



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 27765 A1** (51) Cl. internationale : **C07D 207/16; A61K 31/401; A61P 3/10**
- (43) Date de publication : **01.02.2006**

-
- (21) N° Dépôt : **28559**
- (22) Date de Dépôt : **19.10.2005**
- (30) Données de Priorité : **16.04.2003 GB 0308854.9 ; 22.05.2003 GB 0311836.1**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2004/003980 15.04.2004**
- (71) Demandeur(s) : **NOVARTIS AG., LICHTSTRASSE 35 CH-4056 BALE (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **SCHAFER, FRANK ; SEDELMEIER, GOTTFRIED**
- (74) Mandataire : **SABA & CO**

-
- (54) Titre : **PROCEDE DE PREPARATION DE 2-CYANOPYRROLIDINES N-SUBSTITUEES**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé de préparation de N-(glycyle N'-substitué)-2-cyanopyrrolidine comprenant au moins les étapes suivantes: (a) mise en réaction, en présence de diméthylformamide, d'un composé correspondant à la formule (V), dans laquelle X1 et X3 représentent, indépendamment l'un de l'autre, halogène, X2 représente halogène, OH, O-C(=O)-CH₂X₃, -O-SO₂-(C1-8)alkyle ou -O-SO₂-(aryle), avec du L-prolinamide ; (b) mise en réaction du composé ainsi obtenu, sans isolation, avec un agent déshydratant; et éventuellement, (c) mise en réaction, en présence d'une base, du composé ainsi obtenu, sans isolation, avec une amine appropriée; et (d) récupération du composé ainsi obtenu sous forme libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide.

RESUME

La présente invention concerne un procédé de préparation de N-(glycyle N'-substitué)-2-cyanopyrrolidine comprenant au moins les étapes suivantes: (a) mise en réaction, en présence de diméthylformamide, d'un composé correspondant à la formule (V), dans laquelle X_1 et X_3 représentent, indépendamment l'un de l'autre, halogène, X_2 représente halogène, OH, O-C(=O)-CH₂X₃, -O-SO₂-(C₁₋₈)alkyle ou -O-SO₂-(aryle), avec du L-prolinamide ; (b) mise en réaction du composé ainsi obtenu, sans isolation, avec un agent déshydratant; et éventuellement, (c) mise en réaction, en présence d'une base, du composé ainsi obtenu, sans isolation, avec une amine appropriée; et (d) récupération du composé ainsi obtenu sous forme libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide.

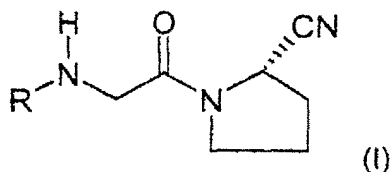
01 FEV 2000

27765

PROCEDE DE PREPARATION DE 2-CYANOPYRROLIDINES
N-SUBSTITUES

5 La présente invention se rapporte à un nouveau procédé de préparation de N-(N'-glycyle substitué)-2-cyanopyrrolidines et d'une composition pouvant être obtenue conformément à ce nouveau procédé comprenant de façon prédominante du N-(N'-glycyle substitué)-2(S)-cyanopyrrolidine.

10 N-(N'-glycyle substitué)-2-cyanopyrrolidines, tout particulièrement ceux de formule I



15 dans laquelle R est tel que défini ci-dessus ; sous forme libre ou sous forme de sel d'addition d'acide ; sont des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) adéquats qui ont été décrits, par exemple, dans WO 98/19998.

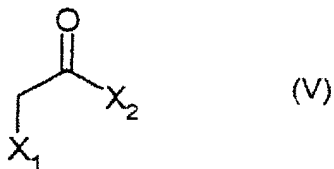
Le procédé de préparation traditionnel de N-(N'-glycyle substitué)-2-cyanopyrrolidines, tout particulièrement ceux de formule I ci-dessus, consiste à faire réagir un (2-cyanopyrrolidino)carbonylméthylène substitué par halogène
20 (de préférence chlore ou brome) avec une amine appropriée. Ledit (2-cyanopyrrolidino)carbonylméthylène substitué peut être obtenu en faisant réagir un haloacétylhalogénure avec du L-prolinamide et en le déshydratant ensuite avec de l'anhydride trifluoroacétique. Ce procédé présente de nombreux
25 inconvénients, tout particulièrement lorsque l'on considère la production industrielle de N-(N'-glycyle substitué)-2-cyanopyrrolidines, étant donné que l'intermédiaire 1-haloacétyl-2-cyanopyrrolidine et son précurseur direct sont classés en tant qu'irritant. De plus, le procédé nécessite une transformation aqueuse en plusieurs étapes qui résulte en une perte importante et en des rendements inférieurs. Il a également été découvert une synthèse alternative

basée sur la chimie en phase solide qui évite la production de 1-haloacétyl-2-cyanopyrrolidine ; toutefois, selon ses auteurs, ce procédé ne permet pas une production à grande échelle (N. Willand, et al., *Tetrahedron*, 58 (2002) 5741-5746). Ainsi, on ressent le besoin de posséder un procédé amélioré.

