

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102021000020591
Data Deposito	30/07/2021
Data Pubblicazione	30/01/2023

Classifiche IPC

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D	239	62

Titolo

PREPARAZIONE DI UN INTERMEDIO DI UN AGENTE PER IL TRATTAMENTO DELL'ANEMIA

11882M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:
FM/ta **“METODO DI PREPARAZIONE DI UN INTERMEDIO DI UN AGENTE
ADATTO PER IL TRATTAMENTO DELL'ANEMIA”**
a nome : **DIPHARMA FRANCIS s.r.l.**
con sede in : Via Bissone, 5 – 20021 Baranzate (Milano)

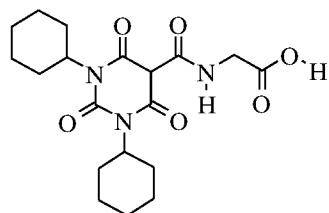
* * *

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda un nuovo processo per la preparazione di *N*–[(1,3-dicicloesil-2,4,6-triosso-esaidropirimidin-5-il)carbonil]glicina, un agente sviluppato per il trattamento dell'anemia, e suoi intermedi.

STATO DELLA TECNICA

N–[(1,3-Dicicloesil-2,4,6-triosso-esaidropirimidin-5-il)carbonil]glicina, nota anche come GSK1278863, con la seguente formula (I)



(I)

agisce come fattore ipossia-inducibile inibitore della proline-idrossilasi (HIF-PHI) e quindi previene la degradazione del fattore ipossia-inducibile portando ad un aumento della produzione endogena di eritropoietina e stimolando la produzione di emoglobina e globuli rossi. Il composto è stato sviluppato da GlaxoSmithKline (GSK) e studi clinici hanno dimostrato che il composto porta ad un miglioramento dell'anemia in pazienti sottoposti ad emodialisi e in pazienti con malattia renale cronica (CKD) non dipendenti da emodialisi.

In base ai risultati clinici, il 29 giugno 2020, GSK1278863 ha ottenuto la sua prima approvazione in Giappone, mentre studi clinici di fase III sono stati completati negli Stati Uniti e in Europa.

GSK1278863 è noto dal brevetto US 8,324,208, che rivendica il composto come tale e anche i suoi sali.

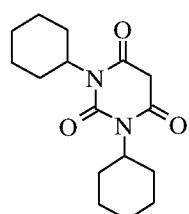
L'esempio 18 del brevetto US 8,324,208 descrive due procedure per preparare GSK1278863, entrambi i metodi fanno uso di agenti pericolosi, che richiedono particolari precauzioni e controlli durante il processo di produzione.

La necessità di ottenere GSK1278863 con una purezza adatta a soddisfare i requisiti regolatori ha stimolato la ricerca di metodi alternativi per la sua preparazione, che fossero allo stesso tempo efficienti, eco-compatibili, robusti, sicuri, convenienti e adatti per la produzione e la purificazione su scala industriale.

Gli inventori della presente invenzione hanno trovato un nuovo e sicuro processo per la preparazione di GSK1278863, che grazie alle elevate rese, all'assenza di agenti pericolosi per l'ambiente e ad una minore presenza di impurezze è particolarmente adatto per una produzione industriale. Questo nuovo processo, grazie alle particolari condizioni di reazione, fornisce un prodotto altamente puro, adatto a soddisfare i requisiti regolatori richiesti per gli API.

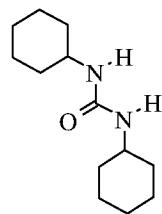
SOMMARIO DELL'INVENZIONE

Un primo oggetto dell'invenzione è un procedimento per la preparazione di un composto di formula (II)



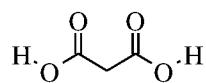
(II)

comprendente la reazione di *N,N'*-dicicloesilurea di formula (III),



(III)

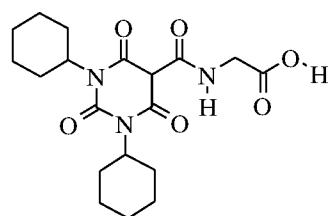
con acido malonico di formula (IV), oppure di suo sale,



(IV)

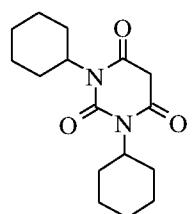
in presenza di anidride acetica.

Un ulteriore aspetto dell'invenzione riguarda un processo per la preparazione di un composto di formula (I), oppure di un suo sale, in cui i passaggi sintetici avvengano in un singolo reattore o “one-pot”



(I)

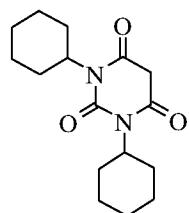
partendo da un composto di formula (II)



(II).

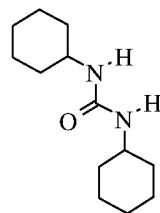
DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Un primo oggetto dell'invenzione è un procedimento per la preparazione di un composto di formula (II),



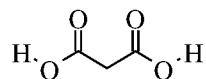
(II)

comprendente la reazione di *N,N'*-dicicloesilurea di formula (III),



(III)

con acido malonico di formula (IV), oppure di suo sale,



(IV)

in presenza di anidride acetica.

In accordo alla presente invenzione, con il termine "comprendente" si intende che ulteriori passaggi di reazione possono essere presenti, ma che non modificano sostanzialmente il prodotto ottenuto dal procedimento. Il termine "comprendente" include anche i termini "consistente" e "consistente essenzialmente in".

