

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO N. 3083648

DAL TITOLO:

“PROCESSO FARMACEUTICO E INTERMEDI”

*** **

Descrizione

STATO DELL'ARTE DELL'INVENZIONE

Campo dell'invenzione

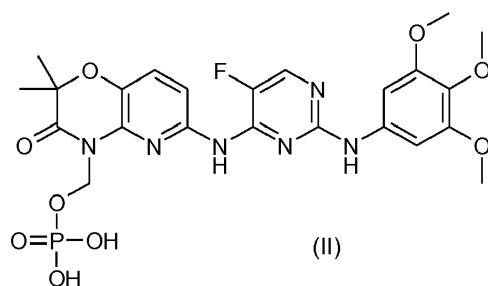
[0001] La presente invenzione riguarda la produzione su vasta scala di composti farmaceutici, in particolare la produzione su vasta scala di 2,4-pirimidindiammine e intermedi usati nella presente.

Stato dell'arte dell'invenzione

[0002] La domanda di brevetto internazionale WO 2005/016893 divulga composti di 2,4-pirimidindiammina e relativi sali farmaceuticamente accettabili e processi a essi, che sono utili nel trattamento e nella prevenzione di varie malattie.

[0003] La domanda di brevetto internazionale WO 2006/078846 divulga profarmaci di composti di 2,4-pirimidindiammina e processi a essi.

[0004] La domanda di brevetto internazionale WO 2011/002999 divulga un processo per preparare un composto di 2,4-pirimidindiammina di formula (I):



e

(b) mettere a contatto il sale di ammina con un reagente comprendente ioni di sodio in condizioni adatte a formare il composto di formula (I) o suo idrato.

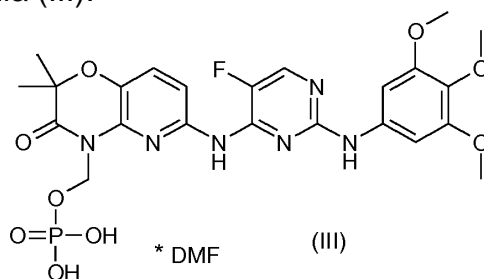
[0008] In una forma di realizzazione dell'invenzione, il composto di formula (I) prodotto mediante questo metodo è un idrato. In una forma di realizzazione particolare il composto di formula (I) prodotto mediante questo metodo è un esaidrato.

[0009] In alcune forme di realizzazione, il componente amidico del solvato di ammido del composto di formula (II) è $R^{30}CON(R^2)_2$ in cui ogni R^2 è indipendentemente -H o C_{1-4} alchile o entrambi i gruppi R^2 insieme all'azoto a cui sono attaccati formano un anello eterociclico da 4 a 6 elementi e R^{30} è -H o C_{1-4} alchile; o R^{30} e uno dei gruppi R^2 insieme all'azoto a cui sono attaccati, si combinano, rispettivamente, per formare un anello eterociclico da 4 a 6 elementi e l'altro gruppo R^2 è indipendentemente -H o C_{1-4} alchile.

[0010] In alcune forme di realizzazione, il componente amidico è selezionato da N,N-di-(C_{1-4} alchil)-formammide, N,N-di-(C_{1-4} alchil)-acetammide, N- C_{1-6} alchil-pirrolidinone o N- C_{1-6} alchil-piperidinone.

[0011] In ancora ulteriori forme di realizzazione, il componente ammidico è N,N-dimetilformammide (DMF).

[0012] In una forma di realizzazione particolare, il solvato di ammidico è di formula (III):



[0013] Ancora in un'ulteriore forma di realizzazione, il componente amminico del sale di ammina del composto di formula (II) è $N(R^{40})_3$, in cui ogni R^{40} è indipendentemente -H o C_{1-12} alchile o due gruppi R^{40} insieme all'azoto a cui sono attaccati formano un anello eterociclico da 4 a 6 elementi e il restante R^{40} è -H o C_{1-12} alchile.

[0014] In ancora un'ulteriore forma di realizzazione ancora, il componente amminico del sale di ammina del composto di formula (II) è $N(R^{40})_3$, in cui ogni R^{40} è indipendentemente C_{1-12} alchile o due gruppi R^{40} insieme all'azoto a cui sono attaccati formano un anello eterociclico da 4 a 6 elementi e il restante R^{40} è -H o C_{1-12} alchile.

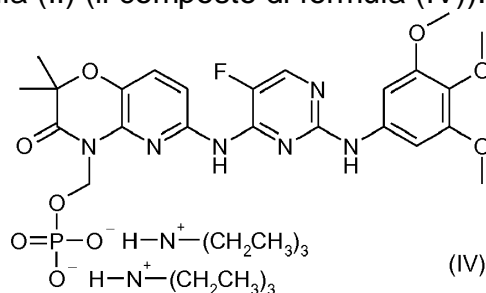
[0015] In un ulteriore forma di realizzazione il componente amminico è selezionato da $N(C_{1-6}$ alchile) $_3$, N-metil morfolina o N-metil piperidina.

[0016] Ancora in un'ulteriore forma di realizzazione, il componente amminico è $N(C_{1-6}$ alchile) $_3$ come trimetilammina, dimetiletilammina, trietilammina, tripropilammina, tributilammina o di-

isopropiletilammina.

[0017] In un'ulteriore forma di realizzazione, il componente amminico è trietilammina.

[0018] In un'ulteriore forma di realizzazione, il sale di ammina del composto di formula (II) è il sale di trietilammonio. Ancora in un'ulteriore forma di realizzazione, il rapporto stechiometrico tra trietilammina e il composto di formula (II) è tra 0,5:1 e 2,5:1, ad esempio tra 1,5:1 e 2,5:1, come circa 2:1. In ancora un'ulteriore forma di realizzazione, il sale di ammina è il sale di bis(trietilammonio) del composto di formula (II) (il composto di formula (IV)):



[0019] In un'ulteriore forma di realizzazione, le condizioni adatte a formare un sale di ammina del composto di formula (II) comprende combinare una soluzione dell'ammina in un solvente polare e acqua con il solvato di ammido del composto di formula (II).

[0020] In un'ulteriore forma di realizzazione, le condizioni adatte a formare un sale di ammina del composto di formula (II) comprendono:

- (i) combinare una soluzione dell'ammina in un solvente polare e acqua con il solvato di ammido del composto di formula (II); e
- (ii) filtrare la miscela di reazione.

[0021] Ancora in un'ulteriore forma di realizzazione, il solvente

polare è selezionato da un alcole, acetone, acetonitrile e dimetilsolfossido. In ancora un'ulteriore forma di realizzazione, il solvente polare è un alcole, quale isopropanolo.

[0022] In un'ulteriore forma di realizzazione, la formazione del sale di ammina è eseguita a una temperatura che non supera 70 °C, ad esempio da circa 0 °C e che non supera 60 °C, 50 °C, 40 °C, 30 °C, 20 °C o 10 °C, come da circa 10 °C a circa 30 °C. Ancora in un'ulteriore forma di realizzazione, la formazione del sale di ammina è eseguita a temperatura ambiente.

[0023] In ancora un'ulteriore forma di realizzazione, la soluzione dell'ammina in un solvente polare e acqua è aggiunta al solvato di ammido.

[0024] In un'ulteriore forma di realizzazione, le condizioni adatte a formare il composto di formula (I) o suo idrato comprendono combinare una soluzione del reagente comprendente ioni di sodio in un solvente polare e acqua con la soluzione del sale di ammina del composto di formula (II) come ottenuta dalla fase precedente.

[0025] Ancora in un'ulteriore forma di realizzazione, il solvente polare è selezionato da un alcole, acetone, acetonitrile e dimetilsolfossido. In ancora un'ulteriore forma di realizzazione, il solvente polare è un alcole, quale isopropanolo. Ancora in un'ulteriore forma di realizzazione, il solvente polare è uguale al solvente polare usato nella fase precedente.

[0026] In un'ulteriore forma di realizzazione, il reagente

comprendente ioni di sodio è selezionato da cloruro di sodio, acetato di sodio, carbonato di sodio, solfato di sodio o 2-etilesanoato di sodio, ad esempio cloruro di sodio o etilesanoato di sodio, quale 2-etilesanoato di sodio.

[0027] In un'ulteriore forma di realizzazione, il reagente comprendente ioni di sodio è aggiunto alla soluzione del sale di ammina.