5 Il a été découvert de façon surprenante que l'intermédiaire 1-haloacétyl-2-cyanopyrrolidine peut être préparé de façon à ce qu'il ne soit pas nécessaire de procéder à l'isolation dudit composé irritant. Ledit composé peut, par conséquent être à nouveau réagi avec l'amine appropriée. De plus, le nouveau procédé permet de recycler tous les solvants et seuls les sous-produits
10 sont des sels inorganiques. Le nouveau procédé se caractérise par un important rendement et convient pour la production industrielle.

Par conséquent, un objet de la présente invention est de prévoir un procédé pour la préparation de N-(N'-glycyle substitué)-2-cyanopyrrolidine consistant au moins

15 (a) à réagir, en présence de diméthylformamide, un composé de formule (V)



20 dans laquelle, indépendamment l'un de l'autre, X_1 et X_3 sont halogène ; X_2 est halogène, OH, O-C(=O)-CH₂X₃, -O-SO₂-(C₁₋₈)alkyle ou -O-SO₂-(aryle), avec du L-prolinamide, puis

(b) à réagir le composé résultant sans isolation avec un agent de déshydratation, puis éventuellement,

25 (c) à réagir, en présence d'une base, le composé résultant sans isolation avec une amine appropriée et

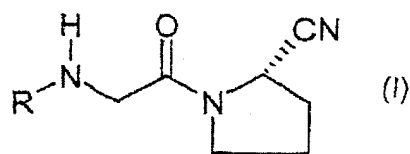
(d) à récupérer le composé résultant sous forme libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide.

Lorsque X_2 est $-O-SO_2-(aryle)$, le terme « aryle » se réfère à des groupes d'hydrocarbure aromatiques monocycliques ou bicycliques ayant de 6 à 12 atomes de carbone sur la portion de l'anneau, tel que phényle, biphényle, naphthyle et tétrahydronaphthyle, chacun d'eux peut être éventuellement substitué par 1 à 4 substituants, tels que (C_{1-4}) alkyle éventuellement substitué, p.ex. trifluorométhyle, halo, hydroxy, (C_{1-4}) alcoxy, acyle. De préférence, le groupe aryle est phényle ou phényle substitué.

Lorsque X_2 est $-O-SO_2-(C_{1-8})$ alkyle ou $-O-SO_2-(aryle)$, le terme « alkyle » se réfère à une chaîne qui est soit linéaire, soit ramifiée, qui peut éventuellement être substitué par 1 à 5 substituants sélectionnés à partir d'halogène de préférence à partir de fluor, chlore, brome ou iode. Des exemples de groupes alkyles comprennent méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, t-butyle, isobutyle, trifluorométhyle.

Dans le procédé décrit ci-dessus, l'amine est une amine primaire ou secondaire. Ce type d'amines utiles en chimie organique pour la synthèse de composés pharmaceutiques est bien connu de l'homme de métier. Une amine appropriée substituée par un ou deux groupes organiques, peut aisément être sélectionnée par l'homme de métier sur base, p.ex. de la structure des inhibiteurs de la DPP-IV publiés tel que, par exemple, dans WO 03/002596.

Plus particulièrement, un objet de la présente invention est de prévoir un procédé de préparation d'un composé de formule (I)



dans laquelle, R est

a) $R_1R_{1a}N(CH_2)_m$ – dans lequel

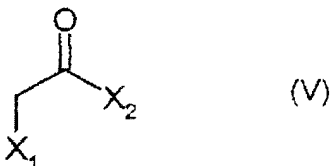
R_1 est un groupement pyridinyle ou pyrimidinyle éventuellement mono- ou di-substitué avec (C_{1-4}) alkyle, (C_{1-4}) alcoxy, halogène, trifluorométhyle, cyano ou nitro ; ou phényle éventuellement mono ou di-substitué avec (C_{1-4}) alkyle, (C_{1-4}) alcoxy ou halogène ;

- R_{1a} est hydrogène ou (C_{1-8}) alkyle ; et
 m est 2 ou 3 ;
- b) (C_{3-12}) cycloalkyle, éventuellement mono-substitué en position 1 avec (C_{1-3}) hydroxyalkyle ;
- 5 c) $R_2(CH_2)_n-$ dans lequel,
 R_2 est phényle éventuellement mono-, ou di-, ou tri-substitué avec (C_{1-4}) alkyle, (C_{1-4}) alcoxy, halogène ou phénylthio éventuellement mono-substitué dans l'anneau phényle avec hydroxyméthyle ; ou est (C_{1-8}) alkyle ; un groupement carbocyclique [3.1.1]bicyclique
10 éventuellement mono- ou pluri-substitué avec (C_{1-8}) alkyle ; un groupement pyridinyle ou naphthyle éventuellement mono- ou di-substitué avec (C_{1-4}) alkyle, (C_{1-4}) alcoxy ou halogène ; cyclohexényle ; ou éventuellement adamantyle substitué ; et
 n est de 1 à 3 ; ou
- 15 R_2 est phénoxy éventuellement mono- ou di-substitué avec (C_{1-4}) alkyle, (C_{1-4}) alcoxy ou halogène ; et
 n est 2 ou 3 ;
- d) $(R_3)_2CH(CH_2)_2-$ dans lequel chaque R_3 , indépendamment, est phényle éventuellement mono- ou di-substitué avec (C_{1-4}) alkyle, (C_{1-4}) alcoxy
20 ou halogène ;
- e) $R_4(CH_2)_p-$ dans lequel R_4 est 2-oxopyrrolidinyl ou (C_{2-4}) alcoxy et p est de 2 à 4 ;
- f) isopropyle éventuellement mono-substitué en position 1 avec (C_{1-3}) hydroxyalkyle ; ou
- 25 g) R_5 dans lequel R_5 est : indanyle ; un groupement pyrrolidinyle ou pipéridinyle éventuellement substitué avec benzyle ; un groupement carbocyclique [2.2.1]- ou [3.1.1]-bicyclique éventuellement mono- ou pluri-substitué avec (C_{1-8}) alkyle ; adamantyle ; adamantyle substitué ;
ou (C_{1-8}) alkyle éventuellement mono- ou pluri-substitué avec hydroxy,
30 hydroxyméthyle ou phényle éventuellement mono- ou di-substitué avec (C_{1-4}) alkyle, (C_{1-4}) alcoxy ou halogène ;

