

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 095**

51 Int. Cl.:

C07D 213/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.07.2014** **PCT/US2014/048034**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.01.2015** **WO15013520**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2014** **E 14752960 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2017** **EP 3024821**

54 Título: **Proceso para la preparación de perampanel**

30 Prioridad:

25.07.2013 US 201361858368 P
14.01.2014 US 201461927424 P
25.06.2014 US 201462016797 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.12.2017

73 Titular/es:

**TEVA PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)**
Schlüsselstrasse 12
8645 Jona, CH

72 Inventor/es:

BUCHLOVIC, MARIAN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 646 095 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

Proceso para la preparación de perampanel

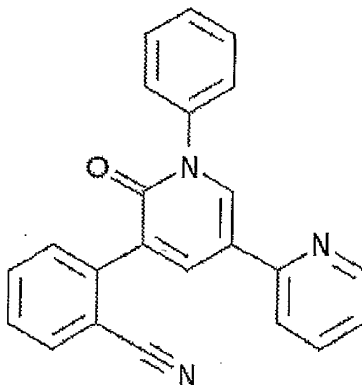
5 Campo de la invención

La presente invención proporciona nuevos procedimientos e intermedios para la preparación de perampanel.

Antecedentes de la invención

10

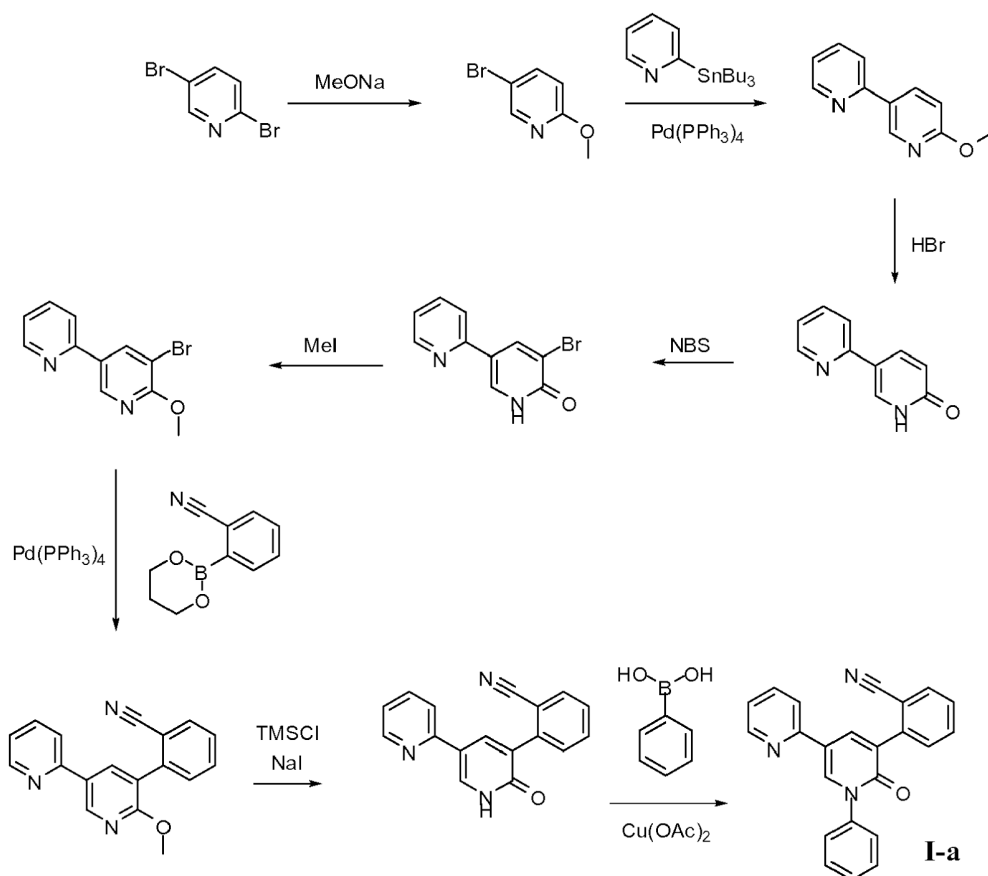
El perampanel, (3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona, tiene la siguiente estructura química:



15 El perampanel, también denominado en el presente documento "Compuesto la" o "la", es un antagonista selectivo para el subtipo AMPA de receptores de glutamato ionotrópicos. Es desarrollado por Eisai Co. con el nombre comercial Fycompa®, para el tratamiento de la epilepsia y la neuropatía diabética.

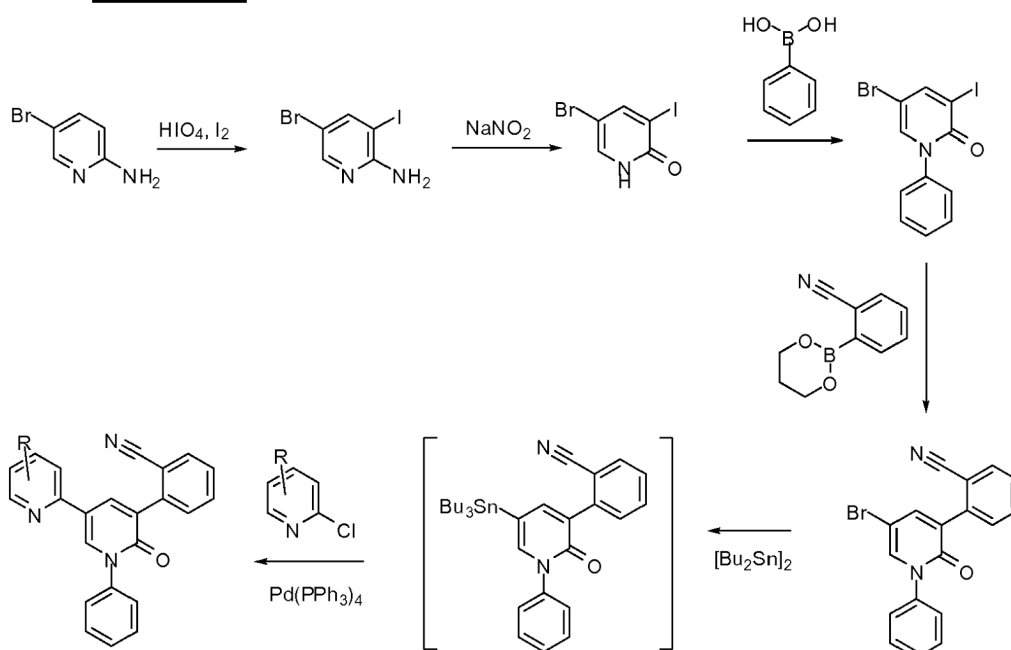
20 El documento 6.949.571 (también denominada en el presente documento "la patente '571") describe el Perampanel y un proceso para la preparación del mismo a partir de una piridina disustituida. El proceso comprende ocho etapas de síntesis, de las cuales dos etapas requieren el uso de un catalizador de metal.

El proceso puede ilustrarse mediante el siguiente esquema 1.

Esquema 1:

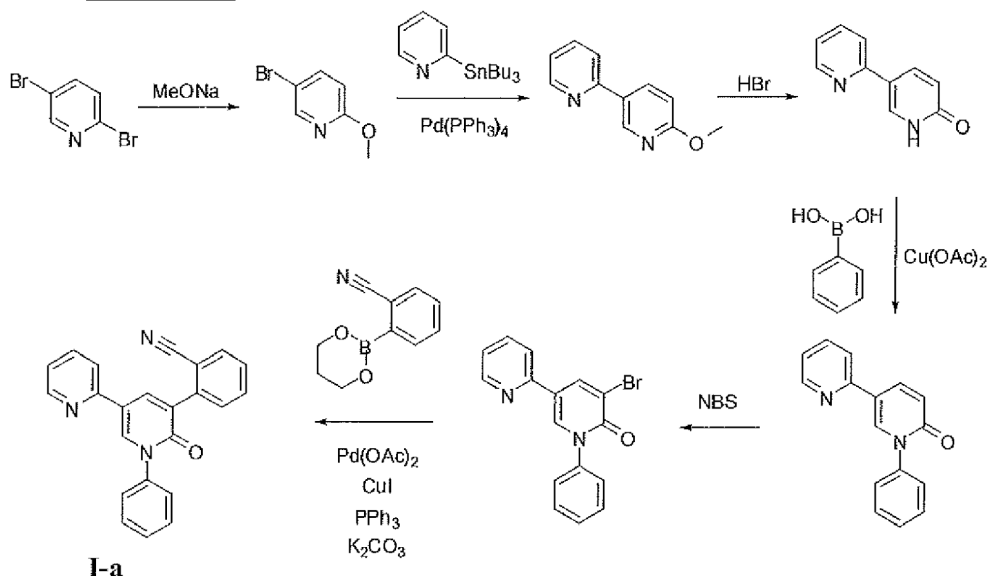
La patente '571 también describe un proceso alternativo para la preparación de derivados de Perampanel, a partir de una 2-amino-5-bromopiridina. El proceso comprende seis etapas de síntesis y también comprende el uso de un catalizador de metal. El proceso puede ilustrarse mediante el siguiente esquema 2:

5

Esquema 2:

El documento US 8.304.548 (también denominada en el presente documento "la patente '548") describe otro proceso para la preparación de Perampanel. El proceso se basa en la síntesis de ocho etapas descrita en la patente '571 (esquema 1), sin embargo, no utiliza la protección de metilo del oxígeno en el intermedio 5'-bromo-6'-metoxi-2,3'-bipiridina antes del acoplamiento con el resto benzonitrilo y su posterior eliminación. El proceso, que comprende seis etapas de síntesis y el uso de catalizador de metal, puede ilustrarse mediante el siguiente esquema 3.

