



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102013902142335
Data Deposito	29/03/2013
Data Pubblicazione	29/09/2014

Classifiche IPC

Titolo

ALCHILAZIONE SELETTIVA DI CICLOPENTILALCOLI

Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo:

"ALCHILAZIONE SELETTIVA DI CICLOPENTILALCOLI"

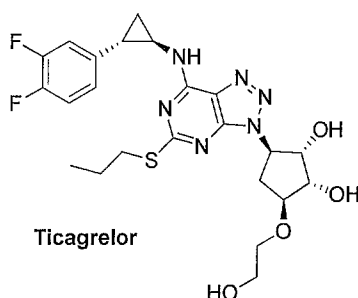
Campo dell'invenzione

La presente invenzione riguarda un processo per la produzione di triazolo[4,5-d]pirimidine e l'uso di questi composti come intermedi per la preparazione di principi attivi farmaceutici.

In particolare questa invenzione riguarda un processo industrialmente applicabile e vantaggioso per la preparazione di antagonisti allosterici dei recettori dell'ADP, in particolare Ticagrelor, o di intermedi utili alla loro preparazione.

Stato della Tecnica

Le triazolo[4,5-d]pirimidine sono una classe di composti molto interessanti per la preparazione di un gran numero di principi attivi farmaceutici, come il 3-[7-[[[(1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)-ciclopropil]-amino]-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazol[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(2-idrossietossi)-(1S,2S,3R,5S)-ciclopentan-1,2-diolo (noto come Ticagrelor), avente la seguente formula di struttura:



Questo composto, prodotto da AstraZeneca (con i nomi commerciali di Brilinta[®] negli Stati Uniti e Brilique[®] o Possia[®] in Europa) è un antagonista allosterico del sottotipo P2Y₁₂ dei recettori dell'ADP, utile come inibitore dell'aggregazione piastrinica e indicato per la prevenzione della trombosi.

Il Ticagrelor e altri composti simili sono descritti nella domanda internazionale WO 00/034283.

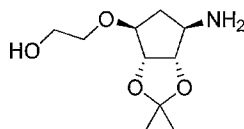
Una delle caratteristiche strutturali di Ticagrelor è la presenza di una catena idrossietilica, legata ad uno degli ossidrilici installati sulla porzione carbociclica a cinque termini.

Nella domanda internazionale WO 00/034283 la catena idrossietilica è introdotta alchilando un intermedio con metil(trifluorometilsolfonilossi)acetato (il triflato del metil

glicolato), ottenendo una resa modesta (42%). In passaggi successivi della sintesi il gruppo estereo così introdotto viene ridotto ad alcol primario con diisobutil alluminio idruro (Dibal-H, un riducente piroforico). Questo approccio sintetico presenta molti svantaggi: il triflato del metil glicolato non è un prodotto commerciale e la sua preparazione richiede l'uso dell'anidride triflica a temperature criogeniche. L'anidride triflica è un prodotto costoso, altamente corrosivo e reattivo e quindi di difficile manipolazione soprattutto su scala industriale. La riduzione del gruppo estereo a gruppo alcolico primario con Dibal-H sarebbe da evitare su scala industriale a causa delle caratteristiche di piroforicità del reagente in questione. Inoltre la riduzione con Dibal-H produce una quantità stechiometrica di sali di alluminio che vanno smaltiti opportunamente, determinando costi aggiuntivi. Oltre agli svantaggi di ordine pratico descritti sopra, l'introduzione della catena idrossietilica usando il triflato del metil glicolato non risulta ottimale da un punto di vista dell'economia atomica, definita dal rapporto del (peso molecolare del prodotto desiderato)/(peso molecolare di tutti i reagenti usati) X 100.

La domanda internazionale WO 01/092263, descrive un processo più convergente per la sintesi di Ticagrelor.

La porzione carbociclica a cinque termini ossidrilata è introdotta usando l'idrossietil ammino triolo protetto come acetone, riportato di seguito:

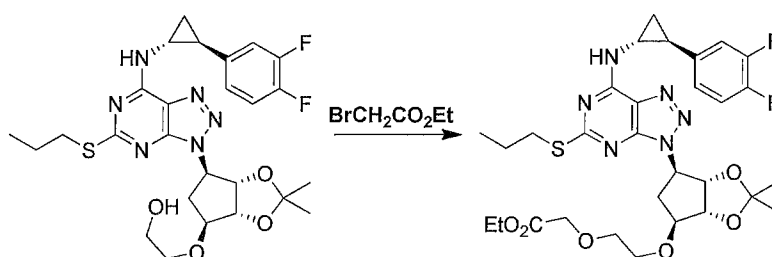


L'uso di questo intermedio evita la riduzione del gruppo estereo ad alcol primario nei passaggi finali della sintesi; tuttavia l'introduzione del gruppo idrossietilico in Ticagrelor viene effettuata in un modo indiretto ovvero per protezione del gruppo amminico, alchilazione con un estere dell'acido bromoacetico, riduzione dell'estere ad alcol primario ed infine deprotezione del gruppo amminico.

La protezione dell'ammina (come benzil carbammato) viene effettuata con benzil cloroformiato, un reagente cancerogeno, o in alternativa con l'*N*-(benzilossicarbonilossi)succinimide (nota anche come Cbz-OSu), un reattivo molto costoso e di conseguenza poco adatto a preparazioni su scala industriale. La riduzione dell'estere viene effettuata con litio boroidruro e la deprotezione del benzil carbammato è realizzata usando palladio su carbone e idrogeno. Quest'ultima

reazione, se effettuata su scala industriale, richiede reattori specializzati (idrogenatori), la manipolazione di un catalizzatore piroforico e per essere economicamente accettabile deve prevedere operazioni di riciclo del catalizzatore esausto. Questa sequenza di protezione e deprotezione del gruppo amminico è quindi svantaggiosa nell'economia del processo di sintesi di Ticagrelor.

Una reazione di alchilazione all'ossigeno in presenza di un'ammina secondaria non protetta è nota su Ticagrelor, ad esempio, nella domanda internazionale WO 13/023511:



Questo passaggio viene condotto, secondo l'insegnamento di questa domanda, trattando l'alcol sciolto in tetraidrofurano con terz-butilato di potassio e di seguito con bromoacetato di etile, portando a una resa del tutto insoddisfacente (9%).

Scopo di questa invenzione è quello di fornire un metodo per la sintesi di un antagonista allosterico dei recettori dell'ADP, in particolare Ticagrelor, che si realizzi in un numero inferiore di passaggi sintetici rispetto a quelli dei processi noti, in ottime rese e che fornisca Ticagrelor di purezza adeguata per l'uso farmaceutico.

Sommario dell'invenzione

Questi obiettivi sono stati raggiunti con la presente invenzione che, in un suo primo aspetto, riguarda una reazione di alchilazione selettiva all'ossigeno di ammino alcoli senza ricorrere alla protezione del gruppo amminico. In un suo secondo aspetto, l'invenzione riguarda un processo che comprende come primo passaggio la reazione di alchilazione selettiva all'ossigeno, e successivamente uno o più passaggi di trasformazione del prodotto di O-alchilazione in un antagonista allosterico dei recettori dell'ADP, in particolare Ticagrelor; infine, l'invenzione riguarda composti intermedi ottenuti nel processo.

