



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

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102015000067092
Data Deposito	29/10/2015
Data Pubblicazione	29/04/2017

Classifiche IPC

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D	213	64

Titolo

PROCESSO PER LA SINTESI DI PIRFENIDONE
--

10792M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

EM/mc **“PROCESSO PER LA SINTESI DI PIRFENIDONE”**

a nome : **PROCOS S.p.A.**

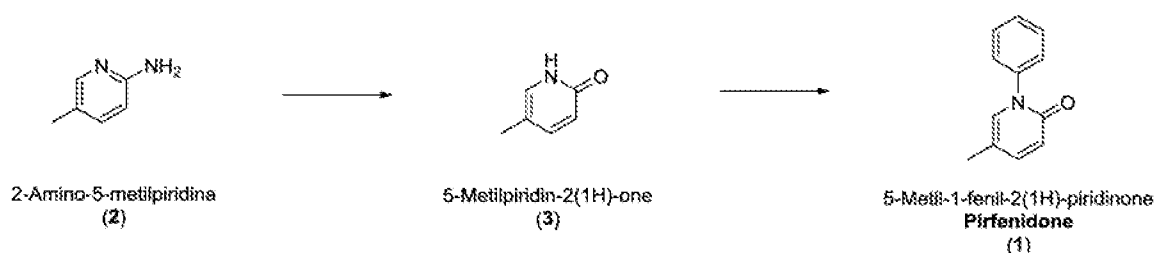
con sede in: Cameri (Novara)

* * *

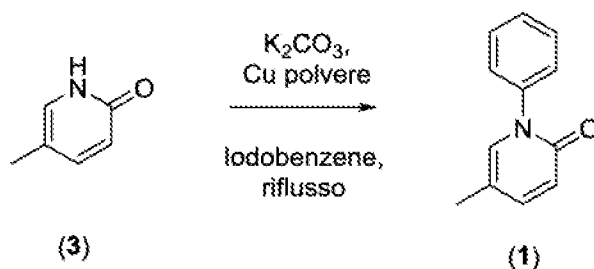
SFONDO DELL'INVENZIONE

Il Pirfenidone, 5-metil-1-fenil-2(1H)-piridinone, è un farmaco per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica. Ha attività antifibrotica e antinfiammatoria, impedendo la produzione di collagene e la proliferazione dei fibroblasti.

In letteratura sono descritti numerosi esempi di sintesi del Pirfenidone (1) a partire dalla 2-ammino-5-metilpiridina (2), della quale vengono formati one-pot il sale di diazonio e la successiva funzione carbonilica a dare l'intermedio 5-metilpiridin-2(1H)-one (3). La successiva arilazione dell'intermedio ottenuto porta alla formazione del composto di interesse.

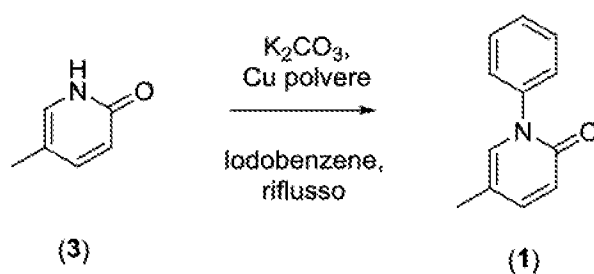


Nel brevetto DE2362958 viene descritto il secondo passaggio della sintesi di Pirfenidone (Esempio 1) a partire dall'intermedio (3); le condizioni operative prevedono assenza di solvente, temperatura di riflusso dello iodobenzene e presenza di rame polvere e base inorganica.



La purificazione prevede decolorazione con carbone, seguita da uno spappolamento in petroliere e una successiva cristallizzazione in acqua.

Anche nel brevetto WO2008147170 viene descritta la reazione di (3) e iodobenzene in assenza di solvente, mediata da rame polvere in presenza di potassio carbonato e a temperatura di refluxo dello iodobenzene.



La reazione è seguita da un processo estrattivo, da un trattamento con carbone e da una cristallizzazione.