sous forme libre ou sous forme de sel d'addition d'acide.

consistant

- a) à réagir, en présence de diméthylformamide, un composé de formule (V)



5

dans laquelle, indépendamment l'un de l'autre, X_1 et X_3 sont halogène ; X_2 est halogène, OH, $O-C(=O)-CH_2X_3$, $-O-SO_2-(C_{1-8})alkyle$ ou $-O-SO_2-(aryle)$, avec du L-prolinamide, puis

- b) à réagir le composé résultant sans isolation avec un agent de déshydratation, puis éventuellement
- c) à réagir, en présence d'une base, le composé résultant sans isolation avec un composé de formule (VI)

15



dans laquelle, R est tel que défini pour la formule (I) et

- d) à récupérer le composé résultant sous forme libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide.

20

La réaction (a) est réalisée sous une atmosphère inerte, en présence de diméthylformamide et d'un autre solvant organique inerte ou d'un mélange de tels solvants, de préférence de l'acétate d'isopropyle ou de l'acétate d'éthyle. La température est de préférence comprise entre environ 5° à environ $45^\circ C$, plus particulièrement d'environ 10° à environ $35^\circ C$. De préférence, on emploie un surplus de 2 à 20% molaire du composé de formule (V). De préférence, aucune base n'est nécessaire. La préférence est donnée aux composés de formule (V) dans lesquels les deux X_1 et X_2 sont halogène, de préférence chlore et brome, plus particulièrement X_1 et X_2 sont identiques et de

25

préférence, X_1 et X_2 sont tous deux chlore.

La réaction (b) est réalisée sous une atmosphère inerte, en présence d'un solvant organique inerte, de préférence, un mélange d'acétate d'isopropyle et du diméthylformamide. La température est de préférence
5 comprise entre environ 15° et environ 45°C , plus particulièrement entre environ 20° et environ 35°C . Les agents de déshydratation adéquats sont des halogénures d'(haloalkylène)dialkylammonium dans lesquels l'alkyle ou l'alkylène est une chaîne carbonée, de préférence linéaire, comportant de 1 à 4
10 atomes de carbone, plus particulièrement méthyle ou méthylène et halogène est chloro, bromo ou iodo, plus particulièrement chloro. De préférence l'agent de déshydratation est le réactif de Vilsmeier, c-à-d du chlorure de (chlorométhylène)diméthylammonium. De préférence, on emploie un surplus de 2 à 20% molaire de l'agent de déshydratation. Par la suite, tout surplus du réactif de Vilsmeier peut être décomposé par l'ajout d'une petite quantité
15 d'eau.

La réaction (c) est réalisée sous une atmosphère inerte dans laquelle le produit résultant de la réaction (b) est ajouté à une solution ou suspension du composé amine de formule (VI) dans un solvant organique inerte, de préférence 2-butanone, acétone, acétonitrile ou diméthylformamide. La
20 température est de préférence comprise entre environ 5° à environ 60°C et, plus particulièrement entre environ 10° à environ 35°C . De préférence, on emploie une quantité catalytique (par exemple, de 1 à 10%, de préférence environ 5%) d'iodure de potassium. L'amine de formule (VI) est employée selon un surplus de 5 à 35% molaire, de préférence un surplus de 10 à 25% molaire. De façon
25 appropriée, la base employée selon une quantité de 2 à 10 éq., de préférence d'environ 5,5 éq., peut consister en du carbonate alcalin ou du NaOH, de préférence Na_2CO_3 ou K_2CO_3 et plus particulièrement K_2CO_3 .

L'étape de récupération (d) consiste à filtrer le mélange réactionnel, l'élimination des solvants sous pression réduite et la recristallisation du produit
30 brut à partir d'un solvant contenant une base organique ou inorganique. Selon un exemple de réalisation préféré, le solvant contient une base N, par exemple, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène, tétraméthylguanidine, $\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_3$,

$N(C_2H_5)_3$, isobutylmorpholine ou tétraméthylpipéridine.

Les composés de formule (I) peuvent exister sous « forme libre » ou sous forme de sel d'addition d'acide. Les formes de sel peuvent être récupérées à partir de la « forme libre » selon un procédé connu et inversement. Les sels d'addition d'acide peuvent, p.ex. être des acides organiques ou inorganiques pharmaceutiquement acceptables. Bien que les sels d'addition d'acide préférés soient des hydrochlorures, il est possible d'utiliser des sels d'acide méthanesulfonique, sulfurique, phosphorique, citrique, lactique et acétique.