[0028] In un'ulteriore forma di realizzazione, la formazione del composto di formula (I) o suo idrato è eseguita a una temperatura che non supera 70 °C, ad esempio che non supera 60 °C, 50 °C, 40 °C, 30 °C, 20 °C o 10 °C. Ancora in un'ulteriore forma di realizzazione, la formazione è eseguita a una temperatura che non supera 40 °C.

[0029] In ancora un'ulteriore forma di realizzazione, la soluzione del sale di ammina è riscaldata alla temperatura di reazione richiesta prima dell'aggiunta del reagente comprendente ioni di sodio.

[0030] Ancora in un'ulteriore forma di realizzazione, la soluzione combinata del reagente comprendente ioni di sodio con la soluzione del sale di ammina di formula (I) comprende inoltre un seme del composto di formula (I) o suo idrato.

[0031] In un'ulteriore forma di realizzazione, una porzione del reagente comprendente ioni di sodio (ad esempio meno di 50%, come meno di 40%, 30%, 20%, 10% o 5%, ad esempio meno di 5%) e un seme del composto di formula (I) o suo idrato è aggiunta alla soluzione del sale di ammina del composto di formula (II). La miscela di

reazione è poi mantenuta per un periodo di tempo (ad esempio almeno 2 ore, come almeno 3 ore, 4 ore, 5 ore, 12 ore o 24 ore) prima che venga aggiunto il restante reagente comprendente ioni di sodio.

[0032] In un'ulteriore forma di realizzazione, il reagente comprendente ioni di sodio è aggiunto in un periodo di tempo esteso (ad esempio almeno 2 ore, come almeno 3 ore, 4 ore, 5 ore, 12 ore o 24 ore).

[0033] In un'ulteriore forma di realizzazione, la miscela di reazione è raffreddata a una temperatura che non supera 30 °C, ad esempio che non supera 20 °C o 10 °C, prima di una filtrazione. Ancora in un'ulteriore forma di realizzazione, la miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente prima di una filtrazione.

[0034] In un'ulteriore forma di realizzazione, le condizioni adatte a formare il composto di formula (I) o suo idrato comprendono inoltre lavare la miscela di reazione con un solvente polare e acqua dopo una filtrazione.

[0035] Questo processo di conversione di un solvato di ammidato di un composto di formula (II) in un composto di formula (I) o suo idrato fornisce una serie di vantaggi rispetto a processi precedentemente descritti ed è più idoneo a fabbricazione su vasta scala.

[0036] Questo processo migliora la resa di prodotto rispetto a divulgazioni precedenti da una resa di prodotto di 77% per questa conversione come descritto in WO 2011/002999, a una resa di prodotto superiore a 90%.

[0037] Questo processo riduce il volume di processo complessivo come precedentemente descritto, come, ad esempio, consentendo un uso di 8 rispettivi volumi in confronto a 15 volumi rispettivi. Questo è un fattore nella resa di prodotto migliorata. Una riduzione di volume complessivo fornisce anche vantaggi economici e ambientali.

[0038] Il tecnico del ramo sarà consapevole che nella fabbricazione di composti farmaceutici attivi, l'incorporazione di una fase di filtrazione per soluzioni di tutti i materiali usati nella fase di processo finale è un requisito per eliminare materia particellare dal processo di isolamento e dal prodotto finale. Il sale di ammina (un sale di trietilammonio, quale il sale di bis(trietilammonio)) generato in questo processo può essere preparato e la soluzione risultante filtrata a temperatura ambiente senza significativa degradazione di prodotto indesiderata. Il sale di ammina può essere altresì preparato e la soluzione risultante filtrata a temperatura ambiente senza significativa precipitazione prematura indesiderata di solidi. Processi precedentemente descritti hanno richiesto una fase di filtrazione a temperature elevate (ad esempio, superiore a 80 °C) al fine di garantire una soluzione completa. Una degradazione di prodotto significativa può verificarsi in tali condizioni, richiedendo così che tali procedure siano eseguite rapidamente. Questo può portare a precipitazione di prodotto prematura e/o scarso controllo di cristallizzazione di prodotto e può portare a difficoltà nell'adattare i processi a una scala molto vasta.

[0039] Inoltre, la fase aggiuntiva di formazione di un sale di ammina consente la formazione di una soluzione stabile. La formazione di una soluzione stabile consente l'uso di un seme del composto di formula (I) o suo idrato. Questo consente migliore controllo di cristallizzazione di prodotto e migliore controllo dell'idratazione della forma solida di prodotto finale. Processi precedentemente descritti non hanno consentito prontamente l'uso di una cristallizzazione di seme controllata.

[0040] Questo processo utilizza inoltre 2-etilesanoato di sodio come reagente comprendente ioni di sodio. Questo reagente è altamente solubile in solventi organici e può essere aggiunto in concentrazione relativamente elevata minimizzando nel contempo il rischio di precipitazione di impurità non volute. Questo è un fattore nella resa di prodotto migliorata. Inoltre, la natura debolmente basica di questo reagente consente di aggiungere concentrazioni elevate senza influire significativamente sul pH complessivo del sistema di processo. Questo consente migliore controllo di formazione di prodotto senza degradazione. Processi precedentemente descritti hanno richiesto l'uso di idrossido di sodio che non ha fornito prontamente il controllo di pH desiderato quando aggiunto in grandi quantità, il crescente incremento di pH portando ad aumentata degradazione di prodotto e ridotta resa di prodotto.

[0041] Le condizioni selezionate per eseguire la formazione del composto di formula (I) o suo idrato, come descritto in questo processo

consentono di eseguire la reazione a una temperatura inferiore o uguale a 40 °C. Processi precedentemente descritti hanno eseguito questa fase a temperature superiori a 60 °C. Il presente processo riduce significativamente degradazione di prodotto e quindi migliorano resa di prodotto (da una velocità di degradazione superiore a 10% dopo 3 ore per processi precedentemente descritti, a una velocità di degradazione di circa 1% dopo 24 ore).

[0042] Inoltre, l'introduzione di un sale di ammina e l'uso di 2-etilesanoato di sodio in questo processo invece di idrossido di sodio riduce il rischio di precipitazione di un sale indesiderato, ad esempio il sale monosodico. La solubilità del sale di ammina è tale che qualsiasi potenziale suo sale intermedio sia significativamente più solubile del sale disodico desiderato di formula (I) o suo idrato. Processi precedentemente descritti avrebbero attraversato una specie di sale monosodico intermedio che ha portato a un rischio maggiore di precipitazione non voluta del sale monosodico. Il presente processo mantiene un livello di pH coerente a cui è improbabile che si formi la specie di sale monosodico.

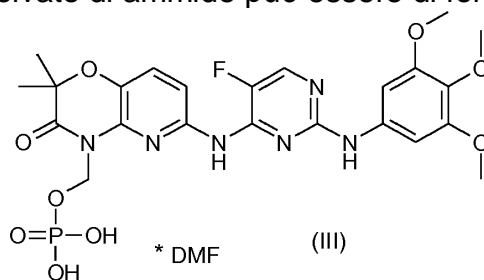
[0043] In un secondo aspetto dell'invenzione, è fornito un composto che è un sale di trietilammonio del composto di formula (II). In una forma di realizzazione, è fornito un sale di trietilammonio del composto di formula (II) in cui il rapporto stechiometrico tra trietilammina e il composto di formula (II) è tra 0,5:1 e 2,5:1, ad esempio tra 1,5:1 e 2,5:1, come circa 2:1. Ancora in un'ulteriore forma di

indipendentemente -H o C₁₋₄ alchile o entrambi i gruppi R² insieme all'azoto a cui sono attaccati formano un anello eterociclico da 4 a 6 elementi e R³⁰ è -H o C₁₋₄ alchile; o R³⁰ e uno dei gruppi R² insieme all'azoto a cui sono attaccati, si combinano, rispettivamente, per formare un anello eterociclico da 4 a 6 elementi e l'altro gruppo R₂ è indipendentemente -H o C₁₋₄ alchile.

[0048] L'ammide può essere selezionato dal gruppo costituito da una N,N-di-(C₁₋₄ alchil)-formammide, N,N-di-(C₁₋₄alchil)-acetammide, N-C₁₋₆alchil-pirrolidinone e N-C₁₋₆ alchil-piperidinone.

[0049] L'ammide può essere N,N-dimetilformammide (DMF).

