridad y se realiza de acuerdo con procedimientos en sí conocidos.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de 3-(ftalimido)piperidina ópticamente activa. En este caso, se hidrogena primero la 3-aminopiridina por medio de procedimientos en sí conocidos. La 3-aminopiperidina racémica obtenida de esta manera se convierte por medio de anhídrido de ácido ftálico en la correspondiente ftalimida. De la disolución de la ftalimida racémica bruta (IV) se puede precipitar selectivamente el (R)-enantiómero por medio de ácido D-tartárico. A partir de las aguas madres de esta precipitación salina también se puede obtener de manera sencilla el (S)-enantiómero de (IV) por adición de ácido L-tartárico, sin previa separación del exceso de ácido D-tartárico aún contenido en las aguas madres.

Esta separación enantiomérica extremadamente sencilla del compuesto de la fórmula (IV) es sorprendente para el especialista. La base racémica de la reacción de hidrogenación no debe ser purificada previamente. El procedimiento funciona sin problemas incluso a escala técnica.

Además, ya la reacción inesperadamente limpia de 3-aminopiperidina con anhídrido de ácido ftálico es en sí sorprendente, ya que según la bibliografía (por ejemplo, patente de EE.UU. US 4.005.208, en especial Ejemplo 27) han de esperarse mezclas que contienen, además del producto deseado, derivados en los que el átomo de nitrógeno del anillo está acilado.

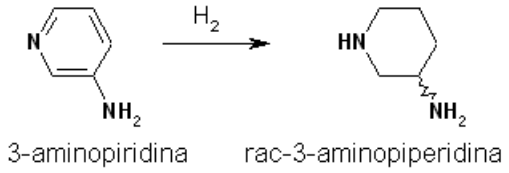


Los siguientes ejemplos explicarán con mayor detalle la invención:

Ejemplo 1

Sal de ácido D-tartárico del R-enantiómero de 3-(ftalimido)piperidina

a. Hidrogenación:



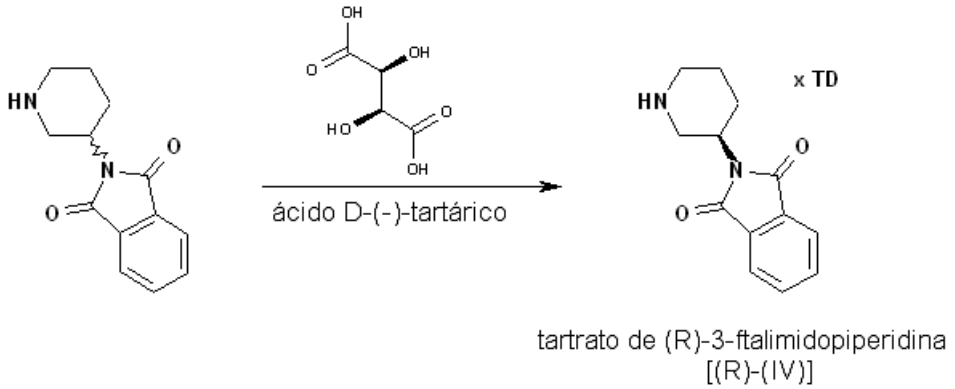
Se disponen 10,00 kg (106,25 mol) de 3-aminopiridina, 500 g de carbón activado técn. y 65 litros de ácido acético en el reactor de hidrogenación. Se añaden 50 g de catalizador de Nishimura (un catalizador mixto de rodio/platino que se obtiene comercialmente) suspendidos en 2,5 litros de ácido acético y se enjuagan con 2,5 litros de ácido acético. Se hidrogena a 50 °C y 100 bar de sobrepresión de hidrógeno hasta que se detiene la absorción de hidrógeno y luego se vuelve a hidrogenar durante 30 minutos a 50 °C. El catalizador y el carbón activado se filtran y se lavan posteriormente con 10 litros de ácido acético. La disolución con producto se sigue haciendo reaccionar sin purificación.

La reacción también resulta con presiones menos drásticas.

b. Acilación:

Se disponen 15,74 kg (106,25 mol) de anhídrido de ácido ftálico en el reactor y se mezclan con el filtrado de la hidrogenación. Se enjuaga con 7,5 litros de ácido acético y luego se calienta la mezcla de reacción a reflujo, destilando al cabo de una hora aproximadamente 30% del ácido acético empleado. La disolución de reacción se enfría hasta 90 °C. La disolución con producto se sigue haciendo reaccionar sin purificación.

c. Separación de racematos:



Una disolución calentada a 50 °C de 11,16 kg de ácido D-(-)-tartárico (74,38 mol) en 50 litros de etanol absoluto se añade a 90 °C a la disolución de reacción de acilación. Se enjuaga con 10 litros de etanol absoluto y se agita durante 30 minutos a 90 °C, cristalizando el producto. Después de enfriar a 5 °C, se centrifuga el producto y se lava con etanol absoluto. La disolución con producto se sigue haciendo reaccionar sin purificación.

d. Recristalización:

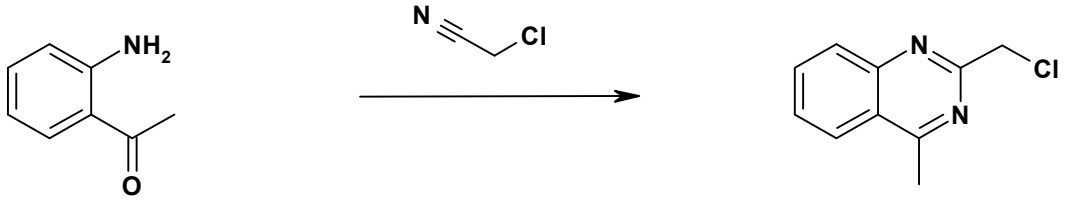
El producto húmedo en bruto se calienta a reflujo en una mezcla de 50 litros de acetona y 90 litros de agua hasta que se produce una disolución. Luego se enfría hasta 5 °C, cristalizando el producto. La suspensión se agita a 5 °C durante 30 minutos, el producto se centrifuga y se lava por último con una mezcla de 20 litros de acetona y 10 litros de agua. Se seca en un armario de secado bajo inertización a 45 °C.

