

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 690**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07F 3/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2012 E 12188922 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014 EP 2586777**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 2-alcoxi-5-(piridin-2-il)piridina, un intermediario de perampanel**

30 Prioridad:

27.10.2011 IT MI20111952

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

29.12.2014

73 Titular/es:

**F.I.S. FABBRICA ITALIANA SINTETICI S.P.A.
(100.0%)**

**Viale Milano, 26
36075 Alte di Montecchio Maggiore , IT**

72 Inventor/es:

**FONTANA, FRANCESCO y
STABILE, PAOLO**

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 525 690 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de 2-alcoxi-5-(piridin-2-il)piridina, un intermediario de perampanel

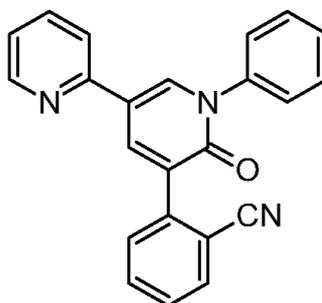
5 Antecedentes de la invención

[0001] La presente invención se relaciona con un procedimiento para sintetizar 2-alcoxi-5-(piridin-2-il)piridina, que es un intermediario en la síntesis del principio activo Perampanel.

10 Estado de la técnica

[0002] Perampanel es un principio activo farmacéutico, actualmente en fase clínica 3, usado para tratar la enfermedad de Parkinson, la epilepsia y la esclerosis múltiple.

15 **[0003]** El Perampanel, que tiene la siguiente fórmula química

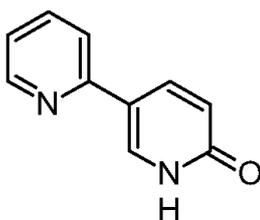


es también conocido como E 2007, ER 155055-90 y 3-(2-cianofenil)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-dihidropiridin-2-ona.

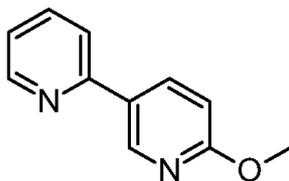
20

[0004] Se conocen diversos métodos de síntesis de dicha molécula, tales como los descritos en las publicaciones de patente EP1300396, EP1465626, EP1772450, EP1764361 y EP 1970370.

25 **[0005]** Muchos de los métodos de síntesis de dicho principio activo descritos por la técnica anterior utilizan el intermediario clave 5-(2-piridil)-1,2-dihidropiridin-2-ona, también conocida como 2,3'-bipiridin-6'(1'H)-ona, que tiene la siguiente fórmula química:



30 o utilizan su precursor sintético, denominado 2-metoxi-5-(piridin-2-il)piridina o 6'-metoxi-2,3'-bipiridina, que tiene la fórmula:



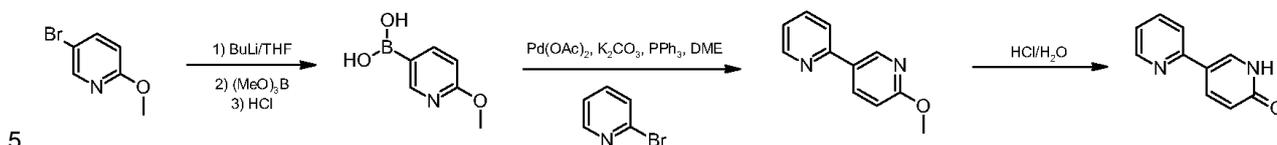
35 La 2,3'-bipiridin-6'(1'H)-ona es ciertamente preparada por simple desmetilación catalizada por ácido de la 6'-metoxi-2,3'-bipiridina, como se describe ampliamente en la técnica anterior.

[0006] Se conocen diversas formas de sintetización de la 2-metoxi-5-(piridin-2-il)piridina. El procedimiento resumido en el diagrama (I) siguiente está descrito en la publicación WO 2001096308:

40

Diagrama (I)

[0007]



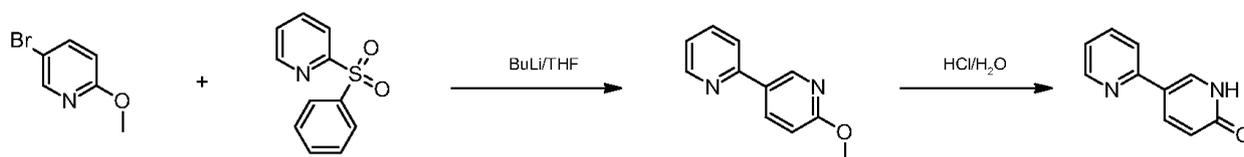
Dicho procedimiento resalta claros inconvenientes, tales como la necesidad de operar en condiciones criogénicas ($T = -78^{\circ}\text{C}$) usando un equipo especial y la necesidad de aislar el ácido borónico mediante tratamiento; además, se contempla el uso de 2-bromopiridina, que es menos conveniente en cuanto a la producción de desechos en comparación con la 2-cloropiridina.

[0008] Otro procedimiento descrito en WO 2004009553 es resumido en el diagrama (II):

Diagrama (II)

15

[0009]

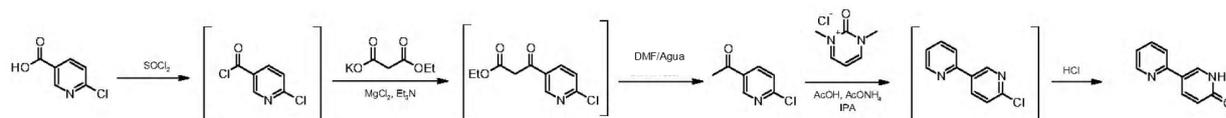


20 [0010] Presenta claros inconvenientes, tales como el uso de bencenosulfonilpiridina de alto peso molecular, que conlleva una escasa economía atómica del procedimiento, y la necesidad de operar a baja temperatura (-78°C) usando un equipo especial.