Descrizione dettagliata dell'invenzione

Tutti i termini utilizzati in questa domanda, salvo diversa indicazione, devono essere intesi nel loro significato ordinario per quanto noto nel campo. Altre specificazioni più dettagliate per alcuni termini usati nella presente domanda sono riportati qui di

seguito e vanno applicati in maniera uniforme a tutta la descrizione e le rivendicazioni, salvo diversa indicazione.

Il simbolo \cdots (legame tratteggiato) presente in alcune formule della descrizione e delle rivendicazioni indica che il sostituito è diretto al di sotto del piano del foglio.

Il simbolo \dashv (legame a cuneo) presente in alcune formule della descrizione e delle rivendicazioni indica che il sostituito è diretto al di sopra del piano del foglio.

I composti preparati per mezzo dei processi della presente invenzione possono avere uno o più stereocentri e possono esistere, essere usati o essere isolati in forme enantiomericamente arricchite o come miscele racemiche, nonché in forme diastereoisomericamente pure o miscele diastereoisomeriche. Va inteso che i processi della presente invenzione possono dare origine a miscele racemiche o a miscele enantiomericamente arricchite. Va inoltre inteso che i prodotti della presente invenzione possono essere isolati come miscele racemiche o in forma enantiomericamente arricchita. Le procedure di purificazione e caratterizzazione di questi composti sono noti al tecnico medio e includono per esempio le tecniche di cristallizzazione o la cromatografia su fase stazionaria chirale.

Il simbolo "*" (asterisco) presente in alcune formule della descrizione e delle rivendicazioni indica un centro stereogenico (di asimmetria); tuttavia, l'assenza di asterischi non implica necessariamente che nel composto non vi siano stereocentri. Queste formule possono far riferimento ad una miscela racemica o enantiomericamente arricchita o ad una miscela di diastereoisomeri.

Una miscela di enantiomeri (*R,S*) può contenere i due enantiomeri in qualsiasi rapporto tra loro. La purezza enantiomerica viene generalmente espressa come "eccesso enantiomerico" o e.e. che viene definito, per esempio per l'enantiomero (*S*), come $[(S-R)/(R+S)] \times 100$, dove *S* e *R* sono le rispettive quantità dei due enantiomeri (*S*) e (*R*) (come determinato per esempio tramite HPLC o GC su fase stazionaria chirale o tramite polarimetria).

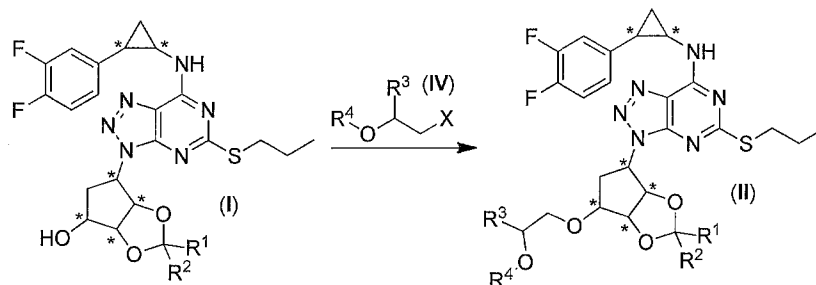
Il termine "racemico" si riferisce ad un campione di un composto chirale che contiene uguali quantità dei due isomeri ottici (+) e (-).

Il termine "enantiomericamente arricchito" come usato nella presente domanda significa che uno dei enantiomeri è presente in eccesso rispetto all'altro enantiomero.

Il termine "enantiomero (*S*) o (*R*) purificato" significa che la sua purezza enantiomerica è di solito almeno del 96%, preferibilmente almeno del 99%, ancora più preferibilmente almeno del 99,5%.

Va inoltre inteso che ogni composto descritto nella presente invenzione può rappresentare un suo sale o un suo co-cristallo.

Secondo il suo primo aspetto, la presente invenzione riguarda una reazione di alchilazione selettiva all'ossigeno di un amminoalcol di formula generale (I) con un composto di formula generale (IV) a dare un composto O-alchilato di formula generale (II), senza ricorrere alla protezione del gruppo amminico del composto di partenza, secondo lo schema:



in cui:

- R¹ e R² sono scelti, indipendentemente l'uno dall'altro, tra H e alchile C1-C6; in alternativa R¹ e R² insieme possono formare un anello spiro-fuso da 5 a 6 termini, opzionalmente sostituito da 1, 2 o 3 sostituenti indipendentemente scelti tra alchile C1-C6;
- R³ è scelto tra H e OR⁵;
- R⁴ è scelto tra H, alchile C1-C6, un gruppo protettivo degli alcoli rimovibile per trattamento in condizioni acide, oppure forma insieme a R⁵ un radicale alchilene C2-C3 opzionalmente sostituito da 1, 2 o 3 sostituenti indipendentemente scelti tra alchile C1-C6;
- R⁵ è alchile C1-C6 o forma insieme a R⁴ un radicale alchilene C2-C3, opzionalmente sostituito da 1, 2 o 3 sostituenti indipendentemente scelti tra alchile C1-C6;
- X è uno dei gruppi uscenti noti al tecnico medio, per esempio selezionato tra un alogeno (preferibilmente Cl, Br o I) o un solfonato alchilico o arilico opzionalmente sostituito (preferibilmente mesilato, benzensolfonato o tosilato);

con la condizione che quando R³ è H, R⁴ è H o un gruppo protettivo degli alcoli; e che quando R³ è OR⁵, R⁴ è un alchile C1-C6 o in alternativa forma insieme a R⁵ un radicale alchilene C2-C3, opzionalmente sostituito da 1, 2 o 3 sostituenti indipendentemente scelti tra alchile C1-C6.

Il composto di formula (I), impiegato come reagente di partenza nella reazione di

alchilazione selettiva all'ossigeno dell'invenzione, è noto e può essere ottenuto per esempio usando la procedura descritta nella domanda internazionale WO 00/034283; i composti riconducibili alla formula generale (IV) sono commerciali o possono essere sintetizzati secondo tecniche correnti nella sintesi organica.

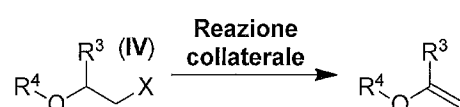
La reazione di alchilazione selettiva all'ossigeno viene condotta trasformando l'amminoalcol di formula (I) in una sua forma reattiva per trattamento con idruro di sodio (NaH) a una temperatura compresa tra -20 e 25 °C, in un solvente scelto tra dimetilformammide, *N*-metilpirrolidone o, preferibilmente, dimetilacetammide, quindi aggiungendo un composto di formula (IV) a una temperatura compresa tra -20 e 25 °C, preferibilmente a 0 °C.