Esquema 3:



Los documentos US 2010/0016603, US 7.524.967 y US 2013/0109862 (ahora publicada como US 8.742.118) describen varios procesos para la preparación del intermedio [2,3'-bipiridin]-6'-(1'H)-ona.

El documento WO 2014/023576 describe la síntesis de intermedios cianofenilborónicos alternativos que pueden utilizarse en los procesos descritos anteriormente para la preparación de Perampanel.

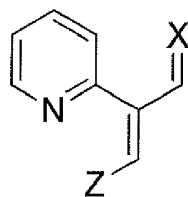
Los procesos descritos anteriormente requieren muchas etapas de reacción y proporcionan Perampanel en rendimiento puro.

El documento US4072746 describe compuestos de fórmula II (que se define a continuación) y procesos para su preparación. Dong-Ung Lee, et. al., *Archiv. Der. Pharmazie*, vol. 321, n.º 5, 1988, páginas 265-272, desvela compuestos de fórmula III (que se define a continuación) y procesos para su preparación.

Existe una necesidad en la técnica de proporcionar un proceso eficiente, que proporcione Perampanel en un rendimiento y una calidad altos y que pueda utilizarse a escala industrial.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos intermedios útiles para la síntesis de Perampanel y procesos que emplean dichos compuestos intermedios para la preparación de Perampanel. En un primer aspecto, la invención se refiere al uso de los compuestos de Fórmula II y sales de los mismos de la siguiente estructura:



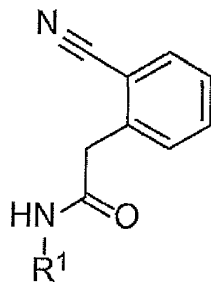
Fórmula II

en la preparación de Perampanel, en la que:

X es oxígeno o un grupo NR^2R^3 , donde R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, un grupo arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ opcionalmente sustituido y un grupo arilalquilo $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ opcionalmente sustituido;

y Z es un grupo saliente. En algunas realizaciones, Z se selecciona entre un grupo NR^2R^3 donde R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente, OH, halógeno, alcoxi, metanosulfonilo o *p*-toluenosulfonilo.

En un segundo aspecto, la presente invención también proporciona el uso de compuestos de Fórmula III de la siguiente estructura:



Fórmula III

en la preparación de Perampanel; en la que R^1 es hidrógeno o fenilo.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona compuestos aislados de Fórmula IIa y IIb, preferentemente en forma sólida.

Los compuestos de Fórmula II y III son intermedios que pueden usarse ventajosamente en la preparación de Perampanel. En consecuencia, la presente invención también proporciona un proceso para la preparación de Perampanel, que comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula II y el compuesto de Fórmula III.

En un aspecto adicional, la presente invención también proporciona la forma cristalina polimórficamente pura II y un proceso para la preparación de la misma.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra un patrón de DRX de polvo de la forma II de Perampanel cristalino.

La Figura 2 muestra un patrón de DRX de polvo del compuesto cristalino de Fórmula IIa.

La Figura 3 muestra un patrón de DRX de polvo del compuesto cristalino de Fórmula IIb.

La Figura 4 muestra un patrón de DRX de polvo del compuesto cristalino de Fórmula IIIa.

La Figura 5 muestra un patrón de DRX de polvo de la forma I de Perampanel cristalino.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona nuevos procedimientos que emplean compuestos intermedios ventajosos para la preparación de Perampanel. De acuerdo con los procesos de la presente invención, el Perampanel se obtiene con un rendimiento alto, de al menos el 40 %, y una calidad alta, es decir, con una pureza química alta.

Los procesos descritos en la bibliografía tienen desventajas significativas. Por ejemplo, estos procesos no son económicos, ya que requieren muchas etapas de reacción y proporcionan el producto con un rendimiento bajo. En consecuencia, los procesos descritos en la bibliografía no son adecuados para la escala industrial. Por ejemplo, como se describe en la patente '548 (esquema 3) y también se confirma por el solicitante de la presente invención, el proceso notificado en la presente patente proporciona el producto final en un rendimiento total de aproximadamente el 20-25 %.

Adicionalmente, los procesos descritos en la bibliografía utilizan un catalizador de metal de transición en varias etapas de reacción, que son muy caros y pueden conducir a la contaminación con metal en el producto final, haciendo el proceso, por tanto, menos económico.

Al contrario que los procesos de la técnica anterior, los procesos de la presente invención tienen un menor número de etapas de reacción, no requieren el uso de un catalizador de metal de transición y son muy eficientes y pueden adaptarse a una escala industrial.

En particular, los procesos de la presente invención utilizan el intermedio de Fórmula II, en particular de Fórmula IIa; y el intermedio de Fórmula III (IIa), como se define en lo sucesivo en el presente documento, que puede aislarse

como un compuesto sólido y estable. Estas ventajas vuelven al intermedio extremadamente útil para el proceso de fabricación de Perampanel, en particular a una escala industrial.

Como se usa en el presente documento, "sustancialmente libre" significa que las formas en estado sólido de la presente invención contienen el 20 % (p/p) o menos de polimorfos o de un polimorfo específico de Perampanel. De acuerdo con algunas realizaciones, las sales y formas en estado sólido de la presente invención contienen el 10 % (p/p) o menos, el 5 % (p/p) o menos, el 2 % (p/p) o menos, el 1 % (p/p) o menos, el 0,5 % (p/p) o menos o el 0,2 % (p/p) o menos de polimorfos, o de un polimorfo especificado de Perampanel. En otras realizaciones, la forma en estado sólido de Perampanel de la presente invención contiene del 1 % al 20 % (p/p), del 5 % al 20 % (p/p) o del 5 % al 10 % (p/p) de cualquier forma en estado sólido o de un polimorfo específico de Perampanel.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, las mediciones de DRXP se toman usando la longitud de onda de radiación $K\alpha$ de cobre 1,541874 Å.

Como se usa en el presente documento, el término "aislado" en referencia a los intermedios de la presente invención, sus sales o formas en estado sólido de los mismos, corresponde a un compuesto que está separado físicamente de la mezcla de reacción en la que se forma.

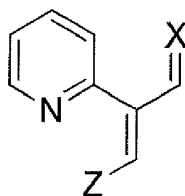
Una cosa, por ejemplo, una mezcla de reacción, puede caracterizarse en el presente documento como que está, o que se le permite llegar a la "temperatura ambiente", con frecuencia abreviada "TA". Esto significa que la temperatura de la cosa es cercana, o igual, a la del espacio, por ejemplo, la sala o una campana de ventilación, en la que se encuentra la cosa. Normalmente, la temperatura ambiente es de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C, o de aproximadamente 22 °C a aproximadamente 27 °C, o de aproximadamente 25 °C.

En el presente documento puede referirse que un proceso o etapa se realiza "durante la noche". Esto se refiere a un intervalo de tiempo, por ejemplo, para el proceso o etapa, que prolonga el tiempo durante la noche, cuando ese proceso o etapa no pueden observarse activamente. Este intervalo de tiempo es de aproximadamente 8 a aproximadamente 20 horas, o de aproximadamente 10-18 horas, normalmente de aproximadamente 16 horas.

Como se usa en el presente documento, la expresión "presión reducida" se refiere a una presión de aproximadamente 10 mbar (0,001 MPa) a aproximadamente 500 mbar (0,05 MPa), normalmente de aproximadamente 50 mbar (0,005 MPa).

La cantidad de disolvente empleado en un proceso químico, por ejemplo, una reacción o una cristalización puede denominarse en el presente documento como una serie de "volúmenes" o "vol" o "V". Por ejemplo, puede referirse que un material está suspendido en 10 volúmenes (o 10 vol o 10V) de un disolvente. En este contexto, se entendería que esta expresión significa mililitros del disolvente por gramo del material que se está suspendiendo, de manera que la suspensión de 5 gramos de un material en 10 volúmenes de un disolvente significa que el disolvente se usa en una cantidad de 10 mililitros del disolvente por gramo del material que se está suspendiendo o, en este ejemplo, 50 ml del disolvente. En otro contexto, el término "v/v" puede usarse para indicar el número de volúmenes de un disolvente que se añaden a una mezcla de líquido basado en el volumen de dicha mezcla. Por ejemplo, la adición de MTBE (1,5 v/v) a una mezcla de 100 ml de reacción indicaría que se añadieron 150 ml de MTBE.