« Alkyle » et « alcoxy » sont soit une chaîne linéaire, soit une chaîne ramifiée ; cette dernière peut être, par exemple, isopropyle et tert-butyle.

R est de préférence a) ou c) tel que défini ci-dessus.

R_1 est de préférence un groupement pyridinyle ou pyrimidinyle ou pipérazinyle éventuellement substitué tel que défini ci-dessus. R_{1a} est de préférence hydrogène. R_2 est de préférence phényle ou adamantyle substitué. R_3 est de préférence phényle non substitué. R_4 est de préférence alcoxy tel que défini ci-dessus. R_5 est de préférence alkyle éventuellement substitué tel que défini ci-dessus, m est de préférence 2. n est de préférence 1 ou 2, p est de préférence 2 ou 3, tout particulièrement 3.

Pyridinyle est de préférence pyridin-2-yle ; il est de préférence non substitué ou mono-substitué, de préférence, en position 5. Pyrimidinyle est de préférence pyrimidin-2-yle. Il est de préférence non substitué ou mono-substitué, de préférence, en position 4. Les substituants préférés pour pyridinyle et pyrimidinyle sont halogène, cyano et nitro, tout particulièrement cyano.

Lorsqu'il est substitué, phényle est de préférence mono-substitué ; il est de préférence substitué avec halogène, de préférence chlore, ou méthoxy. Il est de préférence substitué en position 2, 4 et/ou 5, tout particulièrement en position 4.

(C_{3-12}) Cycloalkyle est, de préférence, cyclopentyle ou cyclohexyle. Lorsqu'il est substitué, il est de préférence substitué avec hydroxyméthyle. (C_{2-4}) alcoxy comprend de préférence 1 ou 2 atomes de carbone et est de préférence méthoxy. (C_{1-8}) alcoxy comprend de préférence 3 atomes de carbone, il est tout particulièrement isopropoxy. Halogène est fluor, chlore,

brome ou iode, de préférence fluor, chlore ou brome, plus particulièrement chlore. (C₁₋₈)alkyle comprend, de préférence, de 1 à 6, de préférence de 1 à 4 ou de 3 à 5, tout particulièrement 2 ou 3 atomes de carbone, ou méthyle. (C₁₋₄)alkyle est de préférence méthyle ou éthyle, plus particulièrement méthyle.

5 (C₁₋₃)hydroxyalkyle est de préférence hydroxyméthyle.

Un groupement carbocyclique [3.1.1]bicyclique éventuellement substitué tel que défini ci-dessus est de préférence bicyclo[3.1.1]hept-2-yle éventuellement di-substitué en position 6 avec méthyle, ou bicyclo[3.1.1]hept-3-yle éventuellement tri-substitué avec un groupe méthyle en position 2 et deux
10 groupes méthyles en position 6. Un groupement carbocyclique [2.2.1]bicyclique éventuellement substitué tel que défini ci-dessus est bicyclo[2.2.1]hept-2-yle.

Naphtyle est de préférence l-naphtyle. Cyclohexene est de préférence cyclohex-1-en-1-yle. Adamantyle est de préférence non substitué ou substitué
15 par un ou plusieurs, par exemple 2, substituants 1- ou 2-adamantyle. Les substituants préférés sont sélectionnés à partir d'alkyle, -OR₁₀ ou -NR₁₁R₁₂ dans lequel R₁₀, R₁₁ et R₁₂ sont, indépendamment les uns des autres, hydrogène, alkyle, C₁₋₈alkanoyle, carbamyle ou -CONR₁₃R₁₄ dans lequel R₁₃ et R₁₄ sont, indépendamment les uns des autres, alkyle, aryle non substitué ou
20 substitué et dans lequel un des R₁₃ et R₁₄ est, de plus, hydrogène ou R₁₃ et R₁₄, ensemble, représentent C₂₋₇alkylène.

Un groupement pyrrolidinyle ou pipéridinyle éventuellement substitué tel que défini ci-dessus est de préférence, pyrrolidin-3-yle ou pipéridin-4-yle. Lorsqu'il est substitué, il est de préférence N-substitué.

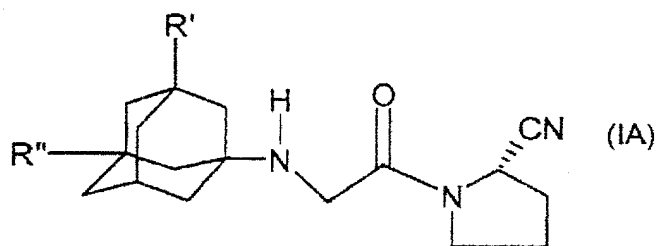
25 Une préférence toute particulière est accordée aux composés de formule (I) dans laquelle,

R est R₂(CH₂)_n- et dans laquelle R₂ est adamantyle substitué ; et

n est 0, 1, 2 ou 3 ; sous forme libre ou sous forme de sel d'addition d'acide.

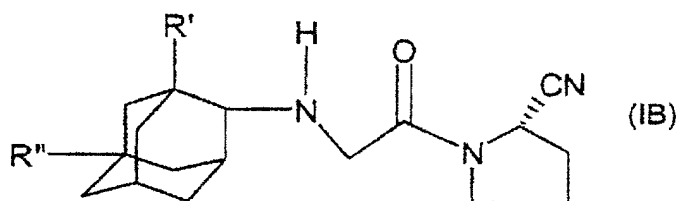
30 Un groupe préféré se compose d'un des composés de formule (I) ci-dessus dans laquelle le substituant sur l'adamantyle est lié au niveau de la tête de pont.