N,N'-dicicloesilurea di formula (III) è un composto noto ed è disponibile commercialmente. Ad esempio, viene commercializzato da Sigma Aldrich (numero di catalogo: D80800).

Acido malonico di formula (IV) è un composto noto ed è disponibile commercialmente. Ad esempio, viene commercializzato da Sigma Aldrich (numero di catalogo: M1296).

La reazione può essere condotta vantaggiosamente utilizzando da 1,6 a circa 0,3 moli di 2 *N,N'*-dicicloesilurea di formula (III) per mole di acido malonico di formula (IV).

In un aspetto preferito dell'invenzione, la reazione può essere condotta vantaggiosamente utilizzando da circa 1,2 a circa 0,5 moli di 2 *N,N'*-dicicloesilurea di formula (III) per mole di acido malonico di formula (IV), più preferibilmente da circa 1,1 a circa 0,6 moli, ad esempio circa 0,7 moli, circa 0,8 moli, circa 0,9 moli oppure in quantità equimolari.

In accordo alla presente invenzione, un sale di un composto di formula (IV) può essere ottenuto per reazione con una base appropriata, come sali di un metallo alcalino (come sodio o potassio), un metallo alcalino terroso (come calcio o magnesio), ammonio e NR'_4^+ , dove R' , che può essere uguale o diverso, è un $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile.

Secondo la presente invenzione, il termine “ $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile”, “ $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchilico” oppure “ $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchil” si riferisce ad una catena lineare, ramificata o ciclica idrocarburica, costituita solamente da atomi di carbonio ed idrogeno ed avente da uno a sei atomi di carbonio.

In un aspetto preferito, il gruppo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchile è un gruppo $\text{C}_1\text{-C}_4$ alchile lineare o ramificato. Esempi includono metile, etile, n-propile, *iso*-propile, n-butile, *sec*-butile o *terz*-butile.

L'anidride acetica si è dimostrata essere un attivatore moderato dell'acido malonico di formula (IV) e la reazione con *N,N'*-dicicloesilurea di formula (III)

procede bene e porta al composto di formula (II) con rese elevate. Inoltre, l'uso di anidride acetica consente di evitare reattivi pericolosi come il malonil dchloruro oppure *N,N'*-dicicloesilcarbodiimmide usati in US 8,324,208.

La reazione dell'acido malonico di formula (IV) con *N,N'*-dicicloesilurea di formula (III) può essere condotta in anidride acetica come unico solvente oppure in una miscela di anidride acetica con altri solventi.

In accordo alla presente invenzione, il termine "solvente" è inteso come una sostanza in grado di sciogliere i composti della miscela di reazione in misura sufficiente ad ottenere una miscela omogenea.

Gli ulteriori solventi usati in miscela con l'anidride acetica possono essere scelti tra un solvente aprotico dipolare, tipicamente dimetilformamide, dimetilacetamide, *N*-metilpirrolidone, acetonitrile oppure dimetilsolfossido; un etere aciclico o ciclico, ad esempio dietil etere, metil *terz*-butil etere, oppure diossano; un chetone come metil etilchetone, metilisobutil chetone oppure acetone; un solvente apolare aprotico, come ad esempio esano, eptano, toluene oppure xilene; un C₁-C₆ estere alchilico di un acido carbossilico, dove il gruppo C₁-C₆ alchilico è come definito sopra, ad esempio acetato di metile, acetato di etile, acetato di propile, acetato di isopropile oppure acetato di butile; un acido C₁-C₆ alchil carbossilico, opzionalmente sostituito con uno o più atomi di alogeno e dove il gruppo C₁-C₆ alchilico è come definito sopra, ad esempio acido acetico oppure acido propionico; oppure una miscela di due o più, ad esempio due o tre, dei suddetti solventi.

In un aspetto preferito, la reazione dell'acido malonico di formula (IV) con *N,N'*-dicicloesilurea di formula (III) può essere effettuata in anidride acetica come unico solvente. Pertanto, non è necessario impiegare solventi come cloroformio o tetraidrofurano (THF) come impiegati in US 8,324,208. Cloroformio e tetraidrofurano

sono solventi che secondo le linee guida ICH (ICH Harmonised Tripartite Guideline - Impurities: Guideline for Solvents Q3C(R5)) fanno parte dei solventi di classe 2, cioè solventi tossici che dovrebbero essere evitati.

In un ulteriore aspetto preferito dell'invenzione, la reazione può essere effettuata solamente in una miscela di anidride acetica e acido acetico in assenza di ulteriori solventi.

In un ulteriore aspetto preferito, la reazione può essere effettuata in una miscela di anidride acetica e acido acetico in presenza di uno o più solventi scelti tra quelli definiti sopra.

L'aggiunta di acido acetico permette di evitare la formazione di impurezze e quindi di ottenere il composto di formula **(II)** altamente puro senza dover ricorrere ad ulteriori passaggi di purificazione per rimuovere tali impurezze. Quindi, l'uso di acido acetico permette ad esempio di non ricorrere a passaggi di estrazione della miscela di reazione di un composto di formula **(III)** con un composto di formula **(IV)** con un solvente apolare, come esano, eptano o solventi simili.

Inoltre, la reazione dell'acido malonico di formula **(IV)** con *N,N'*-dicicloesilurea di formula **(III)** in una miscela di anidride acetica e acido acetico porta ad un composto di formula **(II)** con rese molto elevate, in cui le rese sono significativamente superiori a quelle ottenute secondo le procedure descritte in US 8,324,208.