En un aspecto, la presente invención proporciona el uso de compuestos de Fórmula II y sales de los mismos de la estructura siguiente:



Fórmula II

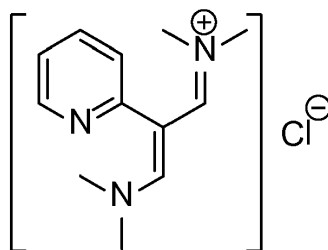
en la preparación de Perampanel, en la que:

X es oxígeno o un grupo NR^2R^3 , en el que R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre: un grupo alquilo C_1 - C_{15} lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo C_1 - C_{10} , un grupo arilo C_6 - C_{10} opcionalmente sustituido y un grupo arilalquilo C_7 - C_{12} opcionalmente sustituido;

y Z es un grupo saliente. En algunas realizaciones, Z se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo NR^2R^3 donde R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente, OH, halógeno, alcoxi, metanosulfonilo o *p*-toluenosulfonilo.

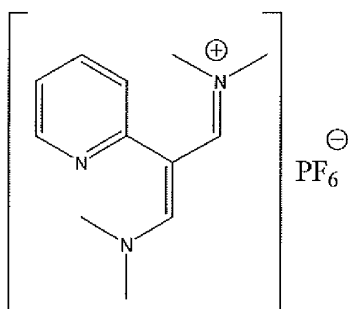
Como se ha indicado anteriormente, pueden usarse compuestos de fórmula II en los procesos de la invención en forma de sal. Las sales adecuadas pueden incluir, pero no se limitan a: haluros, por ejemplo cloruro o bromuro; otros tipos de aniones no coordinantes, tales como hexafluorofosfato, tetrafluoroborato o perclorato; u otras sales inorgánicas u orgánicas adecuadas. Las sales de hexafluorofosfato o cloruro de Fórmula II son intermedios preferidos que pueden usarse en los procesos para la preparación de Perampanel.

En algunas realizaciones, X y Z son grupos NR^2R^3 donde R^2 y R^3 son ambos grupos alquilo, preferentemente grupos metilo. Preferentemente, el compuesto se define en el presente documento como un compuesto de Fórmula IIa de la siguiente estructura:



Fórmula IIa

En otras realizaciones, X y Z son como se han indicado anteriormente y el compuesto de Fórmula II está en forma de hexafluorofosfato, de la siguiente Fórmula IIb:



Fórmula IIb

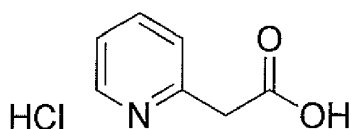
En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos aislados de Fórmula IIa y IIb, preferentemente están en forma sólida.

En realizaciones preferidas, los compuestos de Fórmula IIa y IIb son compuestos cristalinos.

Un compuesto cristalino particular de Fórmula IIa puede estar caracterizado por datos seleccionados entre uno o más de los siguientes: patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 10,5, 11,3, 14,9, 17,2, 18,3, 18,9, 19,2, 19,8, 22,1 y 27,9 grados dos theta $\pm$ 0,2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X de polvo como se representa en la Figura 2; y combinaciones de estos datos.

Un compuesto cristalino particular de Fórmula IIb puede estar caracterizado por datos seleccionados entre uno o más de los siguientes: patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 9,6, 10,7, 13,5, 14,5, 16,3, 16,7, 17,2, 19,2, 20,0 y 21,1 grados dos theta $\pm$ 0,2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X de polvo como se representa en la Figura 3; y combinaciones de estos datos.

El compuesto de Fórmula II puede prepararse por reacción de clorhidrato del ácido 2-(piridin-2-il)acético de la siguiente fórmula:

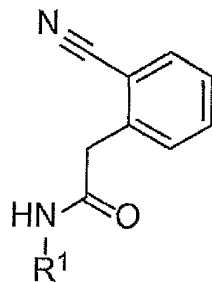


Fórmula IV

y un haluro de acilo en presencia de dimetilformamida ("DMF").

Cuando X y Z son grupos NR^2R^3 donde R^2 y R^3 son ambos un grupo metilo, es decir, se obtiene el compuesto de la Fórmula IIa, se hace reaccionar el compuesto de Fórmula IV con un haluro de acilo, tal como oxiclورو de fósforo y DMF.

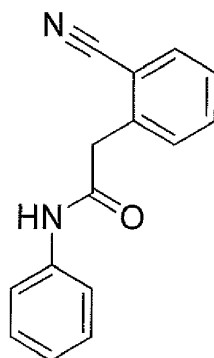
En otro aspecto, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula III de la siguiente estructura:



Fórmula III

en la preparación de Perampanel; en la que R^1 es hidrógeno o fenilo.

Cuando R^1 es fenilo, el compuesto se define en el presente documento como un compuesto de Fórmula IIIa de la siguiente estructura:

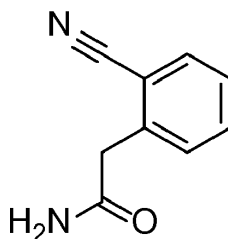


Fórmula IIIa

El compuesto de Fórmula IIIa puede estar en forma cristalina.

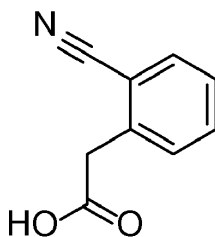
Un compuesto cristalino particular de Fórmula IIIa puede estar caracterizado por datos seleccionados entre uno o más de los siguientes: patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 5,8, 11,5, 12,0, 15,1, 15,8, 20,4, 21,5, 23,4, 24,2 y 26,0 grados dos theta $\pm$ 0,2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X de polvo tal como se representa en la Figura 4; y combinaciones de estos datos.

Cuando R^1 es hidrógeno, el compuesto se define en el presente documento como un compuesto de Fórmula IIIb de la siguiente estructura:



Fórmula IIIb

El compuesto de fórmula III puede prepararse haciendo reaccionar ácido 2-(2-cianofenil)acético de la siguiente fórmula:



Fórmula V

5 y la amina sustituida correspondiente o amoníaco acuoso. La reacción puede realizarse en presencia de cloruro de tionilo. Como alternativa, la reacción puede realizarse en presencia de haluro de acilo, preferentemente cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida (DMF).

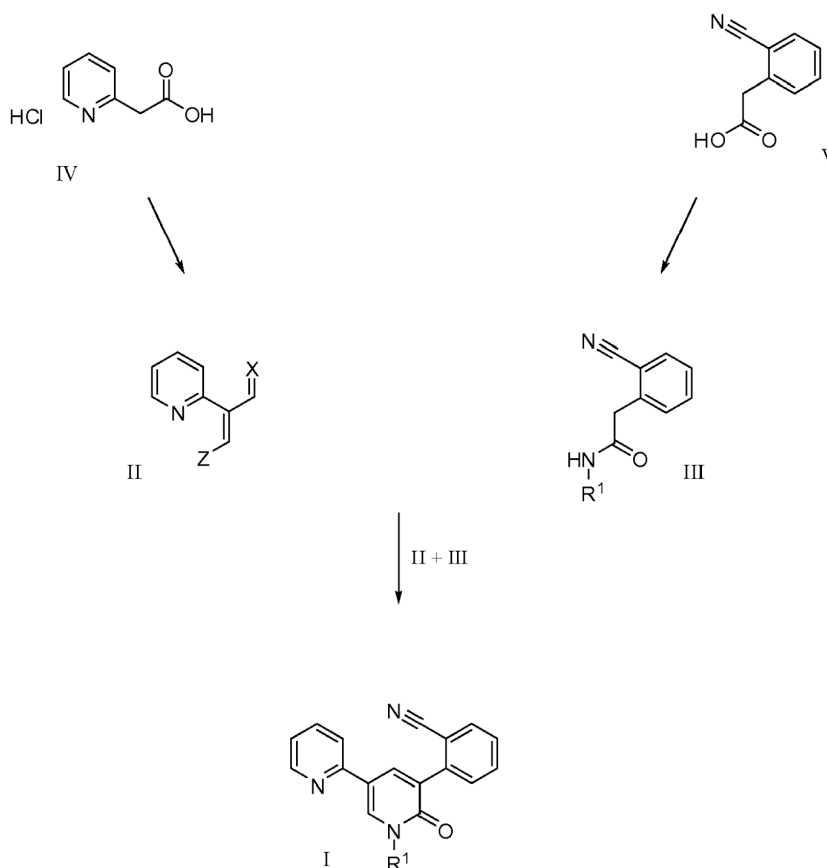
10 Cuando R¹ es fenilo, es decir, el compuesto de Fórmula IIIa, entonces el compuesto de fórmula V se hace reaccionar con anilina, preferentemente en las condiciones descritas anteriormente.

