

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102021000023861
Data Deposito	16/09/2021
Data Pubblicazione	16/03/2023

Classifiche IPC

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D	401	06

Titolo

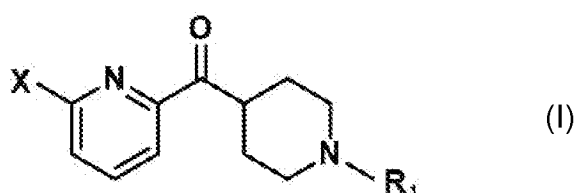
PROCESSO PER LA PREPARAZIONE DI (6-ALOPIRIDIN-2-IL)(1-METILPIPERIDIN-4-IL)METANONE

“PROCESSO PER LA PREPARAZIONE DI (6-ALOPIRIDIN-2-IL)(1-METILPIPERIDIN-4-IL)METANONE”

DESCRIZIONE

5 CAMPO DELL'INVENZIONE

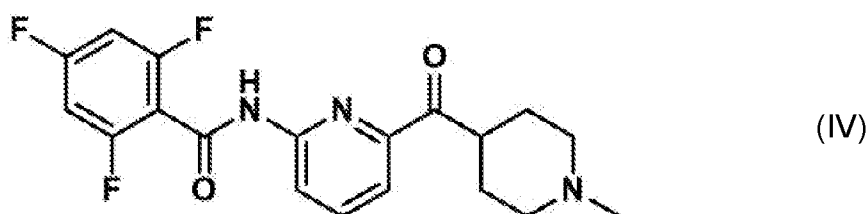
La presente invenzione concerne un processo per la preparazione di un (6-alopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone di formula I:



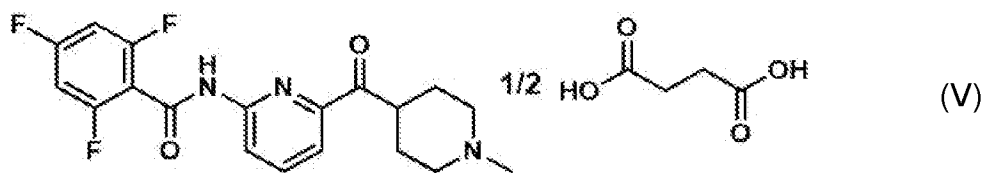
in cui: X è Br o Cl ed R₁ è CH₃, un prodotto intermedio per la preparazione di Lasmiditan.

10 STATO DELLA TECNICA

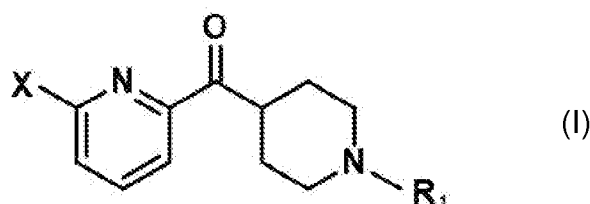
Lasmiditan, composto di formula IV



ed il cui nome chimico è 2,4,6-trifluoro-N-[6-[(1-metil-4-piperidinil)carbonil]-2-piridinil]benzamide, è un agonista del recettore 5-HT(1F), altamente selettivo e ad azione centrale senza attività di vasocostrizione. Il principio attivo Lasmiditan viene
 15 impiegato nel trattamento acuto dell'emicrania con o senza aura negli adulti ed è commercializzato con il nome commerciale Reyvow, in forma di sale emisuccinato (formula V)



Sono noti in letteratura differenti metodi di sintesi di Lasmiditan, i quali coinvolgono come prodotto intermedio un (6-alopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone di formula I:



in cui: X è Br o Cl ed R₁ è CH₃.

- 5 La Richiedente ha tuttavia riscontrato che i metodi di sintesi di detto prodotto intermedio presentano ad oggi tutta una serie di limiti tecnologici e prestazionali.

Ad esempio, WO2003084949 descrive un processo per la sintesi di (6-bromopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone, diviso in due fasi distinte: una prima fase in cui avviene la reazione di 2,6-bromopiridina con *n*-butil litio a formare un sale di bromopiridinil litio via scambio litio-alogeno ed una fase successiva in cui detto sale
 10 viene fatto reagire con un amminocarbonil (1-metilpiperidina).

La Richiedente ha al riguardo riscontrato che un tale processo richiede l'adozione di condizioni di reazione peculiari e limitanti sotto il profilo della competitività dell'intero processo, tra cui:

- 15 - il mantenimento di una temperatura di reazione non superiori ai -65 °C che richiede un elevato dispendio energetico in frigoriferie; il mantenimento di temperature di reazione così basse è legato alla necessità di mantenere stabile il sale di aril litio per un tempo sufficiente a reagire con l'amminocarbonil (1-metilpiperidina) in maniera controllata, evitandone la decomposizione;
- 20 - l'utilizzo di volumi di solvente di reazione elevati, a causa della intrinseca scarsa solubilità delle specie coinvolte nella reazione, ed in particolare del sale di aril litio; e

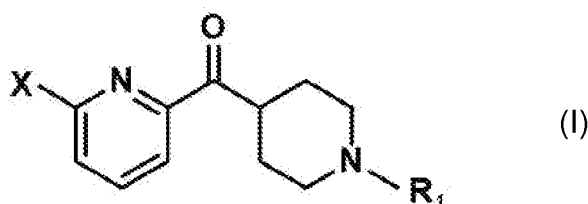
- la necessità di dover operare in largo eccesso stechiometrico di 2,6-dibromopiridina, che comporta un aumento dei costi di processo e la necessità di dover poi separare dalla miscela di reazione la 2,6-dibromopiridina non reagita.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

- 5 Scopo della presente invenzione è pertanto quello di fornire un nuovo processo per la preparazione di un (6-alopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone che permetta di superare i limiti dell'arte nota ed in particolare che consenta l'adozione di condizioni di reazione meno dispendiose a livello energetico, minori volumi di reazione, e che riduca la necessità di operare con eccessi stechiometrici di reagenti, con ciò permettendo di
10 migliorarne le prestazioni e ridurne i costi.

In accordo con la presente invenzione, la Richiedente ha sorprendentemente riscontrato che è possibile raggiungere questo ed altri vantaggiosi scopi conducendo la reazione di preparazione di un (6-alopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone in un' unica fase di reazione (one-pot) aggiungendo un composto di organo-litio direttamente
15 ad una miscela di 2,6-dialopiridina e una amminocarbonil (1-metilpiperidina) ad una temperatura non superiore a -10 °C.