L'idruro di sodio viene impiegato in quantità sovrastechiometrica rispetto alla quantità di amminoalcol di formula (I) usato; quantità di NaH utili agli scopi dell'invenzione sono comprese tra 2 e 6 equivalenti, preferibilmente di circa 4 equivalenti.

Il composto (IV) viene impiegato in quantità variabile tra 1 e 5 equivalenti rispetto alla quantità di amminoalcol di formula (I) usato, preferibilmente in quantità di circa 2,5 equivalenti.

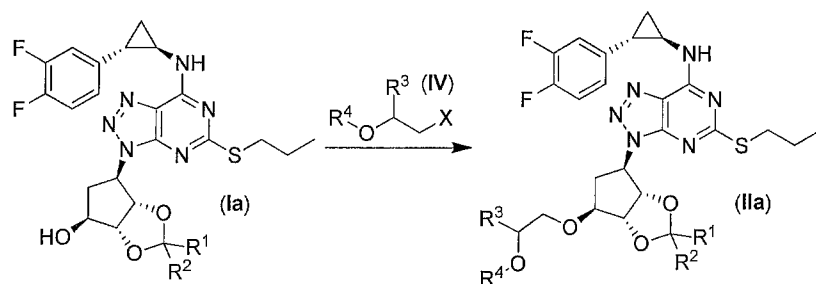
La quantità di idruro di sodio impiegata e la modalità di aggiunta del composto di formula (IV) determinano una maggiore o minore selettività verso la formazione del prodotto *O*-alchilato (II).

Preferibilmente il composto di formula (IV) viene addizionato in porzioni successive per limitare la reazione collaterale di eliminazione secondo lo schema seguente:



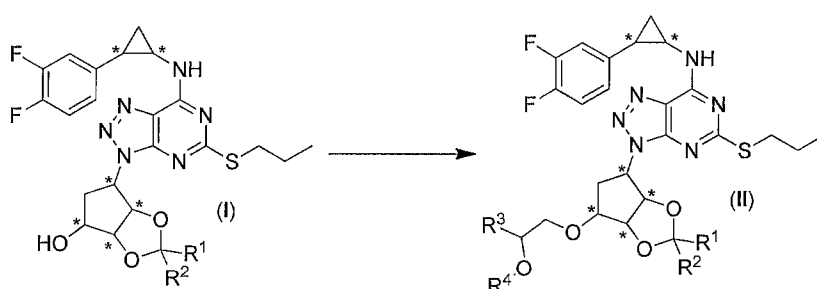
La quantità di composto di formula (IV) da aggiungere nelle singole porzioni e la tempistica delle aggiunte stesse possono essere facilmente determinate da un tecnico medio effettuando un controllo analitico sulla massa di reazione, calcolando la percentuale di conversione raggiunta e procedendo all'aggiunta successiva se in due controlli analitici successivi non viene osservato un avanzamento nel grado di conversione.

Preferibilmente, il composto di partenza usato nella reazione di alchilazione selettiva all'ossigeno oggetto fin qui descritta è un amminoalcol enantiomericamente arricchito di formula (Ia) e porta alla formazione di un prodotto *O*-alchilato enantiomericamente arricchito di formula (IIa):

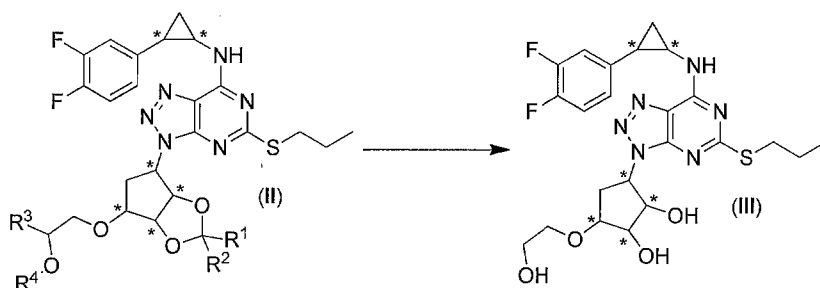


In un suo secondo aspetto, l'invenzione riguarda un processo per la preparazione di un antagonista allosterico dei recettori dell'ADP, (III), in particolare Ticagrelor, comprendente le operazioni:

A) trasformare l'amminoalcol (I) nel prodotto O-alchilato (II):



B) trasformare il prodotto O-alchilato (II) in un antagonista allosterico dei recettori dell'ADP, (III):



in cui i sostituenti R^1 , R^2 , R^3 e R^4 assumono i significati riportati in precedenza.

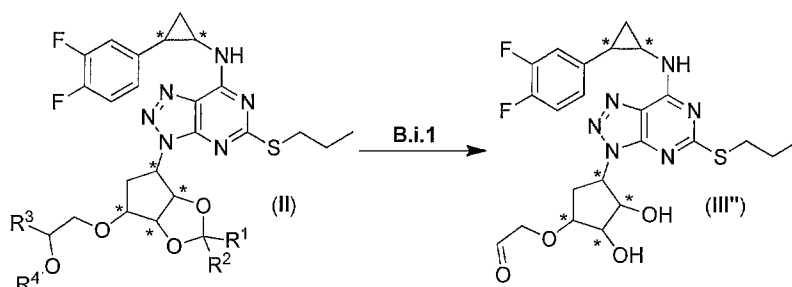
La prima operazione A) del processo corrisponde alla reazione di alchilazione selettiva all'ossigeno descritta in precedenza.

La seconda operazione, B), del processo dell'invenzione, può essere condotta secondo due schemi sintetici alternativi, indicati nel seguito come B.i), B.ii).

Lo schema sintetico B.i) può essere realizzato quando R^3 è uguale a OR^5 e R^4 è un alchile C1-C6 o in alternativa forma insieme a R^5 un radicale alchilene C2-C3, opzionalmente sostituito da 1, 2 o 3 sostituenti indipendentemente scelti tra alchile C1-C6; in quest'ultimo caso, detto radicale alchilene, i due atomi di ossigeno a cui questo è legato e l'atomo di carbonio legato ai due atomi di ossigeno, possono

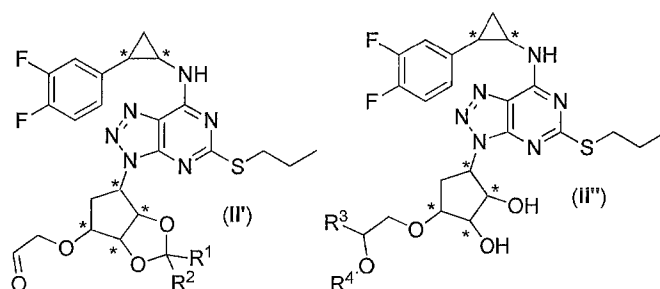
formare per esempio un anello 1,3-diossolanico o 1,3-diossanico. Questo schema sintetico comprende i seguenti passaggi:

B.i.1) convertire il prodotto O-alchilato (II) nell'aldeide (III')



B.i.2) ridurre l'aldeide (III') per ottenere per ottenere un antagonista allosterico dei recettori dell'ADP, (III).