Rendimientos: 11,7 - 12,5 kg (29 - 31 % del teórico)

Ejemplo 2

Síntesis de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)-metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina

a. 2-clorometil-4-metil-quinazolina



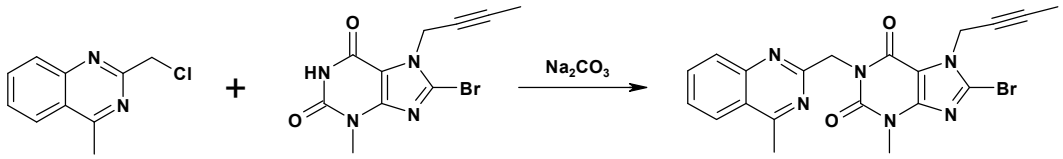
Se disponen 10,00 kg (73,98 mol) de 2-aminoacetofenona y se añaden 24,5 litros de 1,4-dioxano. La disolución enfriada hasta 10 °C se mezcla por transferencia con 16,72 kg (458,68 mol) de cloruro de hidrógeno. La mezcla de reacción se calienta hasta 22 – 25°C. A esta temperatura se sigue transfiriendo cloruro de hidrógeno. A partir de aproximadamente la mitad de toda la cantidad transferida se enfría a -10 °C y se sigue transfiriendo. Luego se deja reposar la suspensión generada a -10 °C durante la noche.

Se añade una disolución de 6,70 kg (88,78 mol) de cloroacetonitrilo en 2,5 litros de 1,4-dioxano en el lapso de una hora a -10 °C. El recipiente de admisión se enjuaga con 2 litros de 1,4-dioxano. Luego se calienta el contenido del reactor hasta 6 °C y se agita durante aproximadamente 2 horas.

En otro reactor se dispone una mezcla de 122 litros de agua y 62,04 kg (775,31 mol) de disolución de hidróxido de sodio (50 %) y se enfría hasta 6 °C. Se añade en porciones la mezcla de reacción del primer reactor. La temperatura interna es, en este caso, de 11 °C como máximo. Luego se enjuaga el primer reactor, primero con 6 litros de 1,4-dioxano y luego con 6 litros de agua. La suspensión resultante se agita durante otros 30 minutos a 5 °C. El producto se centrifuga, se lava con 41 litros de agua y se seca en un armario de secado bajo inertización a 35 °C.

Rendimiento: 10,5 – 12,1 kg (74 - 85 % del teórico)

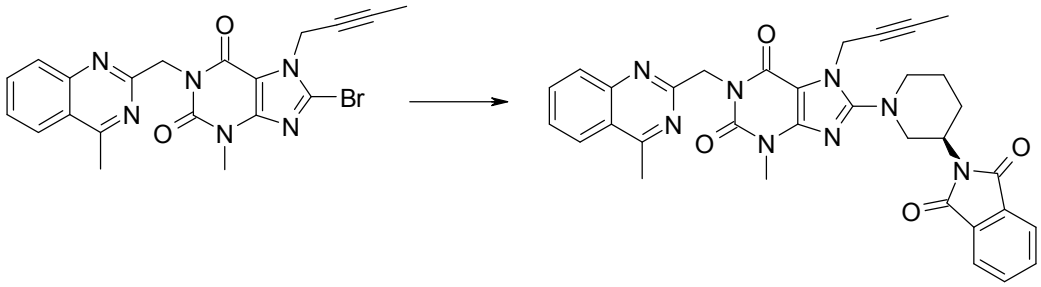
b. 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-bromo-xantina



Se disponen 10,00 kg (33,66 mol) de 3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-bromo-xantina, 7,13 kg (37,02 mol) de 2-clorometil-4-metil-quinazolina, 3,92 kg (37,02 mol) de carbonato de sodio anhidro y 30 litros de N-metil-2-pirrolidona en el reactor. El contenido del reactor se calienta hasta 140 °C y se agita durante 2 horas a 140 °C. Una vez finalizada la reacción, se enfría la mezcla de reacción hasta 80 °C y se diluye con 60 litros de etanol al 96%, y luego se diluye a 70 °C con 55 litros de agua. A 60 °C se añaden 4,04 kg (67,32 mol) de ácido acético y se enjuagan con 5 litros de agua. La suspensión resultante se agita durante 30 minutos a 60 °C, luego se enfría hasta 23 °C y se agita durante 30 minutos. A continuación se centrifuga el producto y primero se lava con una mezcla de 20 litros de etanol al 96 % y 20 litros de agua, luego con 40 litros de etanol al 96 % y 40 litros de agua. Se seca en un armario de secado bajo inertización a 45 °C.