Tipicamente, il rapporto tra anidride acetica e acido acetico è compreso tra circa 1000:1 (volume:volume, v:v) e circa 1:1000 (v:v)

In un aspetto preferito, il rapporto tra anidride acetica e acido acetico è compreso tra circa 100:1 (v:v) e 1:10 (v:v), più preferibilmente tra circa 10:1 (v:v) e circa 3:10 (v:v). Tale rapporto può essere ad esempio uguale oppure superiore a 1:2

(v:v), 1:1 (v:v), 2:1 (v:v), 5:1 (v:v) o 8:1 (v:v).

In un aspetto preferito, il rapporto tra anidride acetica e acido acetico è di circa 1:1 (v:v).

La reazione può essere condotta ad una temperatura compresa tra circa 0°C e la temperatura di reflusso della miscela di reazione. La reazione può essere effettuata, ad esempio, a circa 10°C oppure a temperature superiori, a circa 20°C oppure a temperature superiori, a circa 30°C oppure a temperature superiori, o a circa 40°C oppure a temperature superiori, per esempio a temperatura ambiente, a circa 45°C, a circa 50°C, a circa 55°C, a circa 60°C, a circa 65°C, a circa 70°C, a circa 75°C, a circa 80°C, a circa 90°C, a circa 100°C oppure a circa 110°C.

Il tempo di reazione è generalmente tra circa 0,5 ore e 96 ore, ad esempio è circa 1 ora, circa 2,5 ore, circa 4 ore, circa 6 ore, circa 9 ore, circa 12 ore, circa 18 ore, circa 24 ore, circa 36 ore, circa 48 ore oppure a circa 72 ore.

Il composto di formula **(II)**, così ottenuto può essere recuperato e isolato, ad esempio come solido, mediante cristallizzazione.

La cristallizzazione può essere effettuata ad esempio raffreddando la miscela di reazione, oppure concentrando la miscela rimuovendo il solvente sotto vuoto, oppure aggiungendo un innesco precedentemente ottenuto, oppure eseguendo più di uno dei passaggi menzionati. La cristallizzazione può essere ulteriormente effettuata aggiungendo un solvente in cui il composto di formula **(II)** sia scarsamente solubile.

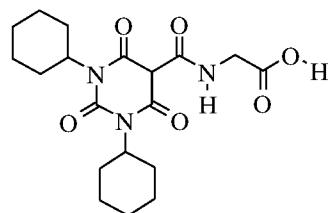
Ad esempio, la miscela di reazione può essere raffreddata a circa 0°C, a circa 5°C, a circa 10°C, a circa 15°C oppure a temperatura ambiente.

Il solido ottenuto può essere isolato dalla miscela di cristallizzazione per filtrazione o centrifugazione in accordo a metodi noti alla persona esperta del ramo.

Il composto di formula (II) così ottenuto può essere lavato con un solvente, ad esempio con acido acetico, e può essere optionalmente ricristallizzato secondo metodi ben noti all'esperto del ramo per aumentare la purezza del prodotto.

A questo punto, il composto di formula (II) ottenuto può essere ulteriormente purificato tramite cromatografia, ad esempio mediante cromatografia su gel di silice.

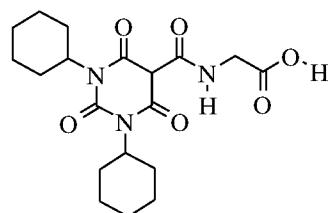
Il composto di formula (II) ottenuto secondo il procedimento di cui sopra può essere ulteriormente convertito in un composto di formula (I), oppure in un suo sale,



(I).

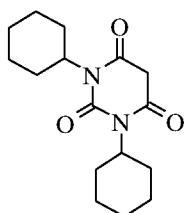
Un sale di un composto di formula (I) può essere derivato derivati da una base appropriata, come sali di un metallo alcalino (come sodio oppure potassio), di un metallo alcalino terroso (come calcio oppure magnesio), ammonio e NR'_4^+ , dove R' è come definito sopra.

Ad esempio, il composto di formula (I), oppure un suo sale,



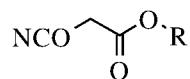
(I)

può essere preparato mediante un processo comprendente la reazione di un composto di formula (II)



(II)

con un composto di formula (V)



(V)

dove **R** è idrogeno, C₁-C₆ alchile, optionalmente sostituito da un arile; oppure arile.

In accordo alla presente invenzione, il gruppo "arile" rappresenta un sistema ad anello aromatico monociclico o biciclico, rispettivamente comprendenti 6, 9 o 10 atomi di carbonio, come benzene, indene e naftalene. Esempi di "arile" sono indano e tetraidronaftalene.

In un aspetto preferito, **R** è C₁-C₆ alchile, ad esempio metile, etile, n-propile, *iso*-propile, n-butile, *sec*-butile oppure *terz*-butile.

In un aspetto particolarmente preferito, **R** è etile.

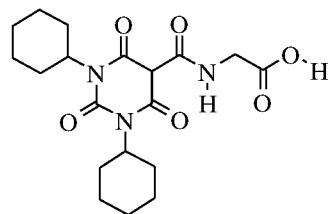
Nel caso in cui **R** sia C₁-C₆ alchile sostituito da arile; oppure arile, la conversione nell'acido carbossilico (con **R** idrogeno) può essere effettuata per trattamento con una base, dove la base è tipicamente un idrossido di un metallo alcalino o di un metallo alcalino terroso.