Les composés particulièrement préférés sont des composés de formule



ou

5



10 dans laquelle R' est hydroxy, C₁₋₇alcoxy, C₁₋₈alkanoyloxy, ou R'''R''''N-C(O)O-, dans lequel R''' et R'''' indépendamment l'un de l'autre, sont C₁₋₇alkyle ou phényle non substitué ou substitué par un substituant sélectionné à partir de C₁₋₇alkyle, C₁₋₇alcoxy, halogène et trifluométhyle et dans laquelle R''' est de plus hydrogène ; ou R''' et R'''' ensemble forment C₃₋₆alkylène ; et R'' est hydrogène ; ou R' et R'' indépendamment l'un de l'autre, sont C₁₋₇alkyle ; sous forme libre ou

15 sous forme de sel d'addition d'acide.

Une préférence toute particulière est accordée au composé de formule (IA) dans laquelle R' est hydroxy et R'' est hydrogène sous forme libre ou sous forme de sel d'addition d'acide. Ce composé est également connu sous le nom

20 de pyrrolidine, 1-[(3-hydroxy-1-adamantyle)amino]acétyl-2-cyano-, (S) ou LAF237.

L'amine appropriée préférée est un composé de formule (VI)




25

dans laquelle les R préférés sont identiques à ceux définis ci-dessus pour la formule (I), plus particulièrement R est $R_2(CH_2)_n$ - et R_2 est adamantyle substitué tel que défini ci-dessus; et dans laquelle n est 0, 1, 2 ou 3 ; sous forme libre ou sous forme de sel d'addition d'acide.

5 Les composés de formule (I) existent sous forme d'isomères ou de stéréoisomères optiquement actifs et peuvent être séparés et récupérés à l'aide de techniques conventionnelles, cependant, le procédé décrit ci-dessus est capable de produire des composés de formule (I) caractérisés par une importante pureté (au moins 95%) énantiométrique de N-(N'-glycyle substitué)-2(S)-cyanopyrrolidine.
10

Par conséquent, un autre objet de la présente invention a pour but de prévoir une composition de N-(N'-glycyle substitué)-2(S)-cyanopyrrolidine et de N-(N'-glycyle substitué)-2(R)-cyanopyrrolidine, pouvant être obtenue conformément au procédé décrit ci-dessus, dans laquelle de 95% à 99,9% sont
15 N-(N'-glycyle substitué)-2(S)-cyanopyrrolidine et de 5% à 0,1% sont N-(N'-glycyle substitué)-2(R)-cyanopyrrolidine, tout particulièrement dans laquelle, de 98% à 99,9% sont N-(N'-glycyle substitué)-2(S)-cyanopyrrolidine et de 2% à 0,1% sont N-(N'-glycyle substitué)-2(R)-cyanopyrrolidine et, de préférence, dans laquelle de 98% à 99,99% sont N-(N'-glycyle substitué)-2(S)-
20 cyanopyrrolidine et de 2% à 0,01% sont N-(N'-glycyle substitué)-2(R)-cyanopyrrolidine, et tout particulièrement dans laquelle de 99% à 99,99% sont N-(N'-glycyle substitué)-2(S)-cyanopyrrolidine et de 1% à 0,01% sont N-(N'-glycyle substitué)-2(R)-cyanopyrrolidine.

Selon un autre de ses exemples de réalisation, la présente invention se
25 réfère à une composition, p.ex. une composition pharmaceutique comprenant du N-(N'-glycyle substitué)-2(S)-cyanopyrrolidine et du N-(N'-glycyle substitué)-2(R)-cyanopyrrolidine, dans laquelle de 95% à 99,9% sont N-(N'-glycyle substitué)-2(S)-cyanopyrrolidine et de 5% à 0,1% sont N-(N'-glycyle substitué)-2(R)-cyanopyrrolidine, de préférence dans laquelle, de 95% à
30 99,99% sont N-(N'-glycyle substitué)-2(S)-cyanopyrrolidine et de 5% à 0,01% sont N-(N'-glycyle substitué)-2(R)-cyanopyrrolidine, plus particulièrement dans laquelle de 98% à 99,99% sont N-(N'-glycyle substitué)-2(S)-



cyanopyrrolidine et de 2% à 0,01% sont N-(N'-glycyle substitué)-2(R)-cyanopyrrolidine et tout particulièrement dans laquelle de 99% à 99,99% sont N-(N'-glycyle substitué)-2(S)-cyanopyrrolidine et de 1% à 0,01% sont N-(N'-glycyle substitué)-2(R)-cyanopyrrolidine. Un exemple préféré d'une composition, p.ex. une composition pharmaceutique de N-(N'-glycyle substitué)-2(S)-cyanopyrrolidine et de N-(N'-glycyle substitué)-2(R)-cyanopyrrolidine, dans laquelle de 99% à 99,5% sont N-(N'-glycyle substitué)-2(S)-cyanopyrrolidine et de 1% à 0,5% sont N-(N'-glycyle substitué)-2(R)-cyanopyrrolidine, ou dans laquelle de 99,2% à 99,9% sont N-(N'-glycyle substitué)-2(S)-cyanopyrrolidine et de 0,8% à 0,1% sont N-(N'-glycyle substitué)-2(R)-cyanopyrrolidine.