[0050] Il solvato di ammide può essere di formula (III):



[0051] La miscela di reazione può essere riscaldata a una temperatura che supera 60 °C, come 65 °C, mantenuta a tale temperatura per almeno 10 minuti (ad esempio almeno 30 minuti, come almeno 1 ora) e in seguito raffreddata a una temperatura che non supera 50 °C (ad esempio che non supera 40 °C, come che non supera 30 °C). In un'ulteriore forma di realizzazione, la miscela di reazione è raffreddata in un periodo di almeno 1 ora (ad esempio almeno 2 ore, come almeno 4 ore) e di seguito riscaldata di nuovo a una temperatura che non supera 60 °C. Ancora in un'ulteriore forma di realizzazione, la

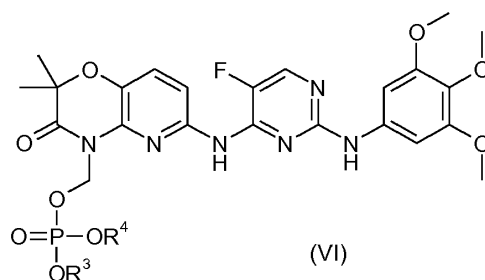
miscela di reazione è riscaldata a tale temperatura in un periodo di tempo di almeno 1 ora, come 2 ore. Ancora in un'ulteriore forma di realizzazione, la miscela di reazione è raffreddata a temperatura ambiente in un periodo di almeno 1 ora (ad esempio almeno 4 ore, come almeno 8 ore).

[0052] La miscela di reazione può comprendere inoltre un seme del solvato di ammido di un composto di formula (II), ad esempio un seme del solvato di ammido di formula (III).

[0053] Questo processo di preparazione di un solvato di ammido di un composto di formula (II) fornisce una serie di vantaggi rispetto a processi precedentemente descritti ed è più idoneo a fabbricazione su vasta scala.

[0054] Il processo è eseguito a una temperatura più elevata rispetto a quanto precedentemente divulgato (che supera 60 °C rispetto a circa 50 °C). Il processo utilizza inoltre un ciclo di temperatura e un profilo di raffreddamento controllato. Questi, insieme o indipendentemente, forniscono sia una forma fisica di prodotto migliorata sia capacità di filtrazione migliorata, migliorando pertanto il processo da una prospettiva di fabbricazione su vasta scala.

[0055] Nel presente documento è descritto anche un processo per preparare un composto di formula (V) comprendente mettere a contatto un composto di formula (VI) con acido acetico e acqua in condizioni adatte a formare il composto di formula (V):



in cui R³ e R⁴ sono ciascuno indipendentemente C₁₋₆ alchile.

[0056] R³ e R⁴ possono essere entrambi *terz*-butile.

[0057] Un esempio di condizioni adatte a formare il composto di formula (V) comprende combinare una soluzione di un composto di formula (VI) in un solvente polare con una soluzione di acido acetico e acqua.

[0058] Il solvente polare può essere selezionato da metil *terz*-butil etere (MTBE) o isopropil acetato, quale isopropil acetato.

[0059] La soluzione di un composto di formula (VI) in un solvente polare può essere aggiunta alla soluzione di acido acetico e acqua. L'aggiunta della soluzione di un composto di formula (VI) può essere eseguita in un periodo di diverse ore, ad esempio fino a 6 ore, come fino a circa 5 ore.

[0060] La soluzione combinata può essere riscaldata a 50-90 °C. In ancora un'ulteriore forma di realizzazione, la soluzione è riscaldata a 70 °C.

[0061] Il filtraggio può essere eseguito a una temperatura elevata, ad esempio circa 50 °C.

[0062] La soluzione di acido acetico e acqua può comprendere inoltre un seme del composto di formula (V).

[0063] Un esempio di condizioni adatte a formare il composto di formula (V) comprende inoltre lavare la miscela di reazione con un solvente polare.

[0064] Il composto di formula (VI) può essere aggiunto direttamente in forma solida alla soluzione di acido acetico e acqua.

[0065] Questo processo di conversione di un composto di formula (VI) in un solvato di acido acetico di formula (V) fornisce una serie di vantaggi rispetto a processi precedentemente descritti ed è più idoneo a fabbricazione su vasta scala.

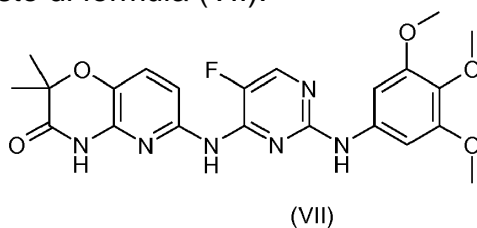
[0066] Questo processo implica l'aggiunta di un seme del composto di formula (V). Esso implica inoltre l'aggiunta controllata della soluzione di un composto di formula (VI) in un periodo di diverse ore. Questo migliora significativamente la velocità di filtrazione di prodotto. Questo consente un processo di filtraggio significativamente più semplice (ad esempio, una velocità di filtrazione di 0,46 h/kg per processi precedentemente descritti, rispetto a una velocità di filtrazione di 0,21 h/kg per il presente processo).

[0067] Inoltre, questo processo divulga un filtraggio della miscela di reazione a una temperatura elevata. Questo migliora anche la facilità di filtraggio.

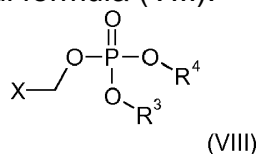
[0068] Una fase di filtraggio inefficiente può essere un problema significativo nella fabbricazione su vasta scala di prodotti farmaceutici. La presente divulgazione fornisce inoltre vantaggi economici e ambientali significativi rispetto a processi precedentemente

descritti.

[0069] Nel presente documento è altresì divulgato un processo per preparare un composto di formula (VI) comprendente mettere a contatto un composto di formula (VII):



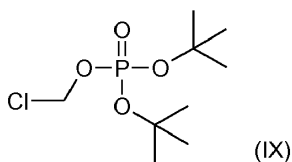
con un composto di formula (VIII):



in presenza di un sale di tetra-alchilammonio (quale tetra-n-butilammonio cloruro (TBAC)) in condizioni adatte a formare un composto di formula (VI) e

in cui R^3 e R^4 sono ciascuno indipendentemente C_{1-6} alchile e X è alogeno.

[0070] Il composto di formula (VIII) può essere di-terz-butil clorometil fosfato (IX):



[0071] Un esempio di condizioni sufficienti a produrre il composto di formula (VI) comprende:

(i) combinazione il composto di formula (VII) con il composto di formula (VIII) con tetra-n-butilammonio cloruro e una base in un

solvente polare; e

(ii) lavare il prodotto ottenuto da (i) con acqua.

[0072] La base può essere una base inorganica, ad esempio carbonato di cesio, carbonato di potassio o terz-butossido di potassio, quale carbonato di potassio.

[0073] Il solvente polare può comprendere N,N-dimetilacetammide (DMAC), 1,3-dimetil-2-imidazolidinone (DMI), N,N-dimetilformammide, solfolano, metil terz-butil etere, 2-metiltetraidrofurano o isopropil acetato (IPAC) o una relativa miscela.

[0074] Il solvente polare può comprendere una miscela di N,N-dimetilacetammide (DMAC) e isopropil acetato (IPAC).

[0075] La reazione in fase (i) può essere eseguita a una temperatura di 20-50 °C, come circa 40 °C.

[0076] Una soluzione del composto di formula (VIII) in un solvente polare (quale isopropil acetato) può essere aggiunta a una soluzione del composto di formula (VII), un sale di tetra-alchilammonio (quale tetra-n-butilammonio cloruro) e una base (quale carbonato di potassio) in un solvente polare (quale N,N-dimetilacetammide).

[0077] Al completamento della reazione in fase (i), la miscela di reazione può essere raffreddata (come a circa 5 °C), può essere aggiunto un ulteriore solvente polare (quale isopropil acetato) e la miscela di reazione può essere lavata con acqua. Ancora in un'ulteriore forma di realizzazione, la temperatura della soluzione durante rinvenimento è mantenuta a meno di 25 °C.

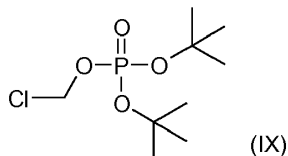
[0078] Questo processo di conversione di un composto di formula (VIII) in un composto di formula (VI) fornisce una serie di vantaggi rispetto a processi precedentemente descritti ed è più idoneo a fabbricazione su vasta scala. In particolare, la reazione di alchilazione può essere difficile da controllare, in particolare la selettività tra la N-alchilazione ammidica desiderata e la O-alchilazione ammidica indesiderata. Questo processo migliora selettività di reazione (ad esempio migliorando la selettività N:O da circa 6:1 a circa 14:1 rispetto a processi precedentemente divulgati). Questo processo migliora inoltre resa di prodotto complessiva su una scala di fabbricazione (ad esempio di circa 5-10% rispetto a processi precedentemente divulgati).