Rendimiento: 11,6 – 12,6 kg (76 – 83 % del teórico)

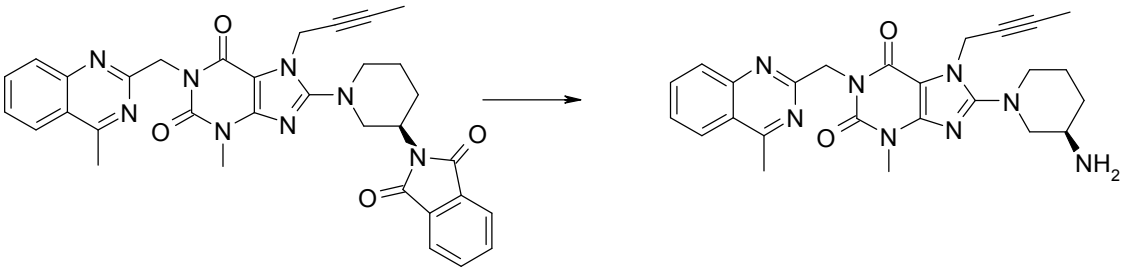
c. 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-ftalimido-piperidin-1-il)-xantina



Se disponen 10,00 kg (22,06 mol) de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-bromo-xantina, 12,59 kg (33,09 mol) de D-tartrato de 3-(ftalimido)piperidina y 17,5 litros de N-metil-2-pirrolidona en el reactor. El contenido del reactor se calienta hasta 140 °C. Una vez alcanzada la temperatura, se añaden en el lapso de 20 minutos 11,41 kg (88,24 mol) de diisopropiletilamina. El recipiente de admisión se enjuaga con 2,5 litros de N-metil-2-pirrolidona y la mezcla de reacción se agita luego durante 2 horas a 140 °C. Después de terminada la reacción, la mezcla de reacción se enfría hasta 60 °C y se diluye con 80 litros de metanol. La suspensión resultante se agita durante 30 minutos a 50 °C, luego se enfría hasta 23 °C y se agita durante 30 minutos. Luego se centrifuga el producto y se lava 3 veces con 20 litros de metanol cada vez. Se seca en un armario de secado bajo inertización a 45 °C.

Rendimiento: 12,0 – 12,5 kg (90 - 94 % del teórico)

d.1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina



Se calientan 1800 g (3 mol) de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-ftalimido-piperidin-1-il)-xantina en 18 litros de tolueno a 80-85 °C. Luego se añaden a la suspensión a 75-80 °C 1,815 litros (30 mol) de etanolamina. Para culminar la reacción, se agita durante 2 horas a 80-85 °C, disolviéndose los sólidos. A continuación se separan las fases. La fase de etanolamina se lava dos veces con tolueno caliente (4 litros por vez). Las fases toluénicas combinadas se lavan dos veces con 8 litros por vez de agua calentada a 75-80 °C. De la fase toluénica se destilan al vacío 22 litros de tolueno. A la suspensión resultante se añaden a 40-50 °C 4 litros de éter terc-butilmetílico y luego se enfría hasta 0-5 °C. El producto se aísla por filtración, se lava con éter terc-butilmetílico y se aspira en seco. La sustancia húmeda en bruto se calienta luego a reflujo con la quíntuple cantidad de etanol absoluto y se filtra la disolución caliente sobre carbón activado. Después de enfriar el filtrado a 20 °C e iniciar la cristalización, se diluye con éter terc-butilmetílico al doble volumen. La suspensión se enfría hasta 2 °C, se agita durante 2 horas, se filtra por

succión y se seca en el armario de secado al vacío a 45 °C.

Rendimiento: 1174 g (83,2% del teórico)

Procedimiento alternativo para la etapa d:

1400 g (2,32 mol) de 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-ftalimido-piperidin-1-il)-xantina se disponen en 4,9 l de tolueno y, a continuación, se calientan a 55-65 °C. Luego se añaden a la suspensión 350 ml de agua, así como 1433 g (2,32 mol) de etanolamina. Para completar la reacción, se agita durante 3 horas a 60-63 °C. Luego se añaden 619 ml de lejía de sosa al 45%, así como 3,85 l de agua y se agita durante 30 min a 55-65 °C.

A la mezcla de reacción se añaden después 5,6 l de tolueno, se agita durante 15 min y luego se separan las fases.

La fase orgánica se lava con 2,8 l de agua a 55-65 °C y luego se separa. De la fase orgánica se destilan al vacío 4,2 l. Luego se añaden a 65-75 °C 1,4 l de metilciclohexano, cristalizando el producto. La suspensión se agita durante 8-16 h a 15-25 °C y luego se enfría hasta 0-5 °C. El producto se aísla por filtración, se lava con 4,2 l de metilciclohexano y se aspira en seco y se seca al vacío a 35 °C.

La sustancia seca en bruto (991 g) se calienta luego a reflujo con la quíntuple cantidad de metanol, se añade carbón activado y se filtra. El filtrado se reduce por destilación de metanol a un volumen de 1,5 l. Tras enfriar el filtrado hasta 45-55 °C, se diluye con éter terc-butilmetílico hasta cuatro veces el volumen. La suspensión se enfría hasta 0-5 °C, se agita durante 2 horas, se filtra por succión, se lava con éter terc-butilmetílico y se seca en el armario de secado al vacío a 35 °C.