Cuando R¹ es hidrógeno, es decir, el compuesto de Fórmula IIIb, entonces el compuesto de fórmula V se hace reaccionar con solución acuosa de amoníaco, en las condiciones descritas anteriormente.

15 Los compuestos de Fórmula II y III descritos anteriormente, en particular los compuestos de Fórmula IIa, IIb y IIIa, pueden hacerse reaccionar en un proceso para la preparación de Perampanel.

20 La presente invención, por tanto, proporciona también un proceso para la preparación de Perampanel que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula II y el compuesto de Fórmula III.

Este proceso de la presente invención puede ilustrarse mediante el siguiente esquema 4.

Esquema 4:

La reacción se realiza normalmente en presencia de un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados pueden incluir, por ejemplo, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilformamida, N-metilacetamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, tolueno, metanol, etanol, butanol, acetato de etilo, acetato de butilo y mezclas de los mismos.

La reacción puede realizarse en presencia de una base adecuada, tal como hidruros de metales alcalinos, como hidruro de sodio, hidruro de potasio; amidas de metales alcalinos, por ejemplo, diisopropilamida de litio; óxidos metálicos, tales como metóxido de litio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, óxido de litio; aminas básicas, tales como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno ("DBU"); o carbonatos, tales como, carbonato de potasio, carbonato de cesio. La reacción puede realizarse a aproximadamente temperatura ambiente. Como alternativa, la reacción puede realizarse mientras se calienta, con una temperatura que varía de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 130 °C.

Cuando se usa el compuesto de Fórmula IIIb en la reacción, entonces el proceso para la preparación de Perampanel incluirá una etapa de arilación adicional. La arilación puede hacerse, por ejemplo, haciendo reaccionar el intermedio obtenido de la etapa anterior con ácido fenilborónico. La reacción puede realizarse en presencia de una sal de cobre, por ejemplo, acetato de cobre.

La presente divulgación describe adicionalmente un proceso para la preparación de la forma II de Perampanel cristalino.

Como se usa en el presente documento, la expresión forma II de Perampanel cristalino se refiere a Perampanel cristalino caracterizado por datos seleccionados entre uno o más de los siguientes: patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 4,6, 8,9, 12,0, 15,8, 20,5, 24,3 y 26,9 grados dos theta $\pm$ 0,2 grados dos theta; patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 8,9, 15,8 y 24,3 grados dos theta $\pm$ 0,2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X de polvo como se representa en la Figura 1; y combinaciones de estos datos.

Dicho procedimiento comprende cristalizar Perampanel en una mezcla de disolvente y anti-disolvente. Normalmente, el disolvente se selecciona entre sulfóxido de dimetilo (DMSO), acetonitrilo y tetrahidrofurano; y el anti-disolvente se selecciona entre heptano, isopropanol y metil terc-butil éter (MTBE). Normalmente, el proceso comprende disolver

Perampanel en los disolventes descritos anteriormente y añadir el anti-disolvente, tal como isopropanol, para obtener una mezcla en la que la forma de Perampanel II precipita. La disolución en el disolvente puede hacerse mientras se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo, cuando se usa DMSO el calentamiento es a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 50 °C, o cuando se usa THF el calentamiento es a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 65 °C. Después de que se obtiene una solución, puede enfriarse, preferentemente a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente. Para ayudar a la etapa de precipitación, la mezcla puede enfriarse más después de la adición del anti-disolvente, tal como isopropanol, preferentemente en un baño de hielo, o la solución de Perampanel caliente puede añadirse a un anti-disolvente frío a una temperatura de aproximadamente -15 °C a aproximadamente 10 °C.

El proceso descrito anteriormente puede realizarse, por ejemplo, usando la forma I de Perampanel cristalino como material de partida en el proceso de cristalización.

Como se usa en el presente documento, el término forma I de Perampanel cristalino se refiere a Perampanel cristalino caracterizado por datos seleccionados entre uno o más de los siguientes: patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 4,7, 7,8, 9,4, 10,3, 14,2, 15,0, 16,0, 19,1, 20,4 y 22,4 grados dos theta $\pm$ 0,2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X de polvo como se representa en la Figura 5; y combinaciones de estos datos.

La presente invención abarca una forma II de Perampanel cristalino que es polimórficamente pura.

Como se usa en el presente documento, la expresión polimórficamente pura se refiere a una forma II de Perampanel cristalino que tiene no más del 10 %, más preferentemente no más del 5 %, mucho más preferentemente no más del 1 % en peso de cualquier otra forma cristalina de Perampanel, en particular Perampanel de forma I, forma V o forma hidratada. La pureza polimórfica de la forma II de Perampanel cristalino puede determinarse midiendo el contenido de las formas cristalinas descritas anteriormente mediante DRXP. Por ejemplo, un experto en la materia mediría el contenido de forma cristalina I en la forma II de Perampanel cristalino mediante la detección y la cuantificación de los picos característicos de la forma I descritos en la bibliografía (ausentes en la forma II). En consecuencia, el contenido de forma V de Perampanel cristalino en la forma II de Perampanel cristalino se medirá mediante la detección y la cuantificación de los picos característicos descritos de la forma V (ausentes en la forma II); y el contenido de hidrato de Perampanel se medirá mediante la detección y la cuantificación de los picos característicos descritos del hidrato de Perampanel (ausentes en la forma II).

Los picos característicos de la forma I de Perampanel cristalino utilizados para la medición descrita anteriormente pueden seleccionarse entre la siguiente lista de picos a aproximadamente: 4,7, 7,8, 10,3, 14,2, 15,1, 17,7, 19,1, 20,4 y 22,4 grados dos theta $\pm$ 0,2 grados dos theta; en particular, los picos característicos utilizados para la medición descrita anteriormente se seleccionan entre los picos a aproximadamente: 7,8, 10,3 y 19,1 grados dos theta $\pm$ 0,2 grados dos theta.

Los picos característicos de la forma cristalina V Perampanel utilizados para la medición descrita anteriormente pueden seleccionarse entre la siguiente lista de picos a aproximadamente: 6,1, 8,0, 10,0, 12,2, 12,9, 14,3, 16,7, 18,4, 18,8, 20,7 y 22,1 grados dos theta $\pm$ 0,2 grados dos theta; en particular, los picos característicos utilizados para la medición descrita anteriormente se seleccionan entre los picos a aproximadamente: 6,1, 8,0, 10,0, 12,9, 16,7 y 22,1 grados dos theta $\pm$ 0,2 grados dos theta.

Los picos característicos del hidrato de Perampanel cristalino utilizados para la medición descrita anteriormente pueden seleccionarse entre la siguiente lista de picos a aproximadamente: 7,8, 11,7, 12,5, 13,7, 14,6, 17,5, 19,1, 20,0, 21,1 y 21,4 grados dos theta $\pm$ 0,2 grados dos theta; en particular, los picos característicos utilizados para la medición descrita anteriormente se seleccionan entre los picos a aproximadamente: 7,8, 11,7, 12,5, 17,5, 19,1 y 21,4 grados dos theta $\pm$ 0,2 grados dos theta.

Habiendo descrito la invención con referencia a ciertas realizaciones preferidas, serán evidentes otras realizaciones para un experto en la materia a partir de la consideración de la memoria descriptiva. La invención se define adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos que describen en detalle la preparación de la composición y métodos de uso de la invención.

Método de difracción de rayos X de polvo ("DRXP"):

La difracción de rayos X de polvo se realizó en un difractómetro de rayos X de polvo PanAlytical X'pert Pro; Radiación CuK α (λ = 1,541874 Å); detector X'Celerator con longitud activa de 2,122 grados 2-theta; temperatura del laboratorio 25 $\pm$ 2 °C; portamuestras de fondo cero. Antes del análisis, las muestras se molieron suavemente usando un mortero y una mano de mortero para obtener un polvo fino. La muestra molida se ajustó en una cavidad del portamuestras y la superficie de la muestra se alisó usando un cubreobjetos.