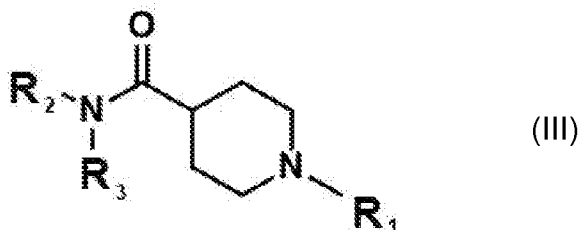
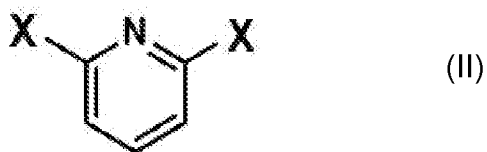
Pertanto, in un suo primo aspetto la presente invenzione riguarda un processo per la preparazione di un (6-alopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone di formula I:



in cui: X è Br o Cl ed R₁ è CH₃,

- 20 comprendente le fasi di:

(a) miscelare in un solvente apolare una 2,6-dialopiridina di formula II e una amminocarbonil (1-metilpiperidina) di formula III:



in cui:

X e R₁ sono come definiti sopra; e

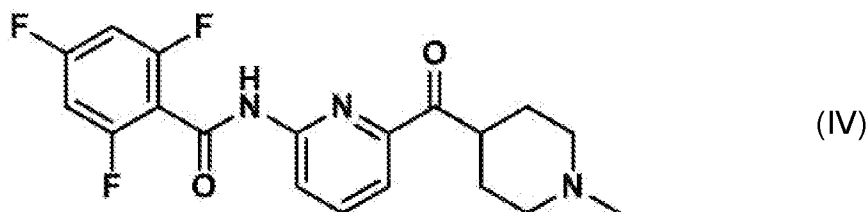
R₂ ed R₃ sono indipendentemente l'uno dall'altro selezionati nel gruppo che consiste di: (C₁-C₆) alchile lineare o ramificato, e (C₃-C₆) cicloalchile facoltativamente sostituito,
 5 o formano, insieme all'atomo di azoto a cui sono legati, un gruppo azetidinile, pirrolidinile, o piperidinile;

(b) portare la miscela della fase (a) ad una temperatura non superiore a - 10 °C e successivamente aggiungere un composto di organo-litio a detta miscela; e

(c) isolare il (6-alopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone di formula I dalla fase (b).

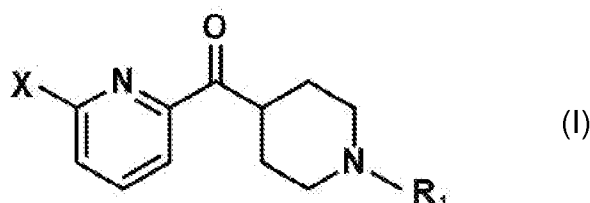
10 La Richiedente ha infatti sorprendentemente riscontrato che aggiungendo un composto di organo-litio direttamente ad una miscela di una 2,6-dialopiridina di formula II e una amminocarbonil (1-metilpiperidina) di formula III è possibile condurre la reazione di preparazione dell'(6-alopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone di formula I a temperature fino a -10°C e quindi con minore dispendio di energia per
 15 frigorifere, diminuire sensibilmente i volumi di reazione superando i problemi di scarsa solubilità nelle condizioni di reazione dei reagenti, ed evitare di ricorrere a larghi eccessi stechiometrici di reagenti, il tutto raggiungendo ottime rese di reazione e con un profilo di impurezze che non richiede costose operazioni di purificazione. Ciò contribuisce a sua volta a migliorare e rendere più competitiva anche la preparazione
 20 del farmaco Lasmiditan.

In un ulteriore aspetto, la presente invenzione riguarda pertanto anche un processo per la preparazione di un composto di formula IV:



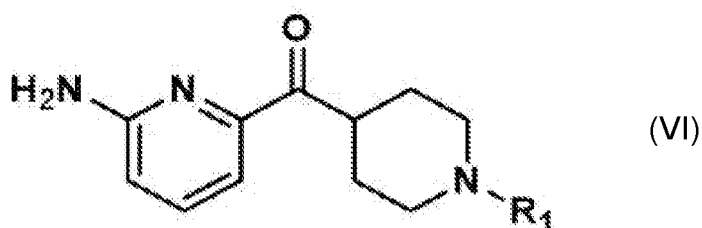
o un suo sale o solvato farmaceuticamente accettabile, comprendente le fasi di

- preparare un (6-alopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone di formula I



5 in cui X è Br o Cl ed R₁ è CH₃, mediante il processo secondo il primo aspetto dell'invenzione;

- preparare a partire dal composto di formula I un (6-ammino-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone di formula VI



in cui R₁ è CH₃;

10 - ottenere il composto di formula IV a partire dal composto di formula VI; e

- opzionalmente, ottenere un sale o un solvato farmaceuticamente accettabile del composto di formula IV.

I vantaggi e le caratteristiche di detto ulteriore aspetto sono già stati evidenziati con

riferimento al primo aspetto dell'invenzione e non vengono qui ripetuti.

BREVE DESCRIZIONE DELLE FIGURE

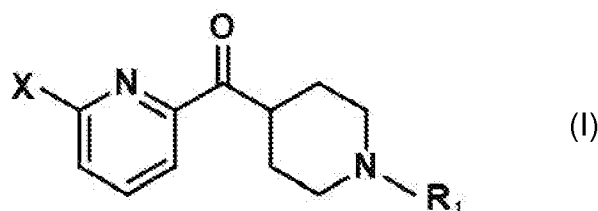
La Figura 1 mostra lo spettro $^1\text{H-NMR}$ del (6-bromopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone di formula I ottenuto nell'Esempio 1;

- 5 la figura 2 mostra lo spettro $^{13}\text{C-NMR}$ del (6-bromopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone di formula I ottenuto nell'Esempio 1; e

la figura 3 mostra il cromatogramma HPLC del (6-bromopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone di formula I ottenuto nell'Esempio 1.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

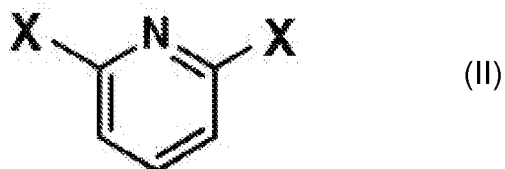
- 10 La presente invenzione riguarda in un suo primo aspetto un processo per la preparazione di un (6-alopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone di formula I:

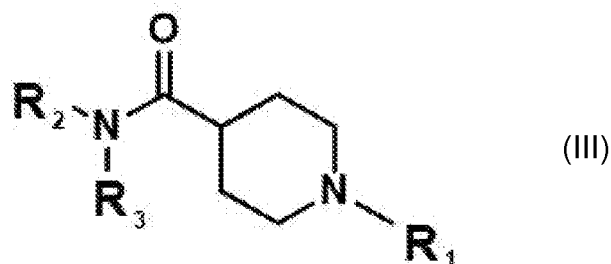


in cui: X è Br o Cl ed R₁ è CH₃,

comprendente le fasi di:

- (a) miscelare in un solvente apolare una 2,6-dialopiridina di formula II e una
15 amminocarbonil (1-metilpiperidina) di formula III:





in cui:

X e R₁ sono come definiti sopra; e

R₂ ed R₃ sono indipendentemente l'uno dall'altro selezionati nel gruppo che consiste di: (C₁-C₆) alchile lineare o ramificato, e (C₃-C₆) cicloalchile facoltativamente sostituito,
 5 o formano, insieme all'atomo di azoto a cui sono legati, un gruppo azetidinale, pirrolidinile, o piperidinile; e

(b) portare la miscela della fase (a) ad una temperatura non superiore a - 10 °C e successivamente aggiungere un composto di organo-litio a detta miscela;

(c) isolare il (6-alopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone di formula I dalla fase (b).