Rendimiento: 899 g (81,9 % del teórico)

Ejemplo 3

1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina

a. 3-Ciano-2-(clorometil)-piridina

Se calientan 165,5 g (0,98 mol) de 2-hidroximetil-3-piridincarboxamida junto con 270 ml de oxicloruro de fósforo durante 1 hora hasta 90-100 °C. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y luego se vierte en aproximadamente 800 ml de agua calentada a 50-60 °C. Después de la hidrólisis del oxicloruro de fósforo, se neutraliza bajo enfriamiento con lejía de sosa, precipitando el producto. Se filtra, se lava con 300 ml de agua y luego se seca a 35-40 °C.

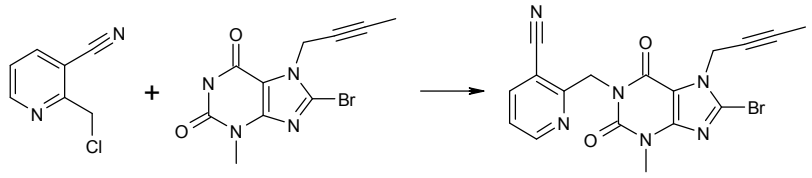
Rendimiento: 122,6 g (82% del teórico)

Variante de la etapa a de procedimiento: 3-ciano-2-(clorometil)-piridina

Se suspenden 20,0 g (131,45 mmol) de 2-hidroximetil-3-piridincarboxamida en 110 ml de acetonitrilo y se calientan a 78 °C. En el lapso de 15 minutos se añaden 60,65 g (395,52 mmol) de oxicloruro de fósforo y se calienta durante 2 horas hasta 81 °C. Después de enfriar hasta 22 °C, la mezcla de reacción se incorpora en 200 ml de agua calentada a 40 °C. Tras añadir 100 ml de tolueno se neutraliza bajo enfriamiento con lejía de sosa. Tras separar las fases, la fase orgánica se lava con 100 ml de agua. La separación de la fase orgánica y la evaporación del disolvente al vacío dan como resultado en primer lugar un residuo oleoso, que se cristaliza durante el reposo.

Rendimiento: 16,66 g (83% del teórico)

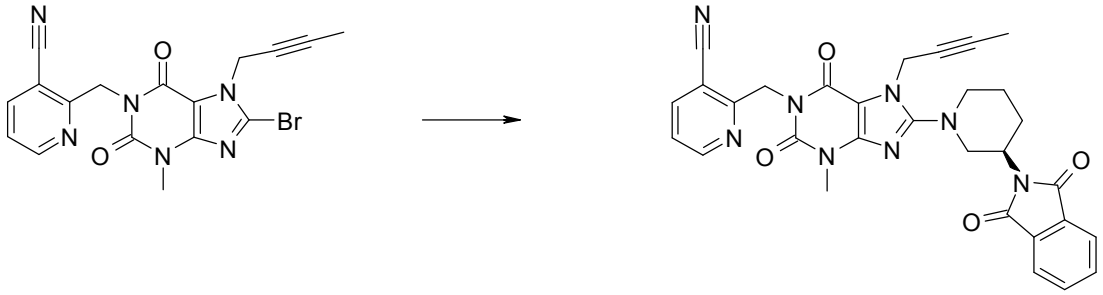
b. 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-bromo-xantina



Se disponen 202 g (0,68 mol) de 3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-bromo-xantina, 188,5 g (1,36 mol) de carbonato de potasio anhidro y 1,68 litros de N-metil-2-pirrolidona en el reactor y se calienta hasta 70 °C. Luego se añaden gota a gota 119 g (0,75 mol) de 2-clorometil-3-ciano-piridina en 240 ml de N-metil-2-pirrolidina (NMP). El contenido del reactor se agita durante 19 horas a 70 °C. Después de terminada la reacción, a la mezcla de reacción se añaden 2,8 litros de agua y se enfría hasta 25 °C. El producto se filtra, se lava con 2 litros de agua y se seca en un armario de secado bajo inertización a 70 °C.

Rendimiento: 257,5 g (91% del teórico)

c. 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-ftalimido-piperidin-1-il)-xantina

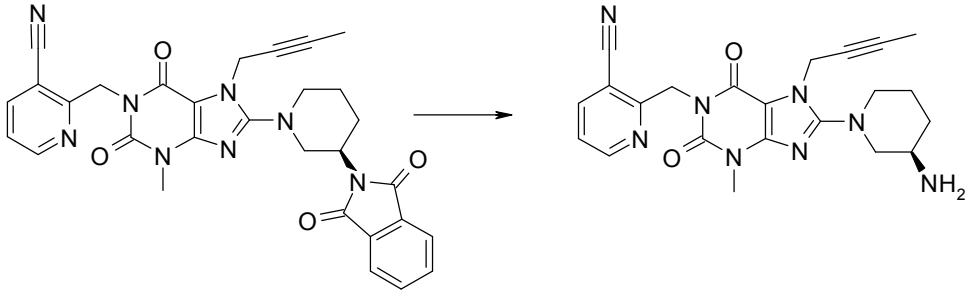


Se disponen 230 g (0,557 mol) de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-bromo-xantina, 318 g (0,835 mol) de D-tartrato de 3-(ftalimido)piperidina y 1,15 litros de N-metil-2-pirrolidona en el reactor. El contenido del reactor se calienta hasta 140 °C. Tras alcanzar la temperatura se añaden en un lapso de 20 minutos 478 ml (2,78 mol) de diisopropiletilamina y la mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 140 °C. Después se enfría la mezcla de reacción hasta 75 °C y se diluye con 720 ml de metanol. Luego se añaden a 68-60 °C 2,7 litros de agua y se enfría hasta 25 °C. El producto se filtra y se lava con 2 litros de agua. Se seca en un armario de secado bajo inertización a 70 °C.

