(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 558 618**

(51) Int. CI.:

C07D 471/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.02.2013 E 13702648 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2015 EP 2812330**

(54) Título: **Procedimiento para la preparación de derivados 2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-A]piridina**

(30) Prioridad:

09.02.2012 EP 12154786

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.02.2016

(73) Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

(72) Inventor/es:

BARTELS, BJOERN;
FANTASIA, SERENA MARIA;
FLOHR, ALEXANDER;
PUENTENER, KURT y
WANG, SHAONING

(74) Agente/Representante:

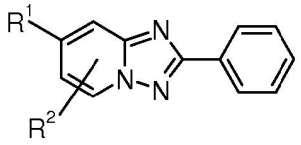
ISERN JARA, Jorge

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 derivados 2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-A]piridina

La invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de derivados 2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina de fórmula I o de una sal de los mismos,



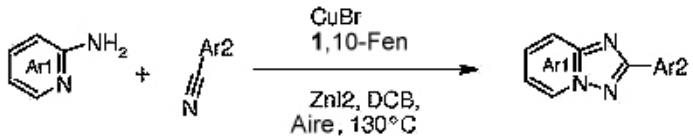
I

en la que:
R^1 representa hidrógeno, un halógeno, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido o un grupo amino opcionalmente protegido y
R^2 es hidrógeno o un halógeno.

Los derivados 2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina de fórmula I con su núcleo 1,2,4-triazol construyen el núcleo estructural de un gran número de moléculas funcionalizadas en química medicinal (J. Am. Chem. Soc. 131:15080-15081, 2009).

Se han descrito varios intentos para sintetizar de manera práctica estas importantes moléculas.

Un enfoque bastante avanzado ha sido descrito por Nagasawa et al., J. Am. Chem. Soc. 131:15080-15081, 2009, que se ilustra mediante el esquema a continuación.

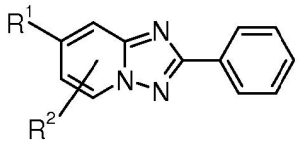


Encontraron que la adición de yoduro de cinc mejoraba significativamente la eficacia de la reacción, es decir, doblaba el rendimiento de su producto diana. Se ha informado de que el 1,2-diclorobenceno es el solvente que proporciona los mejores rendimientos.

Sin embargo, se ha encontrado que dicha reacción es difícilmente transferible a escala industrial. Por una parte la utilización de 1,2-diclorobenceno, un CFC (clorofluorocarbono), como solvente no resulta deseable para producciones a escala industrial debido a su actividad destructora del ozono. Por otra parte, se ha encontrado que la utilización de yoduro de cinc en la síntesis de los derivados 7-bromo de los derivados 2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina de fórmula I proporciona en gran medida el derivado 7-yodo no separable como producto secundario. Además, se requieren tediosas purificaciones cromatográficas de los productos en bruto para aislar los productos puros.

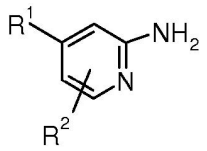
Por lo tanto, el objetivo de la presente invención era encontrar una síntesis que fuera aplicable a gran escala y que no presentase las desventajas observadas en la síntesis conocida del estado de la técnica.

El objetivo pudo alcanzarse mediante el procedimiento de la presente invención de preparación de derivados 2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina de fórmula I o de una sal de los mismos,



I

en la que,
R^1 representa hidrógeno, un halógeno, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido o un grupo amino opcionalmente protegido y
R^2 es hidrógeno o un halógeno,
el procedimiento que comprende la conversión de un compuesto de piridina de fórmula II o de una sal del mismo,



II

en la que,
R^1 y R^2 son tal como se ha indicado anteriormente, con benzonitrilo en presencia de un catalizador de Cu, un derivado 1,10-fenantrolina y una mezcla de O_2/N_2, caracterizado porque la temperatura de reacción se selecciona de entre 80°C y 170°C, no se encuentra presente ningún otro solvente aparte del reactivo benzonitrilo y el yoduro de cinc no se encuentra presente en el procedimiento.

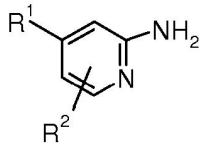
Se proporcionan las definiciones siguientes para ilustrar y definir el significado y alcance de los diversos términos utilizados en la presente memoria para describir la invención.

El término "sal" comprende sales de los compuestos de fórmula I con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido salicílico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético y similares. Las sales preferentes con ácidos son formatos, maleatos, citratos, hidrocloruros, hidrobromuros y sales de ácido metanosulfónico, resultando especialmente preferentes los hidrocloruros y los hidrobromuros.

La expresión "grupo amino protegido" se refiere a un grupo amino protegido con cualesquiera sustituyentes utilizados convencionalmente para interferir en la reactividad del grupo amino. Se describen grupos protectores de amino adecuados en Green T., "Protective Groups in Organic Synthesis", 4a ed., Wiley Interscience, 2007, capítulo 7, páginas 696 y siguientes. Los grupos protectores de aminoa decuados pueden seleccionarse de entre Boc, Fmoc, Cbz, Moz, Troc, Teoc o Voc, se utiliza más particularmente Boc.