10 La Richiedente ha infatti sorprendentemente riscontrato che è possibile fornire un nuovo processo per la preparazione di un (6-alopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone che permette di superare i limiti dell'arte nota ed in particolare che consente l'adozione di condizioni di reazione meno dispendiose a livello energetico, minori volumi di reazione, e che riduce la necessità di operare con eccessi
 15 stechiometrici di reagenti.

Il processo secondo la presente invenzione infatti permette di migliorare le prestazioni e ridurre i costi del processo e porta ad altri vantaggiosi scopi conducendo la reazione di preparazione del (6-alopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone di formula I in un'unica fase di reazione ad una temperatura non superiore a -10 °C aggiungendo un
 20 composto di organo-litio direttamente ad una miscela preformata di 2,6-alopiridina di formula II e amminocarbonil (1-metilpiperidina) di formula III.

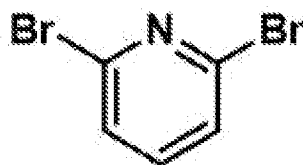
Nell'ambito della presente descrizione e nelle successive rivendicazioni, tutte le grandezze numeriche indicanti quantità, parametri, percentuali, e così via sono da intendersi precedute in ogni circostanza dal termine "circa" se non diversamente

indicato. Inoltre, tutti gli intervalli di grandezze numeriche includono tutte le possibili combinazioni dei valori numerici massimi e minimi e tutti i possibili intervalli intermedi, oltre a quelli indicati specificamente nel seguito.

La presente invenzione può presentare in uno o più dei suoi aspetti una o più delle
5 caratteristiche preferite qui di seguito riportate, le quali possono essere combinate fra loro a seconda delle esigenze applicative.

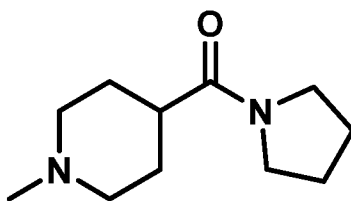
Il processo secondo la presente invenzione comprende la fase (a) di miscelare in un solvente apolare una 2,6-dialopiridina di formula II e una amminocarbonil (1-metilpiperidina) di formula III.

10 Preferibilmente, in detta fase (a) la 2,6 dialopiridina di formula II è 2,6-dibromopiridina:



I gruppi R_2 ed R_3 di detta amminocarbonil (1-metilpiperidina) di formula III sono indipendentemente l'uno dall'altro selezionati nel gruppo che consiste di: (C_1 - C_6) alchile lineare o ramificato, e (C_3 - C_6) cicloalchile facoltativamente sostituito, o formano, insieme all'atomo di azoto a cui sono legati, un gruppo azetidinile, pirrolidinile, o
15 piperidinile.

In una forma particolarmente preferita di realizzazione detta amminocarbonil (1-metilpiperidina) di formula III è (1-metilpiperidin-4-il)(pirrolidin-1-il)metanone:



Preferibilmente, il solvente apolare della fase (a) è selezionato nel gruppo che consiste di: metil tert-butil etere (MTBE), diclorometano, diisopropiletere, e tetraidrofurano; più
20 preferibilmente, il solvente apolare della fase (a) è metil tert-butil etere (MTBE).

Preferibilmente, in detta fase (a) detta 2,6-dialopiridina di formula II è usata in quantità da 1 a 1.5 equivalenti, più preferibilmente da 1.01 a 1.25 equivalenti, ottimamente circa 1.03 equivalenti, rispetto a detta amminocarbonil 1-metilpiperidina di formula III.

5 L'utilizzo di quantità di 2,6-dialopiridina prossime al valore stechiometrico vantaggiosamente consente di ridurre i costi del processo contenendo l'impiego di reagenti in eccesso e facilitando la necessità di dover poi separare dalla miscela di reazione la quantità elevate di 2,6-dialopiridina non reagita.

10 Preferibilmente, in detta fase (a) detto solvente apolare è usato in quantità da 10 a 20 parti in volume, più preferibilmente da 12 a 17 parti in volume, ottimamente circa 15 parti in volume, rispetto a detta amminocarbonil 1-metilpiperidina di formula III, dette parti in volume essendo determinate a 25 °C.

Il processo secondo la presente invenzione comprende inoltre la fase (b) di portare la miscela della fase (a) ad una temperatura non superiore a – 10 °C e successivamente aggiungere un composto di organo-litio a detta miscela.

15 Preferibilmente, in detta fase (b) la miscela della fase (a) è portata ad una temperatura non superiore a -30 °C.

Preferibilmente, detto composto di organo-litio è un alchil-litio, preferibilmente selezionato nel gruppo che consiste di: *n*-butil litio, *s*-butil litio, *tert*-butil litio, *n*-esil litio, e loro miscele.

20 In una forma di realizzazione preferita dell'invenzione, detto composto di organo-litio è *n*-butil litio.

25 Detto composto di organo-litio può essere aggiunto alla miscela della fase (a) in qualsiasi forma nota allo scopo all'esperto del ramo, ad esempio in forma di soluzione in un solvente idrocarburico. In una forma di realizzazione, ad esempio, detto composto di organo-litio viene aggiunto mediante una soluzione in esano al 15% in peso di detto composto di organo-litio.

30 Detto composto di organo-litio può inoltre essere aggiunto alla miscela della fase (a) in qualsiasi modalità nota allo scopo all'esperto del ramo, ad esempio nell'arco di un tempo prestabilito. In una forma di realizzazione, ad esempio, detto composto di organo-litio viene aggiunto nell'arco di un tempo che va da 15 a 50 minuti.

Preferibilmente, in detta fase (b) detto composto di organo-litio è usato in quantità da 1 a 2 equivalenti, più preferibilmente da 1.01 a 1.2 equivalenti, ottimamente circa 1.02 equivalenti, rispetto alla amminocarbonil 1-metilpiperidina di formula III.

L'utilizzo di quantità di composto di organo-litio prossime al valore stechiometrico
5 vantaggiosamente consente di ridurre i costi del processo contenendo l'impiego di reagenti in eccesso.

Preferibilmente, nella fase (b) dopo l'aggiunta del composto di organo-litio la miscela è mantenuta sotto agitazione ad una temperatura non superiore a -30 °C.

In questo modo, la reazione di sintesi del 6-alopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-
10 il)metanone di formula I avviene in condizioni controllate e più blande rispetto alle condizioni di reazione dell'arte nota.

Preferibilmente, dopo l'aggiunta del composto di organo-litio la miscela viene lasciata reagire per un tempo che va da 30 a 120 minuti.

Al termine della reazione, questa viene vantaggiosamente spenta con una soluzione
15 debolmente acida, ad esempio di acido acetico in un solvente organico, quale ad esempio MTBE, 2-MeTHF o THF.

Successivamente, la miscela può essere vantaggiosamente portata a temperatura ambiente per il recupero del prodotto di reazione.

Alternativamente la reazione può essere spenta, dopo essere stata portata ad una
20 temperatura compresa tra 0°C e 25°C, con una soluzione debolmente acida di ammonio cloruro.

Il processo secondo la presente invenzione comprende quindi una fase (c) di isolare il (6-alopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone di formula I dalla fase (b).

