

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 800**

51 Int. Cl.:  
**C07D 213/69** (2006.01)  
**C07D 309/32** (2006.01)  
**C07F 7/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06712321 .6**  
96 Fecha de presentación: **25.01.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1842847**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.10.2007**

54 Título: **Procedimiento para la producción de 5-cloro-2,4-dihidroxipiridina**

30 Prioridad:  
**26.01.2005 JP 2005018100**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**31.05.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**31.05.2012**

73 Titular/es:  
**TAIHO PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED  
27 KANDA NISHIKI-CHO 1-CHOME  
CHIYODA-KU, TOKYO 101-8444, JP**

72 Inventor/es:  
**NAGASAWA, Hiroshi;  
HIGURASHI, Katsuyuki y  
YAMANAKA, Etsuji**

74 Agente/Representante:  
**Ungría López, Javier**

ES 2 381 800 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la producción de 5-cloro-2,4-dihidroxi piridina

5 **Campo de la invención**

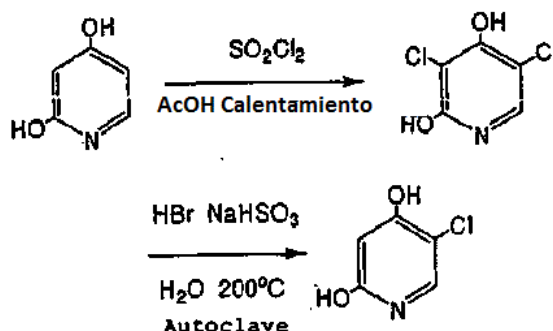
La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de 5-cloro-2,4-dihidroxi piridina, que es útil como inhibidor de una enzima de biodegradación que biodegrada un agente antineoplásico 5-fluoracilo que presenta una acción antineoplásica excelente y a un derivado pirona que es un producto intermedio de la producción.