Esempi di basi inorganiche sono idrossido di sodio, idrossido di potassio, idrossido di magnesio o idrossido di calcio.

La conversione di un composto di formula (II) in un composto di formula (I), oppure in un suo sale, può essere effettuata nello stesso reattore o come "*one-pot reaction*".

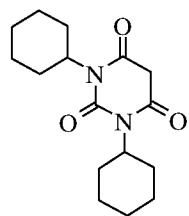
Un ulteriore aspetto dell'invenzione riguarda un processo in un singolo reattore

o “one-pot” per la preparazione di un composto di formula (I), oppure di un suo sale,



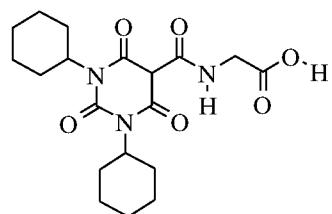
(I)

partendo da un composto di formula (II)



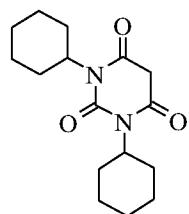
(II).

Il processo effettuato nello stesso reattore o one-pot, per la preparazione di un composto di formula (I), oppure di un suo sale,



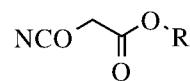
(I)

comprende la reazione del composto di formula (II)



(II)

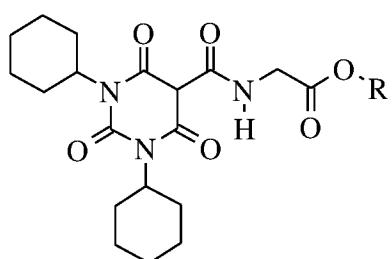
con un composto di formula (V)



(V)

dove \mathbf{R} è come definito sopra,

in presenza di una base organica non-nucleofila oppure di una base inorganica debole e in un solvente scelto tra un etere, un solvente aprotico polare, un solvente protico polare, un estere, un chetone oppure una loro miscela, formando un composto di formula (VI)



(VI);

dove **R** è come definito sopra, e
aggiungendo prima una base inorganica alla miscela di reazione comprendente
il composto di formula **(VI)**, ed infine un acido protico.

Un sale di un composto di formula **(I)** può essere un sale come definito sopra.

In un aspetto dell'invenzione, la base organica non-nucleofila è tipicamente trietilammina, diisopropiletilammina, *N*-C₁-C₆ alchil pirrolidine, *N*-C₁-C₆ alchil-morfolina, diazabiciclo[4.1.0]hept-5-ene, piridina, C₁-C₆ alchil-piridine, C₁-C₆ alchil-piperazine, di-C₁-C₆ alchil piperazine, e dove "C₁-C₆ alchil" è come definito sopra.

In un aspetto preferito dell'invenzione, la base organica non-nucleofila è trietilammina oppure diisopropiletilammina

La base inorganica debole è una base che abbia una pK_a tipicamente da circa 8 a circa 12, ad esempio da circa 9 a circa 10.

In un aspetto dell'invenzione, la base inorganica debole è tipicamente un carbonato, un bicarbonato oppure un *terz*-butilato di un metallo alcalino o di un metallo alcalino terroso.

Esempi di basi inorganiche deboli sono carbonato di litio, carbonato di sodio, carbonato di potassio, carbonato di cesio, carbonato di magnesio o carbonato di calcio, bicarbonato di litio, bicarbonato di sodio, bicarbonato potassio, bicarbonato di magnesio oppure bicarbonato di calcio, *terz*-ButOK, oppure *terz*-ButOLi

In un aspetto preferito, la base inorganica debole è carbonato di potassio (K_2CO_3).

In accordo ad un ulteriore aspetto dell'invenzione, la base organica non-nucleofila o la base inorganica debole può essere aggiunta in quantità equimolari o in difetto rispetto alla quantità del composto di formula (II). Ad esempio, la base organica non nucleofila o la base inorganica debole possono essere aggiunte in quantità catalitiche, come ad esempio a circa 0,01, 0,05, 0,10, 0,15 o 0,20 moli di base rispetto ad una mole del composto di formula (II).

L'etere, che può essere un solvente etero aciclico o ciclico, è tipicamente un solvente scelto ad esempio tra anisolo, tetraidrofurano, diossano oppure metile *terz*-butiletere.

Il solvente aprotico polare è tipicamente un solvente scelto ad esempio da dimetilformamide, dimetilacetamide, acetonitrile oppure DMSO.

Il solvente protico polare è tipicamente un solvente scelto ad esempio tra un C₁-C₆ alcol lineare o ramificato. Esempi sono metanolo, etanolo, 1-propanolo, 2-propanolo, 1-butanolo, 2-butanolo oppure *terz*-butanolo.

L'estere è tipicamente un solvente scelto ad esempio tra acetato di etile, acetato di isopropile oppure acetato di butile.

Il chetone è tipicamente un C₃-C₇ chetone lineare o ramificato, ad esempio

acetone, metil etil chetone oppure metil isobutil chetone.

In alternativa, la reazione può essere effettuata in miscele di due o più, tipicamente due oppure tre, dei solventi sopra elencati.

In un aspetto preferito, la reazione può essere eseguita in anisolo, acetone, acetonitrile, etanolo oppure in una loro miscela.