Data l'elevata resa di reazione raggiungibile nella fase (b) e l'utilizzo di reagenti in
25 quantità sostanzialmente stechiometriche, l'isolamento del (6-alopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone di formula I dalla miscela della fase (b) è particolarmente semplice, e ciò costituisce un ulteriore elemento di miglioramento del processo secondo la presente invenzione rispetto ai processi di arte nota.

Preferibilmente, detta fase (c) comprende almeno un'operazione selezionata nel

gruppo che consiste di: estrarre con soluzione acquosa ed estrarre con solvente organico per ottenere il (6-alopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone di formula I.

Preferibilmente, detta estrazione con soluzione acquosa viene effettuata secondo una qualsiasi modalità nota all'esperto del ramo allo scopo, ad esempio utilizzando prima
5 una soluzione acquosa neutra, successivamente una estrazione con soluzione acquosa acida e, infine, una estrazione con solvente organica da una soluzione basificata.

Preferibilmente, detta estrazione con solvente viene effettuata secondo una qualsiasi modalità nota all'esperto del ramo allo scopo, ad esempio con etile acetato o un
10 solvente eterico.

Il (6-alopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone di formula I ottenuto dal processo secondo la presente invenzione presenta un caratteristico profilo di impurezze, che vantaggiosamente evidenzia l'assenza di quantità rilevabili di 2-alopiridine e la presenza di quantità rilevabili di 2,6-dialopiridine e di 1-(1-metilpiperidin-3-il)pentan-1-
15 one.

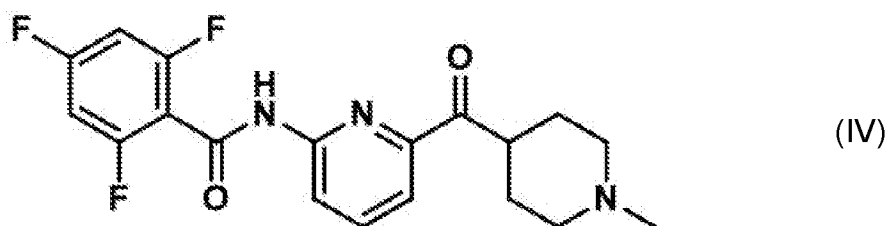
In particolare, il (6-alopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone di formula I ottenibile mediante il processo secondo la presente invenzione vantaggiosamente comprende 1-(1-metilpiperidin-3-il)pentan-1-one in quantità rilevabili mediante HPLC. Ad esempio, condizioni HPLC idonee a rilevare la presenza di 1-(1-metilpiperidin-3-il)pentan-1-one
20 nel composto di formula I ottenibile mediante il processo secondo la presente invenzione sono le seguenti: colonna HPLC Gemini NX-C-18, 150x4.6 mm, 3 µm; temperatura di colonna 30°C; Fase A: 0.01 M K₂HPO₄ pH 10.5, Fase B: metanolo:acetonitrile 1:1, rampa solventi 0-2 minuti A:B 70:30, 2-17 minuti A:B 33:67, 17-27 minuti A:B 33:67, 27-27.1 minuti A:B 33:67, 27.1-30 minuti A:B 70:30; nelle quali
25 il picco di 1-(1-metilpiperidin-3-il)pentan-1-one mostra tempo di ritenzione di 11.10 minuti.

Grazie comunque all'elevata purezza ottenibile mediante il processo secondo la presente invenzione, il (6-alopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone di formula I può essere come tale direttamente utilizzato per la preparazione del farmaco Lasmiditan,
30 senza dover essere sottoposto a lunghe e costose fasi di ulteriore purificazione.

Ciò contribuisce a sua volta a migliorare e rendere più competitiva anche la

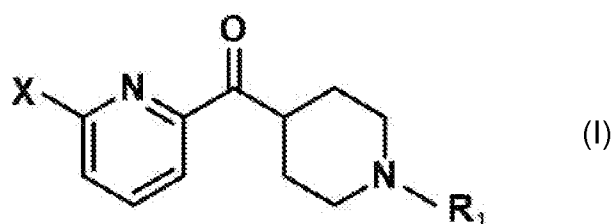
preparazione del farmaco Lasmiditan.

In un ulteriore aspetto, la presente invenzione riguarda pertanto anche un processo per la preparazione del farmaco Lasmiditan. In particolare, in un suo ulteriore aspetto la presente invenzione riguarda anche un processo per la preparazione del composto di formula IV:



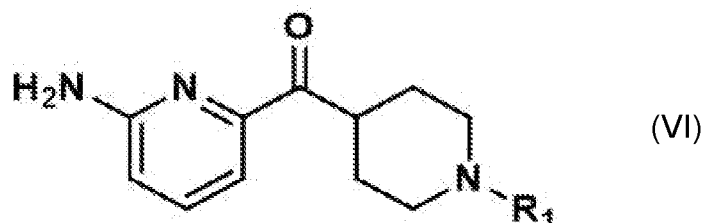
o un suo sale o solvato farmaceuticamente accettabile, comprendente le fasi di

- preparare un 6-alopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone di formula I



in cui X è Br o Cl ed R₁ è CH₃, mediante il processo secondo il primo aspetto dell'invenzione;

10 - preparare a partire dal composto di formula I un (6-ammino-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone di formula VI



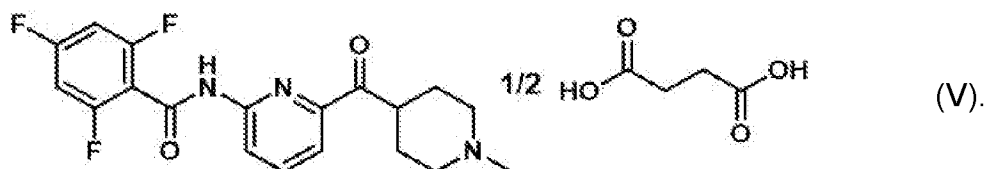
in cui R₁ è CH₃, preferibilmente mediante reazione di un composto di formula I con ammoniacca in presenza di ossido rameoso;

- ottenere il composto di formula IV a partire dal composto di formula VI, preferibilmente mediante reazione di ammidazione di un composto di formula VI con il cloruro acilico dell'acido 2,4,6-trifluoro benzoico, e

5 - opzionalmente, ottenere un sale o un solvato farmaceuticamente accettabile del composto di formula IV.

In dipendenza delle esigenze applicative, il composto di formula IV, può essere infatti vantaggiosamente utilizzato per preparare un suo sale o solvato farmaceuticamente accettabile secondo una qualsiasi modalità nota al tecnico del ramo.

10 In una forma di realizzazione preferita, il composto di formula IV è poi ottenuto in forma di sale emisuccinato di formula V



Vantaggiosamente, la preparazione del sale emisuccinato di formula V è effettuata per reazione del composto di formula IV con una opportuna quantità di acido succinico, secondo una qualsiasi modalità nota all'esperto del ramo allo scopo.

15 I vantaggi e le caratteristiche di detto ulteriore aspetto sono già stati evidenziati con riferimento al primo aspetto dell'invenzione e non vengono qui ripetuti.

Ulteriori caratteristiche e vantaggi dell'invenzione risulteranno maggiormente evidenti dai seguenti Esempi, da intendersi a scopo illustrativo e non limitativo della stessa.