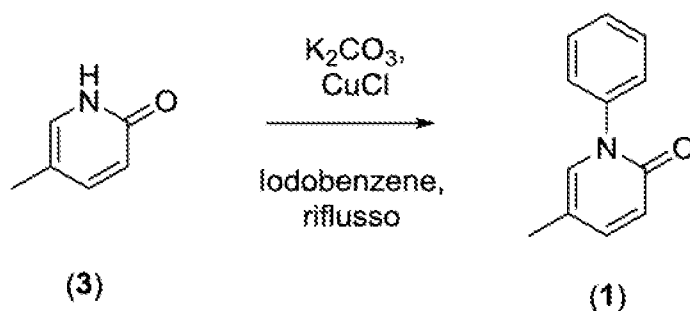
In CN102558040 sono descritti tre esempi (Esempi 1, 2, 3) in cui l'intermedio piridonico (3) reagisce con lo iodobenzene alla sua temperatura di refluxo, in presenza di rame metallico e di potassio carbonato, in assenza di solvente.



Al termine della reazione lo iodobenzene viene distillato e si procede con una prima cristallizzazione in acetato di etile, un trattamento decolorante con

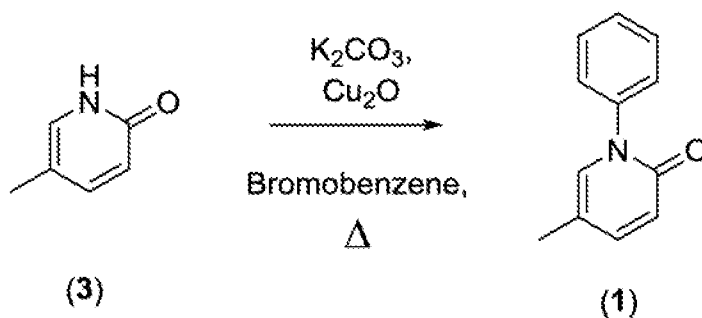
carbone attivo e una successiva cristallizzazione da una miscela di acqua / etanolo.

Nel brevetto CN1817862 (Esempio b) l'intermedio (3) viene fatto reagire con iodobenzene a riflusso, in assenza di solvente e in presenza di potassio carbonato, ma questa volta la reazione è catalizzata da CuCl.



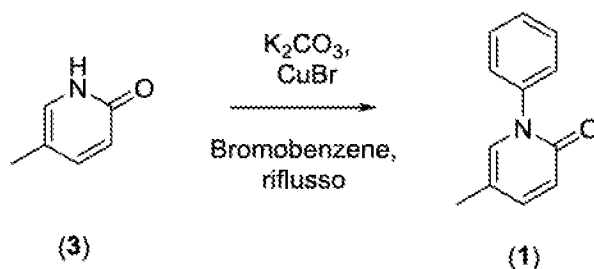
A fine reazione è previsto un processo estrattivo e una cristallizzazione acido / base.

Nei brevetti WO2003014087 (Esempi 1, 2, 3, 4 ed esempio di riferimento) si riporta la sintesi di (1) mediante reazione dell'intermedio (3) con bromobenzene, ad alte temperature ed in presenza di potassio carbonato e ossido rameoso.



La purificazione prevede un processo estrattivo, un trattamento con carbone e una cristallizzazione acido/base.

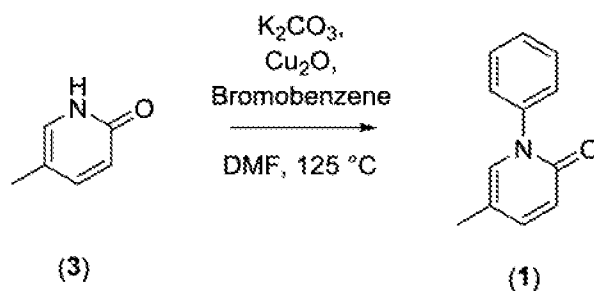
Nel brevetto CN101891676 la reazione tra (3) e il bromobenzene è condotta sempre in assenza di solvente, a temperatura di riflusso del bromobenzene, in presenza di carbonato di potassio, ma mediata da CuBr.



Segue poi distillazione del reattivo in eccesso, un trattamento con carbone in ambiente acquoso e una cristallizzazione acido / base.

In CN1386737 si accenna alla reazione di arilazione con diversi composti mono-alo-benzenici, ma senza citare alcun esempio che descriva questo passaggio sintetico.

Nel brevetto WO2010141600 la sintesi di Pirfenidone (1) è descritta, al contrario dei brevetti citati precedentemente, in presenza di un solvente altobollente (DMF); la reazione viene condotta con bromobenzene, rivendicato dagli inventori come caratterizzato da un contenuto di dibromobenzene inferiore allo 0,15% molare o peso/peso, ossido rameoso e carbonato di potassio in ambiente inerte e a 125°C.