El producto en bruto obtenido de esta manera se agita luego bajo el calor de ebullición en 1 litro de metanol, se filtra en caliente con 200 ml de metanol y luego se seca a 70 °C bajo inertización.

Rendimiento: 275 g (88 % del teórico)

d. 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina



Se calientan 412,5 g (0,733 mol) de 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-ftalimido-piperidin-1-il)-xantina en 4125 ml de tolueno hasta 80 °C. Luego se añaden a la suspensión a 75-80 °C 445 litros (7,33 mol) de etanolamina. Para culminar la reacción, se agita durante 2 horas a 80-85 °C, disolviéndose los sólidos. A continuación se separan las fases. La fase de etanolamina se lava dos veces con tolueno caliente (1 litro cada vez). Las fases toluénicas combinadas se lavan dos veces con 2 litros cada vez de agua calentada a 75-80 °C. Las fases toluénicas se secan con sulfato de sodio, se filtran y luego se reducen por destilación al vacío hasta un volumen de aproximadamente 430 ml. A continuación se añade a 50-55 °C 1 litro de éter terc-butilmetílico y luego se enfría hasta 0-5 °C. El producto se aísla por filtración, se lava con éter terc-butilmetílico y se seca en el armario de secado a 60 °C.

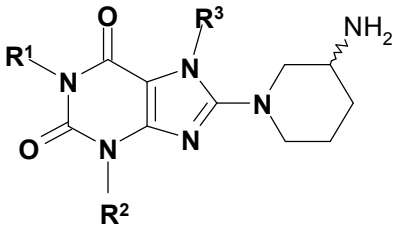
Rendimiento: 273 g (86 % del teórico)

Punto de fusión: 188 ± 3 °C

Análogamente a los Ejemplos 2 y 3, también se prepara 1-[(3-metil-isoquinolin-1-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina.

Realizaciones particulares de la presente descripción

1. Procedimiento para la preparación de un medicamento, que comprende el uso de un compuesto de la fórmula general (I),



(I),

o uno de sus enantiómeros o sales,

en la que R^1 significa un grupo fenilcarbonilmetilo, bencilo, naftilmetilo, piridinilmetilo, pirimidinilmetilo, quinolinilmetilo, isoquinolinilmetilo, quinazolinilmetilo, quinoxalinilmetilo, naftiridinilmetilo o fenantridinilmetilo, en donde en cada caso la parte aromática o heteroaromática está mono- o di-sustituida con R_a, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes, y

R_a representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo o un grupo ciano, metilo, trifluorometilo, etilo, fenilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi o etoxi,

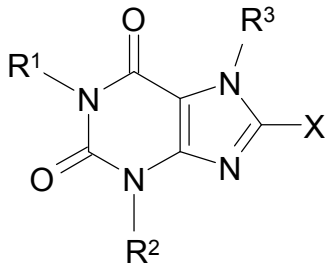
o dos radicales R_a, siempre que estén unidos a átomos de carbono adyacentes, pueden representar también un grupo $–O-CH_2-O-$ u $–O-CH_2-CH_2-O-$,

R^2 un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo o fenilo y

R^3 un grupo 2-buten-1-ilo, 3-metil-2-buten-1-ilo, 2-butin-1-ilo, 2-fluorobencilo, 2-clorobencilo, 2-bromobencilo, 2-yodobencilo, 2-metilbencilo, 2-(trifluorometil)bencilo o 2-cianobencilo,

que comprende las siguientes etapas de síntesis:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (III)

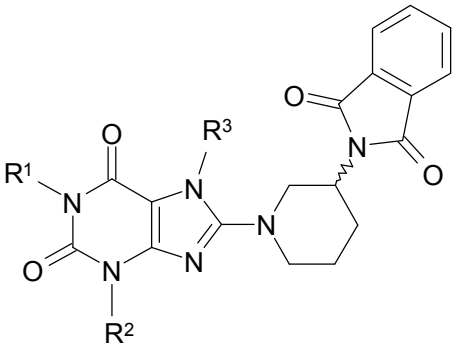


,

en la que X significa un grupo fácilmente eliminable seleccionado del grupo de los halógenos o los ésteres de ácido sulfónico y

R^1 a R^3 se definen como se definió con anterioridad, con 3-(ftalimido)piperidina o uno de sus enantiómeros,

b) desproteger el compuesto de la fórmula (II) obtenido de esta manera



,

en la que R^1 a R^3 están definidos como se mencionó con anterioridad y

c) opcionalmente convertirlo en una sal fisiológicamente tolerable.

2. Procedimiento de acuerdo con la realización 1, en donde

X es un átomo de cloro o bromo,

R^1 es un grupo fenilcarbonilmetilo, bencilo, naftilmetilo, piridinilmetilo, pirimidinilmetilo, quinolinilmetilo, isoquinolinilmetilo, quinazolinilmetilo, quinoxalinilmetilo, o nafiridinilmetilo en el que se encuentra el grupo aromático o heteroaromático. en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y

R_a representa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un grupo ciano, metilo, etilo, metoxi o etoxi,

R^2 un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo o fenilo y

R^3 es un grupo 2-buten-1-ilo, 3-metil-2-buten-1-ilo, 2-butin-1-ilo, 2-fluorobencilo, 2-clorobencilo, 2-bromobencilo, 2-yodobencilo, 2-metilbencilo, 2-(trifluorometil)bencilo o 2-cianobencilo.