La expresión "grupo hidroxilo protegido" se refiere a un grupo hidroxilo protegido con cualesquiera sustituyentes utilizados convencionalmente para interferir en la reactividad del grupo hidroxilo. Se describen grupos protectores de hidroxi adecuados en Green T., "Protective Groups in Organic Synthesis", 4a ed., Wiley Interscience, 2007, capítulo 2, páginas 16 y siguientes. Convenientemente se utiliza trifluorometilsulfonilo (Tf), trimetilsililo (TMS) o bencilo (Bn). El término "halógeno" se refiere a cloro, bromo o yodo.

Los compuestos de piridina fórmula:



II

o sales de los mismos, en los que R^1 y R^2 son tal como se ha indicado anteriormente son, como regla general, compuestos disponibles comercialmente, o bien son accesibles mediante métodos de síntesis bien conocidos por el experto en la materia.

En una realización particular de la presente invención, R^1 representa un halógeno y R^2 representa un hidrógeno, más particularmente R^1 representa un bromo.

El procedimiento de la presente invención se caracteriza porque el reactivo benzonitrilo es el único solvente y que no se utiliza ningún solvente adicional.

La reacción se caracteriza además porque la temperatura de reacción se selecciona de entre 80ºC y 170ºC, en una realización más particular se selecciona de entre 110ºC y 150ºC, y todavía más particularmente, es de aproximadamente 130ºC.

La presión de reacción puede seleccionarse de entre 1 y 100 bar. En una realización más particular, la presión se selecciona de entre 1 y 60 bar y todavía más particularmente de entre 1 y 20 bar.

Se ha encontrado que el incremento de la concentración del compuesto piridina de fórmula II en benzonitrilo influye positivamente sobre el rendimiento del producto diana.

De esta manera, la concentración del compuesto de piridina de fórmula II en benzonitrilo puede seleccionarse de entre 2% en peso y 30% en peso.

En una realización particular de la presente invención, la concentración del compuesto de piridina de fórmula II en benzonitrilo es de entre 5% en peso y 20% en peso, todavía más particularmente de entre 7% en peso y 15% en peso.

El procedimiento puede llevarse a cabo con mezclas de O_2/N_2 con un contenido de O_2 de entre 1% en vol. y 21% en vol. de O_2. Se entiende en la presente memoria que entre las mezclas de O_2/N_2 tal como se ha definido anteriormente se incluye el aire.

En una realización más particular, el contenido de O_2 en la mezcla de O_2/N_2 es de entre 3% en vol. y 8% en vol. de O_2, todavía más particularmente de entre 5% en vol. y 8% en vol. de O_2.

El procedimiento de la presente invención se caracteriza porque se encuentra presente un catalizador de Cu.

Como regla general se selecciona CuBr en el caso de que R^1 en el compuesto de piridina de fórmula II represente bromo, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido o un grupo amino opcionalmente protegido.

También se selecciona CuBr en el caso de que R^1 en el compuesto de piridina de fórmula II representa hidrógeno y R^2 represente bromo o hidrógeno.

Se selecciona CuCl en el caso de que R^1 en el compuesto de piridina de fórmula II representa cloro y se selecciona CuI en el caso de que R^1 en el compuesto de piridina de fórmula II represente yodo.

En la realización particular de la invención indicada anteriormente, en la que R^1 en el compuesto de piridina de fórmula II representa bromo, el catalizador de Cu es CuBr.

El catalizador de Cu se aplica, como regla general, en cantidades de entre 0,1% molar y 20% molar, más particularmente en cantidades de entre 1% molar y 5% molar en relación al compuesto de piridina de fórmula II.

El procedimiento de la presente invención se caracteriza además porque se encuentra presente un derivado 1,10-fenantrolina. Como regla general, se utiliza el monohidrato de 1,10-fenantrolina disponible comercialmente.

El derivado de 1,10-fenantrolina se aplica, como regla general, en cantidades de entre 0,1% molar y 20% molar, más particularmente en cantidades de entre 1% molar y 5% molar en relación al compuesto de piridina de fórmula II.

Aunque el experto en la materia entenderá perfectamente que el tiempo de reacción puede variar según los parámetros de reacción seleccionados, como regla general la reacción se completa tras aproximadamente 20 a 30 horas.

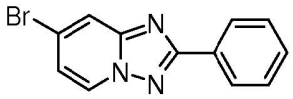
El aislamiento del derivado 2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina deseado de fórmula I a partir de la mezcla de reacción puede como regla general realizarse mediante filtración. Puede realizarse una purificación adicional del producto en bruto mediante tratamiento con carbón de una solución del producto, por ejemplo en un solvente adecuado como acetato de etilo y mediante la posterior cristalización.

Ejemplos

Abreviaturas:

t.a.=temperatura ambiente, DCM=diclorometano, THF=tetrahidrofurano, TBME=éter terc-butil-metílico, EtOAc=acetato de etilo, NCMe=acetonitrilo.

Ejemplo comparativo 1 (con ZnI_2 pero sin ningún solvente adicional) 7-Bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

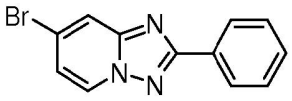


Una mezcla de 2-amino-4-bromopiridina (5,00 g, 28,9 mmoles), bromuro de cobre (I) (207 mg, 1,44 mmoles), monohidrato de 1,10-fenantrolina (289 mg, 1,44 mmoles), yoduro de cinc (923 mg, 2,89 mmoles) y benzonitrilo (125 ml) se calentó en un matraz de 3 cuellos de 250 ml hasta 130ºC. Durante 23 h se burbujeó un flujo suave de aire a través de

la mezcla de reacción (conversión de 93%, método HPLC, ver el Ejemplo 1.3). A continuación, la suspensión marrón oscuro se enfrió hasta una temperatura de entre 0ºC y 5ºC y se filtró. La torta de filtración se lavó con TBME (50 ml) y se secó, rindiendo 7-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina en bruto (5,36 g, 51%) en forma de un sólido verde con una pureza de 76,0% (% del área de HPLC, método HPLC, ver el Ejemplo 1.3). Producto secundario principal: 7-yodo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (13,0%).