A reazione completa segue un processo estrattivo, un trattamento con carbone, una cristallizzazione in miscela di solventi organici e una seconda cristallizzazione acido / base.

Alcuni articoli e brevetti presenti in letteratura citano il clorobenzene come possibile materia prima nella sintesi di Pirfenidone (come per esempio DE2362958, CN1817862, WO2003014087), ma nessuno di essi esprime, con

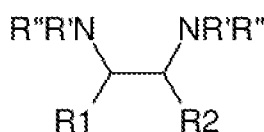
esempi pratici, i dettagli che descrivano le condizioni operative.

L'uso del clorobenzene per la produzione del Pirfenidone è molto interessante dal punto di vista industriale per il motivo che il clorobenzene ha un prezzo estremamente più vantaggioso rispetto al bromobenzene e ancora di più rispetto allo iodobenzene.

Sulla base di questo vantaggio è stato scoperto, con sorpresa, che il clorobenzene può essere utilizzato per sintetizzare il Pirfenidone in reattori industriali che possano operare ad elevate pressioni ma anche a pressione ambiente.

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

Oggetto della presente invenzione è un processo per la sintesi di Pirfenidone (1) comprendente l'arilazione del 5-metil-2(1H)-piridinone (3) con clorobenzene in presenza di una base inorganica, ad una temperatura compresa tra 80°C e 200°C, caratterizzato dal fatto che detta arilazione viene condotta in atmosfera di gas inerte ed in presenza di un sistema catalitico costituito da un sale di rame(I) e da un legante organico scelto tra un composto di formula (4)



(4)

in cui:

- R1 e R2 sono indipendentemente tra di loro idrogeno o una catena alchilica lineare o ramificata con un numero di atomi di carbonio compreso fra 1 e 7; oppure R1 e R2 presi assieme agli atomi di carbonio a cui sono legati formano un anello carbociclico a 3-7 termini;

- R' e R'' sono indipendentemente tra di loro idrogeno o una catena alchilica lineare o ramificata con un numero di atomi di carbonio compreso fra 1 e 7.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

L'arilazione del 5-metil-2(1H)-piridinone con clorobenzene può essere realizzata a pressione ambiente, per esempio in un reattore aperto, o ad una pressione superiore a quella ambiente, ad esempio in autoclave.

La reazione può essere condotta in presenza o meno di un solvente organico altobollente.

Quando opzionalmente presente, il solvente organico è selezionato tra dimetilformammide, dimetilsolfossido, toluene, diossano o clorobenzene stesso.

Si opera in presenza di una base inorganica, preferibilmente scelta tra idrossidi, carbonati o fosfati di metalli alcalini, quali ad esempio sodio carbonato, potassio carbonato, cesio carbonato, litio carbonato, potassio fosfato, sodio bicarbonato, potassio bicarbonato, sodio idrossido o potassio idrossido.

Il sistema catalitico è costituito da un sistema di sale di rame, preferibilmente un sale di rame(I) quali a titolo esemplificativo rame(I) cloruro, rame(I) bromuro e rame(I) ioduro, in combinazione con un legante organico di formula (4), ad esempio, *N,N'*-dimetiletilen-1,2-diammina (DMEDA), cicloesan-1,2-diammina (CHDA), etilen-1,2-diammina (EDA), *N,N'*-dimetilcicloesan-1,2-diammina (DMCDA) e *N,N,N',N'*-tetrametiletilen-1,2-diammina (TMEDA).

Secondo una versione ottimizzata, il processo dell'invenzione viene

eseguito come segue. L'ordine di aggiunta delle materie prime può essere anche diverso da quello riportato di seguito.

Tipicamente 1 mole di 5-metil-2(1H)-piridinone (**3**) viene fatta reagire con 1 ÷ 50 moli di clorobenzene, preferibilmente con 1,2 ÷ 10 moli, in presenza di una base inorganica, preferibilmente potassio carbonato, in quantità compresa tra 0,5 ÷ 8,0 moli, preferibilmente tra 1,0 ÷ 3,0 moli equivalenti.

La reazione è condotta in presenza di un sale di rame(II), preferibilmente rame(II) ioduro, in quantità compresa tra 0,005 e 1 equivalente molare, preferibilmente tra 0,01 e 0,5 equivalenti molari; il legante organico, preferibilmente DMEDA, viene utilizzato in quantità compresa tra 0,01 e 2 equivalenti molari, preferibilmente tra 0,02 e 1 equivalente molare.