10

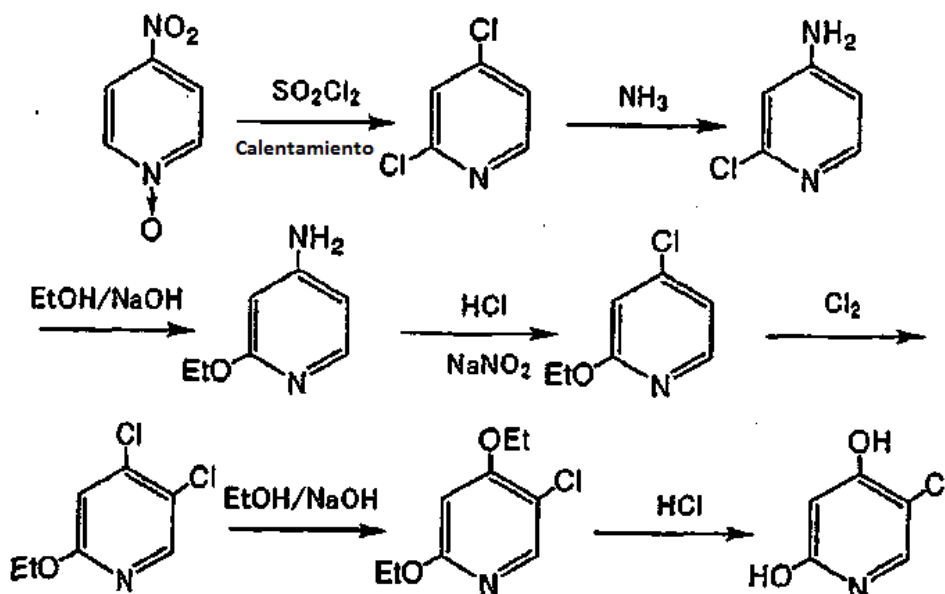
**Antecedentes de la invención**

La 5-Cloro-2,4-dihidroxi piridina (denominación común: Gimeracilo) es conocida por potenciar la actividad antineoplásica del 5-fluorouracilo (un antineoplásico) al inhibir la dihidropirimidina deshidrogenasa, que es una enzima de biodegradación que actúa sobre el 5-fluorouracilo (véase el Documento de Patente 1). Como producto comercial, existe en el mercado un antineoplásico basado en 5-fluorouracilo, que es una combinación de gimeracilo, tegafur y oteracilo potásico, con el nombre de TS-1 (marca comercial). Hasta ahora se conocen los siguientes procedimientos para la producción de 5-cloro-2,4-dihidroxi piridina. Obsérvese que en los siguientes esquemas los símbolos "Ac" y "Et" indican un grupo acetilo y un grupo etilo, respectivamente. Un procedimiento divulgado en el Documento no de Patente 1 incluye un paso realizado en condiciones muy severas (es decir, en condiciones ácidas, en un autoclave a 200°C), lo que hace que el procedimiento sea industrialmente no adecuado.

20

**[F1]**

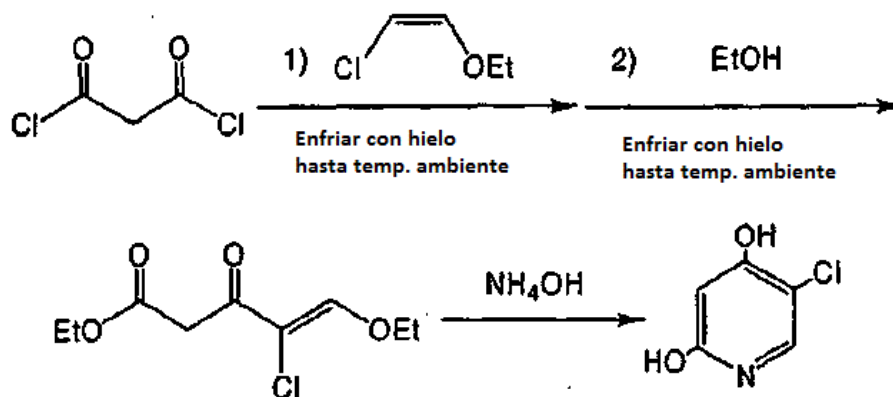
Un procedimiento divulgado en el Documento no de Patente 2 incluye un gran número de pasos, que hacen el procedimiento sea difícil de llevar a cabo a escala industrial.

**[F2]**

25

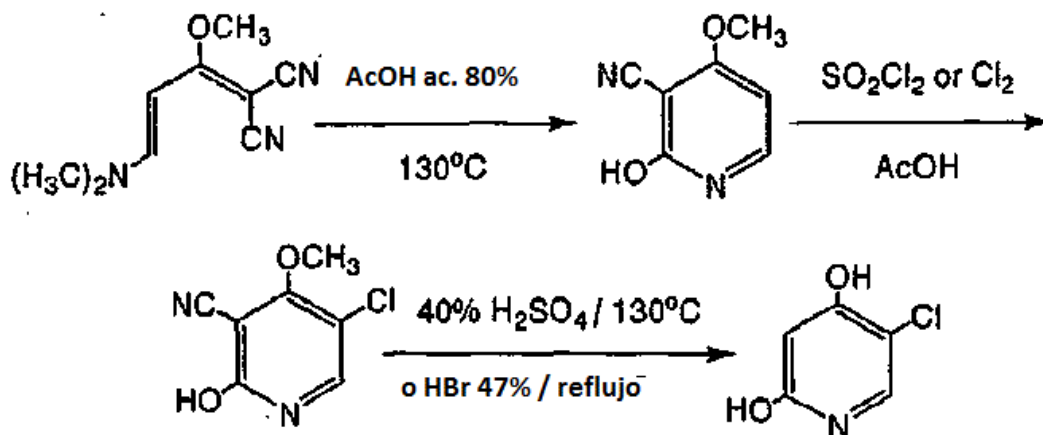
El Documento de Patente 2 divulga un procedimiento en el cual se sintetiza un  $\alpha,\beta$ -cetoéster insaturado a partir de dicloruro de malonilo y se hace reaccionar amoníaco con el derivado éster, para producir el derivado 2,4-dihidroxi-5-halogenopiridina. En este procedimiento, el procesamiento de los materiales de partida para la producción del  $\alpha,\beta$ -cetoéster insaturado como intermedio es problemático y existen algunos problemas asociados a las condiciones de reacción. Por los motivos anteriores, es difícil emplear el procedimiento a escala industrial.