PARTE SPERIMENTALE

Esempio 1

20 In un pallone di reazione, anidrificato e sotto atmosfera positiva di azoto, furono caricati come polveri solide 2,6-dibromopiridina (18.6 g., 78.6 mmol, 1.03 eq.) e (1-metilpiperidin-4-il)(pirrolidin-1-il)metanone (15.0 g, 76.4 mmol, 1.00 eq.). Una volta caricate le polveri fu aggiunto MTBE (300 ml, 15 vol.) e la soluzione che ne risultò fu raffreddata a -40°C, e a questa temperatura fu aggiunto *n*-butil-litio (1.6 M, 48.6 ml, 77.4 mmol, 1.015 eq.) in circa 10 minuti. La miscela venne lasciata in agitazione a
25 freddo per 10 minuti poi venne controllata per HPLC (criterio di accettazione: (1-

metilpiperidin-4-il)(pirrolidin-1-il)metanone NMT 0.5% A% λ 210 nm). Quando la reazione fu completa, la miscela fu spenta a -40°C con una soluzione di 5.1 grammi di acido acetico in 28.9 ml di MTBE; dopo circa 10 minuti la soluzione venne riscaldata a 25°C e trasferita su 361 ml di acqua e poi acidificata con HCl 37% fino a Ph 7.5-8. A questo punto la miscela bifasica fu lasciata separare e la fase acquosa lavata tre volte con CH_2Cl_2 (200 ml ognuna). Alla fase organica riunita fu aggiunta una soluzione HCl acquosa a Ph = 2-3, correggendo il Ph se necessario dopo agitazione. Il lavaggio fu ripetuto 3 volte (400 ml ognuno). Le fasi acquose riunite furono basificate con NaOH acquoso al 30% fino a Ph 12-13, a questo punto estratte due volte con acetato di etile (500 ml ognuna). La risultante soluzione giallina limpida venne quindi evaporata a secco e fornì un olio giallo chiaro (19.3 g, 89.2% resa molare), che fu sottoposto ad analisi ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) e ^{13}C -NMR per conferma. In Figura 1 lo spettro ^1H -NMR ottenuto e di seguito l'assegnazione dei relativi picchi: ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (dd, $J = 7.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 3.72 (tt, $J = 11.4, 3.8$ Hz, 1H), 2.90 (dt, $J = 11.2, 2.6$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.12 (td, $J = 11.8, 2.6$ Hz, 2H), 1.94-1.88 (m, 2H), 1.76 (qd, $J = 11.8, 3.8$ Hz, 2H).

In Figura 2 lo spettro ^{13}C -NMR ottenuto e di seguito l'assegnazione dei relativi picchi: ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 202.37, 153.64, 141.33, 139.37, 131.72, 121.36, 55.23, 46.55, 41.82, 28.24.

Il (6-bromopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone ottenuto fu inoltre analizzato mediante HPLC (colonna HPLC: Gemini NX-C-18, 150x4.6 mm, 3 μm ; temperatura di colonna 30°C ; Fase A: 0.01 M K_2HPO_4 Ph 10.5, Fase B: metanolo:acetonitrile 1:1, 0-2 minuti A:B 70:30, 2-17 minuti A:B 33:67, 17-27 minuti A:B 33:67, 27-27.1 minuti A:B 33:67, 27.1-30 minuti A:B 70:30) al fine di controllare la presenza di impurezze. In Figura 3, è riportato il cromatogramma ottenuto nel quale è possibile riscontrare la presenza a tempi di ritenzione di 13.43 minuti del picco relativo al 6-bromopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone stesso, l'assenza di picchi relativi alla 2-bromopiridina e, invece, a tempi di ritenzione 10.79 min, la presenza di un picco relativo alla 2,6-dibromo piridina e, a tempi di ritenzione 11.10 min, di un picco relativo a 1-(1-metilpiperidin-3-il)pentan-1-one, caratteristici del processo secondo la presente invenzione.

Esempio 2

In un pallone di reazione, anidrificato e sotto atmosfera positiva di azoto, furono caricati come polveri solide 2,6-dibromopiridina (310.2 g, 1.31 mol, 1.03 eq.) e (1-metilpiperidin-4-il)(pirrolidin-1-il)metanone (250.0 g, 1.27 mol, 1.00 eq.). Una volta caricate le polveri venne aggiunto MTBE (3.7 L, 15 vol.) e la soluzione che ne risultò
5 fu raffreddata a -40°C, e a questa temperatura fu aggiunto il *n*-butil-litio (1.6 M, 0.551 kg, 1.29 mol, 1.015 eq.) in circa 30 minuti. La miscela venne quindi lasciata in agitazione a freddo per 10 minuti e poi venne controllata per UPLC (criterio di accettazione: (1-metilpiperidin-4-il)(pirrolidin-1-il)metanone NMT 0.5%). Quando la reazione fu completa, la miscela fu spenta a -40°C con una soluzione di 84.3 grammi
10 di acido acetico in 0.36 L di MTBE. Dopo circa 30 minuti la soluzione venne riscaldata a 25°C e trasferita su 6 L di acqua e poi acidificata con HCl 37% fino a Ph 7.5-8. A questo punto la miscela bifasica fu lasciata separare e la fase acquosa lavata tre volte con CH₂Cl₂ (6 L ognuna). Alla fase organica riunita fu quindi aggiunta una soluzione HCl acquosa a Ph = 2-3, correggendo il Ph se necessario dopo agitazione. Il lavaggio
15 fu ripetuto 3 volte (3 L ognuno). Le fasi acquose riunite furono quindi basificate con NaOH acquoso al 30% fino a Ph 12-13, a questo punto estratte due volte con acetato di etile (3 L ognuna), la soluzione giallina limpida così ottenuta fu evaporata a secco e fornì un olio giallo chiaro (322 g, 89% resa molare) che fu sottoposto ad analisi ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) per conferma, ottenendo uno spettro del tutto analogo a quello
20 dell'Esempio 1 e con l'assegnazione dei relativi picchi: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (dd, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 3.72 (tt, *J* = 11.4, 3.8 Hz, 1H), 2.90 (dt, *J* = 11.2, 2.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.12 (td, *J* = 11.8, 2.6 Hz, 2H), 1.94-1.88 (m, 2H), 1.76 (qd, *J* = 11.8, 3.8 Hz, 2H).

Esempio 3

25 In una autoclave in acciaio inox, furono caricati come olio (10.0 g, 35.32 mmol., 1 eq.) di 6-bromopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone ottenuto secondo l'Esempio 1, diluito poi in 7M NH₃ in glicole etilenico (35 ml, 3.5 vol.). Infine fu caricato il catalizzatore ossido rameoso (50 mg, 0.35 mmol., 1% mol.) e l'autoclave sigillata. Il sistema venne riscaldato a 85°C (T interna) per 20 ore, al termine delle quali venne controllata la
30 conversione per HPLC. Quando la reazione fu completa, il sistema venne raffreddato a 25°C e trasferita in un pallone per essere concentrata. La miscela di reazione venne quindi diluita con 50 ml MTBE e lavata con 35 ml di acqua e 19 ml di NaOH 30%. La

fase acquosa venne contro estratta con MTBE (4 volte con 50 ml di solvente ognuna). Le fasi organiche riunite vennero concentrate a secchezza e l'olio rimanente diluito in 50 ml di HCl in EtOH (11% w/w). La miscela risultante venne agitata a 25°C per 30 minuti, prima di essere nuovamente concentrata a secchezza e diluita in 70 ml di *i*-PrOH. La sospensione ottenuta venne quindi portata a reflusso per 30 minuti, dopo di che raffreddata a 25°C e filtrata per isolare 16 g. del prodotto 6-amminopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone bis-cloridrato come un solido bianco-avorio.