L'intervallo di temperatura all'interno del quale viene condotta la reazione è compreso tra 80 e 200°C.

Quando la reazione viene condotta a pressione ambiente si opera a una temperatura compresa fra 100-170°C, preferibilmente a riflusso.

Quando la reazione viene condotta sotto pressione, ad esempio in autoclave, si opera a una temperatura compresa fra 120-190°C, preferibilmente fra 160-180°C.

La reazione viene condotta in ambiente inerte, preferibilmente in atmosfera di azoto o di argon.

La reazione è controllata mediante analisi UPLC, tipicamente utilizzando una colonna ACQUITY UPLC® BEH C18 1,7µm, 2,1X50 mm con miscela di acqua/acetonitrile/0,1% di acido formico come fase eluente.

A reazione terminata, la miscela di reazione contenente il Pirfenidone (**1**) viene raffreddata alla temperatura di 0°C ÷ 40°C preferibilmente 15°C ÷ 25°C,

diluïta con un solvente organico noto in letteratura, preferibilmente diclorometano e filtrata. La soluzione viene lavata con soluzioni acide, saline e con acqua. Si concentra a residuo, sotto vuoto e a una temperatura compresa tra i 25°C e i 90°C, preferibilmente a 60°C ÷ 70°C, e il solido ottenuto viene purificato mediante cristallizzazione da solventi organici noti in letteratura, selezionati tipicamente tra: petroletere, eptano, esano, cicloesano, pentano, toluene, benzene, acetato di etile, acetato di isopropile, diclorometano, etere isopropilico, etere etilico, metil-tertbutil-etere, butanone, acetone, o miscele di essi in differenti proporzioni, tipicamente miscele di benzene/petroletere, benzene/eptano, benzene/esano, benzene/cicloesano, benzene/diclorometano, benzene/etere etilico, benzene/etere isopropilico, benzene/metil-tertbutil-etere, benzene/acetato di isopropile, benzene/acetato di etile, benzene/acetone, toluene/petroletere, toluene/eptano, toluene/esano, toluene/cicloesano, toluene/diclorometano, toluene/etere etilico, toluene/etere isopropilico, toluene/metil-tertbutil-etere, toluene/acetato di isopropile, toluene/acetato di etile, toluene/acetone; se necessario, il solido ottenuto può essere ulteriormente purificato mediante ricristallizzazione da solventi noti in letteratura selezionati tipicamente tra: acqua, acqua basica, metanolo, etanolo, acido acetico, isopropanolo, acetone, butanone, tetraidrofurano, acetonitrile, diossano o miscele di essi in differenti proporzioni, tipicamente miscele di acqua/metanolo, acqua/etanolo, acqua/acido acetico, acqua/butanone, acqua/acetone, acqua/acetonitrile, acqua/tetraidrofurano.

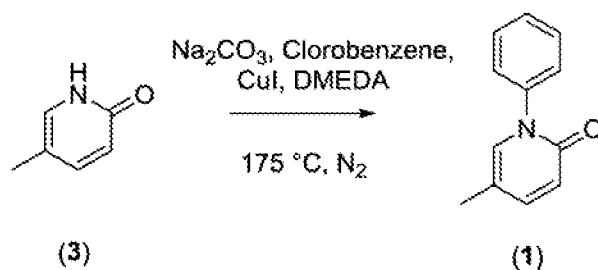
Si essicca, infine, sotto vuoto alla temperatura di 30°C ÷ 90°C, preferibilmente a 45°C ÷ 55°C per ottenere il Pirfenidone con purezza maggiore del 98%.

Il processo dell'invenzione è vantaggioso in quanto il clorobenzene è un reagente facilmente reperibile ed economico rispetto ai diversi altri composti mono-alobenzenici e facilmente rimovibile durante le fasi di purificazione del prodotto finale.

L'invenzione è ora illustrata in dettaglio dai seguenti esempi.