25 [0011] Por último, se describe un procedimiento totalmente diferente en WO20087093392 para la preparación de 2,3'-bipiridin-6'(1'H)-ona, que, sin embargo, no incluye la preparación del precursor intermediario denominado 2-metoxi-5-(piridin-2-il)piridina, procedimiento mostrado en el diagrama (III):

diagrama (III)

30 [0012]



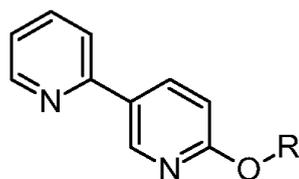
[0013] Además, se hace referencia a Lutz Ackermann *et al.*, "Chemistry - A European Journal", 16(11), 2010, páginas 3300-3303.

35

Resumen de la invención

[0014] El problema abordado por la presente invención es, por lo tanto, proporcionar un procedimiento alternativo para la preparación de 2-alcoxi-5-(piridin-2-il)piridina, que tiene la fórmula (I), o una sal de la misma:

40



(I)

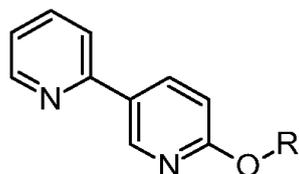
donde R es un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, haciendo posible solucionar al menos en parte los inconvenientes mencionados anteriormente en relación a la técnica anterior.

[0015] Se resuelve dicho problema mediante un procedimiento para la síntesis de 2-alcoxi-5-(piridin-2-il)piridina de fórmula (I) o de una sal de la misma según se describe en las reivindicaciones adjuntas, cuya definición forma una parte integral de esta descripción.

5 **[0016]** Otras características y ventajas del procedimiento según la invención serán evidentes gracias a la descripción que se da a continuación de realizaciones preferidas y que se hace a modo de ejemplo no limitativo.

Descripción detallada de la invención

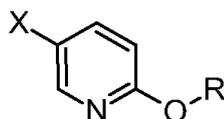
10 **[0017]** La presente invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de 2-alcoxi-5-(piridin-2-il)piridina de fórmula (I) o de una sal de la misma:



(I)

15 donde R es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, que comprende las siguientes etapas:

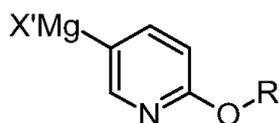
(a) conversión de una 5-halógeno-2-alcoxipiridina de fórmula (IV)



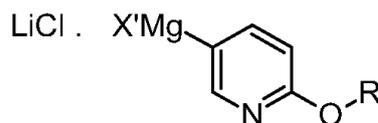
(IV)

20

donde X se selecciona entre cloro, bromo y yodo y R es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, en un haluro de (6-alcoxipiridin-3-il)magnesio de fórmula (III) o en un complejo con cloruro de litio del mismo que tiene la fórmula (III-bis):



(III)

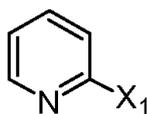


(III-Bis)

25

donde X' se selecciona entre cloro, bromo y yodo, donde la etapa (a) es llevada a cabo por medio de un reactivo de Grignard o de un complejo con cloruro de litio del mismo, o por medio de magnesio metálico;

30 (b) reacción del compuesto obtenido en la etapa (a) con una 2-halogenopiridina o 2-pseudohalogenopiridina de fórmula (II)



(II)

35 donde X₁ se selecciona entre cloro, bromo, yodo, triflato, nonaflato, mesilato, tosilato y besilato u -O(C=O)NR'₂, donde R' es un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o es fenilo o bencilo, donde la etapa (b) está catalizada por un complejo metálico de paladio, níquel, hierro o cobalto, para obtener el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo.

[0018] El grupo R es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, es decir, que se selecciona entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, sec-hexilo, etc.

5 **[0019]** En una realización preferida, el procedimiento según la presente invención utiliza 2-cloropiridina, es decir, el compuesto que tiene la fórmula (II) donde X₁ es cloro.

[0020] En una realización más preferida, el procedimiento según la presente invención utiliza 2-cloropiridina, es decir, el compuesto que tiene la fórmula (II) donde X₁ es cloro, y 5-bromo-2-alcoxipiridina, es decir, el compuesto que
10 tiene la fórmula (IV) donde X es bromuro.

[0021] Cuando el sustituyente X₁ del compuesto que tiene la fórmula (II) se selecciona entre triflato, nonaflato, mesilato, tosilato y besilato, se realiza el enlace entre dichos grupos y el anillo de piridina por medio de un átomo de oxígeno perteneciente al grupo sulfonato.
15

[0022] Cuando X₁ es -O(C=O)NR'₂, R' es un sustituyente alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, es decir, que se selecciona entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo o terc-butilo, o es fenilo o bencilo.

[0023] El procedimiento según la presente invención, y en particular la etapa (b), es llevado a cabo por medio de la catálisis realizada mediante un complejo metálico de paladio, níquel, hierro o cobalto.
20

[0024] Según una realización preferida, la etapa (b) es realizada usando como catalizador el complejo de paladio que tiene la fórmula Pd(dppf)Cl₂ o sus solvatos, es decir, dicloruro de paladio y bisdifenilfosfinoferrroceno o sus solvatos. Un solvato típico de este catalizador es el formado con diclorometano.
25

[0025] El complejo metálico usado en la etapa (b) es utilizado en una cantidad molar de aproximadamente un 0,1% a un 5%, preferiblemente en una cantidad molar de aproximadamente un 0,1% a un 1%, con respecto al compuesto de fórmula (II). Incluso más preferiblemente, se usa aproximadamente un 0,25% molar de catalizador con respecto al compuesto de fórmula (II).
30

[0026] El procedimiento según la presente invención permite llevar a cabo la etapa (b) en un solvente orgánico seleccionado entre tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, tolueno y sus mezclas.