Il 6-amminopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone bis-cloridrato così ottenuto (16 g., 54.8 mmol., 1 eq.) venne quindi sospeso in un pallone da reazione in EtOAc (12 ml., 0.75 vol.) e diluito con acqua (6 ml., 0.4 vol.) e NaOH 30% (6 ml., 0.4 vol.). La soluzione risultante venne agitata a 25°C per 20 min., prima di essere lasciata in stasi per raccogliere la fase organica, mentre la fase acquosa venne controestratta con EtOAc (12 ml). Le fasi organiche riunite vennero concentrate a secchezza per fornire 12 grammi del prodotto 6-amminopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone.

Esempio 4

In un pallone da reazione il 6-amminopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone (12 g., 54.7 mmol., 1 eq.) ottenuto secondo l'Esempio 3 fu diluito in THF (170 ml., 14 vol.) e ad esso venne aggiunta trietilammina (18.14 ml., 130 mmol., 2.4 eq.). A questa miscela a 25°C venne aggiunto lentamente il 2,4,6-trifluorobenzil cloruro (12.7 ml., 65.2 mmol., 1.2 eq.), al termine della aggiunta si aspettò 2 ore prima di controllare la conversione per HPLC. Al termine la reazione venne spenta con l'aggiunta di acqua (17 ml) e NaOH 30% (25 ml). Dalla miscela di reazione fu separata una fase organica che fu quindi lavata con una miscela di acqua (130 ml) e acido acetico (20 ml). La fase acquosa così ottenuta venne lavata con cicloesano (120 ml), a sua volta contro estratto con una miscela di acqua (85 ml) e acido acetico (2 ml). Le fasi acquose riunite vennero basificate con NaOH 30% (26 ml) ed estratte con MTBE (3 ripetizioni da 85 ml ognuna), infine le fasi organiche riunite vennero concentrate a secchezza per dare il prodotto 2,4,6-trifluoro-N-(6-(1-metilpiperidine-4-carbonil)piridin-2-il)benzammide (18.7 g., 91% resa molare).

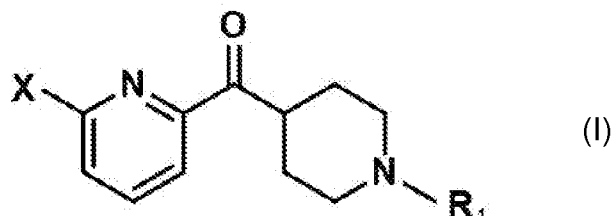
Esempio 5

Il 2,4,6-trifluoro-N-(6-(1-metilpiperidine-4-carbonil)piridin-2-il)benzammide ottenuto

secondo l'Esempio 4 (18.7 g., 49.55 mmol., 1 eq.) venne sciolto in acetone (190 ml., 10 vol.) e aggiunto di acido succinico (2.9 g., 24.56 mmol., 0.5 eq.). La sospensione risultante venne riscaldata a refluxo per 30 minuti prima di essere raffreddata a 25°C e filtrata per isolare Lasmiditan emisuccinato umido, poi seccato in stufa a 50°C per
5 16h. Il prodotto secco così ottenuto venne isolato in una quantità di 17.2 g (40 mmol., resa 80% molare).

RIVENDICAZIONI

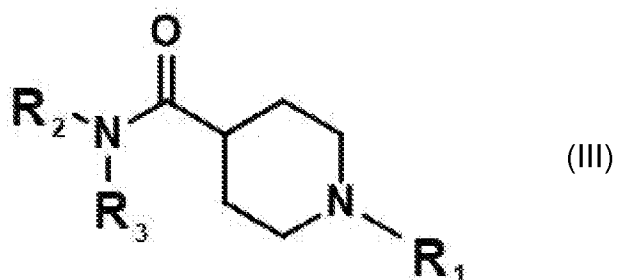
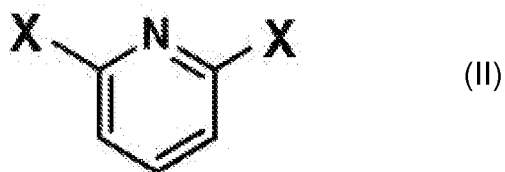
1. Un processo per la preparazione di un (6-alopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone di formula I:



- 5 in cui: X è Br o Cl ed R₁ è CH₃,

comprendente le fasi di:

- (3) miscelare in un solvente apolare una 2,6-dialopiridina di formula II e una amminocarbonil (1-metilpiperidina) di formula III:



in cui:

- 10 X e R₁ sono come definiti sopra; e

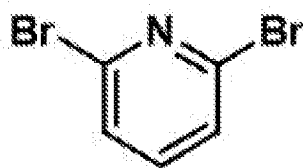
R₂ ed R₃ sono indipendentemente l'uno dall'altro selezionati nel gruppo che consiste di: (C₁-C₆) alchile lineare o ramificato, e (C₃-C₆) cicloalchile facoltativamente sostituito,

o formano, insieme all'atomo di azoto a cui sono legati, un gruppo azetidinile, pirrolidinile, o piperidinile;

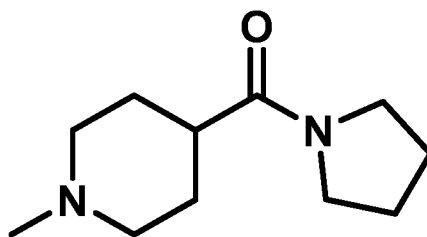
(b) portare la miscela della fase (a) ad una temperatura non superiore a -10 °C e successivamente aggiungere un composto di organo-litio a detta miscela; e

5 (c) isolare il (6-alopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone di formula I dalla fase (b).

2. Il processo secondo la rivendicazione 1, in cui la 2,6 dialopiridina di formula II è 2,6-dibromopiridina:



3. Il processo secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui la amminocarbonil (1-metilpiperidina) di formula III è (1-metilpiperidin-4-il)(pirrolidin-1-il)metanone:

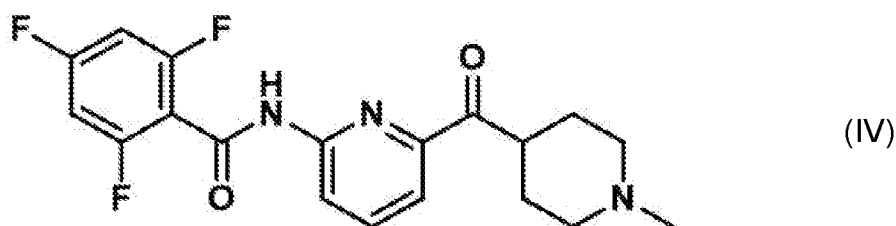


10 4. Il processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, in cui il solvente apolare della fase (a) è selezionato nel gruppo che consiste di: metil tert-butil etere (MTBE), diclorometano, diisopropiletere, e tetraidrofurano.