ESEMPI

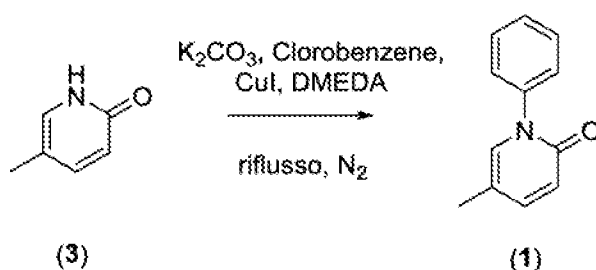
Esempio 1: Sintesi di Pirfenidone (1)



Ad una sospensione di 5-metil-2(1H)-piridinone (3, 20 g, 183,26 mmol) e sodio carbonato (40,96 g, 386,46 mmol) in clorobenzene (100 mL), agitata in autoclave, vengono aggiunti *N,N'*-dimetiletilen-1,2-diammina (8,4 g, 95,3 mmol) e CuI (9,08 g, 47,65 mmol). Si chiude ermeticamente l'autoclave e si inertizza l'ambiente di reazione mediante cicli vuoto/ N_2 . Si scalda la miscela a 175°C sotto agitazione magnetica per 19 ore. A reazione terminata, si raffredda a 25°C e si diluisce con acetato di etile. La miscela ottenuta viene lavata 4 volte con HCl 2N, 3 volte con una soluzione satura di NH_4Cl e 2 volte con acqua. La fase organica viene anidrificata e concentrata a residuo. Il prodotto ottenuto viene sciolto in acetato di etile e alla soluzione ottenuta viene aggiunto esano; si lascia raffreddare lentamente la miscela a temperatura ambiente (t.a.) e si forma un precipitato chiaro che viene agitato per 1 ora a t.a. e per un'altra ora a 5°C . La sospensione viene filtrata sotto vuoto e il solido

ottenuto viene lavato con esano ed essiccato: si ottiene Pirfenidone (**1**) grezzo, con purezza maggiore del 95%. Il solido beige viene sciolto in acqua calda e si agita, in presenza di carbone attivo per 1 ora. Si filtra via il carbone lavando con acqua calda; si fa raffreddare lentamente a t.a. la soluzione ottenuta; si agita a tale temperatura per 1 ora e si raffredda a 5°C, agitando per 1 ora. Si forma un solido chiaro che viene filtrato sotto vuoto, lavato con acqua fredda ed essiccato. Resa molare da 5-metil-2(1H)-piridinone (**3**) a Pirfenidone (**1**): 76%.

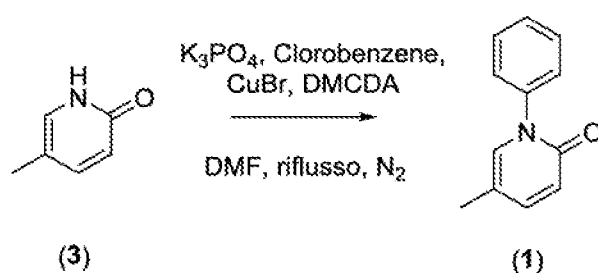
Esempio 2: Sintesi di Pirfenidone (**1**)



Ad una sospensione di 5-metil-2(1H)-piridinone (**3**, 20 g, 183,26 mmol) e potassio carbonato (27,86 g, 201,59 mmol) in clorobenzene (80 mL), vengono aggiunti *N,N'*-dimetiletilen-1,2-diammina (3,52 g, 39,92 mmol) e CuI (3,8 g, 19,96 mmol). Si inertizza l'ambiente di reazione mediante cicli vuoto/ N_2 e si scalda la miscela a refluxo, sotto agitazione magnetica, per 16 ore. A reazione terminata, si raffredda a 25°C, si diluisce con diclorometano e si filtrano i solidi insolubili. La miscela ottenuta viene lavata 2 volte con HCl 2N, 3 volte con una soluzione acquosa di EDTA e 2 volte con acqua. La fase organica viene anidrificata e concentrata a residuo. Il prodotto ottenuto viene sciolto a caldo in toluene e alla soluzione ottenuta viene aggiunto n-eptano; si lascia raffreddare lentamente la miscela a t.a. e si forma un precipitato chiaro che viene agitato per 1 ora a t.a. e per un'altra ora a 5°C. La sospensione viene filtrata sotto vuoto e il solido ottenuto viene lavato con n-eptano ed essiccato:

si ottiene Pirfenidone (1) grezzo con purezza maggiore del 95%. Il solido beige viene sciolto in butanone, a caldo e alla soluzione ottenuta si aggiunge acqua; si agita, in presenza di carbone attivo e a caldo per 1 ora. Si filtra via il carbone lavando con acqua calda; si fa raffreddare lentamente a t.a. la soluzione ottenuta; si agita a tale temperatura per 1 ora e si raffredda a 5°C, agitando per 1 ora. Si forma un solido chiaro che viene filtrato sotto vuoto, lavato con acqua fredda ed essiccato. Resa molare da 5-metil-2(1H)-piridinone (3) a Pirfenidone (1): 84%.