3. Procedimiento de acuerdo con la realización 2, en donde

X es un átomo de cloro o bromo,

R^1 es un grupo cianobencilo, (cianopiridinil)metilo, quinolinilmetilo, (metilquinolinil)metilo, isoquinolinilmetilo, (metilisoquinolinil)metilo, quinazolinilmetilo, (metilquinazolinil)metilo, quinoxazinilmetilo, (metilquinoxalinil)metilo, (dimetilquincininaxina)metilo o naftiridinilmetilo,

R^2 un grupo metilo, ciclopropilo o fenilo y

R^3 representa un grupo 2-buteno-1-ilo, 3-metil-2-buten-1-ilo, 2-butin-1-ilo, 2-clorobencilo, 2-bromobencilo o 2-cianobencilo.

4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

X un átomo de bromo,

R^1 un grupo (4-metil-quinazolin-2-il)metilo, (3-metil-isoquinolin-1-il)metilo o (3-cian-piridin-2-il)metilo,

R^2 un grupo metilo y

R^3 representa un grupo 2-butin-1-ilo.

5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 4, en el que en la etapa a) se usa (R)-3-(ftalimido)piperidina como participante de la reacción.

6. Procedimiento para la preparación de (R)-(ftalamido)piperidina que comprende las siguientes etapas de síntesis:

a) hacer reaccionar rac-3-amino-piperidina en disolventes adecuados con anhídrido ftálico y

b) separar (R)-3-(ftalimido)piperidina de una disolución de la 3-(ftalimido)piperidina racémica así obtenida mediante la adición de ácido D-tartárico y el aislamiento del tartrato precipitado.

7. Procedimiento para preparar (R)-3-ftalimidopiperidina que comprende las siguientes etapas de síntesis:

a) hacer reaccionar rac-3-amino-piperidina en disolventes adecuados con anhídrido ftálico y

b) separar la (S)-3-(ftalimido) piperidina de una disolución de 3-(ftalimido)piperidina racémica obtenida de este modo mediante la adición de ácido L-tartárico y aislando el tartrato precipitado.

8. Procedimiento para la preparación de (S)-3-(ftalimido)piperidina que comprende las siguientes etapas de síntesis:

a) hacer reaccionar rac-3-amino-piperidina en disolventes adecuados con anhídrido ftálico,

b) separar la (R)-3-(ftalimido)piperidina de una disolución de la 3- racémica (ftalimido) piperidina obtenida de este modo añadiendo ácido D-tartárico y aislando el tartrato precipitado y

c) añadir ácido L-tartárico al licor madre del primer precipitado de sal obtenido de esta manera y aislar el tartrato de (S) -3- (ftalimido) piperidina precipitado.

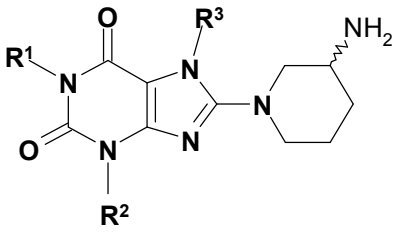
9. El método de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 6 a 8, en donde en la etapa b) se usa etanol como disolvente.

10. (R)-3-(Ftalimido)piperidina.

11. (S)-3-(Ftalimido)piperidina

Además, no está cubierto por las presentes reivindicaciones, componentes de la presente divulgación:

12. Compuestos de fórmula general



(I),

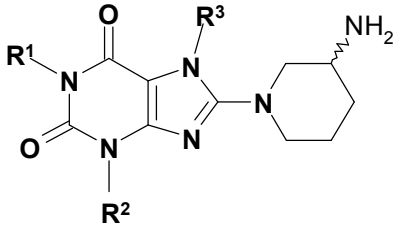
o un enantiómero del mismo, en el que R^1 a R^3 son como se definen en las realizaciones 1 a 4, que pueden obtenerse mediante el procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 5, o una de sus sales.

13. Medicamentos que contienen un compuesto de acuerdo con la realización 12 junto a uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

14. Uso de un compuesto de acuerdo con la realización 12 para la fabricación de un medicamento adecuado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo I y tipo II, prediabetes o disminución de la tolerancia a la glucosa, artritis, obesidad, trasplante de aloinjerto y osteoporosis inducida por calcitonina.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I)



(I),

o un enantiómero o sal del mismo,

en el que R^1 es un grupo fenilcarbonilmetilo, bencilo, naftilmetilo, piridinilmetilo, pirimidinilmetilo, quinolinilmetilo, isoquinolinilmetilo, quinazolinilmetilo, quinozolinilmetilo o fenantridinilmetilo, en donde en cada caso la parte aromática o heteroaromática está mono o disustituida por R_a, donde los sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes y

R_a representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo o un grupo ciano, metilo, trifluorometilo, etilo, fenilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi o etoxi,

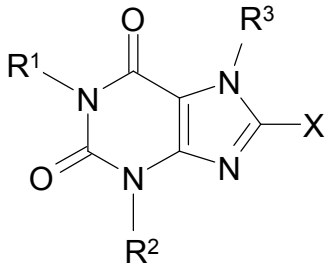
o dos radicales R_a, si están unidos a átomos de carbono adyacentes, también pueden representar un grupo -O-CH_2-O- o -O-CH_2-CH_2-O-