[0027] Más aún, la etapa (b) es realizada a un rango de temperatura de 25 a 75°C, y preferiblemente es realizada a entre 45 y 50°C. En el primer rango de temperatura, la etapa (b) se completa en un tiempo de 1 a 5 horas, mientras que, operando a 45-50°C, la reacción se completa en 2-4 horas.
35

[0028] La etapa (b) es realizada usando de 1,1 a 1,7 equivalentes molares de reactivo de Grignard que tiene la fórmula (III) o (IIIbis) con respecto a la 2-halogenopiridina o pseudohalogenopiridina que tiene la fórmula (II);
40 preferiblemente, se usan de 1,1 a 1,6 equivalentes molares de reactivo de Grignard, e incluso más preferiblemente se usan de 1,2 a 1,5 equivalentes molares.

[0029] El procedimiento según la presente invención proporciona en la etapa (a) la formación del reactivo de Grignard que tiene la fórmula (III) o (III-bis) por medio de la reacción entre 5-halógeno-2-alcoxipiridina que tiene la fórmula (IV) y un reactivo de Grignard o un complejo con cloruro de litio del mismo, o por medio de magnesio metálico.
45

[0030] Con este fin, se pueden usar convenientemente reactivos de Grignard tales como cloruro de isopropilmagnesio, cloruro de t-butilmagnesio y complejos con cloruro de litio relativos de los mismos como reactivos de Grignard para el intercambio halogenometálico. El cloruro de isopropilmagnesio y su complejo con cloruro de litio relativo son particularmente preferidos.
50

[0031] Los complejos de reactivos de Grignard con cloruro de litio son particularmente preferidos, ya que permiten la preparación de intermediarios que tienen la fórmula (III-bis) con mayores conversiones (99% frente a 94%), usando menos reactivo y en tiempos más cortos que los correspondientes reactivos de Grignard sin complejos.
55

[0032] Si la 5-halogeno-2-alcoxipiridina que tiene la fórmula (IV) tiene un grupo halogenado X distinto del halógeno del reactivo de Grignard o de su complejo con cloruro de litio usado para la reacción, el producto correspondiente de fórmula (III) o (III-bis) tendrá un grupo X', que podría ser el mismo que la halogeno-2-alcoxipiridina de partida, o
60 alternativamente X' podría ser el halógeno del reactivo de Grignard usado, o alternativamente se podría obtener una mezcla de los compuestos con los dos diferentes halógenos. En todos los casos, se entiende que los productos de reacción son parte de la presente invención.

[0033] La síntesis de reactivos de Grignard por medio de intercambio halogenometálico, es decir, usando otro reactivo de Grignard, según el conocimiento general común en el campo de la química orgánica, es típicamente
65

llevada a cabo a bajas temperaturas, es decir, a temperaturas por debajo de 0°C y hasta 20°C. Sin embargo, en el caso presente, se ha visto inesperadamente que, en la etapa (a), se requieren condiciones diferentes y más severas para que se pueda producir la formación del reactivo de Grignard que tiene la fórmula (III) o (III-bis), y en particular la etapa (a) necesita ser llevada a cabo a entre 25°C y 70°C. Según una realización preferida, la etapa (a) es llevada a cabo a una temperatura de 25 a 30°C.

[0034] Para preparar el reactivo de Grignard que tiene la fórmula (III) o (III-bis), se requieren de 1,3 a 2,5, y preferiblemente de 1,6 a 2,2, equivalentes molares de un reactivo de Grignard, o de 1,1 a 1,5 equivalentes molares de un reactivo de Grignard acompañado con cloruro de litio, en ambos casos con respecto al compuesto de fórmula (IV), respectivamente.

[0035] La reacción de la etapa (a) se completa en un intervalo de tiempo de 4 a 72 horas. En particular, se completa en 4 a 15 horas cuando se usa un reactivo de Grignard acompañado con cloruro de litio, mientras que se completa en 15 a 72 horas cuando se usa un reactivo de Grignard normal.

[0036] En particular, cuando se realiza la etapa (a) a una temperatura de 25 a 30°C, en caso de usar un reactivo de Grignard acompañado con cloruro de litio en cantidades de 1,1 a 1,5 equivalentes molares con respecto al compuesto que tiene la fórmula (IV), la reacción se completa en al menos 4-8 horas. Si se usan de 1,3 a 1,35 equivalentes molares de reactivo, la reacción se completa en 5 horas. La conversión es superior al 98%, típicamente del 99%, medida por HPLC.

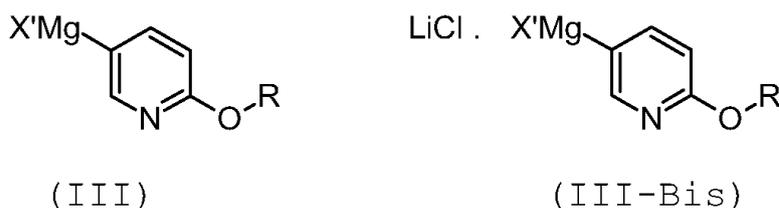
[0037] Cuando se realiza la etapa (a) a una temperatura de 25 a 30°C, en caso de usar un reactivo de Grignard normal en cantidades de aproximadamente 2 equivalentes molares, la reacción se completa en 24 horas. La conversión es típicamente del orden del 94%.

[0038] La pureza por HPLC (%A/A) del producto obtenido en la etapa (a) es generalmente del 94% en todos los casos, es decir, usando tanto el reactivo de Grignard normal como sus complejos con cloruro de litio.

[0039] Las mejores condiciones para la realización de la etapa (a) demuestran, por lo tanto, ser el uso de un reactivo de Grignard acompañado con cloruro de litio en cantidades de aproximadamente 1,3 a 1,35 equivalentes molares con respecto al compuesto que tiene la fórmula (IV), operando a una temperatura de 25 a 30°C. La reacción se completa en aproximadamente 5 horas. De manera alternativa, utilizando aproximadamente 2,0 equivalentes molares de un reactivo de Grignard normal, calculados con respecto al compuesto de fórmula (IV), y operando a una temperatura de 25 a 30°C, el tiempo de reacción es de aproximadamente 24 horas.