[F3]



El Documento de Patente 3 divulga un procedimiento en el cual la posición 5 de la 3-ciano-2-hidroxi-3-metoxipiridina se halogeniza selectivamente y el grupo ciano se elimina mediante hidrólisis/descarbonación mediante el uso de un ácido fuerte con calentamiento para producir así el derivado 2,4-dihidroxi-5-halogenopiridina. En este procedimiento, se emplea una gran cantidad de ácido fuerte para la hidrólisis y se emplea una gran cantidad de base para neutralizar el ácido fuerte. Y, por consiguiente, se forman una gran cantidad de sales como residuos industriales no deseables desde el punto de vista ambiental.

[F4]



- 15 [Documento de Patente 1] Solicitud de patente japonesa abierta a consulta por el público (kokai) N° 62-155215
- [Documento de Patente 2] Solicitud de patente japonesa abierta a consulta por el público (kokai) N° 5-39241
- [Documento de Patente 3] Solicitud de patente japonesa abierta a consulta por el público (kokai) N° 5-78324
- 20 [Documento No de Patente 1] Recueil Des Travaux Chimiques Des Pays-Bas, 1954, Vol. 73, p. 704
- [Documento No de Patente 2] Recueil Des Travaux Chimiques Des Pays-Bas, 1953, Vol. 72, p. 285

**Divulgación de la invención**

**Problemas a solucionar por la invención**

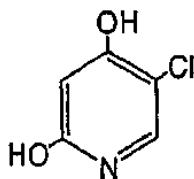
A la vista de lo anterior, un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento industrialmente ventajoso para la producción de 5-cloro-2,4-dihidroxipiridina, que es un inhibidor que actúa sobre una enzima de biodegradación que biodegrada un agente antineoplásico de tipo 5-fluorouracilo, pudiéndose llevar a cabo el procedimiento en condiciones suaves con un pequeño número de pasos y produciendo menos residuos industriales.

**Medios para resolver los problemas**

5 Con el propósito de resolver los problemas anteriormente mencionados, los actuales inventores han llevado a cabo profundos estudios sobre el proceso industrial para la producción de 5-cloro-2,4-dihidroxipiridina y han descubierto que un derivado pirona, representado por la fórmula (4), es un intermedio muy valioso para la producción de 5-cloro-2,4-dihidroxipiridina. La presente invención se ha logrado basándose en este hallazgo.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de 5-cloro-2,4-dihidroxipiridina representada por la fórmula (1):

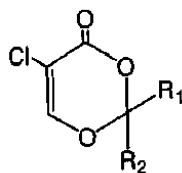
[F8]



(1)

10 caracterizado por que el procedimiento comprende la reacción de un derivado 5-cloro-1,3-dioxin-4-ona (2) representado por la fórmula (2):

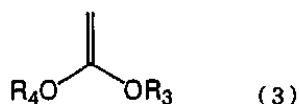
[F5]



(2)

15 (donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, que son idénticos o diferentes entre sí y cada uno de ellos representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada C1 a C6 o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se pueden unir para formar un cicloalcano C3 a C6 con los átomos de carbono adyacentes) con un derivado ceteno acetal (3) representado por la fórmula (3):

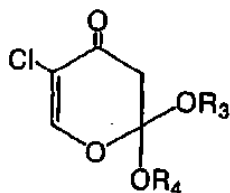
[F6]



(3)

20 (donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, que son idénticos o diferentes entre sí y cada uno de ellos representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada C1 a C6 o un grupo sililo que tiene un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada C1 a C6) para formar un derivado pirona (4) representado por la fórmula (4):

[F7]

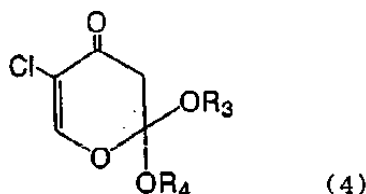


(4)

(donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen los mismos significados como se ha definido anteriormente), tratando el derivado pirona (4) con un ácido, y posteriormente, haciendo reaccionar el producto con amoníaco.