El tratamiento con carbón del producto en bruto con Norit SA II (1,1 g) en EtOAc (200 ml) bajo reflujo y la posterior cristalización (mediante evaporación parcial del EtOAc) proporcionó 7-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (3,71 g, 40%) en forma de un sólido blanco con una pureza de 90,4% (% del área de HPLC, método HPLC, ver posteriormente) que contenía como impureza no separable 8,6% de 7-yodo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (método HPLC: columna X-Bridge fenilo, 50x4,6 mm; fase móvil, A: agua/NCMe (95:5), B: NCMe, C: tampón de glicina, pH 9; caudal: 2,5 ml/min; gradiente de 90/5/5 (A/B/C) a 10/85/5 (A/B/C) en 4 min., isocrático 10/85/5 (A/B/C) durante 1 min. Tiempo de retención: 1,37 min. (2-amino-4-bromopiridina), 2,54 min. (7-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina), 2,67 min. (7-yodo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina)).

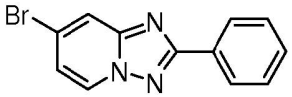
Ejemplo comparativo 2 (según JACS 131:15080-15081, 2009) 7-Bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



Una mezcla de 2-amino-4-bromopiridina (0,50 g, 2,89 mmoles), bromuro de cobre (I) (20,7 mg, 0,14 mmoles), monohidrato de 1,10-fenantrolina (28,9 mg, 0,14 mmoles), yoduro de cinc (92,3 mg, 0,29 mmoles), benzonitrilo (298 mg, 0,29 ml, 2,89 mmoles) y 1,2-diclorobenceno (25 ml) se calentó en un matraz de 3 cuellos de 100 ml hasta 130ºC. Durante 22 h se burbujeó un flujo suave de aire a través de la mezcla de reacción (conversión de 69%, método HPLC, ver el Ejemplo 1.3). A continuación, la suspensión marrón oscuro se enfrió hasta una temperatura de entre 0ºC y 5ºC y se filtró. Se lavó la torta de filtración con EtOAc (30 ml) y los filtrados agrupados se concentraron bajo vacío de manera que se eliminase mediante evaporación la mayor parte del EtOAc. La solución resultante del producto en bruto en 1,2-diclorobenceno a continuación se cargó en una columna de gel de sílice, rindiendo tras la cromatografía (hexano/EtOAc de 9:1 a 7:3), 7-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (345 mg, 41%) en forma de un sólido blanquecino con una pureza de 97,6% (% del área de HPLC, método HPLC, ver posteriormente) que contenía como impureza no separable 1,4% de 7-yodo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina.

Ejemplo 1,1

7-Bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



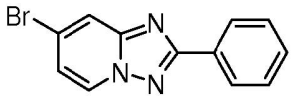
Una mezcla de 2-amino-4-bromopiridina (10,0 g, 56,6 mmoles), bromuro de cobre (I) (400 mg, 2,70 mmoles), monohidrato de 1,10-fenantrolina (560 mg, 2,80 mmoles) y benzonitrilo (130 ml) se calentó en un matraz de 4 cuellos de 350 ml hasta 130ºC. Durante 45 h se burbujeó un flujo suave de O_2/N_2 (5:95) a través de la mezcla de reacción (conversión de 99%, método HPLC, ver posteriormente). A continuación, la suspensión marrón oscuro se enfrió hasta una temperatura de entre 0ºC y 5ºC y se filtró. La torta de filtración se lavó con TBME (50 ml) y se secó, rindiendo 7-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina en bruto (11,6 g, 75%) en forma de un sólido verde con una pureza de 100% (% del área de HPLC, método HPLC, ver posteriormente).

El tratamiento con carbón del producto en bruto con Norit SA II (2,5 g) en EtOAc (400 ml) bajo reflujo y la posterior cristalización (mediante evaporación parcial del EtOAc) proporcionó 7-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (9,81 g, 63%) en forma de un sólido blanco con una pureza de 100% (% del área de HPLC, método HPLC: columna C18 monolítica Onyx, 100x4,6 mm; fase móvil, A: agua/NCMe (95:5), B: NCMe; caudal: 2 ml/min; gradiente de 95/5 (A/B) a 15/85 (A/B) en 3 min., isocrático 15/85 (A/B) durante 2,5 min., gradiente 15/85 (A/B) a 95/5 (A/B) en 2 min. Tiempo de retención: 2,50 min. (2-amino-4-bromopiridina), 3,39 min. (7-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina).

EM-IEP: m/z=273,99 $(M+H)^+$.