[0040] El procedimiento según la presente invención es preferiblemente utilizado para preparar 2-metoxi-5-(piridin-2-il)piridina, es decir, para el compuesto que tiene la fórmula (I) donde R es metilo.

[0041] La etapa (a) según la presente invención, por lo tanto, permite la preparación de un haluro de (6-alcoxipiridin-3-il)magnesio de fórmula (III) o de un complejo con cloruro de litio del mismo de fórmula (III-bis):



donde X' se selecciona entre cloro, bromo y yodo y R es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado. Por lo tanto, el compuesto que tiene el nombre químico bromuro de (6-metoxipiridin-3-il)magnesio constituye un intermediario del procedimiento según la presente invención. El compuesto que tiene el nombre químico cloruro de (6-metoxipiridin-3-il)magnesio es también un intermediario del presente procedimiento.

[0042] Los compuestos seleccionados entre el grupo:

- a. cloruro de (6-(alcoxi C₂-C₆)piridin-3-il)magnesio,
- b. bromuro de (6-(alcoxi C₂-C₆)piridin-3-il)magnesio,
- c. yoduro de (6-(alcoxi C₁-C₆)piridin-3-il)magnesio,
- d. complejo de cloruro de (6-(alcoxi C₁-C₆)piridin-3-il)magnesio y cloruro de litio,
- e. complejo de bromuro de (6-(alcoxi C₁-C₆)piridin-3-il)magnesio y cloruro de litio,
- f. complejo de yoduro de (6-(alcoxi C₁-C₆)piridin-3-il)magnesio y cloruro de litio,

también constituyen intermediarios del procedimiento según la presente invención.

[0043] Como ya se ha explicado, se prefieren particularmente los compuestos de complejos de Grignard y cloruro de litio seleccionados entre el grupo:

- 5 a. complejo de cloruro de (6-(alcoxi C₁-C₆)piridin-3-il)magnesio y cloruro de litio,
 b. complejo de bromuro de (6-(alcoxi C₁-C₆)piridin-3-il)magnesio y cloruro de litio,
 c. complejo de yoduro de (6-(alcoxi C₁-C₆)piridin-3-il)magnesio y cloruro de litio.

[0044] Entre los compuestos pertenecientes a los dos grupos enumerados anteriormente, se prefiere el compuesto en el que el grupo alcoxi C₁-C₆ es un grupo metoxi.

10

[0045] Dichos intermediarios sintéticos, preparados por conversión de una 5-halogeno-2-(alcoxi C₁-C₆)piridina de fórmula (IV), que tienen la fórmula (III) o la fórmula (III-bis), son, por lo tanto, útiles para la preparación de 2-alcoxi-5-(piridin-2-il)piridina de fórmula (I) donde R es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, o para la preparación de una sal de la misma.

15

[0046] La conversión de la etapa (b) es típicamente superior al 99% y la pureza por HPLC (%A/A) del producto obtenido al final de la reacción es generalmente de alrededor del 94%.

20

[0047] El procedimiento según la presente invención, aun considerando los rendimientos de la etapa (a) y de la etapa (b), permite la preparación del compuesto de fórmula (I), al final del tratamiento, con rendimientos molares del 89 al 92%.

25

[0048] No parece que se conozcan hasta la fecha métodos que permitan la obtención del producto (I) con rendimientos similares por medio de un procedimiento tan simple y económicamente ventajoso.

30

[0049] Otra ventaja del procedimiento según la presente invención es que la formación del reactivo de Grignard (etapa (a)), así como la etapa de copulación (b) entre el reactivo de Grignard y la 2-halogenopiridina, son llevadas a cabo a al menos 25°C. Al no ser ya necesario, o incluso conveniente, aislar el reactivo de Grignard intermediario, es, por lo tanto, posible realizar la totalidad del procedimiento en un recipiente, incluso operando a la misma temperatura constantemente, por ejemplo, preferiblemente a entre 45 y 50°C.

[0050] El procedimiento según la presente invención hace posible evitar el uso de equipos criogénicos especiales y que tienen que trabajar a -78°C, como en los procedimientos de la técnica anterior.

35

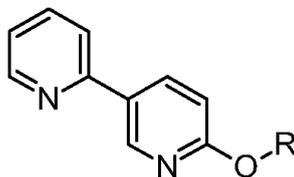
[0051] Más aún, como los grupos salientes son átomos de halógenos, el procedimiento según la presente invención tiene un elevado rendimiento en términos de economía atómica, en el sentido de que se puede prescindir del uso de grupos salientes "de gran tamaño", tales como los bencenosulfonatos, usados en los procedimientos de la técnica anterior.

40

[0052] El compuesto de fórmula (I) obtenido mediante el procedimiento según la presente invención puede ser eventualmente aislado según las técnicas conocidas de síntesis orgánica y/o sometido directamente a hidrólisis ácida para formar el intermediario clave 5-(2-piridil)-1,2-dihidropiridin-2-ona, también conocida como 2,3'-bipiridin-6'(1'H)-ona.

45

[0053] En particular, el compuesto 2-alcoxi-5-(piridin-2-il)piridina de fórmula (I) o una sal del mismo:



(I)

50 donde R es un grupo alquilo C₂-C₆ lineal o ramificado, donde R se selecciona entre etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, sec-hexilo, etc., ha mostrado también su utilidad para la preparación de 2,3'-bipiridin-6'(1'H)-ona y, por lo tanto, en último lugar, para la preparación de Perampanel.

[0054] Con dicho fin, se prefieren los compuestos de fórmula (I) donde R es un etilo o un Isopropilo, incluso más preferiblemente donde R es etilo.

[0055] El rendimiento molar global del procedimiento según la presente invención llevado a cabo en un recipiente desde la etapa de hidrólisis del compuesto de fórmula (I) para dar el compuesto 2,3'-bipiridin-6'(1'H)-ona en forma sólida aislada es típicamente del 81% partiendo del compuesto de fórmula (II). Se estima, por lo tanto, que la etapa de hidrólisis del compuesto de fórmula (I) y de aislamiento del producto 2,3'-bipiridin-6'(1'H)-ona tiene un rendimiento molar de aproximadamente el 90%. El producto 2,3'-bipiridin-6'(1'H)-ona así obtenido tiene una pureza por HPLC de más del 99,0% (%A/A HPLC), típicamente del 99,5%.