In un aspetto particolarmente preferito, la reazione viene effettuata in anisolo come unico solvente oppure in una miscela di anisolo e ulteriori solventi. Ad esempio, la reazione può essere effettuata in anisolo a cui viene poi aggiunto un alcol, come metanolo, etanolo o isopropanolo, tipicamente etanolo, prima dell'aggiunta della base inorganica.

Le due procedure per preparare GSK1278863, cioè il composto di formula (I), nell'esempio 18 di US 8,324,208, comprendono la reazione del composto di formula (II) con etil isocianatoacetato di formula (V) in diclorometano portando ad un composto di formula (VI) come definito sopra, dove **R** è etile, che viene quindi trattato con una soluzione 1 M o 6 M di acido cloridrico (HCl) ed isolato dopo aver evaporato il solvente diclorometano. Gli inventori della presente domanda di brevetto hanno sorprendentemente trovato che la scelta di alcuni solventi consente di eseguire il processo “*one-pot*” o nello stesso reattore, senza bisogno di dover effettuare un passaggio di distillazione e senza bisogno di isolare il composto di formula (VI). Il processo qui descritto permette di ottenere il composto di formula (I) in rese elevate, generalmente quantità superiori al 90% di composto di formula (I) purificato a partire dal composto di formula (II). Tale semplificazione e l'elevata resa complessiva rendono questa procedura particolarmente adatta per un processo su scala industriale.

La reazione può essere effettuata in modo vantaggioso utilizzando da circa 2,0 a circa 0,7 moli del composto di formula (V) per mole di composto di formula (II).

In un aspetto preferito, la reazione può essere eseguita vantaggiosamente utilizzando da 1,6 a circa 0,8 moli del composto di formula (V) per mole di composto di formula (II), più preferibilmente da circa 1,4 a circa 1,1 moli.

La reazione del composto formula (II) con il composto di formula (V) può essere effettuata ad una temperatura compresa tra circa 0°C e la temperatura di reflusso della miscela di reazione, preferibilmente ad una temperatura compresa tra circa 10°C e circa 150°C.

In un aspetto preferito, la reazione di un composto formula (II) con un composto di formula (V) può essere effettuata a temperature pari a circa 140°C oppure a temperature inferiori, ad esempio a circa 130°C, a circa 120°C, a circa 110°C, a circa 100°C, a circa 90°C, a circa 80°C, a circa 70°C, a circa 60°C, a circa 50°C, a circa 40°C oppure a circa temperatura ambiente.

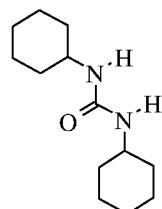
Gli inventori della presente domanda di brevetto hanno sorprendentemente trovato che la miscela di reazione comprendente i composti di formula (II) e di formula (V) è particolarmente solubile in anisolo a caldo, per esempio anche a temperatura ambiente oppure a temperature più alte. Quest'ottima solubilità consente di ridurre i volumi del solvente, aspetto particolarmente vantaggioso per una sintesi su larga scala, dove i volumi dei solventi potrebbero diventare un fattore limitante. Allo stesso tempo, l'uso di una minore quantità di solvente permette di svolgere un processo ecologicamente più sostenibile.

La reazione di un composto formula (II) con un composto di formula (III) può essere effettuata in modo vantaggioso in un tempo tra circa 10 minuti e circa 96 ore, ad esempio in circa 1 ora, circa 2 ore, circa 3 ore, circa 4 ore, circa 5 ore, circa 6 ore, circa 12 ore, circa 24 ore, circa 36 ore oppure in circa 48 ore.

Il composto di formula (II) può essere preparato ad esempio secondo le

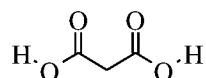
procedure descritte sopra.

Ad esempio, il composto di formula (II) può essere preparato trattando *N,N'*-dicicloesilurea di formula (III),



(III).

Ad esempio, il composto di formula (II) può essere preparato trattando *N,N'*-dicicloesilurea di formula (III) con acido malonico di formula (IV), oppure con un suo sale,



(IV)

in presenza di anidride acetica.

La reazione di *N,N'*-dicicloesilurea di formula (III) e dell'acido malonico di formula (IV), oppure di un suo sale, può essere effettuata come descritto sopra.

Il composto di formula (V) è un composto noto, disponibile commercialmente e/o può essere preparato secondo metodi noti. Ad esempio, il composto di formula (V), dove **R** è etile oppure butile, viene venduto da Sigma Aldrich (numero di catalogo 238627 per l'estere etilico e 482889 per l'estere butilico).

La base inorganica è tipicamente un idrossido di un metallo alcalino oppure di un metallo alcalino terroso.

Esempi di basi inorganiche sono idrossido di sodio, idrossido di potassio, idrossido di magnesio o idrossido di calcio.

In un aspetto preferito, la base inorganica è idrossido di sodio.

La reazione del composto formula (VI) con la base inorganica può essere vantaggiosamente effettuata in un tempo tra circa 10 minuti e circa 96 ore, ad esempio in circa 1 ora, circa 2 ore, circa 3 ore, circa 4 ore, circa 5 ore, circa 6 ore, circa 12 ore, circa 24 ore, circa 36 ore o in circa 48 ore.

La reazione del composto formula (VI) con la base inorganica può essere effettuata ad una temperatura compresa tra circa 0°C e la temperatura di reflusso della miscela di reazione, preferibilmente ad una temperatura compresa tra circa 10°C e circa 150°C.