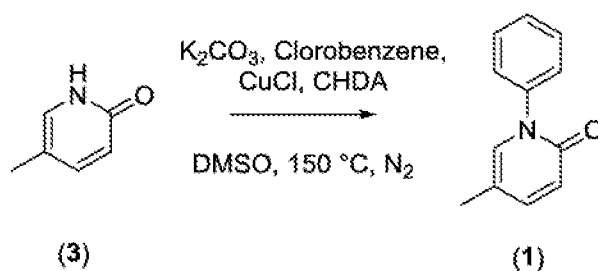
Esempio 3: Sintesi di Pirfenidone (1)



Ad una sospensione di 5-Metil-2(1H)-piridinone (3, 20 g, 183,26 mmol) e potassio fosfato (77,8 g, 366,52 mmol) in DMF (80 mL), vengono aggiunti clorobenzene (37 mL, 366,52 mmol), *N,N'*-dimetilcicloesano-1,2-diammina (6,52 g, 45,82 mmol) e CuBr (3,29 g, 22,91 mmol). Si inertizza l'ambiente di reazione mediante cicli vuoto/N₂ e si scalda la miscela a riflusso, sotto agitazione magnetica, per 19 ore. A reazione terminata, si raffredda a 25°C, si diluisce con toluene e si filtrano i solidi insolubili. La miscela ottenuta viene lavata 2 volte con HCl 2N, 3 volte con una soluzione acquosa di EDTA e 2 volte con acqua. La fase organica viene anidrificata e concentrata a residuo. Il prodotto ottenuto viene sciolto a caldo in toluene e alla soluzione ottenuta viene aggiunto n-eptano; si lascia raffreddare lentamente la miscela a t.a. e si forma un precipitato chiaro che viene agitato per 1 ora a t.a. e per un'altra ora a 5°C.

La sospensione viene filtrata sotto vuoto e il solido ottenuto viene lavato con n-eptano ed essiccato: si ottiene Pirfenidone (1) grezzo con purezza maggiore del 95%. Il solido beige viene sciolto in acido acetico, a caldo e alla soluzione ottenuta si aggiunge carbone attivo e si agita a caldo per 1 ora. Si filtra via il carbone lavando con acqua calda; si fa raffreddare lentamente a t.a. la soluzione ottenuta e si aggiunge una soluzione di NaOH fino ad ottenere pH basico; si agita per 1 ora e si raffredda a 5°C, agitando per 1 ora. Si forma un solido chiaro che viene filtrato sotto vuoto, lavato con acqua fredda ed essiccato. Resa molare da 5-metil-2(1H)-piridinone (3) a Pirfenidone (1): 80%.

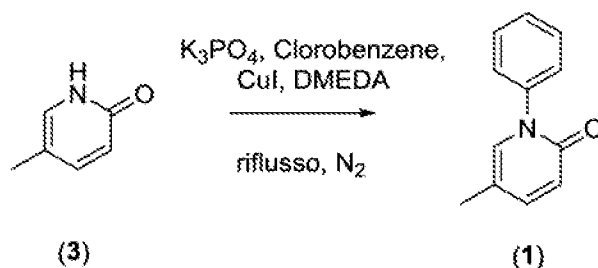
Esempio 4: Sintesi di Pirfenidone (1)



Ad una sospensione di 5-Metil-2(1H)-piridinone (3, 20 g, 183,26 mmol) e potassio carbonato (53,41 g, 386,46 mmol) in DMSO (50 mL), agitata in autoclave, vengono aggiunti clorobenzene (56 mL, 549,78 mmol), cicloesano-1,2-diammina (8,37 g, 73,32 mmol) e $CuCl$ (3,63 g, 36,66 mmol). Si chiude ermeticamente l'autoclave e si inertizza l'ambiente di reazione mediante cicli vuoto/ N_2 . Si scalda la miscela a 150°C sotto agitazione magnetica per 19 ore. A reazione terminata, si raffredda a 25°C e si diluisce con toluene. La soluzione ottenuta viene lavata 2 volte con HCl 2N, 3 volte con una soluzione satura di NH_4Cl e con acqua. La fase organica viene anidrificata e concentrata a residuo. Il prodotto ottenuto viene sciolto a caldo in benzene e alla soluzione ottenuta viene aggiunto cicloesano; si lascia raffreddare lentamente la miscela