R_2 un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo o fenilo y

R_3 representa un grupo 2-buten-1-ilo, 3-metil-2-buten-1-ilo, 2-butin-1-ilo, 2-fluorobencilo, 2-clorobencilo, 2-bromobencilo, 2-yodobencilo, 2-metilbencilo, 2-(trifluormetil)-bencilo- o 2-cianbencilo,

que comprende las siguientes etapas de síntesis:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (III)

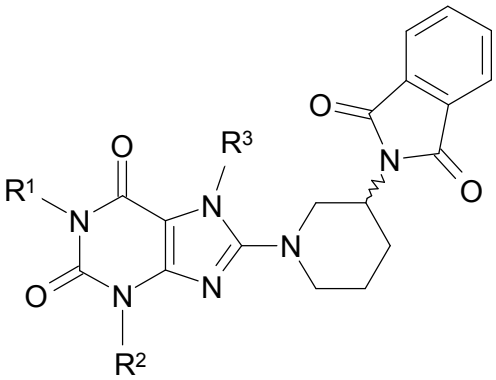


,

en la que X es un grupo saliente seleccionado del grupo de halógenos o ésteres de ácido sulfónico y

R^1 a R^3 se definen como se mencionó anteriormente, con 3-(ftalimido)piperidina o un enantiómero de la misma,

b) desproteger el compuesto de fórmula general (II) así obtenido



en la que R^1 a R^3 se definen como se mencionó anteriormente y

c) opcionalmente convertirlo en una sal fisiológicamente aceptable.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

X es un átomo de cloro o bromo,

R^1 es un grupo fenilcarbonilmetilo, bencilo, naftilmetilo, piridinilmetilo, pirimidinilmetilo, quinolinilmetilo, isoquinolinilmetilo, quinazolinilmetilo, quinoxalinilmetilo, quinoxalinilmetilo, nafiridinilmetilo en el que se encuentra el grupo aromático o heteroaromático. donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y

R_a representa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un grupo ciano, metilo, etilo, metoxi o etoxi,

R^2 representa un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo o fenilo y

R^3 es un grupo un 2-buten-1-ilo, 3-metil-2-buten-1-ilo, 2-butin-1-ilo, 2-fluorobencilo, 2-clorobencilo, 2-bromobencilo, 2-yodobencilo, 2-metilbencilo, 2- (trifluorometil)bencilo o 2-cianobencilo.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde

X es un átomo de cloro o bromo,

R^1 es un grupo cianobencilo, (cianopiridinil)metilo, quinolinilmetilo, (metilquinolinil)metilo, isoquinolinilmetilo, (metilisoquinolinil)metilo, quinazolinilmetilo, (metilquinazolinil)metilo, quinoxazinilmetilo, (metilquinoxalinil)metilo, (dimetiquinoxalinil)metilo o naftiridinilmetilo,

R^2 representa un grupo metilo, ciclopropilo o fenilo y

R^3 representa un grupo 2-buteno-1-ilo, 3-metil-2-buten-1-ilo, 2-butin-1-ilo, 2-clorobencilo, 2-bromobencilo o 2-cianobencilo.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde

X es un átomo de bromo,

R^1 es un grupo (4-metilquinazolin-2-il)metilo, (3-metilisoquinolin-1-il)metilo o (3-ciano-piridin-2-il)metilo,

R^2 es un grupo metilo y

R^3 es un grupo 2-butin-1-ilo.

5. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde en la etapa a) se usa (R)-3-(ftalimido)piperidina como reactivo.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en donde

X es un átomo de bromo,

R^1 es un grupo (4-metil-quinazolin-2-il)metilo,

R^2 es un grupo metilo y

R^3 es un grupo 2-butin-1-ilo.

7. Un procedimiento para la preparación de (R)-3-(ftalimido)piperidina que comprende las siguientes etapas de síntesis:

a) hacer reaccionar rac-3-amino-piperidina en disolventes adecuados con anhídrido ftálico y

b) separar la (R)-3-(ftalimido)piperidina de una disolución de la 3-(ftalimido)piperidina racémica obtenida mediante adición de ácido D-tartárico y aislando el tartrato precipitado.

8. Un procedimiento para la preparación de (S)-3-(ftalimido)piperidina que comprende las siguientes etapas de síntesis:

a) hacer reaccionar rac-3-amino-piperidina en disolventes adecuados con anhídrido ftálico y

b) separar la (S)-3-(ftalimido) piperidina de una disolución de la 3-(ftalimido)piperidina racémica obtenida mediante la adición de ácido L-tartárico y aislando el tartrato precipitado.

9. Un procedimiento para la preparación de (S)-3-(ftalimido)piperidina que comprende las siguientes etapas de síntesis:

a) hacer reaccionar rac-3-amino-piperidina en disolventes adecuados con anhídrido ftálico,

b) separar la (R)-3-(ftalimido)piperidina de una disolución de la 3-(ftalimido)piperidina racémica obtenida mediante la adición de ácido D-tartárico y aislando el tartrato precipitado y

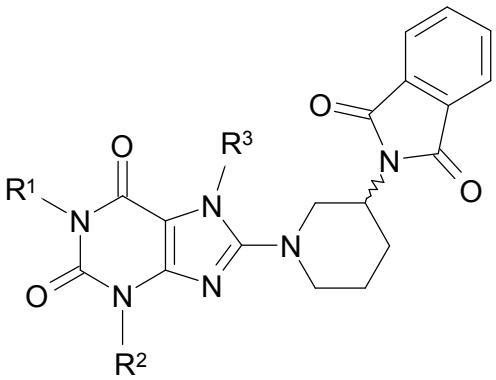
c) añadir ácido L-tartárico al licor madre del primer proceso de precipitación así obtenido y aislar el tartrato de (S)-3-(ftalimido)piperidina precipitado.

10. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde en la etapa b) se usa etanol como disolvente.

11. (R)-3-(ftalimido)piperidina.

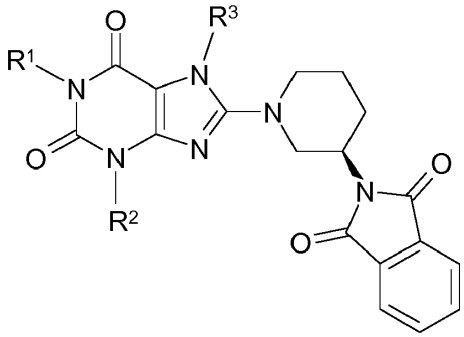
12. (S)-3-(ftalimido)piperidina.

13. Un compuesto de fórmula general (II)



en donde R^1 a R^3 se definen como se menciona en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o uno de sus enantiómeros.

14. Un compuesto de la siguiente fórmula general



en el

R^1 es un grupo (4-metilquinazolin-2-il)metilo, (3-metilisoquinolin-1-il)metilo o (3-ciano-piridin-2-il)metilo,

R^2 es un grupo metilo y

R^3 es un grupo 2-butin-1-ilo.

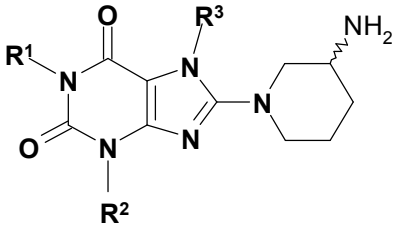
15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde

R^1 es un grupo (4-metil-quinazolin-2-il)metilo,

R^2 es un grupo metilo y

R^3 es un grupo 2-butin-1-ilo.

16. Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula general (I)



(I),

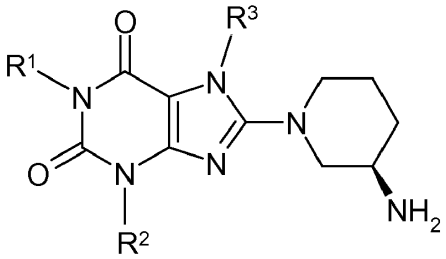
en el que R^1 a R^3 se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o un enantiómero o sal del mismo,

caracterizado por

desproteger un compuesto de fórmula general II como se define en la reivindicación 13,

y opcionalmente convertirlo en una sal fisiológicamente aceptable.

17. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 16 para la preparación de un compuesto de la siguiente fórmula general



o una sal del mismo,

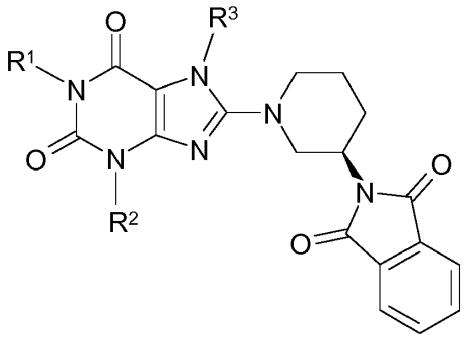
en donde

R^1 es un grupo (4-metil-quinazolin-2-il)metilo, (3-metil-isoquinolin-1-il)metilo o (3-cian-piridin-2-il)metilo,

R^2 es un grupo metilo y

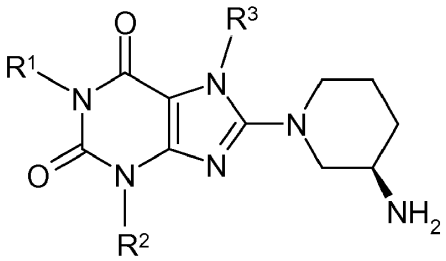
R^3 representa un grupo 2-butin-1-ilo

caracterizado por desproteger un compuesto de la siguiente fórmula general



en el que R^1 a R^3 se definen como se menciona en la reivindicación 14, y opcionalmente convertirlo en una sal fisiológicamente aceptable.

18. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16 o 17 para preparar un compuesto de la siguiente fórmula general



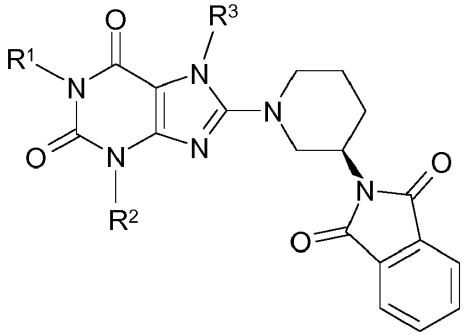
en el que

R^1 un grupo (4-metil-quinazolin-2-il)metilo,

R^2 un grupo metilo y

R^3 representa un grupo 2-butin-1-ilo,

caracterizado por desproteger un compuesto de la siguiente fórmula general



en el que R^1 y R^3 se definen como en la reivinidicación 15.

19. Uso de (R)-3-(ftalimido)piperidina o (S)-3-(ftalimido)piperidina para la preparación de 8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina enantioméricamente pura.