In un aspetto preferito, la reazione del composto formula (VI) con la base inorganica può essere effettuata a temperature pari o inferiori a circa 140°C, ad esempio a circa 130°C, a circa 120°C, a circa 110°C, a circa 100°C, a circa 90°C, a circa 80°C, a circa 70°C, a circa 60°C, a circa 50°C, a circa 40°C o a circa temperatura ambiente.

L'acido protico può essere un acido minerale oppure un acido organico.

Un acido minerale può essere, ad esempio, selezionato dal gruppo comprendente acido solforico, acido fosforico e acido cloridrico, ad esempio acido cloridrico.

Un acido organico può essere, ad esempio, selezionato dal gruppo che comprende un acido solfonico, tipicamente acido canforsolfonico, acido paratoluensolfonico, acido metansolfonico o acido trifluorometanfonico; un acido arilcarbossilico, tipicamente acido benzoico; e un acido C₁-C₆ alchil-carbossilico, dove il gruppo C₁-C₆ alchil può essere lineare oppure ramificato, optionalmente sostituito da uno o più atomi di alogeno, ad esempio da uno o tre atomi di cloro o fluoro, come l'acido acetico oppure l'acido trifluoroacetico.

In un aspetto preferito, l'acido protico è acido cloridrico oppure acido acetico.

Il trattamento con l'acido protico può essere effettuato in modo vantaggioso in un

tempo tra circa 10 minuti e circa 96 ore, ad esempio, in circa 1 ora, circa 2 ore, circa 3 ore, circa 4 ore, circa 5 ore, circa 6 ore, circa 12 ore, circa 24 ore, circa 36 ore o in circa 48 ore, ad una temperatura compresa tra circa 0°C e la temperatura di reflusso della miscela di reazione, preferibilmente ad una temperatura compresa tra circa 10°C e circa 150°C, ad esempio a temperature pari o inferiori a circa 140°C, ad esempio a circa 130°C, a circa 120°C, a circa 110°C, a circa 100°C, a circa 90°C, a circa 80°C, a circa 70°C, a circa 60°C, a circa 50°C, a circa 40°C o a circa temperatura ambiente.

La miscela di reazione comprendente il composto di formula (I) può essere purificata con metodi noti. Ad esempio, il composto di formula (I) può essere isolato dalla miscela di reazione per filtrazione.

A questo punto, il composto isolato di formula (I) può essere esiccato, opzionalmente a pressione ridotta.

Il composto di formula (I) isolato può essere ulteriormente purificato tramite cromatografia, ad esempio mediante cromatografia su gel di silice.

Il composto di formula (I) isolato può essere ricristallizzato per aumentare ulteriormente il grado di purezza, ad esempio secondo i metodi descritti in US 8,324,208.

Se necessario, il composto di formula (I) isolato può essere purificato mediante cromatografia e ricristallizzazione.

Gli inventori della presente applicazione hanno sorprendentemente trovato che il composto di formula (I) preparato secondo il presente processo ha una purezza chimica, valutata tramite HPLC a 243 nm oppure a 220 nm, pari o superiore al 99,0% (Area %), preferibilmente uguale o superiore al 99,5%, più preferibilmente uguale o superiore al 99,9%, e dove ogni impurezza è tipicamente presente in una percentuale pari oppure inferiore allo 0,1%, ad esempio in una percentuale pari o inferiore allo

0,05%, preferibilmente uguale o inferiore allo 0,03%, più preferibilmente uguale o inferiore allo 0,01%.

I seguenti esempi illustrano ulteriormente l'invenzione.

Esempio 1 - Sintesi di 1,3-dicloesilpirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trione di Formula (II)

Dicloesilurea di formula (III) (101 g, 432 mmol) e acido malonico di formula (IV) (59,1 g, 568 mmol) vengono sospesi in una miscela di anidride acetica (590 mL) e acido acetico (500 mL) con agitazione meccanica e una sonda interna di temperatura, sotto azoto. La miscela di reazione viene tenuta sotto agitazione e riscaldata a 50°C in un bagno per la notte. La soluzione viene quindi lasciata raffreddare a temperatura ambiente ed il prodotto inizia a precipitare dalla soluzione di reazione. La temperatura interna rimane 3°C più bassa della temperatura del bagno durante la reazione. Il solido, bianco, viene filtrato ed il pallone lavato con acido acetico (80 mL). Il solido ottenuto viene quindi lavato con ulteriore acido acetico (100 mL) ed essiccato durante la notte sotto aria secca fornendo 104 g di 1,3-dicloesilpirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trione di formula (II) (resa dell'83%) come solido bianco. MS (ESI)⁺ *m/z*: [M + H] per C₁₆H₂₄N₂O₃: calcolato 293.2; ottenuto 293.2.

Esempio 2 - Sintesi di 1,3-dicloesilpirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trione di Formula (II)

La procedura dell'Esempio 1 viene ripetuta a partire da una sospensione di 330 mg (1,41 mmol) di dicloesilurea di formula (III) in 2 mL di anidride acetica. La miscela di reazione viene riscaldata a 50 °C per 6 ore, poi raffreddata a temperatura ambiente. Viene mantenuta sotto agitazione a temperatura ambiente durante la notte, il precipitato formatosi viene filtrato e lavato con acido acetico ed esano fornendo

1,3-dicicloesilpirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trione di formula **(II)** con una resa del 71%.