25 La presente invención también se refiere a un derivado pirona representado por la fórmula (4):

[F9]



(donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen los mismos significados como se ha definido anteriormente).

## 5 Efectos de la invención

De acuerdo con el procedimiento de la presente invención, la 5-cloro-2,4-dihidroxipiridina se puede producir en condiciones suaves, de una manera más simple, y con menos residuos industriales. Por lo tanto, el procedimiento es apropiado para la producción industrial. El derivado pirona, que es el compuesto de acuerdo con la presente invención, se puede aislar y purificar y es muy útil como intermedio para la fabricación de medicamentos.

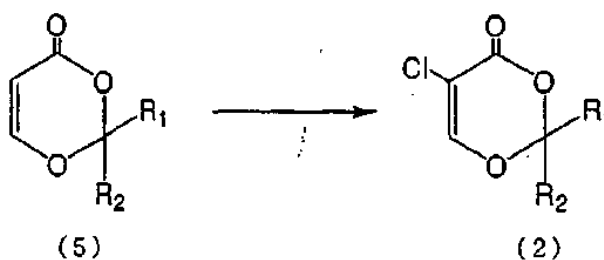
### Los mejores métodos para llevar a cabo la invención

Ejemplos de un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada C1 a C6 representado por R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> en la fórmula anterior incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, pentilo y hexilo. Ejemplos del cicloalcano C3 a C6, donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se pueden formar mediante la unión de átomos de carbono adyacentes, incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano. De estos, se prefieren los cicloalcanos C3 a C6, prefiriéndose particularmente el ciclohexano.

Ejemplos de un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada C1 a C6 representado por R<sub>3</sub> o R<sub>4</sub> en la fórmula anterior incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, pentilo y hexilo. Ejemplos del grupo sililo que tiene un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada C1 a C6 incluyen grupos sililo que tienen cada uno de ellos de uno a tres grupos alquilo de cadena lineal o ramificada C1 a C6, los cuales pueden ser idénticos o diferentes entre sí, siendo los grupos alquilo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, pentilo, o hexilo. De estos, son particularmente preferidos los grupos alquilo C1 a C6, prefiriéndose particularmente el etilo.

El derivado 5-cloro-1,3-dioxin-4-ona (2), que sirve como una sustancia de partida de la presente invención, se puede producir mediante, por ejemplo, el siguiente esquema de reacción; esto es, tratando el derivado 1,3-dioxin-4-ona (5) con N-clorosuccinimida en presencia de ácido acético (J. Chem. Soc. Chem. Commun., p. 699(1991)). Como alternativa, el derivado (2) también se puede producir mediante el tratamiento del derivado 1,3-dioxin-4-ona (5) con cloruro de sulfurilo en presencia de piridina:

[F10]



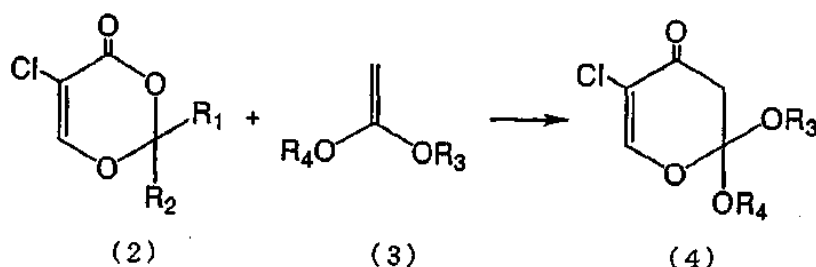
(donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los mismos significados como se ha definido anteriormente).

Notablemente, el derivado 1,3-dioxin-4-ona (5) anteriormente mencionado es un compuesto conocido y se puede sintetizar fácilmente mediante, por ejemplo, un método divulgado en "Synthesis, 1985, p. 224-225"; es decir, la reacción entre un derivado formil-ácido de Meldrum y una cetona o un aldehído.