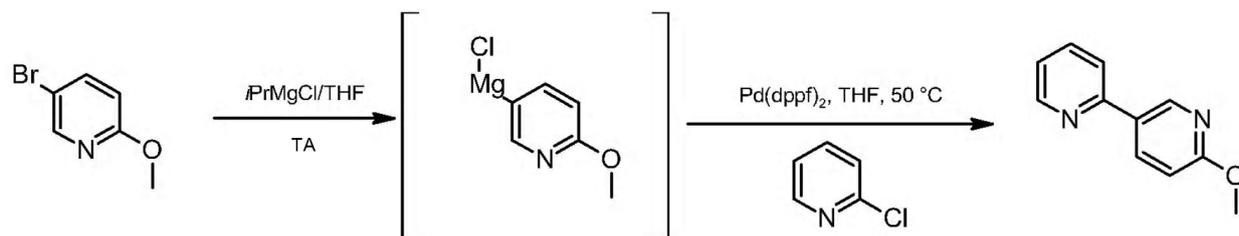
PARTE EXPERIMENTAL

10 Ejemplo 1 - Síntesis de 2-metoxi-5-(piridin-2-il)piridina de fórmula (I)

Esquema de síntesis

[0056]

15



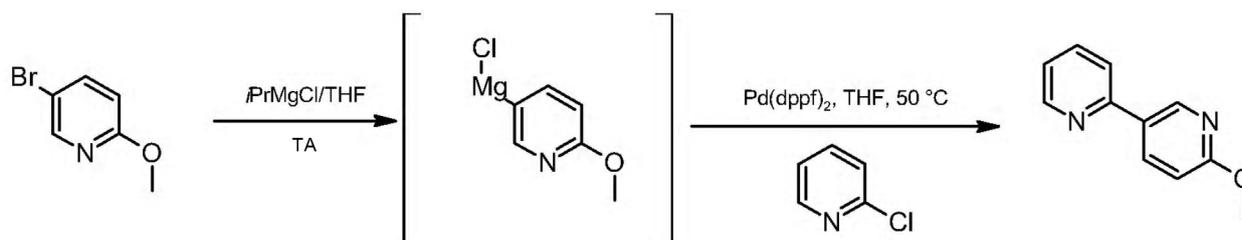
[0057] Se ponen 5,0 g de 5-bromo-2-metoxipiridina (1,2 equiv.) y 15 ml (6 vol. con respecto a 2-cloropiridina) de tetrahidrofurano anhidro, previamente desgasificado durante 1 hora por burbujeo de nitrógeno a su través, en un matraz previamente secado y mantenido bajo un flujo de nitrógeno, equipado con un termómetro, un condensador y un embudo cuentagotas. Mientras se mantiene la temperatura a 25-30°C, se añaden 26,6 ml (25,3 g, 1,56 equiv.) de complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio 1,3 M en THF en aproximadamente 1 h. Se agita el medio de reacción a 25-30°C durante al menos 5 h. La conversión, comprobada por HPLC, es superior al 95%. Se cargan 162 mg (1% mol) de Pd(dppf)Cl₂ (1,1'-[bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)), 2,52 g (1 equiv.) de 2-cloropiridina y 15 ml (6 vol.) de tetrahidrofurano anhidro previamente desgasificado en otro matraz previamente secado y mantenido bajo un flujo de nitrógeno. Se calienta el medio de reacción hasta 45-50°C y se agita durante 15 min. Se transfiere la suspensión de reactivo de Grignard previamente preparada mediante una cánula a un embudo cuentagotas adecuado. Se dosifica el reactivo de Grignard en aproximadamente 1 h en el matraz que contiene 2-cloropiridina y el catalizador manteniendo la temperatura a 45-50°C. Se agita el medio de reacción a 45-50°C durante al menos 1 h. Se comprueba la conversión por HPLC. Se añaden cuidadosamente 30 ml (12 vol.) de agua desionizada a lo largo de un período de 30 min., manteniendo la temperatura a 20-25°C. Se agita durante 15 min., se decanta y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 10 ml (4 vol.) de terc-butil metil éter. Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporan a vacío a T < 40°C, para obtener 4,6 g de producto húmedo como un aceite amarillo que tiene un título p/p del 81,56%, LCAP 78,81%, igual a un rendimiento molar del 90,7%. Se usa el producto bruto directamente en la siguiente etapa de hidrólisis según los métodos de la técnica anterior. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,70-8,69 (m, 1H), 8,28 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,77 (m, 1 H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30-7,23 (m, 1H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H). Los datos espectrales están en línea con los mostrados en la literatura.

40 Ejemplo 2 - Síntesis de 2-metoxi-5-(piridin-2-il)piridina de fórmula (I)

Esquema de síntesis

[0058]

45



[0059] Se cargan 5,0 g de 5-bromo-2-metoxipiridina (1,1 equiv.) y 16,5 ml (6 vol. con respecto a 2-cloropiridina) de