a t.a. e si forma un precipitato chiaro che viene agitato per 1 ora a t.a. e per un'altra ora a 5°C. La sospensione viene filtrata sotto vuoto e il solido ottenuto viene lavato con cicloesano ed essiccato: si ottiene Pirfenidone (**1**) grezzo, con purezza maggiore del 95%. Il solido beige viene sciolto in metanolo, a caldo e alla soluzione ottenuta si aggiunge acqua; si agita, in presenza di carbone attivo e a caldo per 1 ora. Si filtra via il carbone lavando con acqua calda; si fa raffreddare lentamente a t.a. la soluzione ottenuta; si agita a tale temperatura per 1 ora e si raffredda a 5°C, agitando per 1 ora. Si forma un solido chiaro che viene filtrato sotto vuoto, lavato con acqua fredda ed essiccato. Resa molare da 5-metil-2(1H)-piridinone (**3**) a Pirfenidone (**1**): 75%.

Esempio 5: Sintesi di Pirfenidone (1)



Ad una sospensione di 5-metil-1-fenil-2(1H)-piridinone (**3**, 20g, 183,26 mmol), potassio fosfato (112,81 g, 531,46 mmol) in clorobenzene (80 mL), posta sotto agitazione magnetica, si aggiungono *N,N'*-dimetiletilen-1,2-diammina (4,85 g, 54,98 mmol) e CuI (5,24 g, 27,49mmol). Si inertizza l'ambiente di reazione mediante cicli vuoto/ N_2 e si scalda la miscela a riflusso, sotto agitazione magnetica, per 19 ore. A reazione terminata, si raffredda a 25°C e si diluisce con toluene. La miscela ottenuta viene lavata 2 volte con HCl 2N, 3 volte con acqua 3 volte con una soluzione di NH_4Cl e 2 volte con acqua. La fase organica viene anidrificata e concentrata a residuo. Il prodotto ottenuto viene sciolto a caldo in toluene e alla soluzione ottenuta viene aggiunto

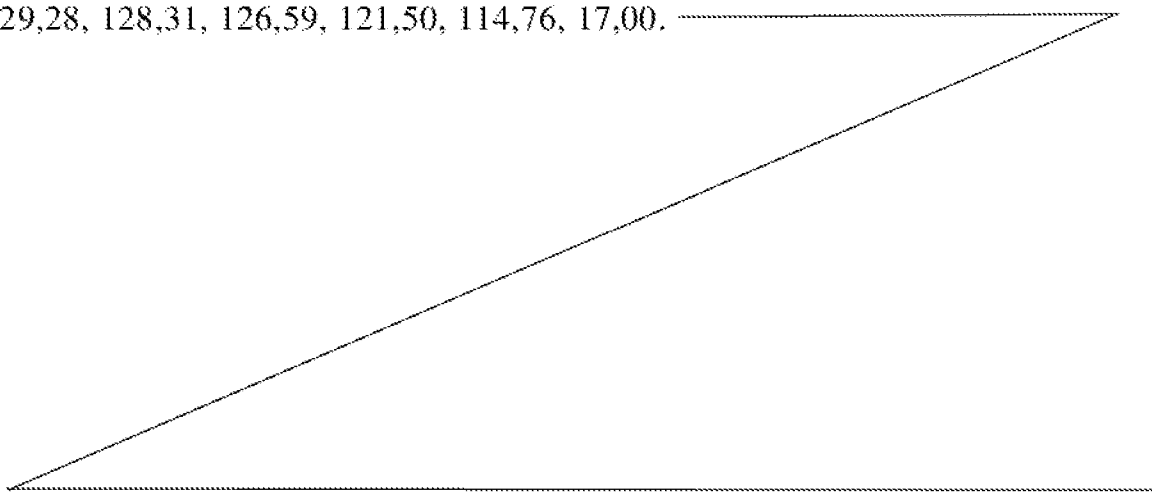
n-eptano; si lascia raffreddare lentamente la miscela a t.a. e si forma un precipitato chiaro che viene agitato per 1 ora a t.a. e per un'altra ora a 5°C. La sospensione viene filtrata sotto vuoto e il solido ottenuto viene lavato con n-eptano ed essiccato: si ottiene Pirfenidone (**1**) grezzo, con purezza maggiore del 95%. Il solido beige viene sciolto in etanolo, a caldo e alla soluzione ottenuta si aggiunge acqua; si agita, in presenza di carbone attivo e a caldo per 1 ora. Si filtra via il carbone lavando con acqua calda; si fa raffreddare lentamente a t.a. la soluzione ottenuta; si agita a tale temperatura per 1 ora e si raffredda a 5°C, agitando per 1 ora. Si forma un solido chiaro che viene filtrato sotto vuoto, lavato con 2 volumi di acqua fredda ed essiccato. Resa molare da 5-metil-2(1H)-piridinone (**3**) a Pirfenidone (**1**): 72%