El procedimiento de producción de la presente invención incluye los dos pasos siguientes (a) y (b):

[paso (a)]

[F11]

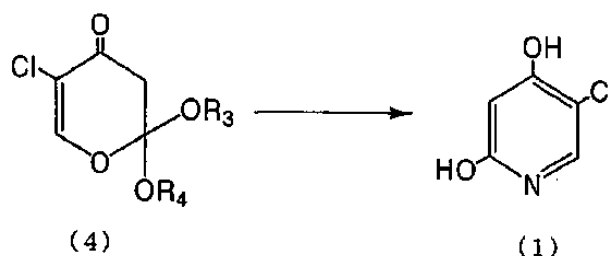


(donde R<sub>1</sub> a R<sub>4</sub> tienen los mismos significados como se ha definido anteriormente).

- 5 En el paso (a), se sintetiza el derivado pirona (4) de acuerdo con la presente invención. La reacción entre un derivado 5-cloro-1,3-dioxin-4-ona (2) y un derivado ceteno acetal (3) se realiza en un disolvente. No se ha impuesto ninguna limitación particular en cuanto al disolvente de reacción siempre que el disolvente no afecte adversamente a la reacción. Ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y dioxano e halohidrocarburos, tales como diclorometano y cloroformo. El derivado ceteno acetal (3) se utiliza preferiblemente en 0,7 a 5 equivalentes en peso con respecto al derivado 5-cloro-1,3-dioxin-4-ona (2). No se ha impuesto ninguna limitación particular en cuanto a la temperatura de reacción. La temperatura de reacción es generalmente de 50°C a 150°C, preferiblemente de 90°C a 140°C. No se ha impuesto ninguna limitación particular en cuanto al tiempo de reacción. El tiempo de reacción es generalmente de 5 a 120 minutos, preferiblemente de 20 a 60 minutos. Los compuestos representados por la fórmula (4) se pueden aislar y purificar fácilmente mediante un método de aislamiento/purificación generalmente empleado, tal como cromatografía en columna, destilación o extracción:

[paso (b)]

[F12]



- 20 (donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen los mismos significados como se ha definido anteriormente).
- 25 En el paso (b), se sintetiza la 5-cloro-2,4-dihidropiridina (1), la cual es un producto final de la reacción. El derivado pirona representado por la fórmula (4) se trata con ácido y después se hace reaccionar con amoníaco en una cantidad en exceso, permitiendo así que proceda la reacción de transformación del anillo. No se ha impuesto ninguna limitación particular en cuanto al disolvente de la reacción siempre que el disolvente no afecte adversamente a la reacción. Ejemplos del disolvente incluyen alcoholes, tales como metanol y etanol; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; halohidrocarburos, tales como diclorometano y cloroformo; disolventes polares apróticos, tales como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y dimetilsulfóxido y agua. En el tratamiento con ácido, se pueden emplear ácidos conocidos. Ejemplos del ácido incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido nítrico; ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico y ácido trifluoroacético y haluros de ácido, tales como cloruro de acetilo y bromuro de acetilo, que in situ, generan ácido en un disolvente prótico. No se ha impuesto ninguna limitación particular en cuanto a la cantidad del ácido empleado en el tratamiento ácido. El ácido se utiliza en una cantidad de 0,01 a 10 equivalentes en peso, preferiblemente de 0,1 a 3 equivalentes en peso, con respecto al derivado pirona (4). No se ha impuesto ninguna limitación particular en cuanto a la temperatura de reacción. La temperatura de reacción es generalmente de 0°C a 100°C, preferiblemente de 15°C a 60°C. No se ha impuesto ninguna limitación particular en cuanto al tiempo de reacción. El tiempo de reacción es generalmente de 5 a 120 minutos, preferiblemente de 30 a 90 minutos.