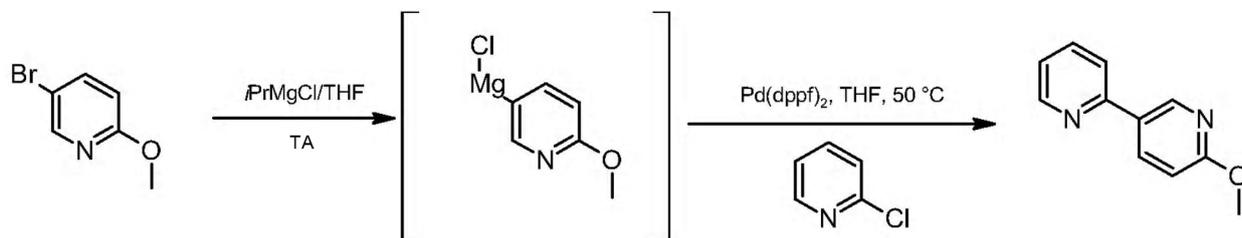
tetrahidrofurano anhidro, previamente desgasificado durante 1 hora por burbujeo de nitrógeno a su través, en un matraz previamente secado y mantenido bajo un flujo de nitrógeno, equipado con un termómetro, un condensador y un embudo cuentagotas. Mientras se mantiene la temperatura a 25-30°C, se añaden 26,6 ml (25,3 g, 1,56 equiv.) de complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio 1,3 M en THF en aproximadamente 1 h. Se agita a 25-30°C durante al menos 5 h. La conversión, comprobada por HPLC, es superior al 95%. Se cargan 177 mg (1% mol) de Pd(dppf)Cl₂ (1,1'-[bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II)), 2,74 g (1 equiv.) de 2-cloropiridina y 16,5 ml (6 vol.) de tetrahidrofurano anhidro previamente desgasificado en otro matraz previamente secado y mantenido bajo un flujo de nitrógeno. Se calienta el medio de reacción hasta 45-50°C y se agita durante 15 min. Se transfiere la suspensión de reactivo de Grignard previamente preparada mediante una cánula a un embudo cuentagotas adecuado. Se dosifica el reactivo de Grignard en aproximadamente 1 h en el matraz que contiene 2-cloropiridina y el catalizador, mientras se mantiene la temperatura a 45-50°C. Se agita a 45-50°C durante al menos 1 h. Se comprueba la conversión por HPLC. Se añaden cuidadosamente 33 ml (12 vol.) de agua desionizada, mientras se mantiene la temperatura a 20-25°C a lo largo de un período de 30 min. Se agita durante 15 min., se decanta y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 11 ml (4 vol.) de terc-butil metil éter. Se lavan las fases orgánicas con 11 ml (4 vol.) de solución saturada de cloruro de sodio. Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporan a vacío a T < 40°C, para obtener 3,1 g de producto húmedo como un aceite amarillo que tiene un título p/p del 82,37%, LCAP 79,35%, igual a un rendimiento molar del 56,8%.

[0060] (En este experimento, hubo una pérdida accidental de producto durante la separación en fases).

[0061] El producto bruto es usado directamente en la siguiente etapa de hidrólisis según los métodos de la técnica anterior. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,70-8,69 (m, 1H), 8,28 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,77 (m, 1 H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30-7,23 (m, 1H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H). Los datos espectrales están en línea con los mostrados en la literatura.

Ejemplo 3 - Síntesis de 2-metoxi-5-(piridin-2-il)piridina de fórmula (I)

Esquema de síntesis



[0063] Se cargan 1,09 kg = 0,75 l (1,1 equiv., d = 1,453 g/ml) de 5-bromo-2-metoxipiridina y 3,60 l (6 V) de tolueno anhidro, previamente desgasificado bajo un flujo de nitrógeno, en un reactor A previamente secado bajo nitrógeno. Se calienta la mezcla hasta 25-30°C y se le añaden 5,70 kg (1,485 equiv.) de una solución de complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio (20% p/p) en THF a lo largo de aproximadamente 1 h. Se agita a 25-30°C durante al menos 8 horas (la reacción puede ser llevada a cabo durante la noche). Se comprueba la conversión por HPLC. Cuando la reacción se ha completado, se carga una mezcla de 9,67 g de Pd(dppf)Cl₂ (0,25% mol), 0,60 kg igual a 0,50 l (1 equiv., d = 1,2 g/ml) de 2-cloropiridina y 3,60 l (6 V) de tolueno anhidro, previamente desgasificado bajo un flujo de nitrógeno, en un reactor B, previamente secado y mantenido bajo un flujo de nitrógeno. Se agita la mezcla a 45-50°C durante 30 min. Se transfiere la suspensión de reactivo de Grignard del reactor A al reactor B a lo largo de aproximadamente 1 h, mientras se mantiene la T a 45-50°C. Tras completarse, se continúa agitando durante al menos 4 h a 45-50°C. Se comprueba la conversión por HPLC (>99%; pureza por HPLC %A/A del producto >94%). Cuando la reacción se ha completado, se enfría la mezcla hasta 25-30°C y se le añaden cuidadosamente 3,60 l (6 V) de agua purificada, manteniendo la temperatura a 20-25°C a lo largo de aproximadamente 30 min.-1 h. Se continúa agitando durante 15 min. Se filtra la mezcla bifásica sobre papel y se lava el residuo sólido con 0,60 l (1 V) de tolueno. Se carga el filtrado en el reactor C. Se separa la fase orgánica (que contiene el producto de reacción). Se añaden 3,60 l (6 V) de agua purificada a la fase orgánica. Se continúa agitando durante 15 min., se deja decantar a la mezcla y se separan las fases. Se recupera la fase orgánica (que contiene el producto de reacción). Se añade una solución de ácido clorhídrico 4 M, preparada usando 1,41 l (2,35 V) de ácido clorhídrico concentrado y 2,06 l (3,44 V) de agua purificada, a la fase orgánica. Se continúa agitando durante 15 min., se deja decantar a la mezcla y se separa la fase ácida acuosa (el producto está en la fase acuosa). Se lava la fase ácida acuosa (que contiene el producto) dos veces con 1,20 l (2 x 2V) de MTBE. Se separa la fase acuosa y se pesa. Se hace la determinación del rendimiento en solución de 2-metoxi-5-(piridin-2-il)piridina por análisis de HPLC con patrón externo (rendimiento molar en solución: 90,3%).