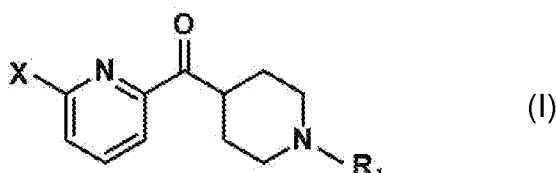
5. Il processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, in cui detta 2,6-dialopiridina di formula II è usata in quantità da 1 a 1.5 equivalenti rispetto a detta
15 amminocarbonil 1-metilpiperidina di formula III.

6. Il processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5, in cui detto solvente apolare è usato in quantità da 10 a 20 parti in volume rispetto a detta amminocarbonil 1-metilpiperidina di formula III, dette parti in volume essendo determinate a 25 °C.

7. Il processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, in cui detto composto di organo-litio è selezionato nel gruppo che consiste di: *n*-butil litio, *s*-butil litio, *tert*-butil litio, *n*-esil litio, e loro miscele.
8. Il processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7, in cui detto composto di organo-litio è usato in quantità da 1 a 2 equivalenti rispetto a detta amminocarbonil 1-metilpiperidina di formula III.
9. Il processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8, in cui nella fase (b) dopo l'aggiunta di detto composto di organo-litio la miscela è mantenuta sotto agitazione ad una temperatura non superiore a -30 °C.
10. Il processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9, in cui detta fase (c) comprende almeno un'operazione selezionata nel gruppo che consiste di: estrarre con soluzione acquosa ed estrarre con solvente organico per ottenere il (6-alopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone di formula I.
11. Un processo per la preparazione di un composto di formula IV:

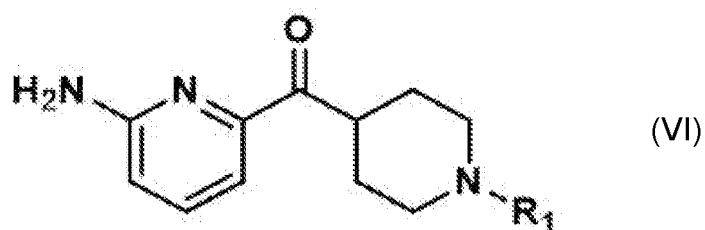


- 15 o un suo sale o solvato farmaceuticamente accettabile, comprendente le fasi di
- preparare un (6-alopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone di formula I



in cui X è Br o Cl ed R₁ è CH₃, mediante il processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 10;

- preparare a partire dal composto di formula I un (6-ammino-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanone di formula VI



in cui R₁ è CH₃;

- ottenere il composto di formula IV a partire dal composto di formula VI; e

- 5 - opzionalmente, ottenere un sale o un solvato farmaceuticamente accettabile del composto di formula IV.