40 Ejemplos de las especies de amoníaco empleadas en la reacción de transformación del anillo incluyen amoníaco

acuoso, amoníaco líquido, amoníaco gaseoso, amoníaco disuelto en un disolvente que se va a añadir al sistema de reacción y amoníaco *in situ* generado en el sistema de reacción. No se ha impuesto ninguna limitación particular en cuanto al disolvente en el que se disuelve el amoníaco siempre que el disolvente no afecte adversamente a la reacción. Ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; alcoholes, tales como metanol y etanol; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y dioxano; halohidrocarburos, tales como diclorometano y cloroformo; disolventes polares apróticos, tales como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y dimetilsulfóxido y agua. La generación *in situ* de amoníaco puede realizarse mediante un método conocido. Por ejemplo, se puede emplear una sal inorgánica de amonio, tal como cloruro amónico o un amonio orgánico, tal como acetato amónico para generar amoníaco *in situ*. Además, se puede añadir una base tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico. No se ha impuesto ninguna limitación particular en cuanto a la cantidad de amoníaco. El amoníaco se usa preferiblemente en una cantidad de 1 a 30 equivalentes en peso, con respecto al derivado pirona (4). No se ha impuesto ninguna limitación particular en cuanto a la temperatura de reacción con amoníaco. La temperatura de reacción es generalmente de 0°C a 100°C, preferiblemente de 15°C a 60°C. No se ha impuesto ninguna limitación particular en cuanto al tiempo de reacción con el amoníaco. El tiempo de reacción es generalmente de 0,5 a 24 horas, preferiblemente de 2 a 16 horas.

La 5-cloro-2,4-dihidroxipiridina (1) así producida se puede aislar mediante concentración de la mezcla de reacción y adición de un ácido al residuo. Como alternativa, la 5-cloro-2,4-dihidroxipiridina (1) precipitada se puede aislar como una sal mediante la adición de una base después de completarse la reacción y, a continuación, la sal se trata con un ácido, para aislar de este modo la 5-cloro-2,4-dihidroxipiridina (1). Ejemplos de las sales incluyen sales de un metal alcalino, tales como sodio, potasio o litio y sales de un metal alcalinotérreo, tal como magnesio o calcio.

### Ejemplos

A continuación se describirá más detalladamente el procedimiento para la producción de 5-cloro-2,4-dihidroxipiridina (1) mediante los Ejemplos y Ejemplos de referencia, los cuales no deben considerarse como limitantes de la invención.

#### Ejemplo de referencia 1

Síntesis de 5-cloro-2,2-dimetil-1,3-dioxin-4-ona

Se añadió gota a gota cloruro de sulfurilo (2,44 ml, 0,03 mol) a una solución de 2,2-dimetil-1,3-dioxin-4-ona (3,2 g, 0,025 mol) en piridina (16 ml) enfriando con hielo. La mezcla se agitó durante 30 minutos, manteniendo la temperatura y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se añadió agua a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y las capas de diclorometano formadas se secaron sobre sulfato sódico anhidrato y se concentraron. El residuo de la concentración se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente = n-hexano : acetato de etilo = 95 : 5) dando 2,08 g del compuesto del título en forma de un sustancia oleosa (rendimiento: 51,2%).  $^1\text{H-RMN}(\text{CCl}_4)$   $\delta$ : 1,73 (s, 6H), 7,23 (s, 1H). MS m/z: 162(M<sup>+</sup>), 164(M+2)

#### Ejemplo de referencia 2

Síntesis de 5-cloro-2,2-ciclohexil-1,3-dioxin-4-ona

Se añadió gota a gota cloruro de sulfurilo (1,46 ml, 0,018 mol) a una solución de 2,2-ciclohexil-1,3-dioxin-4-ona (2,52 g, 0,015 mol) en piridina (13 ml) enfriando con hielo. La mezcla se agitó durante 30 minutos, manteniendo la temperatura y se agitó adicionalmente durante dos horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se añadió agua a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y la capa de diclorometano formada se secó sobre sulfato sódico anhidrato y se concentró. El residuo de la concentración se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente = n-hexano : acetato de etilo = 95 : 5) y la sustancia oleosa obtenida se cristalizó en n-hexano, dando 2,00 g del compuesto del título (rendimiento: 65,9%).  $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1,21-2,21 (m, 10H), 7,28 (s, 1H). MS m/z: 202(M<sup>+</sup>), 204 (M+2)