Ejemplo 4 - Síntesis de 5-(2-piridil)-1,2-dihidropiridin-2-ona o 2,3'-bipiridin-6' (1'H)-ona

[0064] Se reintroduce la fase ácida acuosa que contiene 2-metoxi-5-(piridin-2-il)piridina obtenida según el Ejemplo 3 en el reactor C. Se calienta la mezcla hasta el reflujo (95-100°C) durante al menos 4 h. Se comprueba la conversión por HPLC. Cuando la reacción se ha completado, se enfría hasta 20-25°C y se lava la fase ácida acuosa con 3,54 l (5,9 V) de MTBE (el producto está en la fase acuosa). Se continúa agitando durante 15 min., se deja decantar a la mezcla y se separan las fases. Una vez separadas las fases, se ajusta el pH de la fase acuosa (que contiene el producto) a 12,5-13 con aproximadamente 1,5 l de solución de hidróxido de sodio al 30%. Se lava la fase acuosa básica así obtenida con 3,54 l (5,9 V) de MTBE (el producto está en la fase acuosa). Se continúa agitando durante 15 min., se deja decantar a la mezcla y se separan las fases. Se ajusta el pH de la fase acuosa a aproximadamente 7-7,5 con aproximadamente 0,3 l de ácido clorhídrico concentrado. Se añaden 7,26 l (12,1 V) de n-butanol y una solución de cloruro de sodio al 20%, obtenida mezclando 0,67 kg (1,12 W) de cloruro de sodio y 2,68 l (4,47 V) de agua purificada, a la fase acuosa. Se continúa agitando durante 15 min., se deja decantar a la mezcla y se separan las fases (el producto pasa a la fase orgánica). Se extrae de nuevo la fase acuosa con 7,26 l (12,1 V) de n-butanol. Se continúa agitando durante 15 min., se deja decantar a la mezcla y se separan las fases. Se evapora la fase orgánica así obtenida a 45-60°C bajo vacío para obtener un residuo. Se recupera el residuo de la destilación con 2,4 l (4 V) de acetato de etilo. Se calienta la mezcla hasta el reflujo y se agita durante 15 min. Se enfría hasta 20-25°C y se agita durante 30 min., y luego se enfría hasta -10/-5°C y se agita durante al menos 2 h. Se filtra la mezcla y se lava con 2x0,60 l (2x1 V) de acetato de etilo frío (-10/-5°C). Se seca el producto a 45-50°C bajo vacío durante al menos 6 h. Se obtienen 736 g de producto, igual a un rendimiento molar del 80,9%, a partir de la 2-cloropiridina inicial (pureza por HPLC %A/A 99,40).

Ejemplo 5 - Síntesis de 2-etoxi-5-(piridin-2-il)piridina de fórmula (I con R =Et)

[0065] Se repite el Ejemplo 3, pero se usa 5-bromo-2-etoxipiridina (Aldrich) en lugar de 5-bromo-2-metoxipiridina y se realiza con 5 gramos del compuesto de partida.

[0066] La 2-etoxi-5-(piridin-2-il)piridina así obtenida tiene el siguiente espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,76 (dd, J = 2,5, 0,6 Hz, 1H), 8,71-8,69 (m, 1H), 8,28 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,68 (dt, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 6,86 (dd, J = 8,7, 0,7 Hz, 1H), 4,46 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

[0067] Sometiendo 2-etoxi-5-(piridin-2-il)piridina a las mismas condiciones de hidrólisis que en el Ejemplo 4 para obtener 2,3'-bipiridin-6'(1'H)-ona, la reacción de hidrólisis ya se ha completado en 4 horas a reflujo. Dicho intermediario es así de gran utilidad para preparar 2,3'-bipiridin-6'(1'H)-ona y, por lo tanto, Perampanel.

Ejemplo 6 - Síntesis de 2-isopropoxi-5-(piridin-2-il)piridina que tiene la fórmula (I con R =iPr)

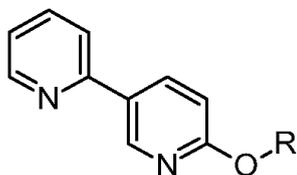
[0068] Se repite el Ejemplo 3, pero se usa 5-bromo-2-isopropoxipiridina (Aldrich) en lugar de 5-bromo-2-metoxipiridina y se realiza con 1 gramo del compuesto de partida.

[0069] La 2-isopropoxi-5-(piridin-2-il)piridina así obtenida tiene el siguiente espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,75 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,69-8,68 (m, 1H), 8,25-8,22 (m, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,68 (dt, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,80 (dd, J = 8,7, 0,5 Hz, 1H), 5,33 (sept, J = 6,2 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 6,2 Hz, 6H). Sometiendo 2-isopropoxi-5-(piridin-2-il)piridina a las mismas condiciones de hidrólisis que en el Ejemplo 4 para obtener 2,3'-bipiridin-6'(1'H)-ona, la reacción de hidrólisis ya se ha completado en 4 horas a reflujo. Dicho intermediario es así de gran utilidad para preparar 2,3'-bipiridin-6'(1'H)-ona y, por lo tanto, Perampanel.

[0070] En particular, puede apreciarse cómo el uso de las condiciones de la presente invención hace posible obtener 2-alcoxi-5-(piridin-2-il)piridina de fórmula (I) o una sal de la misma, con buenos rendimientos, con una excelente economía atómica del procedimiento, en una sola etapa y evitando el uso de equipo y condiciones criogénicas.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de 2-alcoxi-5-(piridin-2-il)piridina de fórmula (I) o de una sal de la misma:



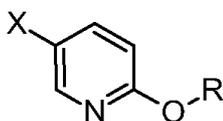
5

(I)

donde R es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, que comprende las siguientes etapas:

(a) conversión de una 5-halógeno-2-alcoxi-3-piridina de fórmula (IV)

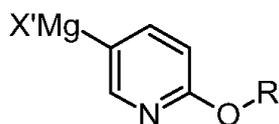
10



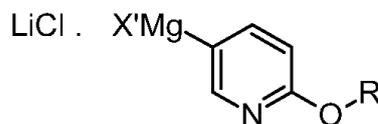
(IV)

donde X se selecciona entre cloro, bromo y yodo y R es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, en un haluro de (6-alcoxi-3-piridinil)magnesio de fórmula (III) o en un complejo con cloruro de litio del mismo de fórmula (III-bis):

15



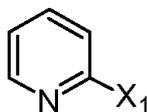
(III)



(III-Bis)

20

donde X' se selecciona entre cloro, bromo y yodo, donde la etapa (a) se lleva a cabo por medio de un reactivo de Grignard o de un complejo con cloruro de litio del mismo, o por medio de magnesio metálico; (b) reacción del compuesto obtenido en la etapa (a) con una 2-halogenopiridina o 2-pseudohalogenopiridina de fórmula (II)



(II)

25

donde X₁ se selecciona entre cloro, bromo, yodo, triflato, nonaflato, mesilato, tosilato y besilato u -O(C=O)NR'₂, donde R' es un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o es fenilo o bencilo, donde la etapa (b) está catalizada por un complejo metálico de paladio, níquel, hierro o cobalto, para obtener el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo.