[0079] Questo processo divulga l'uso di tetra-n-butilammonio cloruro. Senza voler essere legati a teorie, si crede che l'introduzione di questo reagente abbia un leggero effetto sulla solubilità della base usata e sulle successive solubilità e reattività dell'anione del composto di formula (VII), che porta a un miglioramento sia della velocità sia della selettività della reazione. Processi precedentemente divulgati non utilizzano tetra-n-butilammonio cloruro e quindi non hanno la velocità o il profilo di selettività desiderato.

[0080] Inoltre, questo processo introduce isopropil acetato come solvente aggiuntivo, che non è stato divulgato come solvente in processi precedenti. L'introduzione di un solvente misto di N,N-dimetilacetammide/isopropil acetato consente un volume di processo totale ridotto, poiché un carico minore di N,N-dimetilacetammide riduce

il volume di acqua richiesto durante un rinvenimento di reazione. Inoltre, isopropil acetato può essere usato sia come solvente di reazione sia come solvente di estrazione, riducendo di nuovo il volume di processo complessivo (ad esempio da 23 volumi rispettivi di solvente per processi precedentemente descritti, a 18 volumi rispettivi di solvente per il presente processo). Inoltre, l'introduzione di isopropil acetato porta a una procedura di rinvenimento semplificata, che consiste in un singolo lavaggio, piuttosto che nei lavaggi multipli precedentemente descritti.

[0081] Altresì descritto nel presente documento è un processo per preparare di-terz-butil clorometil fosfato (IX) comprendente mettere a contatto una miscela di di-terz-butilfosfato di potassio, tetra-n-butilammonio idrogeno solfato (TBAHS) e idrogenocarbonato di sodio in un solvente polare e acqua con clorometilclorosolfato.



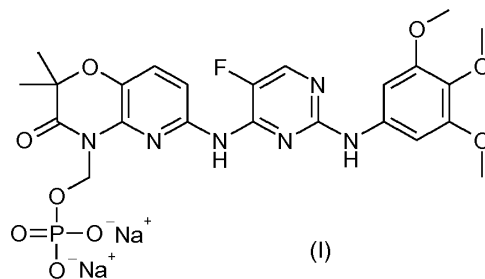
[0082] Il solvente polare può essere selezionato da 2-metiltetraidrofurano, metil terz-butil etere e isopropil acetato, quale isopropil acetato.

[0083] La soluzione può comprendere una miscela di acqua e isopropil acetato.

[0084] La soluzione può essere riscaldata a una temperatura superiore a temperatura ambiente (quale superiore a 30 °C, ad esempio superiore a 35 °C).

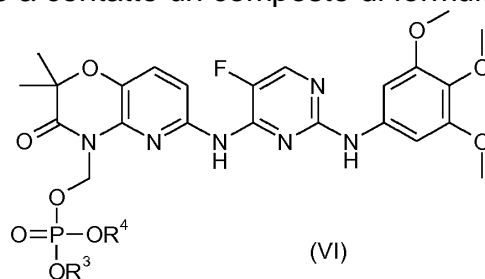
[0085] Questo processo di preparazione di di-terz-butil clorometil fosfato (IX) fornisce una serie di vantaggi rispetto a processi precedentemente descritti. In particolare, il processo precedente ha richiesto l'aggiunta di DMAC per controllare la decomposizione di di-terz-butil clorometil fosfato (IX). Questo processo ha portato a una difficile distillazione per rimuovere solventi residui dalla soluzione di DMAC prima di un uso nel processo successivo. L'uso di isopropil acetato come solvente elimina il bisogno di usare DMAC e consente un processo di distillazione molto più diretto, più idoneo a fabbricazione su vasta scala.

[0086] In un ulteriore aspetto della presente invenzione, è fornito un processo per preparare un composto di formula (I) o suo idrato:



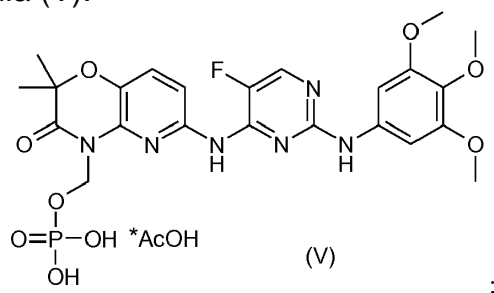
comprendente:

(a) mettere a contatto un composto di formula (VI):

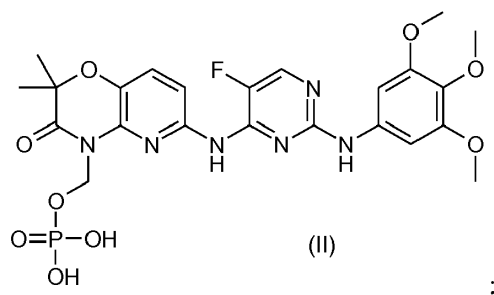


in cui R³ e R⁴ sono come precedentemente descritti;

con acido acetico e acqua in condizioni adatte a formare il composto di formula (V):



mettere a contatto il composto di formula (V) con un'amide in condizioni adatte a formare un solvato di amide del composto di formula (II):



(b) mettere a contatto il solvato di amide del composto di formula (II) con un'ammina in condizioni adatte a formare un sale di ammina del composto di formula (II); e

(c) mettere a contatto il sale di ammina del composto di formula (II) con un reagente comprendente ioni di sodio in condizioni adatte a formare il composto di formula (I) o suo idrato.

[0087] In una forma di realizzazione, il composto di formula (I) prodotto mediante questo metodo è un idrato, quale un esaidrato. Ognuna delle forme di realizzazione descritte in relazione a una fase di processo particolare di cui sopra può essere eseguita

indipendentemente o combinata con una o più forme di realizzazione per altre fasi di processo. Ad esempio, nel processo di cui sopra, o indipendentemente, l'amide in (b) può essere $R^{30}CON(R^2)_2$, come *N,N*-di-(C₁₋₄ alchil)-formammide, *N,N* di-(C₁₋₄ alchil)-acetammide, *N*-C₁₋₆ alchil-pirrolidinone, *N*-C₁₋₆ alchil-piperidinone o una relativa combinazione. Indipendentemente, l'ammina indicata in (c) sopra può essere $N(R^{40})_3$, come $N(C_{1-6} \text{ alchile})_3$, *N*-metil morfolina o *N*-metil piperidina, o più in particolare, selezionata da trimetilammina, dimetiletilammina, trietilammina, tripropilammina, tributilammina, diisopropiletilammina e relative combinazioni. Analogamente e indipendentemente, il reagente comprendente ioni di sodio in (d) è selezionato da cloruro di sodio, acetato di sodio, carbonato di sodio, solfato di sodio, 2-etilesanoato di sodio e relative combinazioni.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

[0088] "Alchile" si riferisce a gruppi idrocarbile alifatici saturi monovalenti aventi, se non altrimenti indicato espressamente, da 1 a 8 atomi di carbonio, come, da 1 a 6 atomi di carbonio o da 1 a 4 atomi di carbonio. Questo termine include, a titolo esemplificativo, gruppi idrocarbile lineari e ramificati quali metile, etile, n-propile, isopropile, n-butile, isobutile, sec-butile, terz-butile, n-pentile e neopentile. Altresì a titolo esemplificativo, un gruppo metile, un gruppo n-propile, un gruppo isopropile, un gruppo n-butile, un gruppo iso-butile, un gruppo sec-butile e un gruppo terz-butile sono tutti rappresentati con il termine C₁₋₄ alchile. Termini analoghi indicanti intervalli numerici più grandi di atomi

di carbonio (ad esempio C₁₋₆ alchile) sono rappresentativi di qualsiasi idrocarbide lineare o ramificato rientrante nell'intervallo numerico.

[0089] "Temperatura ambiente" si riferisce a una temperatura da circa 15 °C a circa 25 °C, ad esempio tra 18 °C e 22 °C, come circa 20 °C.