#### Ejemplo 1

Síntesis de 5-cloro-2,2-dietoxi-2,3-dihidropiran-4-ona

Se añadió xileno (10 ml) a 2,2-ciclohexil-5-cloro-1,3-dioxin-4-ona (0,91 g, 0,0045 mol), producido en el Ejemplo de referencia 2 y ceteno éter dietílico (0,63 g, 0,0054 mol) y la mezcla se agitó calentando a 128 a 130°C (temperatura interna) durante 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se destiló a presión reducida, dando 0,77 g del compuesto del título (rendimiento: 77,7%). p.e.: 113-115°C/0,6kPa  $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1,20-1,26 (t, 6H), 3,01 (s, 2H), 3,60-3,78 (c, 4H), 7,48 (s, 1H). MS (ESI): 221 (M+H), 223((M+2)+H)

**Ejemplo 2**

Síntesis de 5-cloro-2,4-dihidroxipiridina

5 La 5-Cloro-2,2-dimetil-1,3-dioxin-4-ona (0,49 g, 0,003 mol), producida en el Ejemplo de referencia 1 y el ceteno metil(t-butil)dimetilsilil éter (0,69 g, 0,0037 mol) se disolvieron en tolueno seco (7 ml), y la mezcla se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se concentró, dando 0,94 g de 5-cloro-2-metoxi-2-t-butildimetilsililoxi-2,3-dihidropiran-4-ona. El producto se disolvió en metanol seco (25 ml) y se añadió cloruro de acetilo (0,5 ml, 0,007 mol) a la solución a temperatura ambiente, seguido de agitación durante una hora. La mezcla de reacción se concentró y se añadió metanol (20 ml) al residuo. La solución formada se concentró de nuevo y el residuo se disolvió en metanol (25 ml). Se añadió amoníaco acuoso concentrado (28%) (5 ml) a la solución y la mezcla se agitó a 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró y se añadieron agua (5 ml) y ácido acético (0,5 ml) al residuo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una hora. Los cristales precipitados se recogieron a través de filtración, se lavaron con agua y se secaron a presión reducida a 40 a 45°C durante 18 horas, dando 0,16 g del compuesto del título (rendimiento con respecto a la 5-cloro-2,2-dimetil-1,3-dioxin-4-ona: 36,5%). p.f.: 262°C (descomposición). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 5,72 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 11,31 (s,a, 2H). MS m/z: 145(M<sup>+</sup>)

**Ejemplo 3**

Síntesis de 5-cloro-2,4-dihidroxipiridina

20 La 5-Cloro-2,2-dimetil-1,3-dioxin-4-ona (0,32 g, 0,002 mol), producida en el Ejemplo de referencia 1 y el ceteno éter dietílico (0,28 g, 0,0024 mol) se disolvieron en tolueno seco (4 ml), y la mezcla se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se concentró dando 0,39 g de 5-cloro-2,2-dietoxi-2,3-dihidropiran-4-ona (rendimiento: 89,0%). El compuesto (0,23 g, 0,001 mol) se disolvió en etanol (5 ml) y se añadió cloruro de acetilo (0,1 ml) a la solución a temperatura ambiente, seguido de agitación durante una hora. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en etanol (5 ml). Se añadió a la solución amoníaco acuoso concentrado (28%) (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró y se añadieron agua (1,4 ml) y ácido acético (0,14 ml) al residuo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante dos horas. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron a presión reducida a 40 a 45°C durante 18 horas, dando 0,05 g del compuesto del título (rendimiento con respecto a 5-cloro-2,2-dietoxi-2,3-dihidropiran-4-ona: 33,0%, rendimiento con respecto a 5-cloro-2,2-dimetil-1,3-dioxin-4-ona: 29,4%).

**Ejemplo 4**

Síntesis de 5-cloro-2,4-dihidroxipiridina

40 Se añadió xileno (8 ml) a la 2,2-ciclohexil-5-cloro-1,3-dioxin-4-ona (0,81 g, 0,004 mol), producida en el Ejemplo de referencia 2 y ceteno éter dietílico (0,56 g, 0,0048 mol) y la mezcla se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró, dando 0,92 g de 5-cloro-2,2-dietoxi-2,3-dihidropiran-4-ona como residuo de la concentración. El residuo se disolvió en etanol (20 ml) y se añadió cloruro de acetilo (0,5 ml) a la solución, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró y se añadió etanol (10 ml) al residuo. La mezcla se concentró de nuevo y el residuo se disolvió en etanol (1,4 ml). Se añadió amoníaco acuoso concentrado (28%) (0,5 ml) a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con etanol y se disolvieron en agua (5 ml). A la solución se añadió ácido acético (0,5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante dos horas. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron a presión reducida a 40 a 50°C durante 18 horas, dando 0,31 g del compuesto del título (rendimiento con respecto a 2,2-ciclohexil-5-cloro-1,3-dioxin-4-ona: 53,3%).