Esempio 3 - Sintesi di *N*-(1,3-dicicloesil-2,4,6-triosso-esaidropirimidin-5-il)carbonil]glicina di Formula **(I)**

1,3-Dicicloesilpirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trione di formula **(II)** (20,12 g, 64,7 mmol) viene sciolto in 77,3 mL di anisolo a 70°C con agitazione meccanica. Si aggiungono trietilammina (1,17 mL, 8,41 mmol) e etil isocianatoacetato di formula **(V)** (9,93 mL, 84,1 mmol). Si forma una soluzione limpida giallo paglierino e la miscela di reazione viene tenuta sotto agitazione per 90 minuti. Vengono aggiunti 96 mL di etanolo e si forma un precipitato giallo pallido. Alla miscela di reazione, sempre in agitazione, si aggiunge idrossido di sodio (7,76 g, 194 mmol). Il precipitato si dissolve rapidamente e la miscela di reazione viene tenuta sotto agitazione per altri 90 minuti. Si aggiungono 80 mL di acido acetico sotto agitazione vigorosa. Dopo altri 90 minuti sotto agitazione il riscaldamento viene spento. La miscela di reazione viene tenuta sotto agitazione per una notte a temperatura ambiente. Il prodotto bianco formatosi viene filtrato e lavato con etanolo (40 mL). Il solido bianco ottenuto viene quindi essiccato sotto vuoto a 80°C per una notte portando a 28,7 g di prodotto grezzo esiccato. Il prodotto grezzo viene trasferito in un pallone da 500 mL e ricristallizzato da acido acetico (250 mL) utilizzando un agitatore meccanico ad una temperatura del bagno di 120°C fino a quando il composto non si è completamente sciolto (impiegando circa 1 ora) e lasciato sotto agitazione per altri 30 minuti. Il riscaldamento viene quindi interrotto e il prodotto inizia a formare dei cristalli, mentre la temperatura della soluzione arriva a 100°C. La miscela sotto agitazione viene lasciata raffreddare a temperatura ambiente in circa 4 ore. Il prodotto ottenuto viene filtrato, lavato con acido acetico aggiuntivo. Il prodotto è essiccato tirando lentamente

l'aria attraverso il filtro mescolando occasionalmente fino a quando non si asciuga, si ottengono 23,40 g (resa del 92%) di *N*-(1,3-dicicloesil-2,4,6-triosso-esaidropirimidin-5-il)carbonil]glicina di formula (**I**) come solido bianco. MS (ESI)⁺ *m/z*: [M + H] calcolato per C₁₉H₂₇N₃O₆: 394.2; ottenuto 394.2. Analisi della combustione: calcolato C, 58.00; H, 6.92; N, ore 10.68; ottenuto: C, 57.86, H, 6.77, N, 10.71.

Esempio 4 - Sintesi di *N*-(1,3-dicicloesil-2,4,6-triosso-esaidropirimidin-5-il)carbonil]glicina di Formula (I**)**

277,4 mg (0,8918 mmol) di 1,3-dicicloesilpirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trione di formula (**II**) vengono diluiti in etanolo (77,3 mL). Vengono aggiunti etil isocianatoacetato di formula (**V**) (0,1211 mL, 1,026 mmol) e trietilammina (0,1367 mL, 0,9810 mmol), quindi si aggiunge un'ulteriore quantità di etil isocianatoacetato di formula (**V**) (0,082 mL, 0,714 mmol) in 2 mL di etanolo. La miscela viene tenuta sotto di agitazione a temperatura ambiente per oltre 2 ore, e quindi vengono aggiunti per gocciolamento 1,070 mL di una soluzione acquosa 2,5 M di idrossido di sodio (2,676 mmol) e si ottiene una soluzione giallo paglierino. Quindi, si aggiungono lentamente 2 mL di una soluzione 2,0 M di HCl acquoso (4 mmol) fino a quando il pH risulta acido e si forma un precipitato color crema. Il precipitato viene filtrato, lavato con 2 mL di etanolo, poi con acqua e infine fatto esiccare fornendo 326 mg (resa del 92,9%) di *N*-(1,3-dicicloesil-2,4,6-triosso-esaidropirimidin-5-il)carbonil]glicina di formula (**I**) come un solido bianco.

Esempio 5 - Sintesi di *N*-(1,3-dicicloesil-2,4,6-triosso-esaidropirimidin-5-il)carbonil]glicina di Formula (I**)**

308,6 mg (0,9922 mmol) di 1,3-dicicloesilpirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trione di formula (**II**) vengono sciolti in acetone (2,66 mL) in un pallone a fondo rotondo

con barra magnetica a temperatura ambiente. Vengono aggiunti carbonato di potassio (137,1 mg, 0,9922 mmol), e a seguire etil isocianatoacetato di formula (V) (0,1169 mL, 1,042 mmol). La miscela di color rosa viene tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente. L'analisi HPLC a 210 nm dopo un'ora mostra la conversione in etil *N*-(1,3-dicicloesil-2,4,6-triosso-esaidropirimidin-5-il)carbonil]glicina di formula (VI) del 97% e circa il 3% del prodotto di partenza. MS (ESI)⁺ *m/z*: [M + H] calcolato per C₂₁H₃₁N₃O₆: 422.2; trovato 422.3; MS (ESI)⁻ *m/z*: [M - H] trovato 420.4. L'etil *N*-(1,3-dicicloesil-2,4,6-triosso-esaidropirimidin-5-il)carbonil]glicina di formula (VI) così ottenuto viene quindi convertito in *N*-(1,3-dicicloesil-2,4,6-triosso-esaidropirimidin-5-il)carbonil]glicina di formula (I) in accordo alle procedure descritte negli esempi 3 oppure 4.