Il Pirfenidone (**1**) ottenuto dagli esempi 1-4 presenta le seguenti caratteristiche:

UPLC-MS $[M+H]^+ = 186$ m/z

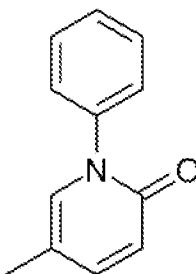
$^1\text{H-NMR}$ (in CDCl_3 a 400 MHz): 7,44-7,52 (2H, m), 7,39-7,43 (1H, m), 7,34-7,39 (2H, m), 7,28 (1H, q), 7,13 (1H, m), 6,63 (1H, d), 2,12 (3H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (in CDCl_3 a 100 MHz): 161,72, 142,54, 141,18, 135,32, 129,28, 128,31, 126,59, 121,50, 114,76, 17,00.



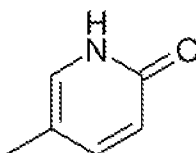
RIVENDICAZIONI

1. Processo per la sintesi di Pirfenidone (1)



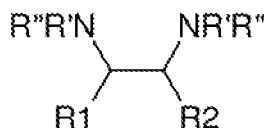
(1)

comprendente l'arilazione del 5-metil-2(1H)-piridinone (3)



(3)

con clorobenzene in presenza di una base inorganica, ad una temperatura compresa tra 80°C e 200°C, caratterizzato dal fatto che detta arilazione viene condotta in atmosfera di gas inerte ed in presenza di un sistema catalitico costituito da un sale di rame e da un legante organico scelto tra un composto di formula (4)



(4)

in cui:

- R1 e R2 sono indipendentemente tra di loro idrogeno oppure una catena alchilica lineare o ramificata avente da 1 a 7 atomi di carbonio; oppure R1 e R2

presi assieme agli atomi di carbonio a cui sono legati formano un anello carbociclico a 3-7 termini;

- R' e R'' sono indipendentemente tra di loro idrogeno, o una catena alchilica lineare o ramificata avente da 1 a 7 atomi di carbonio.

2. Il processo della rivendicazione 1, in cui detta arilazione viene condotta a pressione ambiente ad una temperatura compresa tra 100-170°C.

3. Il processo della rivendicazione 1, in cui detta arilazione viene condotta a una pressione superiore a quella ambiente ad una temperatura compresa tra 120-190°C.

4. Il processo della rivendicazione 3 in cui si opera a una temperatura compresa tra 160-180°C.

5. Il processo secondo una qualunque della rivendicazioni precedenti in cui detta arilazione viene condotta in assenza di solvente.

6. Il processo secondo una qualunque della rivendicazioni precedenti in cui detta arilazione viene condotta in un solvente scelto tra dimetilformammide, dimetilsolfossido, toluene, diossano o clorobenzene stesso.

7. Il processo secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti in cui la base inorganica è scelta tra idrossidi, carbonati o fosfati di metalli alcalini, preferibilmente potassio carbonato.

8. Il processo secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti in cui il sale di rame è scelto tra rame(I) cloruro, rame(I) bromuro e rame(I) ioduro, preferibilmente rame(I) ioduro.

9. Il processo secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti in cui il legante organico di formula (4) è scelto tra *N,N'*-dimetiletilen-1,2-diammina, cicloesan-1,2-diammina, *N,N'*-dimetilcicloesan-1,2-diammina, etilen-1,2-

diammina e *N,N,N',N'*-tetrametiletilen-1,2-diammina.

10. Il processo secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti in cui, per 1 equivalente molare del 5-metil-2(1H)-piridinone (**3**), il sale di rame è utilizzato in quantità compresa tra 0,005 e 1 equivalente molare, preferibilmente tra 0,01 e 0,5 equivalenti molar, ed il legante organico viene utilizzato in quantità compresa tra 0,01 e 2 equivalenti molar, preferibilmente tra 0,02 e 1 equivalente molare.

Milano, 29 ottobre 2015