Ejemplo 1.2a-d

7-Bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



Una mezcla de 2-amino-4-bromopiridina (1,00 g, 5,66 mmoles), bromuro de cobre (I) (41,5 mg, 0,28 mmoles), monohidrato de 1,10-fenantrolina (56,7 mg, 0,28 mmoles) y benzonitrilo (13 ml) se calentó en un matraz de 4 cuellos de 100 ml hasta 110ºC. Durante 23 h se burbujeó un flujo suave de O_2/N_2 (5:95) a través de la mezcla de reacción (conversión de 99%, método HPLC, ver el Ejemplo 1.1). A continuación, la suspensión marrón oscuro se enfrió hasta una temperatura de entre 0ºC y 5ºC y se filtró. La torta de filtración se lavó con TBME (50 ml) y se secó, rindiendo 7-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina en bruto (1,21 g, 79%) en forma de un sólido verde con una pureza de 99,0% (% del área de HPLC, método HPLC, ver el Ejemplo 1,1).

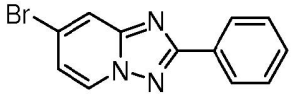
Las reacciones en la Tabla 1 se llevaron a cabo siguiendo el procedimiento descrito anteriormente aunque a temperaturas de reacción elevadas (el Ejemplo 1.2d es el Ejemplo comparativo 3):

Tabla 1:

Ejemplo	Temperatura de reacción	Conversión tras 23 h	Rendimiento	Pureza (% de área de HPLC)
1.2b	130°C	100%	73%	100%
1.2c	150°C	77%	44%	100%
1.2d	175°C	29%	decomp.	-

Ejemplo 1.3

7-Bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

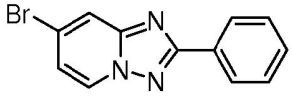


Una mezcla de 2-amino-4-bromopiridina (5,00 g, 28,9 mmoles), bromuro de cobre (I) (207 mg, 1,44 mmoles), monohidrato de 1,10-fenantrolina (289 mg, 1,44 mmoles) y benzonitrilo (125 ml) se calentó en un matraz de 3 cuellos de 250 ml hasta 130ºC. Durante 23 h se burbujeó un flujo suave de aire a través de la mezcla de reacción (conversión de 80%, método HPLC, ver posteriormente). A continuación, la suspensión marrón oscuro se enfrió hasta una temperatura de entre 0ºC y 5ºC y se filtró. La torta de filtración se lavó con TBME (50 ml) y se secó, rindiendo 7-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina en bruto (4,87 g, 60%) en forma de un sólido verde con una pureza de 97,3% (% del área de HPLC, método HPLC, ver posteriormente).

El tratamiento con carbón del producto en bruto con Norit SA II (1,0 g) en EtOAc (200 ml) bajo reflujo y la posterior cristalización (mediante evaporación parcial del EtOAc) proporcionó 7-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (3,97 g, 50%) en forma de un sólido blanco con una pureza de 98,9% (% del área de HPLC, método HPLC: columna C18 X-Bridge, 150x4,6 mm; fase móvil, A: agua/NCMe (95:5), B: NCMe, C: tampón de NBu_4HSO_4, pH 3-4; caudal: 1,5 ml/min; gradiente de 90/0/10 (A/B/C) a 5/85/10 (A/B/C) en 6 min., isocrático 5/85/10 (A/B/C) durante 4 min. Tiempo de retención: 2,25 min. (2-amino-4-bromopiridina), 3,00 min. (N-(4-bromo-piridín-2-il)-benzamidina), 6,40 min. (7-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina), 6,62 min. (7-yodo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina).

Ejemplo 1.4

7-Bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



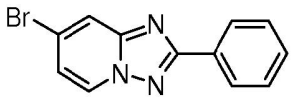
Una mezcla de 2-amino-4-bromopiridina (5,00 g, 28,9 mmoles), bromuro de cobre (I) (207 mg, 1,44 mmoles), monohidrato de 1,10-fenantrolina (289 mg, 1,44 mmoles) y benzonitrilo (65 ml) se calentó en un matraz de 4 cuellos de 100 ml hasta 130ºC. Durante 23 h se burbujeó un flujo suave de aire a través de la mezcla de reacción (conversión de

>99%, método HPLC, ver el Ejemplo 1.3). A continuación, la suspensión marrón oscuro se enfrió hasta una temperatura de entre 0ºC y 5ºC y se filtró. La torta de filtración se lavó con TBME (50 ml) y se secó, rindiendo 7-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina en bruto (6,13 g, 75%) en forma de un sólido verde con una pureza de 97,1% (% del área de HPLC, método HPLC, ver el Ejemplo 1.3).

El tratamiento con carbón del producto en bruto con Norit SA II (1,2 g) en EtOAc (220 ml) bajo reflujo y la posterior cristalización (mediante evaporación parcial del EtOAc) proporcionó 7-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (5,23 g, 65%) en forma de un sólido blanco con una pureza de 98,8% (% del área de HPLC, método HPLC, ver el Ejemplo 1.3).

Ejemplo 1.5

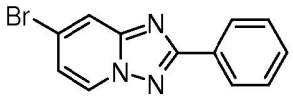
7-Bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



Una mezcla de 2-amino-4-bromopiridina (5,00 g, 28,9 mmoles), bromuro de cobre (I) (207 mg, 1,44 mmoles), monohidrato de 1,10-fenantrolina (289 mg, 1,44 mmoles) y benzonitrilo (40 ml) se calentó en un matraz de 4 cuellos de 100 ml hasta 130ºC. Durante 23 h se burbujeó un flujo suave de aire a través de la mezcla de reacción (conversión de 91%, método HPLC, ver el Ejemplo 1.3). A continuación, la suspensión marrón oscuro se enfrió hasta una temperatura de entre 0ºC y 5ºC y se filtró. La torta de filtración se lavó con TBME (50 ml) y se secó, rindiendo 7-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina en bruto (6,39 g, 72%) en forma de un sólido verde con una pureza de 89,4% (% del área de HPLC, método HPLC, ver el Ejemplo 1.3).