Un autre objet de la présente invention se rapporte à une composition de N-(N'-glycyle substitué)-2(S)-cyanopyrrolidine et/ou N-(N'-glycyle substitué)-2(R)-cyanopyrrolidine, qui peut être obtenue conformément au procédé décrit ci-dessus.

De préférence, la présente invention consiste en une composition de N-(N'-glycyle substitué)-2(S)-cyanopyrrolidine et/ou N-(N'-glycyle substitué)-2(R)-cyanopyrrolidine, dans laquelle seuls les sous-produits sont des sels inorganiques et qui est de préférence obtenue conformément au procédé décrit ci-dessus.

La présente invention concerne également :

- i) une composition pharmaceutique comprenant :
 - a) un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables, et
 - b) au moins un N-(N'-glycyle substitué)-2(S)-cyanopyrrolidine pouvant être obtenu conformément au procédé décrit ci-dessus.
- ii) une composition pharmaceutique comprenant :
 - a) un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables,
 - b) au moins un N-(N'-glycyle substitué)-2(S)-cyanopyrrolidine et,
 - c) entre 0,00001% et 5% en poids d'au moins un halogénure d'(haloalkylène)dialkylammonium, de préférence, du chlorure de (chlorométhylène)diméthylammonium.

De préférence, le N-(N'-glycyle substitué)-2(S)-cyanopyrrolidine peut être obtenu conformément au procédé décrit ci-dessus.

Les N-(N'-glycyle substitué)-2(S)-cyanopyrrolidines préférés sont ceux décrits comme étant les composés préférés dans le procédé décrit ci-dessus.

5

EXEMPLES :

Exemple 1)

Préparation de Pyrrolidine, 1-[(3-hydroxy-1-adamanty)amino]acétyl-2-cyano-, (S) :

10

Etape (a)

Un réacteur de 1 500 ml, pourvu d'un système d'agitation mécanique, est chargé avec 212 g d'acétate d'isopropyle et 19,8 g de diméthylformamide. Le réacteur est ensuite mis sous inertie. A une TI (température interne) d'environ 15°C, on ajoute 125 g de chloroacétylchlorure pendant 15 min., une fois cet ajout terminé, la TI est ajustée à environ 15°C, et une solution de 110 g de L-prolinamide, dans 304 g de diméthylformamide, y est ajoutée en 1 h. L'entonnoir d'entrée est rincé avec 18 g d'acétate d'isopropyle. Le mélange réactionnel est chauffé à une TI d'environ 35°C pendant 1,5 h.

20

Etape (b)

Après refroidissement à environ 15°C, on ajoute, sous forme de portions, 142 g du réactif de Vilsmeier. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 1 h à une TI d'environ 25°C. A une TI max. de 25°C, on ajoute 4,4 g d'eau.

25

Etape (c)

Un réacteur de 4,5 l, pourvu d'un système d'agitation mécanique, est chargé avec 733 g de carbonate de potassium, 194 g de 3-hydroxyamino-adamantane, 8,0 g d'iodure de potassium et 880 g de 2-butanone. La suspension est chauffée à environ 35 °C. A cette température, on ajoute 937 g de la solution de l'étape b ((S)-1-chloroacétyl-pyrrolidine-2-carbonitrile brut) pendant 1,5 h. L'entonnoir d'entrée est rincé avec 20 g de 2-butanone. Après

l'avoir à nouveau maintenue sous agitation pendant 1 h, la suspension est chauffée à une TI d'environ 70 °C pendant 30 min. La suspension réchauffée est filtrée et le résidu de filtration est rincé trois fois avec 331 g de 2-butanone chaud. Le filtrat est concentré à une TC (température de couverture) de 60 °C sous pression réduite (environ 20 mbars).

Etape (d)

A une TC d'environ 60°C, on ajoute 8,8 g de 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-ène et 44 g d'isopropanol et on maintient le tout sous agitation pendant 30 min. à une TI d'environ 60 °C. La suspension résultante est refroidie à une TI d'environ 40 °C et, à une TC d'environ 40°C, on ajoute 814 g de t-butylméthyléther. La suspension est refroidie à une TI d'environ 20°C et est maintenue sous agitation pendant au moins 2 h à cette température, ensuite, elle est refroidie à environ -10°C – 0°C, maintenue sous agitation pendant 1 h et filtrée. Le « résidu » de filtration est lavé deux fois avec 168 g d'un mélange froid (environ -10°C) 1:1 (v/v) d'isopropanol et de t-butylméthyléther. Le produit brut (247 g) est séché sous pression réduite à une TC d'environ 55°C.