Parámetros de medición:	
Intervalo de exploración	3-40 grados 2-theta
Modo de exploración	continua
Tamaño de la etapa	0,0167 grados
Tamaño de la etapa	42 s
Centrifugación de la muestra	60 rpm
Portamuestras	placa de silicio de fondo cero

Ejemplos

5 Ejemplo 1: Cloruro de 1,1,5,5-tetrametil-3-(2-piridil)-1,5-diazapentadienio (II-a)

Se cargó oxiclورو de fósforo(V) (16,10 ml, 0,173 mol) al matraz de 250 ml de dos bocas equipado con un termómetro. El contenido del matraz se enfrió en un baño de hielo-agua. Después, se añadió gota a gota dimetilformamida seca (DMF) (20,07 ml, 0,259 mol) en atmósfera inerte, manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de 10 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos, seguido de la adición del compuesto IV (10 g, 0,058 mol) en una porción. La mezcla se calentó a 80-85 °C durante 3-4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 10 °C y se añadió acetonitrilo (30 ml). Después, la mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua y se añadió gota a gota una solución de K₂CO₃ (50 g) en agua (70 ml) para obtener un pH de 7-8, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10 °C. Después, la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión formada se filtró y la torta de filtración se lavó con acetonitrilo (10 ml, 2 veces). Los filtrados combinados se vertieron en un embudo de separación. La fase orgánica se separó y se secó sobre gel de sílice (0,5 g), después el disolvente se reemplazó por isopropanol (iPrOH) mediante la adición y evaporación de iPrOH en varias porciones (100 ml, 3 veces), después se concentró a 50 °C y presión reducida (50-200 mbar (0,005-0,02 MPa)) a un volumen de aproximadamente 25 ml. El residuo se calentó a 55 °C y se añadió acetona (180 ml) gota a gota. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se agitó durante 5 minutos, después se enfrió en un baño de hielo-agua durante 40 minutos y se filtró. La torta de filtración se lavó con acetona (15 ml, 2 veces) y se secó a 80 °C durante 5 horas para obtener el compuesto del título en forma de un sólido ligeramente parduzco (6,9 g, rendimiento del 50 %).

25 Ejemplo 2: Cloruro de 1,1,5,5-tetrametil-3-(2-piridil)-1,5-diazapentadienio (II-a)

Se cargó oxiclورو de fósforo(V) (10,74 ml, 0,115 mol) en un reactor con camisa de 100 ml equipado con un termómetro. El contenido del recipiente de reacción se enfrió a 5 °C. Después, se añadió gota a gota dimetilformamida seca (DMF) (16,06 ml, 0,207 mol) en una atmósfera inerte, manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de 15 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se dejó calentar a 25 °C y se agitó durante 5 minutos, seguido de la adición del compuesto IV (8 g, 0,046 mol) y tolueno seco (8 ml). La mezcla se calentó a 95 °C durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 10 °C y se añadió acetonitrilo (40 ml) con agitación y después la mezcla se enfrió a 5 °C. Después, se añadió una solución de K₂CO₃ (30 g) en agua (30 ml) gota a gota para obtener un pH de 7-8, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 15 °C. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión formada se filtró y la torta de filtración se lavó con acetonitrilo (30 ml, 2 veces). Los filtrados combinados se vertieron en un embudo de separación. La fase orgánica se separó y se secó sobre gel de sílice (2,0 g). Después, el disolvente se sustituyó por isopropanol (iPrOH) mediante la adición y evaporación de iPrOH en varias porciones (80 ml, 3 veces), después la mezcla se concentró a 40-45 °C a presión reducida (50-200 mbar (0,005-0,02 MPa)) a un volumen de aproximadamente 16 ml. El residuo se calentó a 50 °C y se añadió acetona (144 ml) gota a gota. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se agitó durante 5 minutos, después se enfrió a -7 °C y se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Después, el producto se filtró y la torta de filtración se lavó con acetona fría (10 ml, 2 veces) y se secó al vacío a 80 °C durante 5-7 horas para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón pálido (8,8 g, rendimiento del 79 %) en una pureza por HPLC del 99,5 %. El producto se analizó por DRXP, el patrón de DRXP se muestra en la Figura 2.

45 Ejemplo 3: Hexafluorofosfato de 1,1,5,5-tetrametil-3-(2-piridil)-1,5-diazapentadienio (II-b)

Se cargó oxiclورو de fósforo(V) (10,74 ml, 0,115 mol) en un reactor con camisa de 100 ml equipado con un termómetro. El contenido del recipiente de reacción se enfrió a 5 °C. Después, se añadió gota a gota dimetilformamida seca (DMF) (48,17 ml, 0,622 mol) en una atmósfera inerte, manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de 20 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se dejó calentar a 20-25 °C y se agitó durante 5 minutos, seguido de la adición del compuesto IV (8 g, 0,046 mol) y tolueno seco (8 ml). La mezcla se calentó a 90 °C durante 3,5 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 5 °C. Después, se añadió una solución de K₂CO₃ (30 g) en agua (90 ml) gota a gota mientras se mantenía la temperatura por debajo de 15 °C. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión formada se filtró y la torta de filtración se lavó con agua (20 ml). Los filtrados se combinaron y después se añadió hexafluorofosfato de potasio sólido (12,72 g,

0,069 mol) a los mismos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se enfrió a -8 °C agitada a la misma temperatura durante 30 minutos. El producto se filtró y la torta de filtración se lavó con agua fría (15 ml, 2 veces) y se secó sobre el filtro con succión durante 2-3 horas para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color parduzco pálido (8,8 g, rendimiento del 79 %) en una pureza por HPLC del 99,8 %. El producto se analizó por DRXP y el patrón de DRXP se muestra en la Figura 3.

Ejemplo 4: Hexafluorofosfato de 1,1,5,5-tetrametil-3-(2-piridil)-1,5-diazapentadienio (II-b)

Se disolvió compuesto II-a (0,5 g, 2,1 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (1,5 ml) y agua (2,5 ml) a temperatura ambiente. Después, se añadió a ello una suspensión de hexafluorofosfato de potasio (0,691 g, 3,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, después a 0-5 °C durante 30 minutos y se filtró. El producto se lavó con agua y se secó a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto II-b en forma de un sólido de color marrón pálido (0,503 g, 69 %).

Ejemplo 5: N-fenil-2-(2-cianofenil)acetamida (III-a)

Se disolvió compuesto V (5,00 g, 0,031 mol) en diclorometano seco (150 ml). Después, se añadió cloruro de oxalilo (5,25 ml, 0,062 mol), seguido de una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida (0,05 ml). La mezcla se agitó después a temperatura ambiente en una atmósfera inerte durante 70 minutos y se evaporó a sequedad. El residuo oleoso se disolvió en diclorometano seco (80 ml) y se enfrió en un baño de hielo-agua. Después, se añadió anilina (5,56 ml, 0,062 mol) gota a gota a la solución de diclorometano. La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 20 minutos y después durante 40 minutos adicionales a temperatura ambiente. Después de que se completara la reacción, se añadió lentamente HCl 1 M (100 ml), seguido de la adición de acetato de etilo (EtOAc) (100 ml) con agitación. Después, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo mediante EtOAc (150 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de NaHCO₃ saturada (100 ml, 2 veces), se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se cristalizó en iPrOH/heptano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (6,5 g, 88 %).

Ejemplo 6: N-Fenil-2-(2-cianofenil)acetamida (III-a)

Se cargó compuesto V (50,0 g, 0,310 mol) en un reactor con camisa de 1 l y se suspendió en acetato de etilo seco (700 ml). Se añadió cloruro de tionilo (27,2 ml, 0,372 mol) en una porción y después la mezcla se calentó a 45 °C durante 2 horas. Después, la mezcla se concentró a una temperatura de 40-50 °C y presión reducida (50-200 mbar (0,005-0,02 MPa)) a un volumen de aproximadamente 600 ml. Después, el residuo se enfrió a 0 °C, seguido de la adición de anilina (62,2 ml, 0,682 mol) disuelta en acetato de etilo (150 ml). La velocidad de la adición se controló para mantener la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 25 °C. Después de que terminara la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de la adición de NaCl acuoso al 2,5 % (200 ml) y el calentamiento de la mezcla obtenida a 40-45 °C con agitación. Cuando se disolvió todo el material sólido, se separó la fase acuosa. El disolvente en la fase restante se sustituyó por isopropanol (iPrOH) mediante la adición y evaporación de iPrOH en varias porciones (100 ml, 4 veces), después la mezcla se concentró a 40-45 °C a presión reducida (50-200 mbar (0,005-0,02 MPa)) a un volumen de aproximadamente 400 ml, seguido de la adición de agua (200 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C, se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y se filtró. Después, el producto obtenido se lavó con iPrOH acuoso al 50 % (180 ml) y se secó en una atmósfera inerte a temperatura ambiente durante la noche para proporcionar el compuesto III-A en forma de un sólido de color blanquecino (67,1 g, rendimiento del 92 %) con una pureza por HPLC del ~92 %. El producto se analizó por DRXP y el patrón de DRXP se muestra en la Figura 4.