Ejemplo 1.6

7-Bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

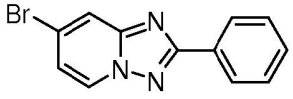


Una mezcla de 2-amino-4-bromopiridina (5,00 g, 28,3 mmoles), bromuro de cobre (I) (207 mg, 1,44 mmoles), monohidrato de 1,10-fenantrolina (284 mg, 1,44 mmoles) y benzonitrilo (60 ml) se calentó en un autoclave de 380 ml hasta 130ºC y se agitó durante 23 h bajo 20 bar de O_2/N_2 (5:95). Tras descargar el autoclave y abrirlo (conversión de 100%, método HPLC, ver el Ejemplo 1.3), seguidamente la suspensión de reacción de color marrón oscuro se enfrió a una temperatura de entre 0ºC y 5ºC y se filtró. La torta de filtración se lavó con TBME (40 ml) y se secó, rindiendo 7-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina en bruto (5,12 g, 64%) en forma de un sólido verde con una pureza de 97,0% (% del área de HPLC, método HPLC, ver el Ejemplo 1.3).

El tratamiento con carbón del producto en bruto con Norit SA II (1,0 g) en EtOAc (200 ml) bajo reflujo y la posterior cristalización (mediante evaporación parcial del EtOAc) proporcionó 7-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (4,18 g, 53%) en forma de un sólido blanco con una pureza de 99,2% (% del área de HPLC, método HPLC, ver el Ejemplo 1.3).

Ejemplo 1.7

7-Bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

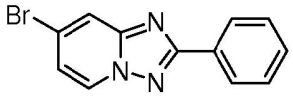


Una mezcla de 2-amino-4-bromopiridina (5,00 g, 28,3 mmoles), bromuro de cobre (I) (207 mg, 1,44 mmoles), monohidrato de 1,10-fenantrolina (284 mg, 1,44 mmoles) y benzonitrilo (125 ml) se calentó en un autoclave de 380 ml hasta 130ºC y se agitó durante 23 h bajo 20 bar de aire. Tras descargar el autoclave y abrirlo (conversión de 100%, método HPLC, ver el Ejemplo 1.3), seguidamente la suspensión de reacción de color marrón oscuro se enfrió a una temperatura de entre 0ºC y 5ºC y se filtró. La torta de filtración se lavó con TBME (40 ml) y se secó, rindiendo 7-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina en bruto (4,74 g, 60%) en forma de un sólido verde con una pureza de 97,7% (% del área de HPLC, método HPLC, ver el Ejemplo 1.3).

El tratamiento con carbón del producto en bruto con Norit SA II (0,9 g) en EtOAc (200 ml) bajo reflujo y la posterior cristalización (mediante evaporación parcial del EtOAc) proporcionó 7-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (3,76 g, 48%) en forma de un sólido blanco con una pureza de 99,4% (% del área de HPLC, método HPLC, ver el Ejemplo 1.3).

Ejemplo 1.8

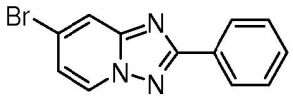
7-Bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



Una mezcla de 2-amino-4-bromopiridina (5,00 g, 28,3 mmoles), bromuro de cobre (I) (207 mg, 1,44 mmoles), monohidrato de 1,10-fenantrolina (284 mg, 1,44 mmoles) y benzonitrilo (60 ml) se calentó en un autoclave de 380 ml hasta 130ºC y se agitó durante 23 h bajo 60 bar de O_2/N_2 (5:95). Tras descargar el autoclave y abrirlo (conversión de 100%, método de CG, ver posteriormente), seguidamente la suspensión de reacción de color marrón oscuro se enfrió a una temperatura de entre 0ºC y 5ºC y se filtró. La torta de filtración se lavó con TBME (40 ml) y se secó, rindiendo 7-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina en bruto (5,71 g, 74%) en forma de un sólido verde con una pureza de 100% (% del área de CG, método de GC: columna J&W 113-5432 SE-54 (30 m, DI: 0,32 mm), horno: 80°C a 140°C (5°C/min más 5 min. de mantenimiento) y después calentamiento a 280°C (10°C/min. y 5 min. de mantenimiento), inyector: 250°C, detector: 300°C, gas portador: H_2 (66 kPa), relación de separación: 1/20. Preparación de muestras: se disolvieron 1 a 1,5 mg de la muestra en 1 ml de metanol y se inyectaron 2 µl. Tiempos de retención: 10,4 min. (2-amino-4-bromopiridina), 12,1 min. (benzamida), 26,9 (3,5-difenil-1,2,4-oxadiazol), 29,8 min. (7-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina).