[0090] "Base" si riferisce a una sostanza che può accettare protoni. Esempi di basi includono, ma non limitate a, basi inorganiche, ad esempio carbonati (quali carbonato di cesio, carbonato di sodio, bicarbonato di sodio, carbonato di potassio) e idrossidi (quali idrossido di sodio, idrossido di potassio o idrossido di litio) e basi organiche, ad esempio basi organiche contenenti azoto (quali ammoniaca, metilammina, dimetilammina, etilammina, dietilammina, dimetiletilammina, trietilammina o di-isopropiletilammina).

[0091] "Alogeno" si riferisce a fluoro, cloro, bromo o iodo.

[0092] "Eterociclico" significa un sistema ad anello C-legato o N-legato, con da 4 a 6 elementi, monociclico saturo contenente 1-3 eteroatomi indipendentemente selezionati da N, S e O. A titolo esemplificativo, tali anelli eterociclici includono anelli di morfolinile, piperidinile, piperazinile e pirrolidinile, inclusa una versione N-alchilata di tali anelli, quali N-metil morfolinile e N-metil piperidinile.

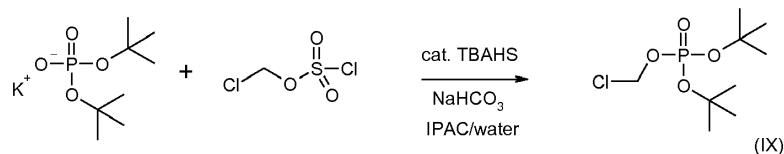
[0093] "Solvato" si riferisce a un complesso formato mediante una combinazione di almeno una molecola di solvente con almeno una molecola o uno ione del soluto. Un tecnico del ramo apprezzerà che la stechiometria del solvente al soluto in un solvato può essere superiore

a uno, uguale a uno, o inferiore a uno. Il solvente può essere un composto organico, un composto inorganico o una miscela di entrambi. Alcuni esempi di solventi includono, ma non sono limitati a, acido acetico, N,N-di-(C₁₋₄alchil)-formammide, N,N-di-(C₁₋₄alchil)-acetammide, N-C₁₋₆alchil-pirrolidinone, N-C₁₋₆alchil-piperidinone, N-N-dimetilformammide e acqua. Quando usato nel presente documento, il termine "solvato" non è volto a limitare i composti di solvato descritti nel presente documento, a qualsiasi tipo di legame particolare (quali legami ionici o covalenti).

[0094] In un sale, un trasferimento di protone si verifica tra il composto di formula (II) e il controione del sale (quale trietilammina). Il tecnico del ramo sarà consapevole che in alcuni casi il trasferimento di protone può essere completo e il solido non è quindi un vero sale. In tali casi, il composto di formula (II) e le molecole "co-formanti" nel solido interagiscono principalmente attraverso forze non ioniche quali un legame di idrogeno. È accettato che un trasferimento di protone è una prosecuzione e può cambiare con una temperatura e quindi il punto in cui un sale è descritto meglio come co-cristallo può essere piuttosto soggettivo. Il composto di formula (II) può formare quindi una miscela di forme di sale e co-cristallo e resta inteso che la presente invenzione racchiude le forme di sale, forme di co-cristallo e miscele di sale/co-cristallo, così come qualsiasi relativo solvato (inclusi idrati).

[0095] La sintesi di di-terz-butil clorometil fosfato (IX) è illustrata in Schema I di seguito.

Scheme I

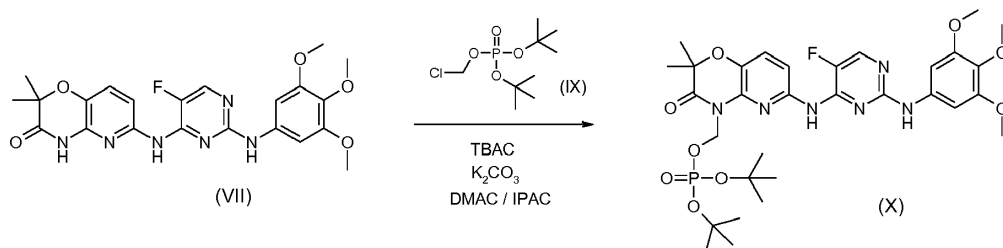


“Scheme” = Schema

“IPAC/water” = IPAC/acqua

[0096] La sintesi del composto di formula (VI) in cui R³ e R⁴ sono entrambi terz-butile (formula (X)) dal composto di formula (VII) è illustrata in Schema II di seguito.

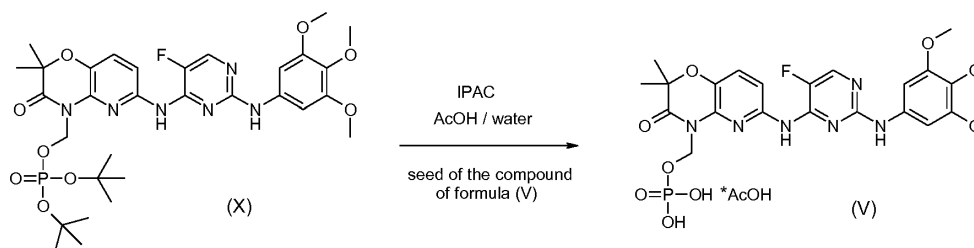
Scheme II



“Scheme” = Schema

[0097] La sintesi del composto di formula (V) dal composto di formula (X) è illustrata in Schema III di seguito.

Scheme III



“Scheme” = Schema

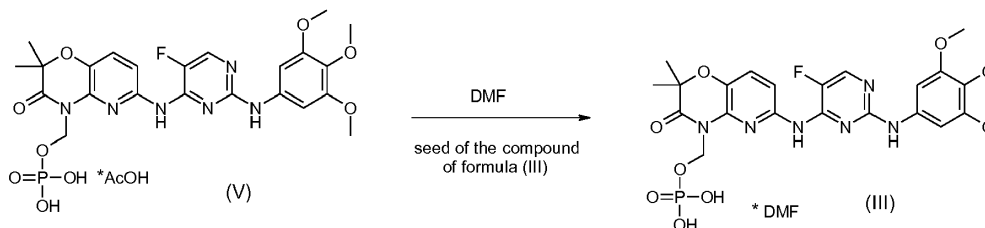
“AcOH / water” = AcOH/acqua

“seed of the compound of formula (V)” = seme del composto di formula (V)

[0098] La sintesi del composto di formula (III) dal composto di

formula (V) è illustrata in Schema IV di seguito.

Schema IV

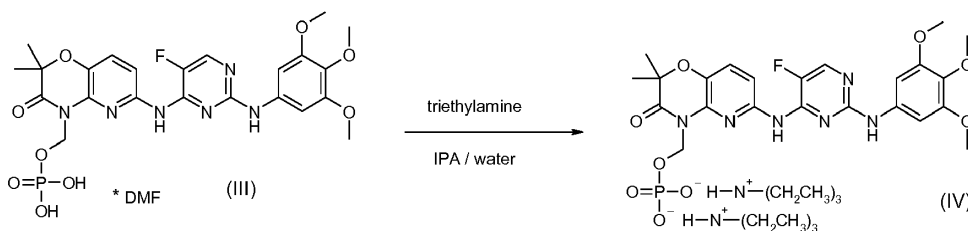


“Scheme” = Schema

“seed of the compound of formula (III)” = seme del composto di formula (III)

[0099] La sintesi del sale di bis(trietilammonio) del composto di formula (II) (il composto di formula (IV)) è illustrata in Schema V di seguito.

Schema V



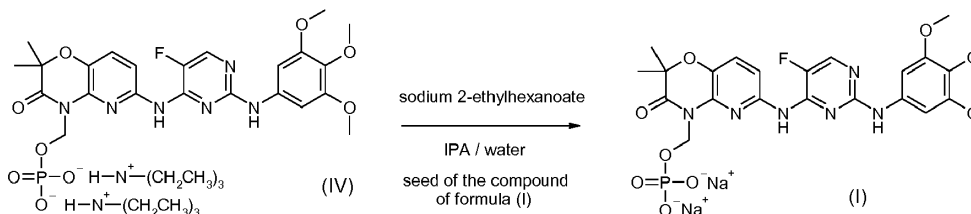
“Scheme” = Schema

“triethylamine” = trietilammina

“IPA/water” = IPA/acqua

[0100] La sintesi del composto di formula (I) o suo idrato dal composto di formula (IV) è illustrata in Schema VI di seguito.