Ejemplo 7: 2-(2-Cianofenil)acetamida (III-b)

Se disolvió compuesto V (5,00 g, 0,031 mol) en diclorometano seco (150 ml). Después, se añadió cloruro de oxalilo (5,25 ml, 0,062 mol), seguido de una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida (0,05 ml). La mezcla se agitó después a temperatura ambiente en una atmósfera inerte durante 70 minutos y se evaporó a sequedad. El residuo oleoso se disolvió en tetrahidrofurano seco (THF) (50 ml) y se añadió a un amoníaco acuoso (26 %, 100 ml) enfriado en un baño de hielo-agua. La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 20 minutos y después 40 minutos adicionales a temperatura ambiente. Después de que se completara la reacción, la mezcla se vertió en un embudo de separación y se extrajo por EtOAc (250 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de NaHCO₃ (100 ml, 2 veces), se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se cristalizó en iPrOH/hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (3,41 g, 69 %).

Ejemplo 8: 3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona (I-a)

Se suspendieron compuesto II-a (0,107 g, 0,4 mmol), compuesto III-a (0,100 g, 0,4 mmol) y metóxido de litio (0,034 g, 0,9 mmol) en sulfóxido de dimetilo seco (DMSO) (1,5 ml) y se calentaron a 65-70 °C durante 50 minutos. Después, la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se diluyó con metanol acuoso al 50 % (MeOH) (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, la suspensión formada se enfrió en

un baño de hielo-agua durante 30 minutos y se filtró. La torta de filtración se lavó con MeOH acuoso al 50 % frío (1 ml, 2 veces) y se secó a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,080 g, 54 %).

5 Ejemplo 9: Cristalización del compuesto I-a

Se disolvió compuesto I-a (0,250 g) en DMSO (2,5 ml) a una temperatura de 45-50 °C. Después, la solución obtenida se enfrió a temperatura ambiente seguido de la adición de *i*PrOH (15 ml) y el enfriamiento de la mezcla en un baño de hielo-agua durante 30 minutos y la filtración posterior. El producto se secó durante la noche a temperatura ambiente y se sometió a ensayo por DRXP. Se obtuvo forma II de Perampanel cristalino.

Ejemplo 10: 3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona (I-a)

Se suspendieron compuesto II-b (10,6 g, 0,030 mol), compuesto III-a (7,00 g, 0,030 mol) y metóxido de litio (2,48 g, 0,065 mol) en sulfóxido de dimetilo seco (DMSO) (28 ml) y se calentaron a 55 °C durante 35 minutos. Después, se añadió acetato de *n*-butilo (nBuOAc) (130 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C, seguido de la adición lenta de NaCl acuoso al 2,5 % (50 ml). La fase acuosa se separó a una temperatura de 80-85 °C y la fase orgánica restante se enfrió a 5 °C, se agitó a la misma temperatura y se filtró. La torta de filtración se lavó con nBuOAc frío (20 ml, 3 veces). El producto en bruto obtenido se cristalizó en nBuOAc para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino a amarillento (6,23 g, 60 %) en una pureza por HPLC del >99,8 %.

Ejemplo 11: 3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona (I-a, Perampanel)

Se suspendieron compuesto II-b (10,6 g, 0,030 mol) y compuesto III-a (7,00 g, 0,030 mol) en sulfóxido de dimetilo seco (DMSO) (17,5 ml). Después, la mezcla se calentó a 40-45 °C seguido de la adición de etóxido de sodio (23,2 ml de solución al 21 % en EtOH, 0,062 mol). La mezcla de reacción se agitó a 40-45 °C durante 30 min. Después, se añadió acetato de etilo (EtOAc) (150 ml) y la mezcla se calentó a 75 °C, seguido de la adición lenta de NaCl acuoso al 10 % (80 ml) para mantener la temperatura entre 65-70 °C. La fase acuosa se separó a una temperatura de aproximadamente 68-70 °C. El agua residual se eliminó por concentración de la fase orgánica hasta un volumen aproximado de 105 ml por destilación a una temperatura de aproximadamente 55-62 °C a presión reducida. Después, la mezcla se enfrió a 5 °C, después se agitó a la misma temperatura durante 30 min y se filtró. La torta de filtración se lavó EtOAc (20 ml, 3 veces) con frío (0-5 °C). El producto obtenido se secó en un filtro con succión durante 2 horas y después se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (7,45 g, 72 %) en una pureza por HPLC del >99,5 %. El producto se sometió a ensayo por DRXP - se obtuvo forma I de Perampanel cristalino y el patrón de DRXP se muestra en la Figura 5.

Ejemplo 12: 3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona (I-a, Perampanel)

Se suspendieron compuesto II-b (31,9 g, 0,091 mol) y compuesto III-a (20,0 g, 0,085 mol) en acetato de *n*-butilo seco (nBuOAc) (400 ml). Después, la mezcla se calentó a 65-70 °C seguido de la adición de etóxido de sodio (47,4 ml de solución al 21 % en EtOH, 0,127 mol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 65-70 °C durante 30 min. Después, se añadió agua (150 ml) lentamente para mantener la temperatura entre 65-70 °C. La fase acuosa se separó a una temperatura de aproximadamente 65-70 °C y después se añadió NaCl acuoso al 10 % (120 ml) lentamente a la fase orgánica restante. Se mantuvo la temperatura durante la adición entre 65-70 °C. Después, la fase acuosa se separó a una temperatura de aproximadamente 65-70 °C. La fase de nBuOAc restante se concentró por destilación al vacío a un volumen aproximado de ~400 ml. Después, la mezcla se diluyó con nBuOAc adicional (100 ml) y se concentró de nuevo por destilación a una temperatura de aproximadamente 55-85 °C a presión reducida para eliminar el agua residual de la fase orgánica. Después, la mezcla se enfrió a -5 °C, después se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y se filtró. La torta de filtración se lavó con metil terc-butil éter (120 ml, 3 veces) frío (5 °C) y se secó a temperatura ambiente en atmósfera inerte. Después, el producto obtenido se disolvió en nBuOAc (25 volúmenes) a una temperatura de 110-115 °C, se trató con carbón activado (5 % p/p) a la misma temperatura y se filtró. Después, la solución obtenida se enfrió a una temperatura de aproximadamente 85-90 °C seguido de la adición de semillas de forma I de Perampanel. Después, la mezcla se enfrió a -5 °C, después se agitó a la misma temperatura durante 30 min y se filtró. La torta de filtración se lavó con metil terc-butil éter (120 ml, 2 veces) frío (5 °C), se secó sobre el filtro con succión durante 2 horas y después se dejó en reposo durante la noche a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (17,7 g, 60 %) en una pureza por HPLC del >99,5 %. El producto se sometió a ensayo por DRXP - se obtuvo forma I de Perampanel cristalino.

Ejemplo 14: Cristalización del compuesto I-a (Perampanel)

Se disolvió forma I de Perampanel (0,500 g) en acetonitrilo (4 ml) mediante agitación a una temperatura de 80 °C. Después, la solución obtenida se enfrió a temperatura ambiente sin agitación, seguido de la adición de *i*PrOH (15 ml) en una porción. Después, la mezcla se agitó y se enfrió en un baño de hielo-agua durante 15 minutos seguido de la adición de *i*PrOH (10 ml), la agitación durante 15 minutos adicionales y la filtración posterior. La torta de filtración se

lavó con *i*PrOH frío (1,5 ml, 2 veces). El producto se secó durante la noche a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título (0,225 g) en una pureza por HPLC >99,5 % y se sometió a ensayo por DRXP. Se obtuvo forma II de Perampanel cristalino y el patrón de DRXP se muestra en la Figura 8.

5 Ejemplo 15: Cristalización del compuesto I-a (Perampanel)

Se disolvió forma I de Perampanel (0,500 g) en THF (5 ml) mediante agitación a reflujo. Después, la solución obtenida se enfrió a temperatura ambiente sin agitación, seguido de la adición de *i*PrOH (20 ml) en una porción. Después, la mezcla se agitó y se enfrió en un baño de hielo-agua durante 30 minutos y se filtró. La torta de filtración se lavó con *i*PrOH frío (1,5 ml, 2 veces). El producto se secó durante la noche a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título (0,384 g) en una pureza por HPLC del >99,5 % y se sometió a ensayo por DRXP. Se obtuvo forma II de Perampanel cristalino y el patrón de DRXP se muestra en la Figura 9.

15 Ejemplo 16: Cristalización del compuesto I-a (Perampanel)

Se disolvió forma I de Perampanel (20,0 g) en THF (560 ml) mientras se agitaba a 60-65 °C. Después, la solución obtenida se añadió a metil terc-butil éter frío (aproximadamente -15 °C). La temperatura durante la adición de la solución de Perampanel se mantuvo a aproximadamente -15 °C a 5 °C. Después, la mezcla se agitó a -15 °C durante 120 minutos y se filtró. La torta de filtración se lavó con metil terc-butil éter (600 ml). El producto se secó durante la noche en un flujo de gas nitrógeno para proporcionar el compuesto del título (9,14 g) en una pureza por HPLC del >99,5 % y se sometió a ensayo por DRXP. Se obtuvo Forma II de Perampanel cristalino y el patrón de DRXP se muestra en la Figura 6.