Ejemplo 1.9

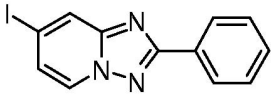
7-Bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



Una mezcla de 2-amino-4-bromopiridina (100,0 g, 0,566 mmoles), bromuro de cobre (I) (4,15 g, 28,3 mmoles), monohidrato de 1,10-fenantrolina (5,67 g, 28,3 mmoles) y benzonitrilo (600 ml) se calentó en un autoclave de 1,5 l hasta 130ºC y se agitó durante 23 h bajo un flujo de gas continuo (O_2/N_2, 8:92) de caudal 200 ml/min. (presión constante: 20 bar). Tras descargar el autoclave y abrirlo (conversión de 100%, método de CG, ver el Ejemplo 1.8), seguidamente la suspensión de reacción de color marrón oscuro se enfrió a una temperatura de entre 0ºC y 5ºC y se filtró. La torta de filtración se lavó con MeOH (600 ml) y se secó, rindiendo 7-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina en bruto (120,6 g, 78%) en forma de un sólido verde con una pureza de 100% (% del área de HPLC, método de CG, ver el Ejemplo 1.8).

Ejemplo 2

7-Yodo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



Una mezcla de 2-amino-4-yodopiridina (2,60 g, 11,8 mmoles), yoduro de cobre (I) (115 mg, 0,60 mmoles), monohidrato de 1,10-fenantrolina (120 mg, 0,60 mmoles) y benzonitrilo (33 ml) se calentó en un matraz de 4 cuellos de 100 ml hasta 130ºC. Durante 23 h se burbujeó un flujo suave de O_2/N_2 (5:95) a través de la mezcla de reacción (conversión de 99%, método HPLC, ver posteriormente). A continuación, la suspensión marrón oscuro se enfrió hasta una temperatura de entre 0ºC y 5ºC y se filtró. La torta de filtración se lavó con TBME (10 ml) y se secó, rindiendo 7-yodo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina en bruto (2,31 g, 61%) en forma de un sólido verde con una pureza de 100% (% del área de HPLC, método HPLC, ver posteriormente).

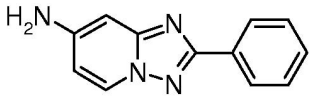
El tratamiento con carbón del producto en bruto con Norit SA II (0,6 g) en EtOAc (100 ml) bajo reflujo y la posterior cristalización (mediante evaporación parcial del EtOAc) proporcionó 7-yodo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,82 g, 48%) en forma de un sólido blanco con una pureza de 100% (% del área de HPLC, método: columna C18 monolítica Onyx, 100x4,6 mm; fase móvil, A: agua/NCMe (95:5), B: NCMe; caudal: 2 ml/min; gradiente de 95/5 (A/B) a 15/85 (A/B) en 3 min., isocrático 15/85 (A/B) durante 2,5 min., gradiente 15/85 (A/B) a 95/5 (A/B) en 2 min. Tiempo de retención: 2,77

min. (2-amino-4-yodopiridina), 3,51 min. (7-yodo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina).

EM-IEP: m/z=321,98 $(M+H)^+$.

Ejemplo 3

7-Amino-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

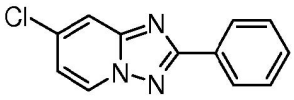


Una mezcla de 2,4-amino-piridina (1,26 g, 11,5 mmoles), bromuro de cobre (I) (82,8 mg, 0,57 mmoles), monohidrato de 1,10-fenantrolina (114,0 mg, 0,57 mmoles) y benzonitrilo (13 ml) se calentó en un matraz de 3 cuellos de 50 ml hasta 150ºC. Durante 41 h se burbujeó un flujo suave de O_2/N_2 (5:95) a través de la mezcla de reacción (conversión de 42%, método HPLC, ver posteriormente). A continuación, se filtró la mezcla de reacción. La solución marrón claro resultante se evaporó a sequedad y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexano/EtOAc, 2:8), rindiendo 7-amino-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0,72 g, 29%) en forma de un sólido amarillo pálido con una pureza de 99,0% (% de área de HPLC, método HPLC: columna C18 X-Bridge, 150x4,6 mm; fase móvil, A: agua/NCMe (95:5), B: NCMe, C: tampón de NBu_4HSO_4, pH 3-4; caudal: 1,5 ml/min; gradiente de 90/0/10 (A/B/C) a 5/85/10 (A/B/C) en 6 min., isocrático 5/85/10 (A/B/C) durante 4 min. Tiempo de retención: 0,95 min. (2,4-diaminopiridina), 4,08 min. (7-amino-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina).

EM-IEP: m/z=211,09 $(M+H)^+$.

Ejemplo 4

7-Cloro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



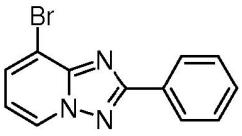
Una mezcla de 2-amino-4-cloropiridina (5,00 g, 38,9 mmoles), yoduro de cobre (I) (195 mg, 1,97 mmoles), monohidrato de 1,10-fenantrolina (390 mg, 1,97 mmoles) y benzonitrilo (65 ml) se calentó en un matraz de 4 cuellos de 100 ml hasta 130ºC. Durante 23 h se burbujeó un flujo suave de O_2/N_2 (5:95) a través de la mezcla de reacción (conversión de 99%, método HPLC, ver posteriormente). A continuación, la suspensión marrón oscuro se enfrió hasta una temperatura de entre 0ºC y 5ºC y se filtró. La torta de filtración se lavó con TBME (50 ml) y se secó, rindiendo 7-cloro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina en bruto (7,09 g, 79%) en forma de un sólido verde con una pureza de 100% (% del área de HPLC, ver el método posteriormente).