Nel passaggio B.i.1) il prodotto O-alchilato (II) viene convertito nell'aldeide (III') mediante l'impiego di condizioni acide, per esempio usando una di quelle descritte in T. W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley (1999) per la deprotezione di acetali e chetali. Acidi utili allo scopo sono gli acidi minerali, per esempio l'acido cloridrico, le soluzioni acquose di acido solforico o acido fosforico, opzionalmente in combinazione con uno o più solventi organici miscibili con l'acqua, per esempio metanolo, etanolo, isopropanolo, tetraidrofurano, 1,4-diossano o una loro miscela. Preferibilmente tale passaggio viene condotto in una soluzione acquosa di acido cloridrico in combinazione con metanolo. In alternativa questo passaggio può essere condotto usando una soluzione di uno o più acidi inorganici in un alcol, per esempio cloruro di idrogeno anidro in metanolo, o usando acidi organici, per esempio carbossilici (come l'acido formico, acetico o trifluoroacetico) o solfonici (come l'acido metansolfonico, canforsolfonico o para-toulenesolfonico) opzionalmente in miscela con un solvente organico come un alcol (per esempio metanolo, etanolo o isopropanolo), un etere (per esempio tetraidrofurano o il 1,4-diossano) o una loro miscela ed opzionalmente in presenza di acqua. Opzionalmente tale passaggio può essere condotto isolando gli intermedi di reazione di formula (II') e (II'')



Nel passaggio B.i.2) l'aldeide (III'') (opzionalmente isolata) viene convertita in un antagonista allosterico dei recettori dell'ADP, (III), per trattamento con un agente riducente, opzionalmente dopo correzione del pH della miscela di reazione.

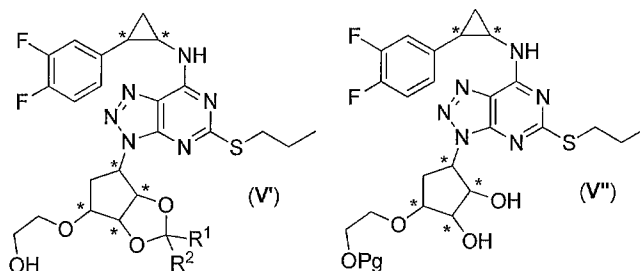
Agenti riducenti idonei allo scopo sono generalmente noti nel campo e sono descritti, per esempio, in S. D. Burke (ed.), *Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Oxidizing and Reducing Agents*, Wiley (1999); preferibilmente questo passaggio viene condotto usando come agente riducente un idruro di boro (per esempio il sodio, litio o potassio boro idruro o il sodio triacetossi boro idruro), il borano complessato con una base di Lewis, per esempio l'ammoniaca, un'ammina (primaria, secondaria o terziaria), una piridina, un solfuro, una fosfina o un etere. In alternativa questo passaggio può essere condotto usando come agente riducente il sodio ditionito ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$).

La riduzione dell'aldeide (III'') in un antagonista allosterico dei recettori dell'ADP, (III), può essere condotta in una varietà molto ampia di solventi, per esempio un alcol (preferibilmente metanolo, etanolo o isopropanolo), un etere (preferibilmente tetraidrofurano o 1,4-diossano), un acido carbossilico (preferibilmente acido acetico) o una loro miscela, opzionalmente in presenza di acqua.

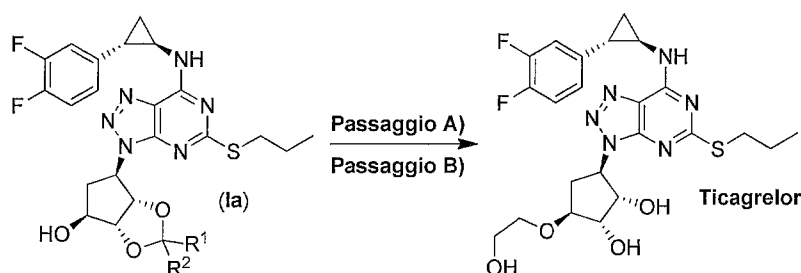
Lo schema sintetico preferito B.ii) può essere realizzato quando R^3 è H e R^4 è H o un gruppo protettivo degli alcoli rimovibile per trattamento in condizioni acide, per esempio un etere, preferibilmente tetraidropiran-2-ile, o un trialchilsilile, preferibilmente trimetilsilile. Questo schema sintetico comprende la trasformazione del composto (II) in un antagonista allosterico (III) dei recettori dell'ADP tramite trattamento acido, per esempio uno di quelli descritti in precedenza per effettuare l'operazione B.i.1).

Preferibilmente questo passaggio viene condotto usando una soluzione acquosa di un acido minerale scelto tra acido cloridrico, acido solforico o acido fosforico, o una soluzione acquosa di un acido carbossilico o di un acido solfonico in presenza di un solvente miscibile con l'acqua, per esempio metanolo, etanolo, isopropanolo, tetraidrofurano, 1,4-diossano o una loro miscela.

Opzionalmente tale passaggio può essere condotto isolando i composti intermedi di formula (V') e (V''), prodotti durante la reazione:



Preferibilmente, nell'operazione A) del processo dell'invenzione viene impiegato come composto di partenza l'amminoalcol enantiomericamente arricchito di formula (Ia), portando alla formazione di Ticagrelor:



Il composto (III'') è nuovo ed è un ulteriore oggetto della presente invenzione. Il composto (II), con la condizione che R^3 sia uguale ad OR^5 ed R^4 sia un alchile C1-C6 o in alternativa formi insieme ad R^5 un radicale alchilene C2-C3, opzionalmente sostituito da 1, 2 o 3 sostituenti indipendentemente scelti tra alchile C1-C6, è a sua volta nuovo e costituisce un oggetto aggiuntivo della presente invenzione.

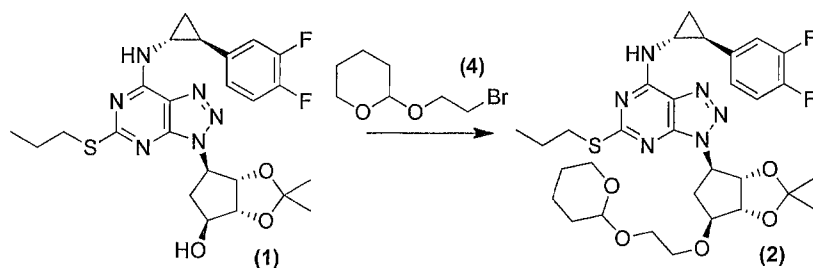
I composti ottenuti attraverso i processi della presente invenzione possono essere usati nei passaggi successivi senza ulteriori purificazioni o possono essere separati e purificati tramite uno dei metodi noti al tecnico medio, come la cristallizzazione, la cromatografia, o trasformandoli in un sale o in un co-cristallo, o lavando con un solvente organico o una soluzione acquosa, opzionalmente modificando il pH.

L'invenzione verrà ulteriormente illustrata tramite i seguenti esempi.