25 Ejemplo 13: 3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-dihidropiridin-2-ona (I-b)

Se suspenden compuesto II-a (0,107 g, 0,4 mmol), compuesto III-b (0,116 g, 0,4 mmol) y metóxido de litio (0,034 g, 0,9 mmol) en DMSO seco (1,5 ml) y se calientan a 65-70 °C durante 50 minutos. Después, la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y se somete a cromatografía en columna en el modo de elución de gradiente de hexano/acetato de etilo.

30 Ejemplo 14: 3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-dihidropiridin-2-ona (I-b)

Se suspenden compuesto II-b (1,112 g, 3,2 mmol), compuesto III-b (0,500 g, 3,1 mmol) y carbonato de cesio (2,136 g, 6,6 mmol) en DMSO seco (5,0 ml) y se calientan a 55-60 °C durante 3,5 horas. Después, la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente, seguido de la adición de agua (30 ml). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, después se enfrió a 0-5 °C durante 30 minutos y se filtró. La torta de filtración se lavó con agua (5 ml, 3 veces) y metil terc-butil éter (5 ml, 1 vez) y se secó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido obtenido de color rojo-parduzco se usó directamente en la siguiente etapa de síntesis (que se describe en el Ejemplo 16).

40 Ejemplo 15: 3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona (I-a)

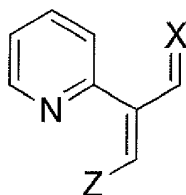
Se suspenden compuesto I-b (0,100 g, 0,4 mmol), ácido fenilborónico (0,110 g, 0,9 mmol), acetato de cobre (0,010 g, 0,05 mmol) y piridina (0,1 ml, 0,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) y se calientan a 50 °C. Después de que se completara la reacción, la mezcla se concentró y se sometió a cromatografía en columna en el modo de elución de gradiente de hexano/acetato de etilo (hexano/EtOAc 2/1 → EtOAc) para proporcionar el producto del título.

50 Ejemplo 16: 3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona (I-a)

Se cargaron compuesto I-b que se preparó de acuerdo con el Ejemplo 19 (1,19 g), ácido fenilborónico (1,062 g, 8,7 mmol), monohidrato de acetato de cobre (II) (0,087 g, 0,4 mmol) y piridina (1,05 ml, 13,1 mmol) en un matraz de fondo redondo de 50 ml y se suspendieron en acetona (24 ml). La mezcla se calentó con agitación a 40-45 °C durante 7 horas en atmósfera ambiente (sin gas inerte). Después de que se completara la reacción, la mezcla se repartió entre EtOAc (70 ml) y salmuera (150 ml). Después, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se evaporó a sequedad y se sometió a cromatografía en columna en el modo de elución de gradiente de hexano/acetato de etilo para proporcionar el producto del título (0,370 g).

REIVINDICACIONES

1. Uso del compuesto de Fórmula II de la siguiente estructura:



Fórmula II

o sales del mismo, en la preparación de Perampanel o una sal del mismo, en la que:

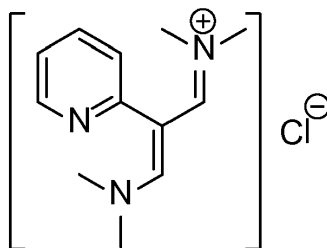
X es oxígeno o un grupo NR^2R^3 , en el que R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre: un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, un grupo arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ opcionalmente sustituido y un grupo arilalquilo $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ opcionalmente sustituido; y Z es un grupo saliente.

2. El uso del compuesto o las sales de la reivindicación 1, en el que Z es un grupo NR^2R^3 , donde R^2 y R^3 son como se han definido en la reivindicación 1, OH, halógeno, alcoxi, metanosulfonilo o *p*-toluenosulfonilo.

3. El uso del compuesto o las sales de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que X y Z son NR^2R^3 y R^2 y R^3 son ambos grupos alquilo.

4. El uso del compuesto o las sales de la reivindicación 3, en el que R^2 y R^3 son ambos grupos metilo.

5. El uso del compuesto o las sales de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto de Fórmula II está en forma de una sal de cloruro, de la siguiente estructura:

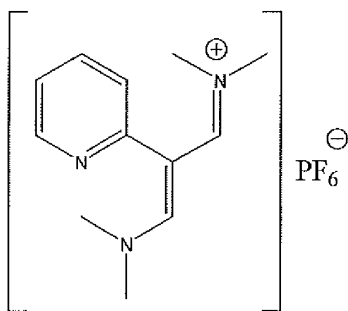


Fórmula IIa

6. El uso del compuesto o las sales de la reivindicación 5 en forma cristalina.

7. El uso del compuesto o las sales de la reivindicación 6, en el que la forma cristalina se caracteriza por datos seleccionados entre uno o más de los siguientes: patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 10,5, 11,3, 14,9, 17,2, 18,3, 18,9, 19,2, 19,8, 22,1 y 27,9 grados dos theta $\pm$ 0,2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X de polvo como se representa en la Figura 2; y combinaciones de estos datos.

8. El uso del compuesto o las sales de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en forma de una sal de hexafluorofosfato, de la siguiente estructura:

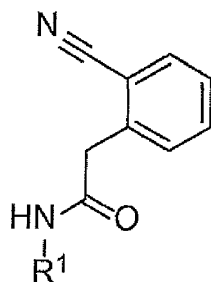


Fórmula IIb

9. El uso del compuesto o las sales de la reivindicación 8 en forma cristalina.

10. El uso del compuesto o las sales de la reivindicación 9, en el que la forma cristalina se caracteriza por datos seleccionados entre uno o más de los siguientes: patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 9,6, 10,7, 13,5, 14,5, 16,3, 16,7, 17,2, 19,2, 20,0 y 21,1 grados dos theta $\pm$ 0,2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X de polvo como se representa en la Figura 3; y combinaciones de estos datos.

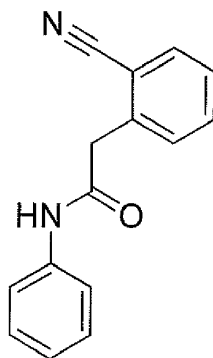
11. Uso del compuesto de Fórmula III de la siguiente estructura:



Fórmula III

o sales del mismo, en la preparación de Perampanel o una sal del mismo, en la que R¹ es hidrógeno o fenilo.

12. El uso del compuesto o las sales de la reivindicación 11, en el que R¹ es fenilo y el compuesto de Fórmula III es un compuesto de Fórmula IIIa:

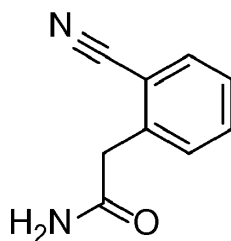


Fórmula IIIa

13. El uso del compuesto o las sales de la reivindicación 12 en forma cristalina.

14. El uso del compuesto o las sales de la reivindicación 13, en el que la forma cristalina se caracteriza por datos seleccionados entre uno o más de los siguientes: patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 5,8, 11,5, 12,0, 15,1, 15,8, 20,4, 21,5, 23,4, 24,2 y 26,0 grados dos theta $\pm$ 0,2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X de polvo como se representa en la Figura 4; y combinaciones de estos datos.

15. El uso del compuesto o las sales de la reivindicación 11, en el que R¹ es hidrógeno y el compuesto de Fórmula III es un compuesto de Fórmula IIIb:



Fórmula IIIb

- 5 16. Un proceso para la preparación de Perampanel, que comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula II como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y el compuesto de Fórmula III como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15.
- 10 17. El proceso de la reivindicación 16, en el que la reacción se realiza en presencia de un disolvente.
18. El proceso de la reivindicación 17, en el que el disolvente es acetato de n-butilo, acetato de etilo o sulfóxido de dimetilo.
- 15 19. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, en el que la reacción se realiza en presencia de una base.
20. El proceso de la reivindicación 19, en el que la base es etóxido de sodio.
- 20 21. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20, en el que el compuesto de Fórmula III está en la forma del compuesto de Fórmula IIIb y el proceso comprende adicionalmente una etapa de arilación para obtener Perampanel.

Figura 1: Un patrón de DRX de polvo de la forma II de Perampanel cristalino.