El tratamiento con carbón del producto en bruto con Norit SA II (1,50 g) en EtOAc (240 ml) bajo reflujo y la posterior cristalización (mediante evaporación parcial del EtOAc) proporcionó 7-cloro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (6,25 g, 70%) en forma de un sólido blanco con una pureza de 100% (% del área de HPLC, método: columna C18 monolítica Onyx, 100x4,6 mm; fase móvil, A: agua con 5% de NCME, B: NCMe; caudal: 2 ml/min; gradiente de 95/5 (A/B) a 15/85 (A/B) en 3 min., isocrático 15/85 (A/B) durante 2,5 min., gradiente 15/85 (A/B) a 95/5 (A/B) en 2 min. Tiempo de retención: 2,53 min. (2-amino-4-cloropiridina), 3,31 min. (7-cloro-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina).

EM-IEP: m/z=230,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 5

8-Bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



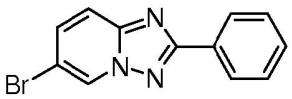
Una mezcla de 2-amino-3-bromopiridina (2,00 g, 11,2 mmoles), bromuro de cobre (I) (240 mg, 1,64 mmoles), monohidrato de 1,10-fenantrolina (336 mg, 1,68 mmoles) y benzonitrilo (25 ml) se calentó en un matraz de 3 cuellos de 50 ml hasta 130ºC. Durante 4 d se burbujeó un flujo suave de O_2/N_2 (5:95) a través de la mezcla de reacción (conversión de >99%, método HPLC, ver posteriormente). A continuación, la suspensión marrón oscuro se enfrió hasta una temperatura de entre 0ºC y 5ºC y se filtró. La torta de filtración se lavó con TBME (10 ml) y se secó, rindiendo 8-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina en bruto (1,85 g, 60%) en forma de un sólido marrón pálido con una pureza de 97,5% (% del área de HPLC, método HPLC, ver posteriormente).

El tratamiento con carbón del producto en bruto con Norit SA II (0,4 g) en EtOAc (65 ml) bajo reflujo y la posterior cristalización (mediante evaporación parcial del EtOAc) proporcionó 8-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,07 g, 35%) en forma de un sólido blanquecino con una pureza >99,9% (% del área de HPLC, método HPLC: columna C18 monolítica Onyx, 100x4,6 mm; fase móvil, A: agua/NCMe (95:5), B: NCMe; caudal: 2,0 ml/min; gradiente de 95/5 (A/B) a 15/85 (A/B) en 3 min., isocrático 15/85 (A/B) durante 2,5 min. Tiempo de retención: 2,34 min. (2-amino-3-bromopiridina), 3,32 min. (8-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina).

EM-IEP: m/z=274,00 $(M+H)^+$.

Ejemplo 6

6-Bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



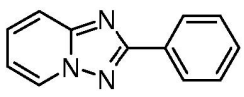
Una mezcla de 2-amino-5-bromopiridina (2,00 g, 11,6 mmoles), bromuro de cobre (I) (160 mg, 1,09 mmoles), monohidrato de 1,10-fenantrolina (225 mg, 1,12 mmoles) y benzonitrilo (25 ml) se calentó en un matraz de 3 cuellos de 50 ml hasta 130ºC. Durante 24 d se burbujeó un flujo suave de O_2/N_2 (5:95) a través de la mezcla de reacción (conversión de >97%, método HPLC, ver posteriormente). A continuación, la suspensión marrón oscuro se enfrió hasta una temperatura de entre 0ºC y 5ºC y se filtró. La torta de filtración se lavó con TBME (10 ml) y se secó, rindiendo 6-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina en bruto (1,14 g, 36%) en forma de un sólido marrón pálido con una pureza de 99,7% (% del área de HPLC, método HPLC, ver posteriormente).

El tratamiento con carbón del producto en bruto con Norit SA II (0,25 g) en EtOAc (40 ml) bajo reflujo y la posterior cristalización (mediante evaporación parcial del EtOAc) proporcionó 6-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (0,83 g, 26%) en forma de un sólido blanco con una pureza >99,9% (% del área de HPLC, método HPLC: columna C18 monolítica Onyx, 100x4,6 mm; fase móvil, A: agua/NCMe (95:5), B: NCMe; caudal: 2,0 ml/min; gradiente de 95/5 (A/B) a 15/85 (A/B) en 3 min., isocrático 15/85 (A/B) durante 2,5 min. Tiempo de retención: 2,34 min. (2-amino-5-bromopiridina), 3,45 min. (6-bromo-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina).

EM-IEP: m/z=274,00 $(M+H)^+$.

Ejemplo 7

2-Fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



Una mezcla de 2-amino-piridina (2,00 g, 21,0 mmoles), bromuro de cobre (I) (160 mg, 1,09 mmoles), monohidrato de 1,10-fenantrolina (225 mg, 1,12 mmoles) y benzonitrilo (25 ml) se calentó en un matraz de 3 cuellos de 50 ml hasta 130ºC. Durante 27 d se burbujeó un flujo suave de O_2/N_2 (5:95) a través de la mezcla de reacción (conversión de >99%, método HPLC, ver posteriormente). A continuación, la suspensión marrón oscuro se enfrió hasta una temperatura de entre 0ºC y 5ºC y se filtró. Se evaporó el filtrado a 60ºC/0,1 mbar a sequedad y el residuo marrón oscuro se disolvió en DCM (30 ml). Se lavó la solución orgánica con agua (30 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó, rindiendo 6,07 g de 2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina en bruto que contenía aprox. 4 g de benzonitrilo residual.