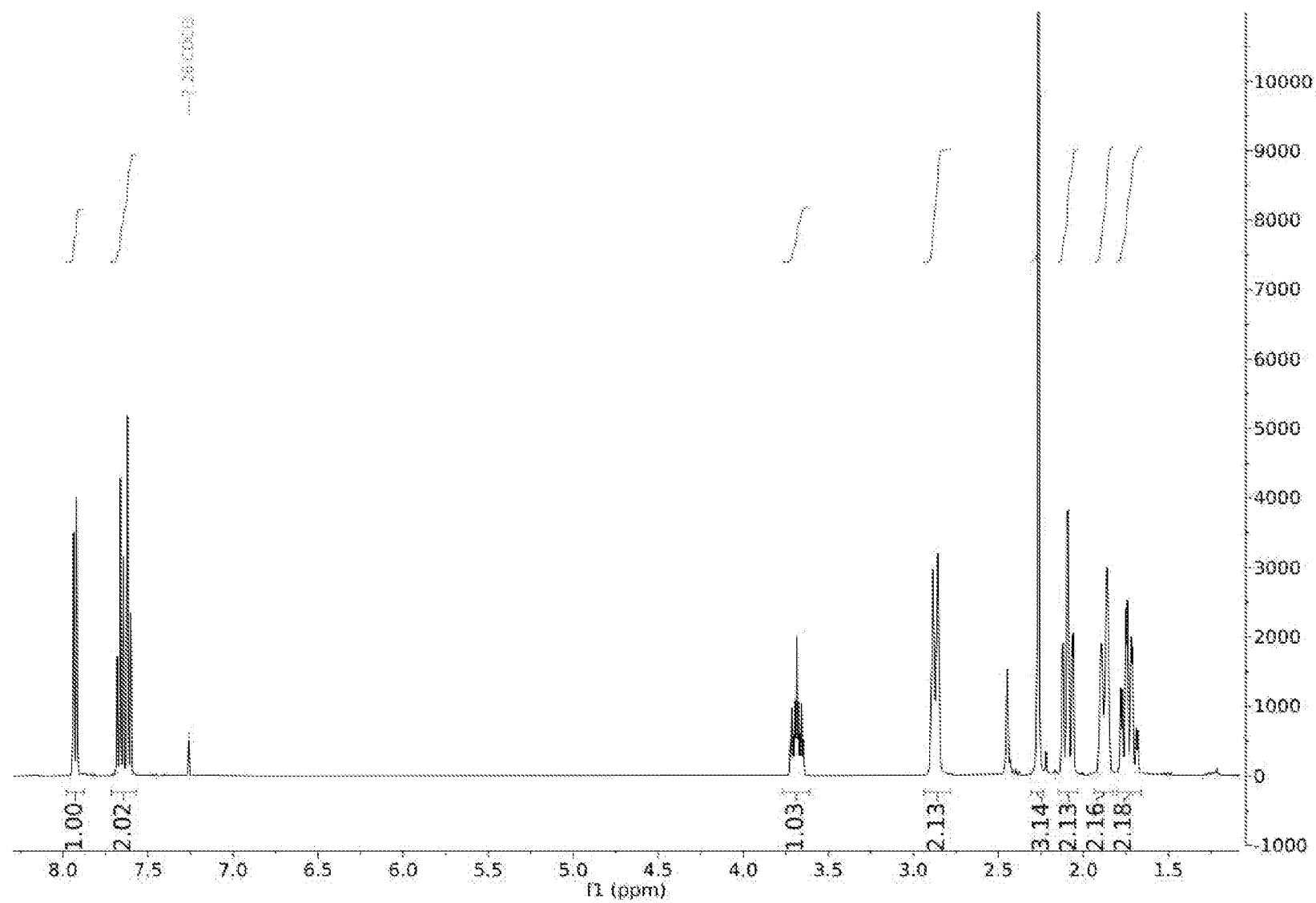


FIG. 1

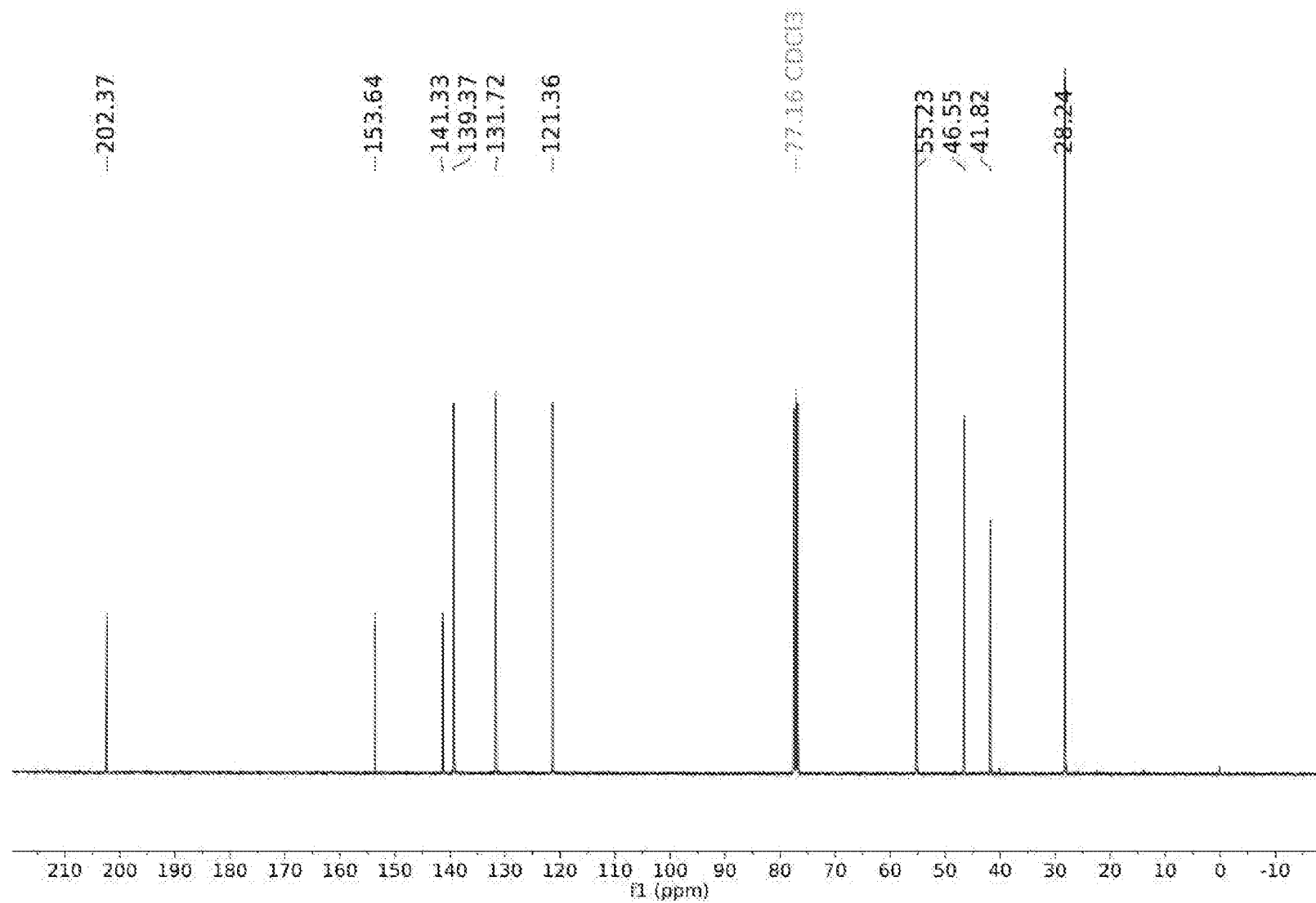


FIG. 2

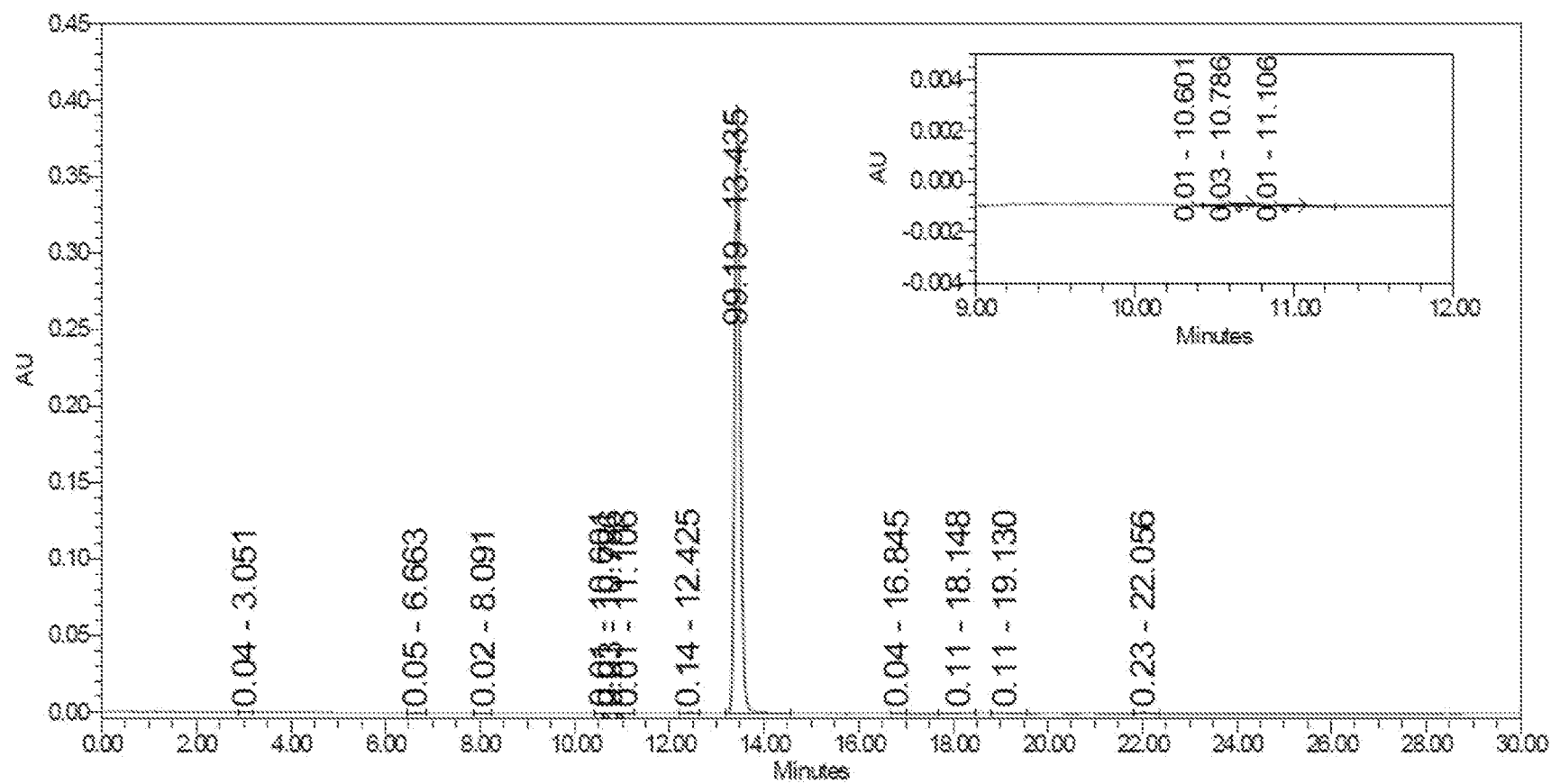


FIG. 3