Schema VI



“Scheme” = Schema

“sodium 2-ethylhexanoate” = 2-etilesanoato di sodio

“IPA/water” = IPA/acqua

“seed of the compound of formula (I)” = seme del composto di formula (I)

ESEMPI

[0101] L'invenzione è quindi compresa facendo riferimento ai seguenti esempi, che sono volti a essere puramente esemplificativi di certi aspetti dell'invenzione e non sono volti a limitare la portata.

[0102] Negli esempi di seguito, così come in tutta la descrizione, le seguenti abbreviazioni hanno i significati seguenti. Se non definiti, i termini hanno i propri significati generalmente accettati.

AcOH = acido acetico
DMAC = N,N-dimetilacetammide
DMF = N,N-dimetilformammide
DMI = 1,3-dimetil-2-imidazolidinone
DMSO = dimetilsolfossido
g = grammo
IPA = isopropanolo
IPAC = isopropil acetato
kg = chilogrammo
L = litro
mbar = millibar
ml = millilitro
mol eq = equivalente molare
MTBE = metil terz-butil-etero

TBAC = tetra-n-butilammonio cloruro

TBAHS = tetra-n-butilammonio idrogeno solfato

w/v = peso/volume

w/w = peso/peso

Procedure generali

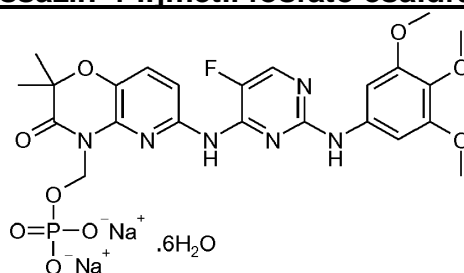
[0103] Spettri di risonanza magnetica nucleare (NMR) a protoni (^1H) e carbonio (^{13}C) sono stati acquisiti usando uno spettrometro Bruker Avance 400 a 300 K. Sono stati preparati campioni come soluzioni in d_6 -DMSO (d_6 -dimetil solfossido) contenenti trimetilsilano (TMS), o d_4 -MeOD (d_4 -metanolo). Dati NMR sono riportati come elenco di spostamenti chimici (δ , in ppm) con una descrizione di ogni segnale, usando abbreviazioni standard (s = singoletto, d = doppietto, m = multipletto, t = tripletto, q = quartetto, br = ampio, ecc.). Spettri sono stati indicati con d_6 -DMSO ($\delta = 2,50$ ppm) o d_4 -MeOD ($\delta = 3,30$ ppm). Sono elencate costanti di J -accoppiamento, laddove misurate, nelle descrizioni delle risonanze. Una leggera variazione di spostamenti chimici e costanti di J -accoppiamento può verificarsi, come è ben noto nell'arte, come risultato di variazioni in una preparazione di campione, come variazioni di concentrazione di analita.

[0104] Dati di spettrometria di massa sono stati ottenuti usando uno spettrometria di massa con quadrupolo a tempo di volo Bruker micrOTOF-Q. Campioni sono stati analizzati usando ionizzazione elettrospray a ioni positivi. Un'accurata misurazione di massa è stata usata per determinare la formula elementare degli ioni risultanti.

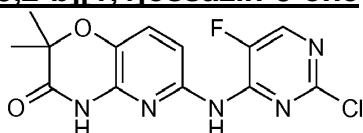
[0105] Reazioni su vasta scala sono state eseguite in reattori di acciaio rivestiti di vetro dotati di camicie di trasferimento di calore e provvisti di apparecchiatura ausiliaria appropriata. Vetreria e apparecchiatura di laboratorio standard sono state usate per processi su scala più bassa. Materiali di partenza, solventi e reagenti sono stati acquistati commercialmente e usati come forniti.

Esempio 1

Preparazione di disodio [6-[[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetossianilino)pirimidin-4-il]ammino]-2,2-dimetil-3-osso-pirido[3,2-b][1,4]ossazin-4-il]metil fosfato esaidrato



Fase A: preparazione di 6-[[2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il]ammino]-2,2-dimetil-4H-pirido[3,2-b][1,4]ossazin-3-one



[0106] 5-fluoropirimidin-2,4-diolo (525 kg, 1,00 mol eq) è miscelato con ossicloruro fosforoso (1545 kg, 2,50 mol eq) e riscaldato a circa 100 °C con agitazione in un'atmosfera azotata. *N,N*-dimetilanilina (980 kg, 2,00 mol eq) è poi aggiunta in un periodo di circa 9 ore e la miscela risultante agitata a circa 100 °C fino a 4 ore. Questa è poi raffreddata a circa 20 °C in circa 2 ore e poi temprata in una

miscela d'acqua (3150 kg) e diclorometano (1915 kg), mantenendo la temperatura inferiore a 40 °C. I contenuti sono poi agitati a circa 20 °C per almeno 3 ore e poi gli strati sono separati. La fase acquosa è lavata con diclorometano (1915 kg) e gli strati di nuovo separati. Le sostanze organiche combinate sono poi lavate con acido cloridrico acquoso concentrato (525 kg) almeno una volta, talvolta più di una volta, poi con soluzione di idrogenocarbonato di sodio acquoso al 5% p/p (2625 kg). La soluzione organica risultante è poi distillata a pressione atmosferica fino a circa 1310 kg a dare una soluzione di 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina in diclorometano, con resistenza di soluzione tipica di circa 50% p/p e resa di circa 95%. Questa soluzione è poi usata direttamente nel processo successivo.

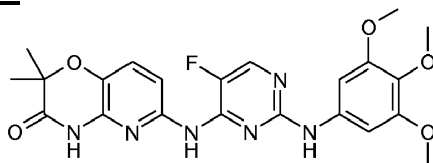
[0107] 6-ammino-2,2-dimetil-4H-pirido[3,2-b][1,4]ossazin-3-one (450 kg, 1,00 mol eq) è agitato in una miscela di metanolo (1971 kg) e acqua (1610 kg) in un'atmosfera azotata con riscaldamento a circa 65 °C. A ciò viene aggiunta una soluzione di 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina in diclorometano (545 kg 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina, 1,40 mol eq, circa 50% p/p di soluzione) in un periodo di circa 4 ore, durante il quale diclorometano è eliminato per distillazione. La miscela è poi agitata a circa 70 °C fino al completamento di distillazione e poi a riflusso per circa 15 ore. Questa è poi raffreddata a circa 45 °C e filtrata. Il solido filtrato è lavato due volte con metanolo (2 x 675 kg) e poi essiccato sotto vuoto a circa 55 °C. Ad essiccazione, il solido viene impastato in acido formico acquoso a 85% p/p (3150 kg) a circa 50 °C per circa 6

ore e poi filtrato. Questo impasto può essere ripetuto. Il solido umido risultante è raffreddato a circa 20 °C, lavato due volte con metanolo (2 x 1800 kg) ed essiccato sotto vuoto a circa 80 °C a dare il composto di titolo (577 kg, 77%) come solido colorato.

[0108] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.42 (s, 6 H) 7.41 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.46 (dd, $J=8.5, 0.5$ Hz, 1 H) 8.34 (d, $J=3.3$ Hz, 1 H) 10.10 (br. s, 1 H) 11.12 (br. s, 1 H).

[0109] m/z 324 $[\text{MH}]^+$.

Fase B: preparazione di 6-[[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetossianilino)pirimidin-4-il]ammino]-2,2-dimetil-4H-pirido[3,2-b][1,4]ossazin-3-one



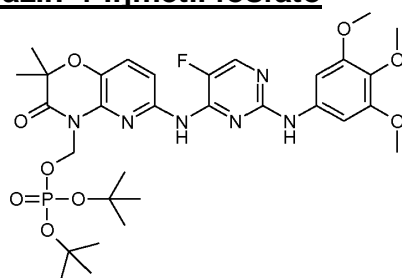
[0110] 6-[(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)ammino]-2,2-dimetil-4H-pirido[3,2-b][1,4]ossazin-3-one (Fase A) (568 kg, 1,00 mol eq) è miscelato con 3,4,5-trimetossianilina (402 kg, 1,25 mol eq) in *N*-metilpirrolidin-2-one (2835 kg) con agitazione in un'atmosfera azotata. A ciò viene aggiunta acqua (11 kg) e la miscela riscaldata a circa 120 °C e agitata per circa 10 ore. Questa è poi raffreddata a circa 65 °C e il pH regolato a pH 8,5 con soluzione di idrossido di sodio acquoso al 4% p/p. L'impasto risultante è inoltre raffreddato a circa 20 °C, agitato per almeno 6 ore e poi filtrato. Il solido filtrato è lavato due volte con acqua (2 x 1140 kg) poi due volte con acetone (2 x 1140 kg) e infine essiccato sotto vuoto a circa 40 °C a dare il composto di titolo (754 kg, 91%)

come solido colorato.