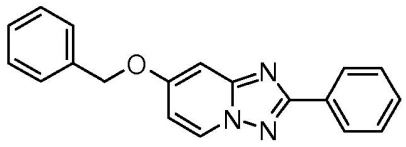
El tratamiento con carbón del producto en bruto con Norit SA II (0,90 g) en EtOAc (140 ml) bajo reflujo y la posterior cristalización (mediante evaporación parcial del EtOAc y la adición de heptano) proporcionó 2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-

a]piridina (2,00 g, 48%) en forma de un sólido amarillento con una pureza >99,9% (% del área de HPLC, método HPLC: columna C18 monolítica Onyx, 100x4,6 mm; fase móvil, A: agua/NCMe (95:5), B: NCMe; caudal: 2,0 ml/min; gradiente de 95/5 (A/B) a 15/85 (A/B) en 3 min., isocrático 15/85 (A/B) durante 2,5 min. Tiempo de retención: 1,63 min. (2-amino-piridina), 2,85 min. (2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina).

EM-IEP: m/z=196,09 $(M+H)^+$.

Ejemplo 8

7-Benciloxi-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina



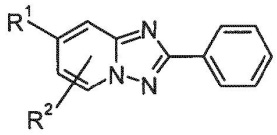
Una mezcla de 2-amino-4-benciloxipiridina (2,00 g, 9,49 mmoles), bromuro de cobre (I) (70 mg, 0,05 mmoles), monohidrato de 1,10-fenantrolina (95 mg, 0,05 mmoles) y benzonitrilo (25 ml) se calentó en un matraz de 3 cuellos de 50 ml hasta 130ºC. Durante 23 h se burbujeó un flujo suave de O_2/N_2 (5:95) a través de la mezcla de reacción (conversión de >99%, método HPLC, ver posteriormente). A continuación, se evaporó la solución marrón oscura a 60ºC/0,1 mbar a sequedad y el residuo marrón oscuro se disolvió en DCM (30 ml). Se lavó la solución orgánica con agua (30 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó, rindiendo un aceite oscuro que contenía 7-benciloxi-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina en bruto y benzonitrilo residual.

El tratamiento con carbón del producto en bruto con Norit SA II (0,90 g) en EtOAc (120 ml) bajo reflujo, la filtración y la posterior cristalización (mediante evaporación parcial del EtOAc y adición de heptano) proporcionó 7-benciloxi-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,78 g, 62%) en forma de un sólido blanquecino con una pureza >99,9% (% del área de HPLC, método HPLC: columna C18 monolítica Onyx, 100x4,6 mm; fase móvil, A: agua/NCMe (95:5), B: NCMe; caudal: 2,0 ml/min; gradiente de 95/5 (A/B) a 15/85 (A/B) en 3 min., isocrático 15/85 (A/B) durante 2,5 min. Tiempo de retención: 3,40 min. (2-amino-4-benciloxipiridina), 3,60 min. (7-benciloxi-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina).

EM-IEP: m/z=302,13 $(M+H)^+$.

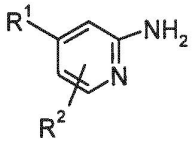
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de derivados 2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina de fórmula I o de una sal de los mismos,



I

en la que
R^1 representa hidrógeno, un halógeno, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido o un grupo amino opcionalmente protegido y
R^2 es hidrógeno o un halógeno,
que comprende la conversión de un compuesto de piridina de fórmula II o de una sal del mismo,



II

en la que R^1 y R^2 son tal como se ha indicado anteriormente,
con benzonitrilo en presencia de un catalizador de Cu, un derivado 1,10-fenantrolina y una mezcla de O_2/N_2, caracterizado por que la temperatura de reacción se selecciona de entre 80°C y 170°C, no se encuentra presente ningún otro solvente aparte del reactivo benzonitrilo y el yoduro de cinc no se encuentra presente en el procedimiento.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que la temperatura de reacción se selecciona de entre 110ºC y 150ºC.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que la presión de reacción se selecciona de entre 1 y 100 bar.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que la concentración del compuesto piridina de fórmula II en benzonitrilo es de entre 2% en peso y 30% en peso.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado por que la concentración del compuesto piridina de fórmula II en benzonitrilo es de entre 5% en peso y 20% en peso.

6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que se utiliza una mezcla de O_2/N_2 con 1% en vol. a 21% en vol. de O_2.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado por que se utiliza una mezcla de O_2/N_2 con 3% en vol. a 8% en vol. de O_2.

8. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que el derivado 1,10-fenantrolina es monohidrato de 1,10-fenantrolina.

9. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que el catalizador de Cu
es CuBr en el caso de que R^1 en el compuesto piridina de fórmula II representa un bromo, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido o un grupo amino opcionalmente protegido,
es CuBr en el caso de que R^1 en el compuesto piridina de fórmula II representa hidrógeno y R^2 representa bromo o hidrógeno,
es CuCl en el caso de que R^1 en el compuesto piridina de fórmula II representa cloro o
es CuI en el caso de que R^1 en el compuesto piridina de fórmula II representa yodo.

10. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado por que el catalizador de Cu es CuBr.

11. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que R^1 en el compuesto piridina de fórmula II representa bromo.

12. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que R^2 es hidrógeno.