Esempio 1

Preparazione di *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-3-((3*aS*,4*R*,6*S*,6*aR*)-2,2-dimetil-6-(2-((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)etossi)tetraidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]diossol-4-il)-5-(propiltio)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-ammina (composto 2).

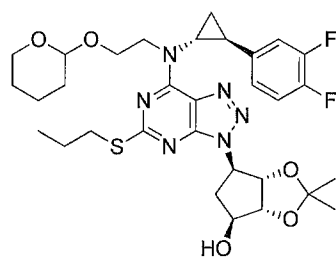
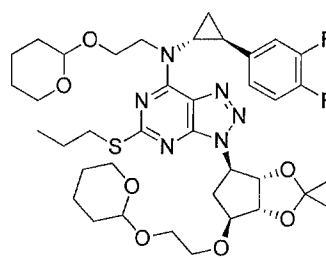
In questo esempio si impiegano come reagenti il composto (1), composto di formula (I) in cui R^1 e R^2 sono entrambi metile e i centri stereogenici hanno la configurazione indicata, e il composto (4), composto di formula (IV) in cui R^3 è idrogeno, R^4 è tetraidropiran-2-ile e X è Br.



Il composto **(1)** (250 mg, 0,48 mmol) sciolto in dimetilacetammide anidra (1,0 mL) viene aggiunto, sotto azoto e a 0 °C, ad una sospensione di NaH (60% in olio minerale) (77 mg, 1,92 mmol) in dimetilacetammide anidra (1,0 mL). Terminata l'aggiunta si porta a 25 °C e si lascia sotto agitazione per 1 ora.

Si raffredda la miscela a 0 °C e si aggiunge 2-(2-bromoetossi)tetraidro-2*H*-pirano **(4)** (96%, 104 mg, 0,48 mmol) sciolto in dimetilacetammide anidra (0,5 mL). Terminata l'aggiunta si mantiene sotto agitazione magnetica a 0 °C controllando il decorso della reazione usando il metodo HPLC riportato di seguito. Quando due controlli analitici successivi non mostrano avanzamento nel grado di conversione (dopo circa 2 ore), si aggiunge una seconda porzione di composto **(4)** (104 mg, 0,48 mmol) sciolto in dimetilacetammide anidra (0,5 mL) e si mantiene sotto agitazione magnetica a 0 °C, controllando il decorso della reazione in HPLC.

Si aggiunge quindi una terza porzione di composto **(4)** (dopo circa 19 ore) (52 mg, 0,24 mmol) sciolto in dimetilacetammide anidra (0,25 mL) e si mantiene sotto agitazione magnetica a 0 °C controllando il decorso della reazione in HPLC. Dopo 22 ore. L'analisi HPLC mostra: composto **(1)** 1,5%, composto **(2)** 88,0%, *N*-alchilato 0,2%, di-alchilato 10,3%, questi ultimi aventi le seguenti formule di struttura:

*N*-alchilato

di-alchilato

Si aggiunge quindi una soluzione acquosa saturata di NH₄Cl (5 mL) e acqua (5 mL), si estrae con acetato di etile (3 x 10 mL). Le fasi organiche riunite vengono lavate con acqua (2 x 10 mL) e con salamoia (10 mL), quindi seccate su Na₂SO₄, filtrate, concentrate a residuo e purificate per cromatografia flash eluendo con acetato di etile/esano 1:1, ottenendo il prodotto puro **(2)** (207 mg, 67%) e 65 mg di prodotto con

una purezza HPLC del 58 %, corrispondenti a 38 mg di prodotto puro. Resa complessiva 79%.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD , miscela di 2 diastereoisomeri) δ 7.29 – 6.97 (m, 3H), 5.54 (dd, $J = 6.7, 3.3$ Hz, 1H), 5.07 (td, $J = 6.8, 3.3$ Hz, 1H), 4.79 (dt, $J = 4.5, 2.0$ Hz, 1H), 4.51 (t, $J = 3.1$ Hz, 0.5H, diast. 1), 4.48 (t, $J = 3.1$ Hz, 0.5H, diast 2), 4.08 – 3.97 (m, 1H), 3.83 – 3.70 (m, 1H), 3.70 – 3.58 (m, 2H), 3.58 – 3.47 (m, 1H), 3.47 – 3.33 (m, 2H), 3.20 – 2.86 (m, 3H) 2.64 (t, $J = 6.4$, Hz, 2H), 2.20 – 2.07 (m, 1H), 1.86 – 1.24 (m, 10H), 1.52 (s, 3H), 1.34 (s, 3H) 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD , miscela di 2 diastereoisomeri) δ 172.01, 155.61, 151.46 (dd, $J = 246, 14$ Hz), 150.63, 150.13 (dd, $J = 245, 12$ Hz) 139.94, 124.56, 123.97, 117.94 (d, $J = 17$ Hz), 116.65 (d, $J = 17$ Hz), 113.58, 100.22 (diast. 1), 100.12 (diast. 2), 85.54, 84.78, 83.54, 69.88 (diast. 1), 69.81 (diast. 2), 67.68 (diast. 1), 67.63 (diast. 2), 63.90, 63.05 (diast. 1), 62.97 (diast. 2) , 36.52 (diast. 1), 36.45 (diast. 2), 34.58, 34.10, 31.57, 27.21, 26.50, 25.53, 24.93, 23.91, 20.37 (diast. 1), 20.34 (diast. 2), 15.80, 13.83.

Metodo HPLC

Colonna: Symmetry C18 250 x 4,6 mm 5 μm o equivalente

Flusso: 1,0 mL/min

Volume di iniezione: 5 μL

Lunghezza d'onda: 210 e 220 nm

T colonna: 30 °C

Fase mobile:

Fase A: soluzione acquosa di H_3PO_4 allo 0,1%

Fase B: acetonitrile

Gradiente:

Flusso (mL/min)	Tempo	Fase A (%)	Fase B (%)
1	0	80	20
1	30	10	90
1	40	10	90
2	41	80	20
2	54	80	20
1	55	80	20

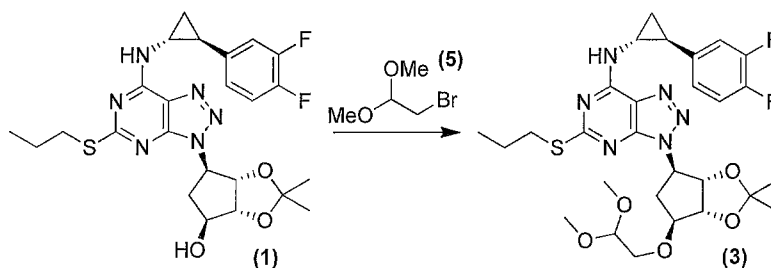
Tempi di ritenzione (minuti):

Composto (1):	27,9
<i>N</i> -alchilato:	33,1
Composto (2):	33,4
di-alchilato:	40,1

Esempio 2

Preparazione di *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)-3-((3*aS*,4*R*,6*S*,6*aR*)-6-(2,2-dimetossietossi)-2,2-dimetiltetraidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]diossol-4-il)-5-(propiltio)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-ammine (composto 3)

In questo esempio si impiegano come reagenti il composto (1) dell'esempio 1 e il composto (5), composto di formula (IV) in cui R³ è un radicale metossi, R⁴ un metile e X è Br.