30

2. El procedimiento según la reivindicación 1, donde X₁ es cloro.

3. El procedimiento según la reivindicación 1, donde el complejo de paladio es Pd(dppf)Cl₂ o sus solvatos.

35

4. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el complejo metálico es utilizado en una cantidad molar de aproximadamente un 0,1% a un 1% con respecto al compuesto de fórmula (II).

5. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura de 25 a 75°C.

6. El procedimiento según la reivindicación 5, donde la etapa (b) es llevada a cabo entre 45 y 50°C.

7. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde el reactivo de Grignard se selecciona entre cloruro de isopropilmagnesio, cloruro de t-butilmagnesio y sus complejos con cloruro de litio.

8. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la etapa (a) se lleva a cabo a entre 25°C y 70°C.

9. El procedimiento según la reivindicación 8, donde la etapa (a) se lleva a cabo entre 25 y 30°C.

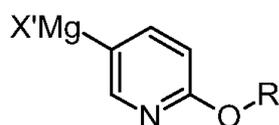
10. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde la etapa (a) se lleva a cabo por medio de 1,3 a 2,5 equivalentes molares de un reactivo de Grignard o por medio de 1,1 a 1,5 equivalentes molares de un reactivo de Grignard acomplejado con cloruro de litio, en ambos casos con respecto al compuesto de fórmula (IV).

15

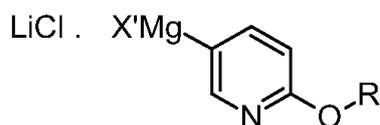
11. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde R es metilo.

12. Un haluro de (6-alcoxipiridin-3-il)magnesio de fórmula (III) o un complejo con cloruro de litio del mismo de fórmula (III-bis):

20



(III)



(III-Bis)

donde X' se selecciona entre cloro, bromo y yodo y R es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, seleccionándose dicho compuesto de fórmula (III) o (III-bis) entre el grupo de:

25

- a. cloruro de (6-(alcoxi C₂-C₆)piridin-3-il)magnesio,
- b. bromuro de (6-(alcoxi C₂-C₆)piridin-3-il)magnesio,
- c. yoduro de (6-(alcoxi C₁-C₆)piridin-3-il)magnesio,
- d. complejo de cloruro de (6-(alcoxi C₁-C₆)piridin-3-il)magnesio y cloruro de litio,
- e. complejo de bromuro de (6-(alcoxi C₁-C₆)piridin-3-il)magnesio y cloruro de litio,
- f. complejo de yoduro de (6-(alcoxi C₁-C₆)piridin-3-il)magnesio y cloruro de litio.

30

13. El compuesto según la reivindicación 12 seleccionado entre:

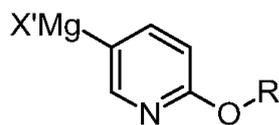
35

- a. complejo de cloruro de (6-(alcoxi C₁-C₆)piridin-3-il)magnesio y cloruro de litio,
- b. complejo de bromuro de (6-(alcoxi C₁-C₆)piridin-3-il)magnesio y cloruro de litio,
- c. complejo de yoduro de (6-(alcoxi C₁-C₆)piridin-3-il)magnesio y cloruro de litio.

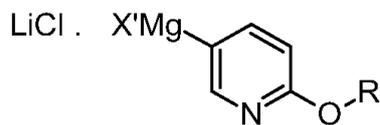
14. El compuesto según la reivindicación 13, donde el grupo alcoxi C₁-C₆ es un grupo metoxi.

40

15. Un procedimiento para la preparación de un haluro de (6-alcoxipiridin-3-il)magnesio de fórmula (III) o un complejo con cloruro de litio del mismo de fórmula (III-bis):



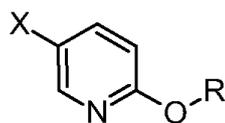
(III)



(III-Bis)

45

donde X' se selecciona entre cloro, bromo y yodo y R es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, por medio de la conversión de una 5-halogeno-2-alcoxipiridina de fórmula (IV):



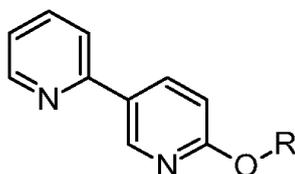
(IV)

donde X se selecciona entre cloro, bromo y yodo y R es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, por medio de un reactivo de Grignard o de un complejo con cloruro de litio del mismo, o por medio de magnesio metálico.

5

16. El uso de un haluro de (6-(alcoxi C₁-C₆)piridin-3-il)magnesio de fórmula (III) o de un complejo con cloruro de litio del mismo de fórmula (III-bis) según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15 para la preparación de 2-alcoxi-5-(piridin-2-il)piridina de fórmula (I), donde R es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, o una sal de la misma.

10 17. 2-Alcoxi-5-(piridin-2-il)piridina de fórmula (I) o una sal de la misma:



(I)

donde R se selecciona entre el grupo consistente en etilo, n-propilo, isopropilo, n-pentilo, sec-pentilo, isopentilo y neopentilo.

15

18. El uso del compuesto según la reivindicación 17 para la preparación de 2,3'-bipiridin-6'(1'H)-ona o de Perampanel.