Exemple 2 :

20 Purification de Pyrrolidine, 1-[(3-hydroxy-1-adamantyl)amino]acétyl-2-cyano-, (S) :

Un réacteur de 750 ml, pourvu d'un système d'agitation mécanique, est chargé avec 199 g de 1-[(3-hydroxy-adamant-1-ylamino)-acétyl]-pyrrolidine-2(S)-carbonitrile brut), 800 g de 2-butanone. Le mélange est chauffé sous reflux (TC 95°C) et maintenu sous agitation pendant 15 min. Le mélange est filtré dans un réacteur chaud (TC 75 °C), le résidu de filtration est lavé avec 80 g de 2-butanone. La TI est ajustée à 70°C et 0,18 g (1-[(3-hydroxy-adamant-1-ylamino)-acétyl]-pyrrolidine-2(S)-carbonitrile), suspendus dans 1,6 g de 2-butanone, y sont ajoutés. La suspension résultante est maintenue sous agitation pendant 30 min., refroidie à une TI de 50°C pendant 2 h et ensuite à 30°C pendant 1 h et finalement, à 0°C pendant 1 h ; elle est ensuite à nouveau maintenue sous agitation pendant 1 h. Après quoi, la suspension est filtrée et le

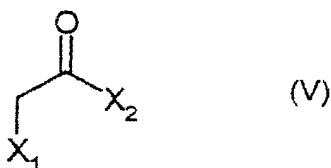
produit brut est lavé deux fois avec un mélange froid (0°C) de 60,4 g de 2-butanone et 55,5 g de t-butylméthyléther. Le produit est séché sous pression réduite à une TC d'environ 55 °C. Le point de fusion est de 148°C.

]

REVENDICATIONS

1. Procédé pour la préparation de N-(N'-glycyle substitué)-2-cyanopyrrolidine consistant au moins

5 (a) à réagir, en présence de diméthylformamide, un composé de formule (V)



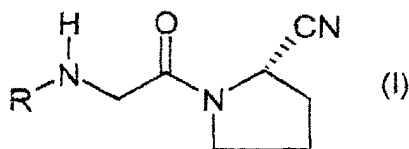
10 dans laquelle, indépendamment l'un de l'autre, X₁ et X₃ sont halogène ; X₂ est halogène, OH, O-C(=O)-CH₂X₃, -O-SO₂-(C₁₋₈)alkyle ou -O-SO₂-(aryle), avec du L-prolinamide, puis

(b) à réagir le composé résultant sans isolation avec un agent de déshydratation, puis éventuellement,

15 (c) à réagir, en présence d'une base, le composé résultant sans isolation avec une amine appropriée et


(d) à récupérer le composé résultant sous forme libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide.

20 2. Procédé selon la revendication 1 dans laquelle N-(N'-glycyle substitué)-2-cyanopyrrolidine est un composé de formule (I)



dans laquelle, R est

25 a) R₁R_{1a}N(CH₂)_m - dans lequel

- R_1 est un groupement pyridinyle ou pyrimidinyle éventuellement mono- ou di-substitué avec (C_{1-4}) alkyle, (C_{1-4}) alcoxy, halogène, trifluorométhyle, cyano ou nitro ; ou phényle éventuellement mono ou di-substitué avec (C_{1-4}) alkyle, (C_{1-4}) alcoxy ou halogène ;
- 5 R_{1a} est hydrogène ou (C_{1-8}) alkyle ; et
m est 2 ou 3 ;
- b) (C_{3-12}) cycloalkyle, éventuellement mono-substitué en position 1 avec (C_{1-3}) hydroxyalkyle ;
- c) $R_2(CH_2)_n$ – dans lequel,
- 10 R_2 est phényle éventuellement mono-, ou di-, ou tri-substitué avec (C_{1-4}) alkyle, (C_{1-4}) alcoxy, halogène ou phénylthio éventuellement mono-substitué dans l'anneau phényle avec hydroxyméthyle ; ou est (C_{1-8}) alkyle ; un groupement carbocyclique [3.1.1]bicyclique éventuellement mono- ou pluri-substitué avec (C_{1-8}) alkyle ; un
- 15 groupement pyridinyle ou naphthyle éventuellement mono- ou di-substitué avec (C_{1-4}) alkyle, (C_{1-4}) alcoxy ou halogène ; cyclohexényle ; ou éventuellement adamantyle substitué ; et
n est de 1 à 3 ; ou
- R_2 est phénoxy éventuellement mono- ou di-substitué avec
- 20 (C_{1-4}) alkyle, (C_{1-4}) alcoxy ou halogène ; et
n est 2 ou 3 ;
- d) $(R_3)_2CH(CH_2)_2$ – dans lequel chaque R_3 , indépendamment, est phényle éventuellement mono- ou di-substitué avec (C_{1-4}) alkyle, (C_{1-4}) alcoxy ou halogène ;
- 25 e) $R_4(CH_2)_p$ – dans lequel R_4 est 2-oxopyrrolidinyl ou (C_{2-4}) alcoxy et p est de 2 à 4 ;
- f) isopropyle éventuellement mono-substitué en position 1 avec (C_{1-3}) hydroxy-alkyle ; ou
- g) R_5 dans lequel R_5 est : indanyle ; un groupement pyrrolidinyle ou
- 30 pipéridinyle éventuellement substitué avec benzyle ; un groupement carbocyclique [2.2.1]- ou [3.1.1]-bicyclique éventuellement mono- ou multi-substitué avec (C_{1-8}) alkyle ; adamantyle ; adamantyle
- 

substitué ; ou (C₁₋₈)alkyle éventuellement mono- ou pluri-substitué avec hydroxy, hydroxyméthyle ou phényle éventuellement mono- ou di-substitué avec (C₁₋₄)alkyle, (C₁₋₄)alcoxy ou halogène ; sous forme libre ou sous forme de sel d'addition d'acide.