Il composto (1) (250 mg, 0,48 mmol) sciolto in dimetilacetammide anidra (1,0 mL) viene aggiunto, sotto azoto e a 0 °C, ad una sospensione di NaH (60% in olio minerale) (77 mg, 1,92 mmol) in dimetilacetammide anidra (1,0 mL). Terminata l'aggiunta si porta a 25 °C e si lascia sotto agitazione per 30 minuti.

Si raffredda la miscela a 0 °C e si aggiunge bromoacetaldeide dimetil acetale (5) (97%, 84 mg, 0,48 mmol) sciolta in dimetilacetammide anidra (0,5 mL). Terminata l'aggiunta si mantiene sotto agitazione magnetica a 25 °C controllando il decorso della reazione usando il metodo HPLC riportato in precedenza.

Quando due controlli analitici successivi non mostrano avanzamento nel grado di conversione (dopo circa 20 ore), si raffredda la miscela a 0 °C, si aggiunge una seconda porzione di composto (5) (97%, 84 mg, 0,48 mmol) sciolta in dimetilacetammide anidra (0,5 mL) e si mantiene sotto agitazione magnetica a 25 °C, controllando il decorso della reazione in HPLC. Dopo 22 ore l'analisi HPLC mostra: composto (1) 29,3%, composto (3) 70,7%.

Si aggiunge una soluzione acquosa satura di NH₄Cl (5 mL) e acqua (5 mL), si estrae con acetato di etile (3 x 10 mL). Le fasi organiche riunite vengono lavate con acqua

(2 x 10 mL) e con salamoia (10 mL), quindi seccate su Na₂SO₄, filtrate, concentrate a residuo e purificate per cromatografia flash eluendo con acetato di etile/esano 1:1 ottenendo il prodotto puro (**3**), (175 mg, 60%).

¹H NMR (301 MHz, CD₃OD) δ 7.27 – 6.89 (m, 3H), 5.48 (dd, *J* = 6.7, 3.3 Hz, 1H), 5.04 (td, *J* = 6.9, 3.4 Hz, 1H), 4.23 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.98 (td, *J* = 5.9, 2.2 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 10.4, 5.2 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 10.4, 5.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.12 – 2.83 (m, 3H), 2.60 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.14 – 2.04 (m, 1H), 1.69 – 1.53 (m, 2H), 1.53 – 1.26 (m, 6H), 1.49 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

¹³C NMR (76 MHz, CD₃OD) δ 172.07, 155.67, 151.49 (dd, *J* = 245, 13 Hz), 150.65, 150.15 (dd, *J* = 245, 13 Hz), 149.86, 139.95, 124.61, 123.97, 118.05 (rotamero 1), 117.82 (rotamero 2), 116.74 (rotamero 1), 116.51 (rotamero 2), 113.70, 104.15, 85.55, 85.03, 83.55, 70.18, 63.81, 54.48, 36.33, 34.57, 34.10, 27.18, 25.56, 24.90, 23.92, 15.78, 13.79.

Tempi di ritenzione (minuti):

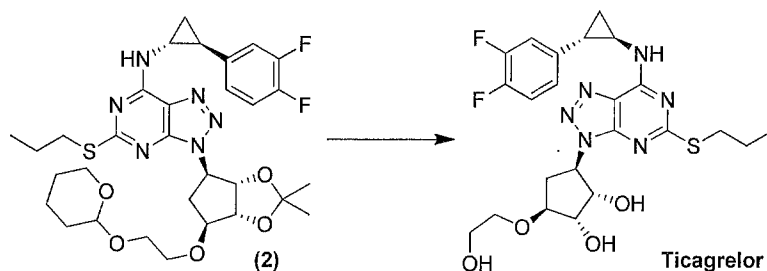
Composto (**1**): 27,9

Composto (**3**): 31,3

Esempio 3

Preparazione di Ticagrelor

In questo esempio si prepara Ticagrelor a partire dal composto (**2**) prodotto come descritto nell'esempio 1, e seguendo lo schema sintetico preferito B.ii).



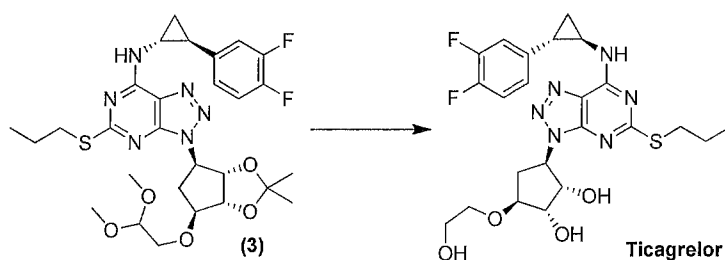
Il composto (**2**) (500 mg, 0,77 mmol) viene sciolto in metanolo (5 mL), si raffredda a 0 °C e si aggiunge lentamente HCl acquoso 6N (1,0 mL). Terminata l'aggiunta si porta a temperatura ambiente. Si agita a questa temperatura per 4 ore e 30 minuti, si neutralizza (pH = 7) con NaOH 1N, si allontana il metanolo a pressione ridotta, si riprende il residuo con acetato di etile (5 mL) e si lava con acqua (5 mL); si separano le fasi, la fase acquosa viene riestratta con acetato di etile (3 x 10 mL). La fase organica viene lavata con acqua (2 x 10 mL) e con salamoia (10 mL), anidrificata su

sodio solfato, filtrata e concentrata a residuo ottenendo Ticagrelor (390 mg, 97%) come solido bianco.

Esempio 4

Preparazione di Ticagrelor

In questo esempio si prepara Ticagrelor a partire dal composto **(3)** prodotto come descritto nell'esempio 2, e seguendo lo schema sintetico B.i).



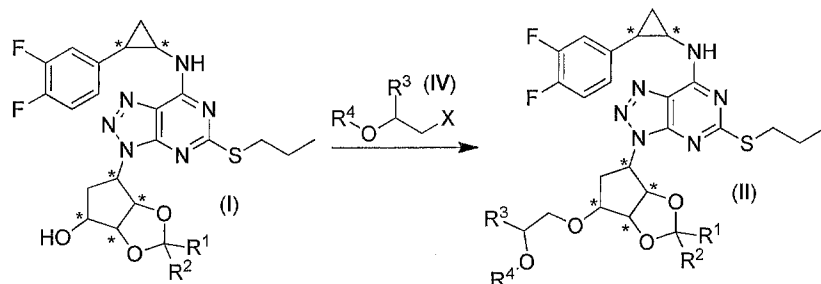
Il composto **(3)** (170 mg, 0,28 mmol) è sciolto in una miscela acido acetico-acqua (1:1, 1,7 mL) e si scalda a riflusso per due ore, seguendo il corso della reazione in TLC (AcOEt, R_f (**3**) = 0,87; R_f (prodotto) = 0,25). Si raffredda la miscela a temperatura ambiente, si aggiunge acetato di etile (5 mL), si separano le fasi, si lava la fase organica con acqua (2 x 5 mL) e con una soluzione satura di bicarbonato di sodio (2 x 5 mL), quindi ancora con acqua (2 x 5 mL) e infine con salamoia (5 mL).