[0111] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.42 (s, 6 H) 3.59 (s, 3 H) 3.66 (s, 6 H) 7.04 (s, 2 H) 7.32 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.68 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 8.13 (d, $J=3.4$ Hz, 1 H) 9.10 (br. s, 1 H) 9.14 (br. s, 1 H) 11.06 (br. s, 1 H).

[0112] m/z 471 $[\text{MH}]^+$.

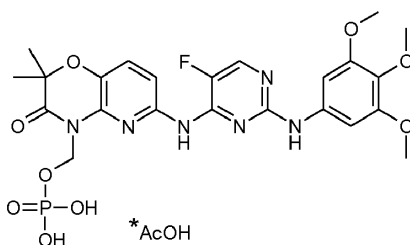
Fase C: preparazione di ditez-butyl[6-[[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetossianilino)pirimidin-4-il]ammino]-2,2-dimetil-3-osso-pirido[3,2-b][1,4]ossazin-4-il]metil fosfato



[0113] Una miscela di 6-[[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetossianilino)pirimidin-4-il]ammino]-2,2-dimetil-4H-pirido[3,2-b][1,4]ossazin-3-one (Fase B) (382 kg, 1,00 mol eq), tetra-*n*-butilammonio cloruro (57,5 kg, 0,25 mol eq) e carbonato di potassio (252 kg, 2,25 mol eq) in *N,N*-dimetilacetammide (1792 kg) è riscaldata a circa 40 °C con agitazione. A questa è aggiunta una soluzione di ditez-butyl clorometil fosfato (Esempio 2) in isopropil acetato (229 kg ditez-butyl clorometil fosfato, 1,10 mol eq, circa 25% p/v di soluzione). La miscela risultante è agitata per circa 8 ore e poi raffreddata a circa 5 °C. Si aggiungono isopropil acetato (1329 kg) e poi acqua (2292 kg) lentamente, mantenendo la temperatura <25 °C. Gli strati sono poi

separati, tenendo sotto osservazione lo strato superiore dei tre. A questa viene aggiunto acido acetico (99 kg) e la soluzione risultante del composto di sub-titolo è usata direttamente nella fase successiva.

Fase D: preparazione di [6-[[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetossianilino)pirimidin-4-il]ammino]-2,2-dimetil-3-osso-pirido[3,2-b][1,4]ossazin-4-il]metil diidrogeno fosfato; solvato di acido acetico



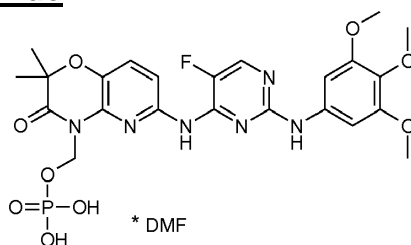
[0114] Una miscela di acido acetico (2605 kg) e acqua (860 kg) insieme a [6-[[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetossianilino)pirimidin-4-il]ammino]-2,2-dimetil-3-osso-pirido[3,2-b][1,4]ossazin-4-il]metil diidrogeno fosfato; seme di solvato di acido acetico (sintetizzato secondo il metodo descritto in WO 2011/002999) (15 kg, 0,03 mol eq) sono riscaldati a circa 70 °C. A questo è poi aggiunta la soluzione di ditez-butil[6-[[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetossianilino)pirimidin-4-il]ammino]-2,2-dimetil-3-osso-pirido[3,2-b][1,4]ossazin-4-il]metil fosfato (Fase C) in circa 5 ore. La miscela risultante è inoltre agitata per circa 1 ora, raffreddata a circa 50 °C e poi filtrata, lavandola due volte con acetone (2 x 605 kg). Il solido umido è infine essiccato sotto vuoto a circa 40 °C a dare il composto di sub-titolo (317 kg, 61%) come solido biancastro.

[0115] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.45 (s, 6 H) 1.90 (s, 3 H) 3.61 (s, 3 H) 3.68 (s, 6 H) 5.81 (d, $J=6.9$ Hz, 2 H) 7.06 (s, 2 H)

7.40 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.95 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 8.18 (d, $J=3.4$ Hz, 1 H)
9.20 (br. s, 2 H).

[0116] m/z 581 $[MH]^+$.

Fase E: preparazione di [6-[[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetossianilino)pirimidin-4-il]ammino]-2,2-dimetil-3-ossopirido[3,2-b][1,4]ossazin-4-il]metil diidrogeno fosfato; solvato di N,N-dimetilformammide



[0117] A [6-[[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetossianilino)pirimidin-4-il]ammino]-2,2-dimetil-3-ossopirido[3,2-b][1,4]ossazin-4-il]metil diidrogeno fosfato; solvato di acido acetico (Fase D) (3,50 kg) in a recipiente riscaldato a circa 65 °C è aggiunta a caldo *N,N*-dimetilformammide (17,5 kg, preriscaldato a circa 70 °C). La miscela è agitata a circa 65 °C per circa 30 minuti, [6-[[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetossianilino)pirimidin-4-il]ammino]-2,2-dimetil-3-ossopirido[3,2-b][1,4]ossazin-4-il]metil diidrogeno fosfato; seme di solvato di *N,N*-dimetilformammide (sintetizzato secondo il metodo descritto in WO 2011/002999) (0,04 kg) è aggiunto e poi la miscela è raffreddata a circa 40 °C in circa 4 ore. Questa è poi riscaldata di nuovo a circa 60 °C in circa 1 ora, mantenuta per circa 30 minuti e poi raffreddata a circa 20 °C in circa 8 ore. L'impasto risultante è agitato per almeno 10 ore, filtrato e poi lavato due volte con metil-t-butil etere (2 x 7,88 kg). Il solido

umido è infine essiccato sotto vuoto a circa 40 °C a dare il composto di sub-titolo (2,82 kg, 88%) come solido da bianco a biancastro.

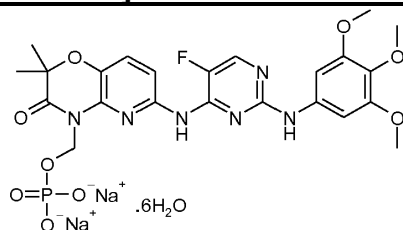
[0118] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.45 (s, 6 H) 2.72 (d, $J=0.6$ Hz, 3 H) 2.88 (d, $J=0.6$ Hz, 3 H) 3.61 (s, 3 H) 3.68 (s, 6 H) 5.81 (d, $J=6.9$ Hz, 2 H) 7.06 (s, 2 H) 7.40 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 7.94 - 7.96 (m, 2 H) 8.18 (d, $J=3.4$ Hz, 1 H) 9.21 (br. s, 2 H);

[0119] m/z 581 $[\text{MH}]^+$.

Fase F: preparazione di bis(trietilammonio)[6-[[5-fluoro-2-[(3,4,5-trimetossifenil)ammino]pirimidin-4-il]ammino]-2,2-dimetil-3-osso-pirido[3,2-b][1,4]ossazin-4-il]metil fosfato

[0120] A [6-[[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetossianilino)pirimidin-4-il]ammino]-2,2-dimetil-3-osso-pirido[3,2-b][1,4]ossazin-4-il]metil diidrogeno fosfato; solvato di *N,N*-dimetilformammide (Fase E) (1,00 kg, 1,00 mol eq) è aggiunta una soluzione di trietilammina (0,34 kg, 2,20 mol eq) in isopropanolo (1,32 kg) e acqua (3,33 kg). Questa è agitata a circa 20 °C a dare una soluzione che è poi filtrata. La soluzione risultante del composto di sub-titolo è usata direttamente nella fase successiva.