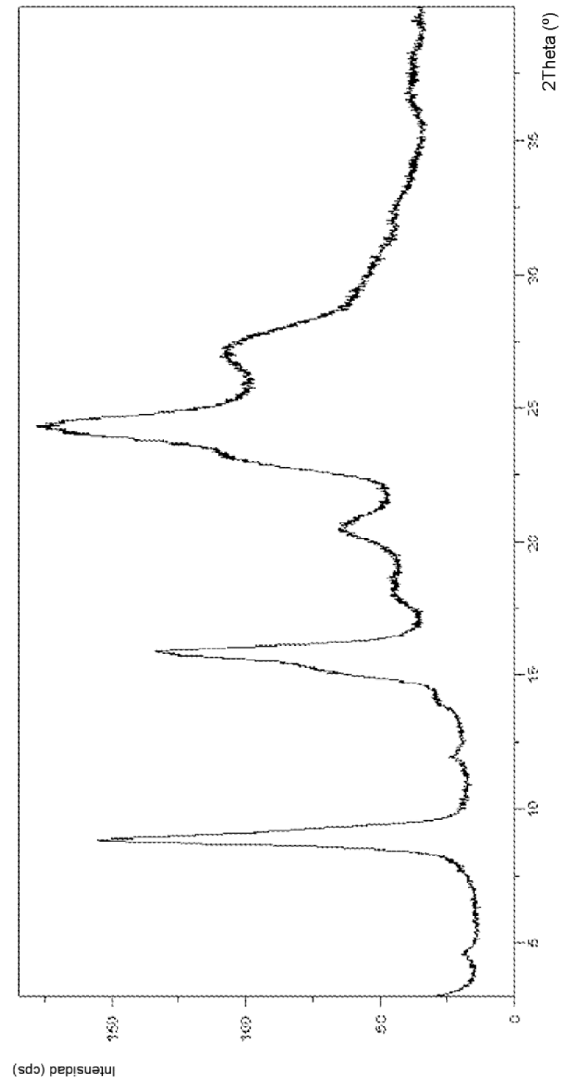


Figura 2: Un patrón de DRX de polvo del compuesto cristalino de Fórmula IIa.

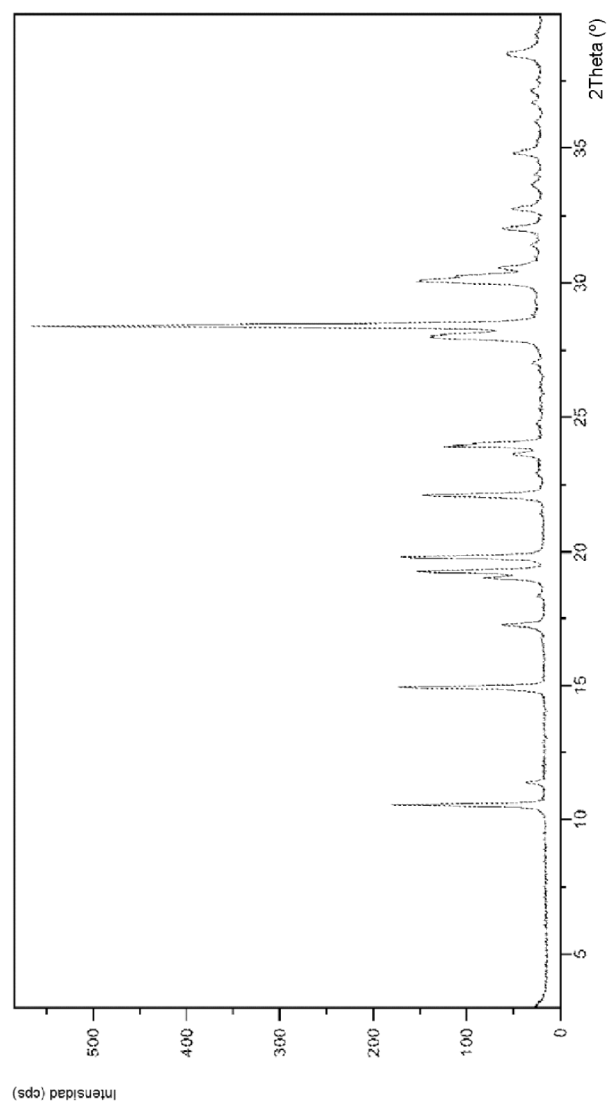


Figura 3: Un patrón de DRX de polvo del compuesto cristalino de Fórmula IIb.

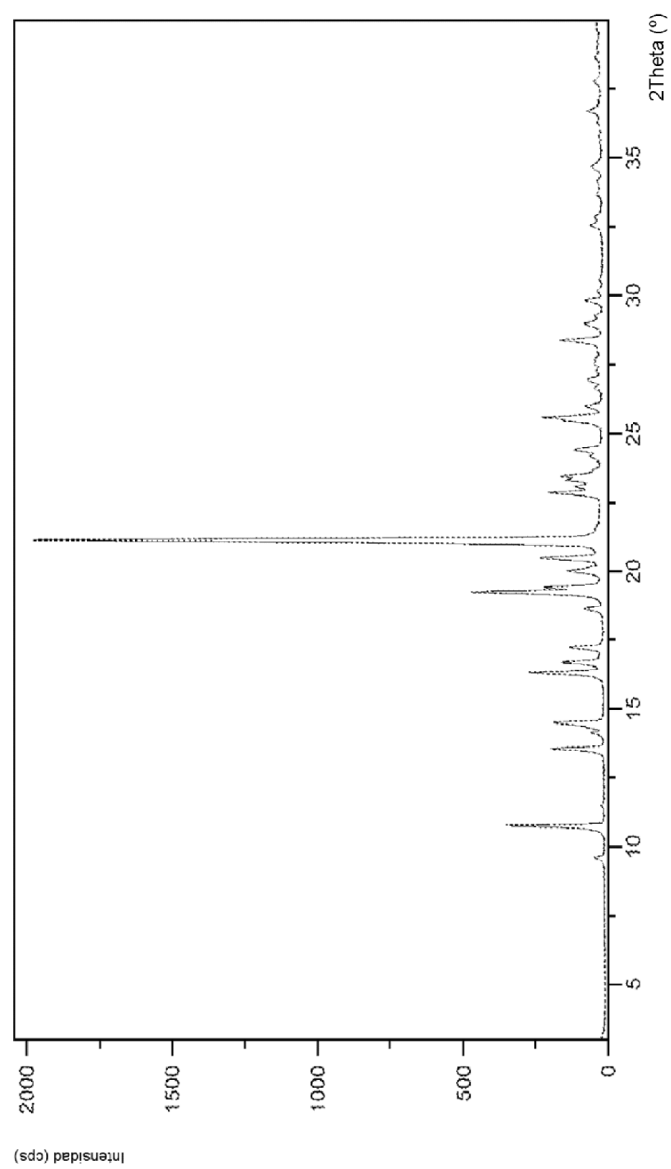


Figura 4: Un patrón de DRX de polvo del compuesto cristalino de Fórmula IIIa.

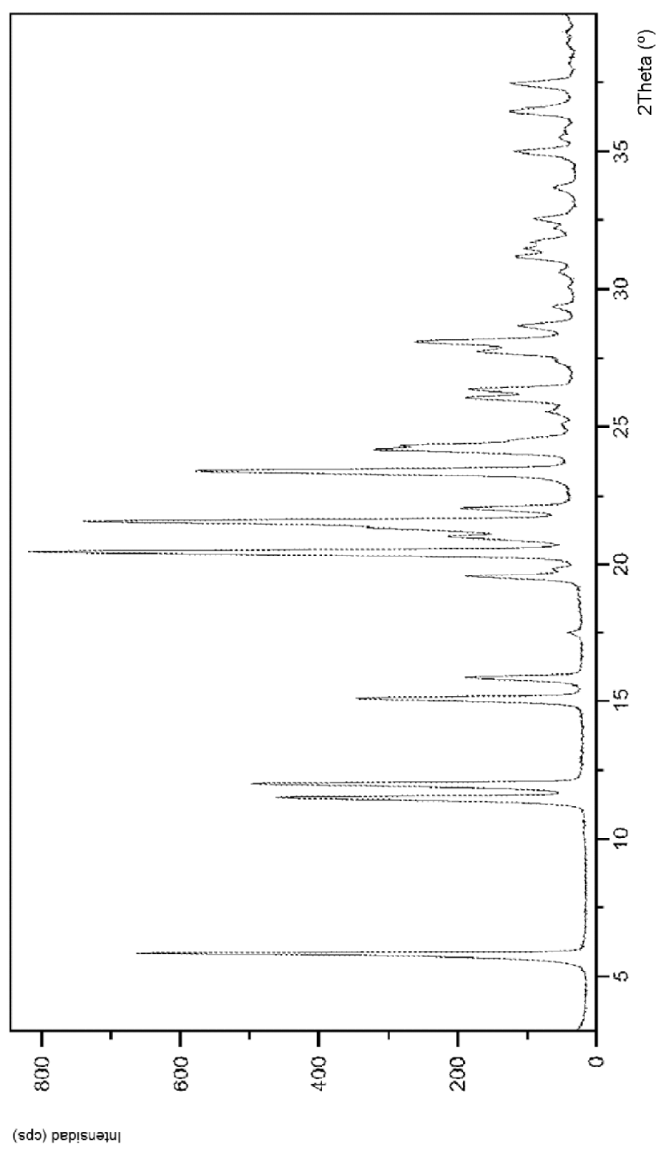


Figura 5: Un patrón de DRX de polvo de la forma I de Perampanel cristalino.