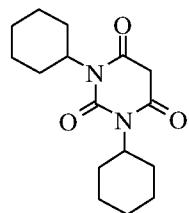
Esempio 6 - Sintesi di *N*-(1,3-dicicloesil-2,4,6-triosso-esaidropirimidin-5-il)carbonil]glicina di Formula (I)

311 mg (1,00 mmol) di 1,3-dicicloesilpirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trione di formula (II) vengono sciolti in acetonitrile (1,9 mL) in un pallone a fondo rotondo con barra magnetica a temperatura ambiente. Viene aggiunto carbonato di potassio (280 mg, 2,0 mmol), a seguire etil isocianatoacetato di formula (V) (0,112 mL, 1,00 mmol). La miscela di color rosa viene quindi tenuta sotto agitazione a 35°C. L'analisi HPLC a 210 nm dopo un'ora mostra una conversione in etil *N*-(1,3-dicicloesil-2,4,6-triosso-esaidropirimidin-5-il)carbonil]glicina di formula (VI) del 100% e non vengono trovate tracce dei prodotti di partenza. MS (ESI)⁺ *m/z*: [M + H] calcolato per C₂₁H₃₁N₃O₆: 422.2; trovato 422.3; MS (ESI)⁻ *m/z*: [M - H] trovato 420.4. L'etil-*N*-(1,3-dicicloesil-2,4,6-triosso-esaidropirimidin-5-il)carbonil]glicina così ottenuto di formula (VI) viene quindi convertito in *N*-(1,3-dicicloesil-2,4,6-triosso-esaidropirimidin-5-il)carbonil]glicina di formula (I) in accordo alle procedure

descritte negli esempi 3 oppure 4.

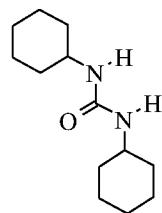
RIVENDICAZIONI

1. Un processo per la preparazione di un composto di formula (II),



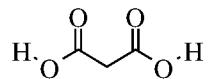
(II)

comprendente la reazione di *N,N'*-dicicloesilurea di formula (III),



(III)

con acido malonico di formula (IV), oppure di suo sale,



(IV)

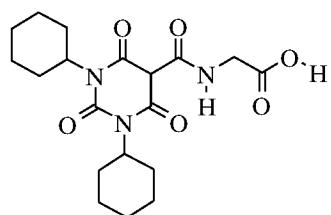
in presenza di anidride acetica.

2. Il processo in accordo alla rivendicazione 1, in cui la reazione viene eseguita utilizzando da circa 1,6 a circa 0,3 moli di *N,N'*-dicicloesilurea di formula (III) per mole di acido malonico di formula (IV).

3. Il processo in accordo alle rivendicazioni 1 o 2, in cui la reazione viene effettuata in anidride acetica come unico solvente oppure in una miscela di anidride acetica con altri solventi.

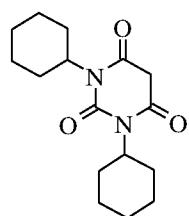
4. Il processo in accordo alla rivendicazione 3, in cui la reazione viene effettuata in una miscela di anidride acetica e acido acetico.

5. Il processo in accordo alla rivendicazione 4, in cui il rapporto tra anidride acetica e acido acetico è di circa 1:1 (v:v).
6. Il processo in accordo alle rivendicazioni da 1 a 5, in cui la reazione viene effettuata ad una temperatura da circa 0°C alla temperatura di reflusso della miscela di reazione.
7. Il processo in accordo alle rivendicazioni da 1 a 6 comprendente inoltre un processo di preparazione di un composto di formula (I), oppure di un suo sale,



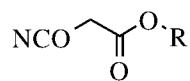
(I).

8. Il processo in accordo alla rivendicazione 7, comprendente la reazione di preparazione di un composto formula (I) comprendente il passaggio di:
reazione del composto di formula (II)



(II)

con un composto di formula (V)



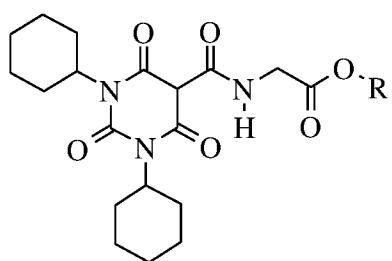
(V)

dove **R** è idrogeno, C₁-C₆ alchile, optionalmente sostituito da arile; oppure arile.

9. Il processo in accordo alle rivendicazioni 7 e 8, in cui la reazione del composto

di formula (II) con il composto di formula (V) per ottenere il composto di formula (I) viene effettuata nello stesso reattore o “one-pot”.

10. Il processo in accordo alla rivendicazione 9, in cui la reazione nello stesso reattore o “one-pot” del composto di formula (II) con il composto di formula (V) viene effettuata in presenza di una base organica non-nucleofila o una base inorganica debole e in un solvente scelto tra un etere, un solvente aprotico polare, un solvente protico polare, un estere, un chetone o miscele di essi, formando un composto di formula (VI)



(VI);

dove **R** è come definito nella rivendicazione 8 e;
aggiungendo prima una base inorganica alla miscela di reazione comprendente il composto di formula (VI), e poi un acido protico.

Milano, 11 agosto 2021