Si anidrifica la fase organica su sodio solfato, si evapora il solvente a residuo e si riprende con metanolo (1 mL), si raffredda a 0 °C e si aggiunge NaBH_4 (10 mg, 0,28 mmol). Si agita per 30 minuti a 0 °C e per 16 ore a temperatura ambiente.

Quindi si aggiunge una soluzione satura di ammonio cloruro (2 mL) e acetato di etile (10 mL). Si agita per 30 minuti, si separano le fasi, si lava la fase organica con salamoia (2 mL), si anidrifica su sodio solfato e si concentra a residuo che viene purificato per cromatografia flash eluendo con diclorometano/metanolo 95:5 ottenendo Ticagrelor (80 mg, 55%) come solido bianco.

RIVENDICAZIONI

1. Reazione di alchilazione selettiva all'ossigeno di un amminoalcol di formula generale (I) con un composto di formula generale (IV) a dare un composto O-alchilato di formula generale (II), secondo lo schema:



in cui:

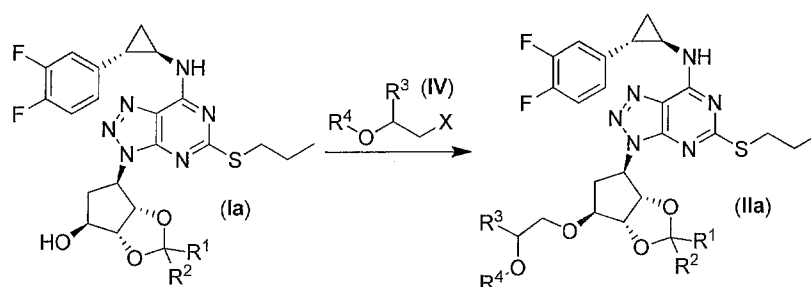
- R^1 e R^2 sono scelti, indipendentemente l'uno dall'altro, tra H e alchile C1-C6; in alternativa R^1 e R^2 insieme possono formare un anello spiro-fuso da 5 a 6 termini, opzionalmente sostituito da 1, 2 o 3 sostituenti indipendentemente scelti tra alchile C1-C6;
- R^3 è scelto tra H e OR^5 ;
- R^4 è scelto tra H, alchile C1-C6, un gruppo protettivo degli alcoli rimovibile per trattamento in condizioni acide, oppure forma insieme a R^5 un radicale alchilene C2-C3 opzionalmente sostituito da 1, 2 o 3 sostituenti indipendentemente scelti tra alchile C1-C6;
- R^5 è alchile C1-C6 o forma insieme a R^4 un radicale alchilene C2-C3, opzionalmente sostituito da 1, 2 o 3 sostituenti indipendentemente scelti tra alchile C1-C6;
- X è un gruppo uscente;

con la condizione che quando R^3 è H, R^4 è H o un gruppo protettivo degli alcoli; e che quando R^3 è OR^5 , R^4 è un alchile C1-C6 o in alternativa forma insieme a R^5 un radicale alchilene C2-C3, opzionalmente sostituito da 1, 2 o 3 sostituenti indipendentemente scelti tra alchile C1-C6,

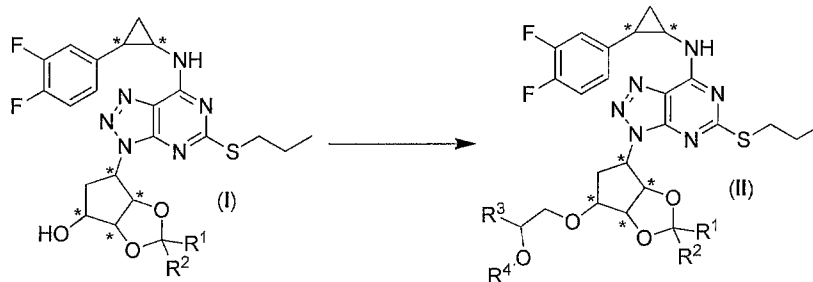
detta reazione comprendente il trattamento del composto di formula (I) con idruro di sodio in quantità compresa tra 2 e 6 equivalenti rispetto al composto di formula (I) a una temperatura compresa tra -20 e 25 °C in un solvente scelto tra dimetilformammide, *N*-metilpirrolidone o dimetilacetammide, e la successiva aggiunta del composto di formula (IV) in quantità compresa tra 1 e 5 equivalenti

rispetto alla quantità di composto di formula (I) a una temperatura compresa tra -20 e 25 °C.

2. Reazione secondo la rivendicazione 1, in cui quando R⁴ è un gruppo protettivo degli alcoli, detto gruppo è un etere o un trialchilsilile.
3. Reazione secondo la rivendicazione 2, in cui detto etere è tetraidropiran-2-ile e detto trialchilsilile è trimetilsilile.
4. Reazione secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti, in cui detto gruppo uscente X è scelto tra un alogeno o un solfonato alchilico o arilico opzionalmente sostituito.
5. Reazione secondo la rivendicazione 4 in cui detto alogeno è scelto tra Cl, Br e I e detto solfonato alchilico o arilico è scelto tra mesilato, benzensolfonato e tosilato.
6. Reazione secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti, in cui detto radicale alchilene, i due atomi di ossigeno a cui questo è legato e l'atomo di carbonio legato ai due atomi di ossigeno, formano insieme un anello 1,3-diosolanico o 1,3-diossanico.
7. Reazione secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti, in cui l'aggiunta del composto di formula (IV) viene realizzata in porzioni successive.
8. Reazione secondo una qualunque delle rivendicazioni da 1 a 7, in cui il composto di partenza è un amminoalcol enantiomericamente arricchito di formula (Ia) e detta reazione porta alla formazione di un prodotto O-alchilato enantiomericamente arricchito di formula (IIa):

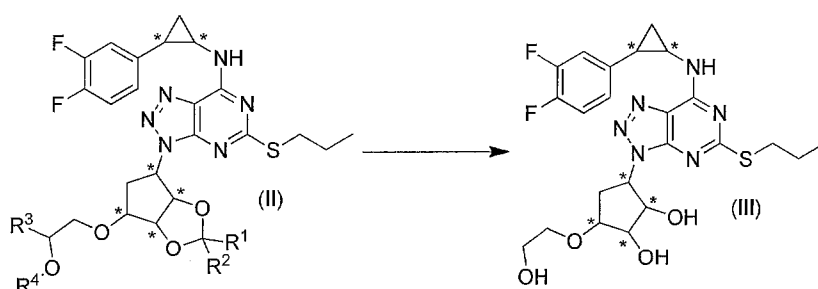


9. Processo per la preparazione di un antagonista allosterico dei recettori dell'ADP, (III), comprendente le operazioni:
 - A) trasformare l'amminoalcol (I) nel prodotto O-alchilato (II) secondo una qualunque delle rivendicazioni da 1 a 7:



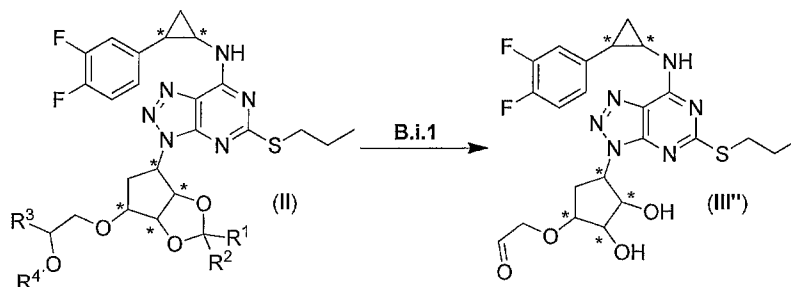
in cui i sostituenti R^1 , R^2 , R^3 e R^4 hanno i significati riportati nella rivendicazione 1; e

B) trasformare il prodotto O-alchilato (II) in un antagonista allosterico dei recettori dell'ADP, (III):



10. Processo secondo la rivendicazione 9 in cui, quando R^3 è uguale ad OR^5 e R^4 è un alchile C1-C6 o in alternativa forma insieme a R^5 un radicale alchilene C2-C3, opzionalmente sostituito da 1, 2 o 3 sostituenti indipendentemente scelti tra alchile C1-C6, l'operazione B viene realizzata secondo uno schema sintetico B.i) comprendente i seguenti passaggi:

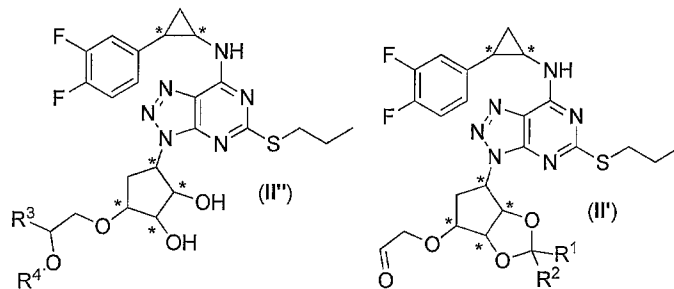
B.i.1) convertire il prodotto O-alchilato (II) nell'aldeide (III'') operando in condizioni acide:



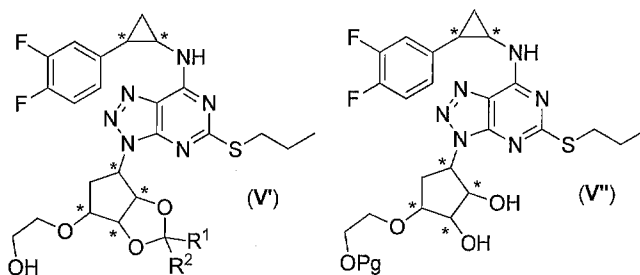
B.i.2) ridurre l'aldeide (III'') per ottenere per ottenere un antagonista allosterico dei recettori dell'ADP, (III).

11. Processo secondo la rivendicazione 10, in cui il passaggio B.i.1) viene realizzato impiegando un acido scelto tra un acido minerale, un acido carbossilico e un acido solfonico.

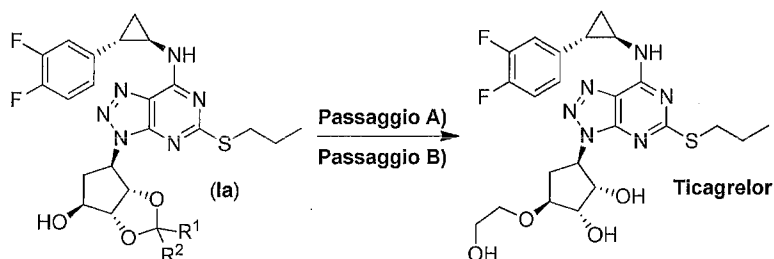
12. Processo secondo una qualunque delle rivendicazioni 10 o 11, in cui vengono isolati gli intermedi di reazione di formula (II') e (II'')



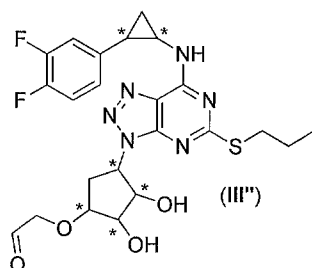
13. Processo secondo una qualunque delle rivendicazioni da 10 a 12, in cui il passaggio B.i.2) viene realizzato per trattamento con un agente riducente, opzionalmente dopo correzione del pH della miscela di reazione.
14. Processo secondo la rivendicazione 9 in cui, quando R³ è H e R⁴ è H o un gruppo protettivo di un alcol, l'operazione B viene realizzata secondo lo schema sintetico B.ii) per trattamento del composto (II) con una soluzione acquosa di un acido minerale scelto tra acido cloridrico, acido solforico o acido fosforico, o una soluzione acquosa di un acido carbossilico o di un acido solfonico in presenza di un solvente miscibile con l'acqua.
15. Processo secondo la rivendicazione 14, in cui vengono isolati gli intermedi di reazione di formula (V') e (V'')



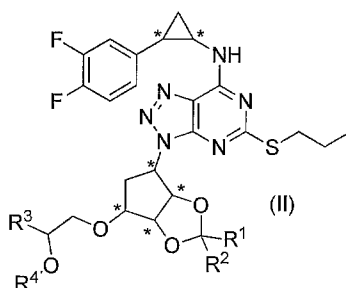
16. Processo secondo una qualunque delle rivendicazioni da 9 a 15, in cui il composto di partenza usato nell'operazione A), è un amminoalcol enantiomericamente arricchito di formula (Ia), e detto processo porta alla formazione di Ticagrelor:



17. Composto di formula generale (III'')



18. Composto di formula generale (II):



in cui:

- R¹ e R² sono scelti, indipendentemente l'uno dall'altro, tra H e alchile C1-C6; in alternativa R¹ e R² insieme possono formare un anello spiro-fuso da 5 a 6 termini, opzionalmente sostituito da 1, 2 o 3 sostituenti indipendentemente scelti tra alchile C1-C6;
- R³ è scelto tra H e OR⁵;
- R⁴ è scelto tra H, alchile C1-C6, un gruppo protettivo degli alcoli rimovibile per trattamento in condizioni acide, oppure forma insieme a R⁵ un radicale alchilene C2-C3 opzionalmente sostituito da 1, 2 o 3 sostituenti indipendentemente scelti tra alchile C1-C6;
- R⁵ è alchile C1-C6 o forma insieme a R⁴ un radicale alchilene C2-C3, opzionalmente sostituito da 1, 2 o 3 sostituenti indipendentemente scelti tra alchile C1-C6.