Fase G: preparazione di disodio [6-[[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetossianilino)pirimidin-4-il]ammino]-2,2-dimetil-3-osso-pirido[3,2-b][1,4]ossazin-4-il]metil fosfato esaidrato



[0121] La soluzione di bis(trietilammonio)[6-[[5-fluoro-2-[(3,4,5-trimetossifenil)ammino]pirimidin-4-il]ammino]-2,2-dimetil-3-osso-pirido[3,2-b][1,4]ossazin-4-il]metil fosfato (Fase F) è riscaldata a circa 40 °C e poi una soluzione di 2-etilesanoato di sodio (0,05 kg, 0,20 mol eq) in isopropanolo (0,04 kg) e acqua (0,10 kg) è aggiunta in circa 20 minuti. Alla miscela risultante è poi aggiunto sodio [6-[[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetossianilino)pirimidin-4-il]ammino]-2,2-dimetil-3-osso-pirido[3,2-b][1,4]ossazin-4-il]metil fosfato seme esaidrato (sintetizzato secondo il metodo descritto in WO 2011/002999)(0,01 kg, 0,01 mol eq) e la miscela è mantenuta per circa 3,5 ore. Una soluzione di 2-etilesanoato di sodio (0,97 kg, 3,80 mol eq) in isopropanolo (0,75 kg) e acqua (1,90 kg) è successivamente aggiunta in circa 6 ore. L'impasto risultante è raffreddato a circa 20 °C in almeno 1 ora, agitato per circa 1 ora e poi filtrato, lavandolo con una miscela di isopropanolo (0,53 kg) e acqua (1,33 kg) e poi con acetone (1,58 kg). Il solido umido è infine essiccato sotto vuoto (circa 400 mbar) a circa 40 °C a dare il composto di titolo (1,03 kg, 92%) come solido da bianco a biancastro.

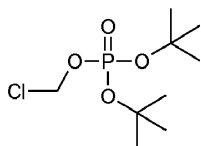
[0122] ^1H NMR (500 MHz, metanolo- d_4) δ ppm 1.52 (s, 6 H) 3.78 (s, 3 H) 3.80 (s, 6 H) 5.86 (d, $J=4.9$ Hz, 2 H) 6.97 (s, 2 H) 7.24 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 8.00 (d, $J=3.6$ Hz, 1 H) 8.10 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H);

[0123] m/z 581 $[\text{MH}]^+$.

Esempio di riferimento 2

Preparazione di diterz-butil clorometil fosfato

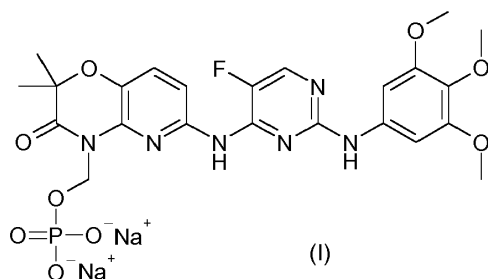
[0121]



A una miscela di potassio diterz-butil fosfato (261 kg, 1,00 mol eq), tetra-n-butilammonio idrogenosolfato (18,5 kg, 0,05 mol eq) e idrogenocarbonato di sodio (400 kg, 4,50 mol eq) in acqua (1150 kg) è aggiunto isopropil acetato (1275 kg). La miscela è riscaldata a circa 35 °C e poi a questa è aggiunto clorometilclorosolfato (313 kg, 1,80 mol eq) in circa 4 ore. La miscela è inoltre agitata per circa 45 minuti, raffreddata a circa 25 °C e poi gli strati sono separati. La fase organica è raffreddata a circa 10 °C e lavata due volte con soluzione acquosa di idrogenocarbonato di potassio al 2% p/v (2 x 800 kg) e poi con una soluzione miscelata di idrogenocarbonato di potassio al 2% p/v e soluzione acquosa di idrogenocarbonato di potassio al 20% p/v (640 kg). La soluzione organica risultante è poi distillata a <100 mbar a metà volume, mantenendo la temperatura inferiore a 45 °C. La miscela risultante è filtrata, lavando il filtro con isopropil acetato (115 kg), a dare il composto di titolo come soluzione, con resistenza di soluzione tipica di circa 25% p/v e resa di circa 90%. Questa soluzione è poi usata direttamente in Esempio 1, Fase C.

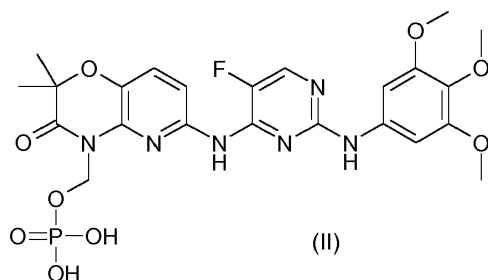
RIVENDICAZIONI

1. Processo per preparare un composto di formula (I) o suo idrato:



comprendente:

a) mettere a contatto un solvato di ammine del composto di formula (II):

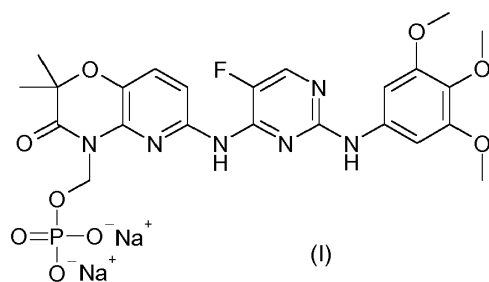


con un'ammina in condizioni adatte a formare un sale di ammina del composto di formula (II); e

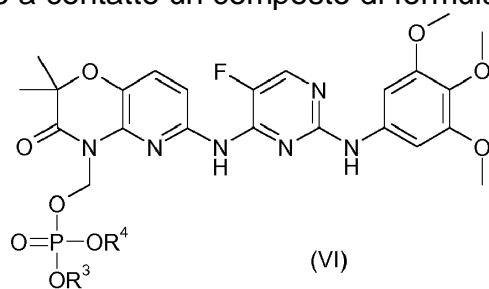
b) mettere a contatto il sale di ammina con un reagente comprendente ioni di sodio in condizioni adatte a formare il composto di formula (I) o suo idrato.

2. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui il composto di formula (I) è nella forma di un esaidrato.

3. Processo per preparare un composto di formula (I) o suo idrato comprendente:



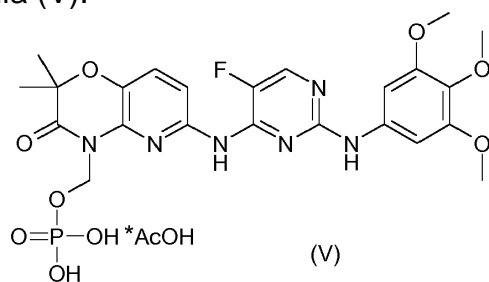
(a) mettere a contatto un composto di formula (VI):



in cui R^3 e R^4 sono ciascuno, indipendentemente C_{1-6} alchile;

con acido acetico e acqua in condizioni adatte a formare il

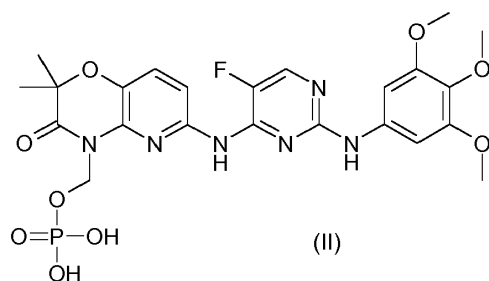
composto di formula (V):



(b) mettere a contatto il composto di formula (V) con un'ammido

in condizioni adatte a formare un solvato di ammido del composto di

formula (II):



(c) mettere a contatto il solvato di ammido del composto di

formula (II) con un'ammina in condizioni adatte a formare un sale di ammina del composto di formula (II); e

(d) mettere a contatto il sale di ammina del composto di formula (II) con un reagente comprendente ioni di sodio in condizioni adatte a formare il composto di formula (I) o suo idrato.

4. Processo secondo la rivendicazione 3, in cui il composto di formula (I) è nella forma di un esaidrato.

5. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, in cui il componente ammidico del solvato di ammido è *N,N*-dimetilformammide (DMF).

6. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5, in cui il componente amminico del sale di ammina del composto di formula (II) è $N(R^{40})_3$, in cui ogni R^{40} è indipendentemente -H o C_{1-12} alchile, o due gruppi R^{40} insieme all'azoto a cui sono attaccati formano un anello eterociclico da 4 a 6 elementi e il restante R^{40} è -H o C_{1-12} alchile.

7. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, in cui il componente amminico del sale di ammina del composto di formula (II) è trietilammina.

8. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7, in cui il reagente comprendente ioni di sodio è 2-etilesanoato di sodio.

9. Composto che è un sale di trietilammonio del composto di formula (II).

10. Composto secondo la rivendicazione 9, in cui il rapporto stechiometrico tra trietilammina e il composto di formula (II) è tra 1,5:1 e 2,5:1.

11. Composto secondo la rivendicazione 9 o la rivendicazione 10 che è il sale di bis(trietilammonio) del composto di formula (II).

*** **

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.