**Ejemplo 5**

Síntesis de 5-cloro-2,4-dihidroxipiridina

55 Se añadió xileno (40 ml) a 2,2-ciclohexil-5-cloro-1,3-dioxin-4-ona (4,25 g, 0,021 mol), producida en el Ejemplo de referencia 2 y ceteno éter dietílico (2,91 g, 0,025 mol) y la mezcla se agitó calentando a 128 a 130°C (temperatura interna) durante 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en etanol (60 ml), y a temperatura ambiente, se añadió cloruro de acetilo (0,17 g, 0,0022 mol) a la solución, seguido de agitación durante una hora. A la mezcla de reacción, se añadió amoníaco concentrado (28%) (4,2 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se añadió una solución acuosa al 30% de hidróxido sódico (3 g, 0,0225 mol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con etanol (10 ml, dos veces) y se secaron a presión reducida a temperatura ambiente durante cinco horas, dando 3,04 g de un producto en forma de cristales. Los cristales así obtenidos se disolvieron en agua (30 ml) calentando y la solución se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió ácido



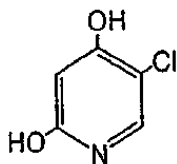
clorhídrico acuoso 6N (4,5 g) a la solución, seguido de agitación a temperatura ambiente durante cinco horas. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron a presión reducida a 40 a 45°C durante 18 horas, dando 2,21 g del compuesto del título (rendimiento con respecto a 2,2-ciclohexil-5-cloro-1,3-dioxin-4-ona: 72,4%).

5

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de una 5-cloro-2,4-dihidroxipiridina representada por la fórmula (1):

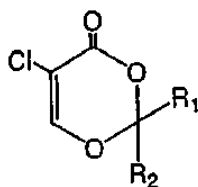
[F4]



(1)

5 **caracterizado por que** el procedimiento comprende la reacción de un derivado 5-cloro-1,3-dioxin-4-ona (2) representado por la fórmula (2):

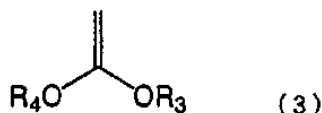
[F1]



(2)

10 (donde  $R_1$  y  $R_2$ , que son idénticos o diferentes entre sí y cada uno de ellos representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada C1 a C6 o  $R_1$  y  $R_2$  se pueden unir para formar un cicloalcano C3 a C6 con los átomos de carbono adyacentes) con un derivado ceteno acetal (3) representado por la fórmula (3):

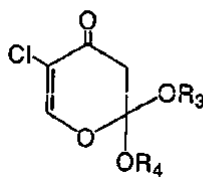
[F2]



(3)

(donde  $R_3$  y  $R_4$ , que son idénticos o diferentes entre sí y cada uno de ellos representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada C1 a C6 o un grupo sililo que tiene un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada C1 a C6) para formar un derivado pirona (4) representado por la fórmula (4):

[F3]

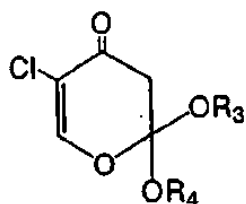


(4)

15 (donde  $R_3$  y  $R_4$  tienen los mismos significados como se ha definido anteriormente), tratando el derivado pirona (4) con un ácido, y posteriormente, haciendo reaccionar el producto con amoníaco.

2. Un derivado pirona representado por la fórmula (4):

[F5]



(4)

20 (donde  $R_3$  y  $R_4$ , que son idénticos o diferentes entre sí y cada uno de ellos representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada C1 a C6 o un grupo sililo que tiene un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada C1 a C6).