5

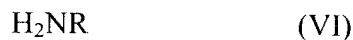
3. Procédé selon la revendication 1 ou 2 dans lequel l'agent de déshydratation de l'étape (b) est un halogénure d'(haloalkylène)dialkylammonium.

10

4. Procédé selon la revendication 1 ou 2 dans lequel l'agent de déshydratation de l'étape (b) est un chlorure de (chlorométhylène)diméthylammonium.

15

5. Procédé selon la revendication 2 dans lequel le groupe amine de l'étape (c) est un composé de formule (VI)

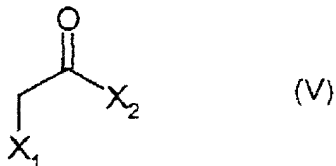


20

dans laquelle R est tel que défini pour la formule (I) à la revendication 2.

6. Procédé selon la revendication 2 consistant (a) à réagir, en présence de diméthylformamide, un composé de formule (V)

25



dans laquelle, X₁ est halogène ; X₂ est halogène, OH, O-C(=O)-CH₂X, -O-SO₂-(C₁₋₈)alkyle ou -O-SO₂-(aryle), avec du L-prolinamide, puis

- (b) à réagir le composé résultant sans isolation avec du chlorure de (chlorométhylène)diméthylammonium, puis
- (c) à réagir, en présence d'une base, le composé résultant sans isolation avec un composé de formule (VI)

5



- dans laquelle, R est tel que défini pour la formule (I) et
- (d) à récupérer le composé résultant sous forme libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide.

10

7. Procédé selon la revendication 6, dans lequel R est $\text{R}_2(\text{CH}_2)_n$ - et R_2 est adamantyle substitué ; et n est 0, 1, 2 ou 3.

15

8. Composition de N-(N'-glycyle substitué)-2(S)-cyanopyrrolidine et de N-(N'-glycyle substitué)-2(R)-cyanopyrrolidine, pouvant être obtenue conformément au procédé décrit à la revendication 1 ou 2, dans laquelle de 95% à 99,9% sont N-(N'-glycyle substitué)-2(S)-cyanopyrrolidine et de 5% à 0,1% sont N-(N'-glycyle substitué)-2(R)-cyanopyrrolidine, tout particulièrement dans laquelle de 98% à 99,99% sont N-(N'-glycyle substitué)-2(S)-cyanopyrrolidine et de 2% à 0,01 % sont N-(N'-glycyle substitué)-2(R)-cyanopyrrolidine.

20

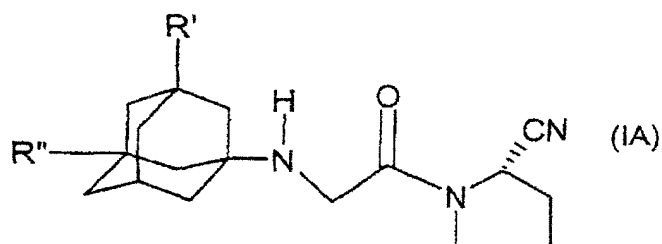
9. Composition comprenant du N-(N'-glycyle substitué)-2(S)-cyanopyrrolidine et du N-(N'-glycyle substitué)-2(R)-cyanopyrrolidine dans laquelle, de 98% à 99,9% sont N-(N'-glycyle substitué)-2(S)-cyanopyrrolidine et de 2% à 0,1% sont N-(N'-glycyle substitué)-2(R)-cyanopyrrolidine, tout particulièrement dans laquelle de 98% à 99,99% sont N-(N'-glycyle substitué)-2(S)-cyanopyrrolidine et de 2% à 0,01 % sont N-(N'-glycyle substitué)-2(R)-cyanopyrrolidine, plus particulièrement dans laquelle, de 99% à 99,99% sont N-(N'-glycyle

25

30


substitué)-2(S)-cyanopyrrolidine et de 1% à 0,01% sont N-(N'-glycyle substitué)-2(R)-cyanopyrrolidine.

- 5 10. Composition de N-(N'-glycyle substitué)-2(S)-cyanopyrrolidine et de N-(N'-glycyle substitué)-2(R)-cyanopyrrolidine pouvant être obtenue conformément au procédé décrit à la revendication 1 ou 2.
- 10 11. Composition pharmaceutique comprenant,
- a) un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables, et
 - b) au moins un N-(N'-glycyle substitué)-2(S)-cyanopyrrolidine pouvant être obtenu conformément au procédé décrit à la revendication 1 ou 2.
- 15 12. Composition pharmaceutique comprenant,
- a) un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables,
 - b) au moins un N-(N'-glycyle substitué)-2(S)-cyanopyrrolidine et,
 - c) entre 0,00001% et 5% en poids d'au moins un halogénure d'(haloalkylène)dialkylammonium.
- 20 13. Composition selon la revendication 12, dans laquelle N-(N'-glycyle substitué)-2(S)-cyanopyrrolidine est obtenu conformément au procédé décrit à la revendication 1 ou 2.
- 25 14. Composition selon l'une quelconque des revendication 8 à 13, dans laquelle N-(N'-glycyle substitué)-2(S)-cyanopyrrolidine est un composé de formule



dans laquelle R' est hydroxy et R'' est hydrogène sous forme libre ou sous forme de sel d'addition d'acide.

(CINQ CENT SOIXANE TREIZE LIGNES)
(VINGT PAGES)


NOVARTIS AG.
P.P. SABA & CO., Casablanca