

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 152**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/64** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.04.2011** **E 11717250 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2015** **EP 2563762**

54 Título: **Procedimiento de preparación de piridin-2-onas sustituidas**

30 Prioridad:

**29.04.2010 DE 102010028362**

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

**01.10.2015**

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH  
(100.0%)**

**Alfred-Nobel-Strasse 10  
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**KRÜGER, JOACHIM;  
GROSSBACH, DANJA;  
PAULSEN, HOLGER y  
KROH, WALTER**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 547 152 T3**

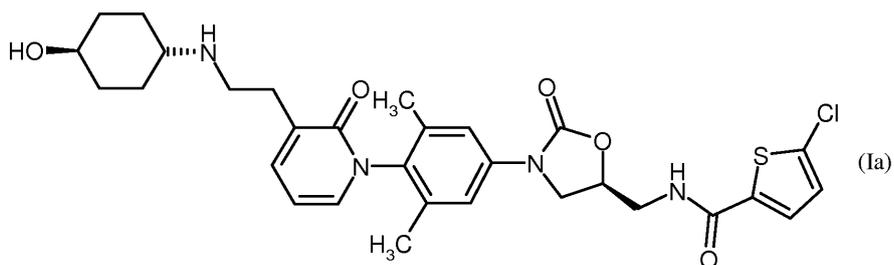
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

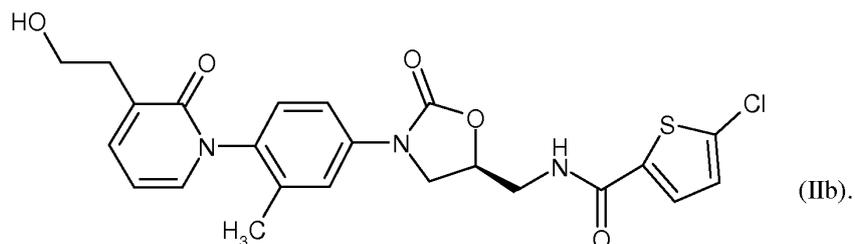
Procedimiento de preparación de piridin-2-onas sustituidas

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de 3-(2-hidroxi-etil)-1-[4-nitrofenil]piridin-2(1H)-onas sustituidas, que se usan como compuestos intermedios importantes para la fabricación de medicamentos.

- 5 El compuesto 5-cloro-N-[[[(5S)-3-{4-[3-{2-[(trans-4-hidroxiciclohexil)-amino]etil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3,5-dimetilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]tiofen-2-carboxamida es conocido por el documento WO 2008/155032 y corresponde a la fórmula (Ia)

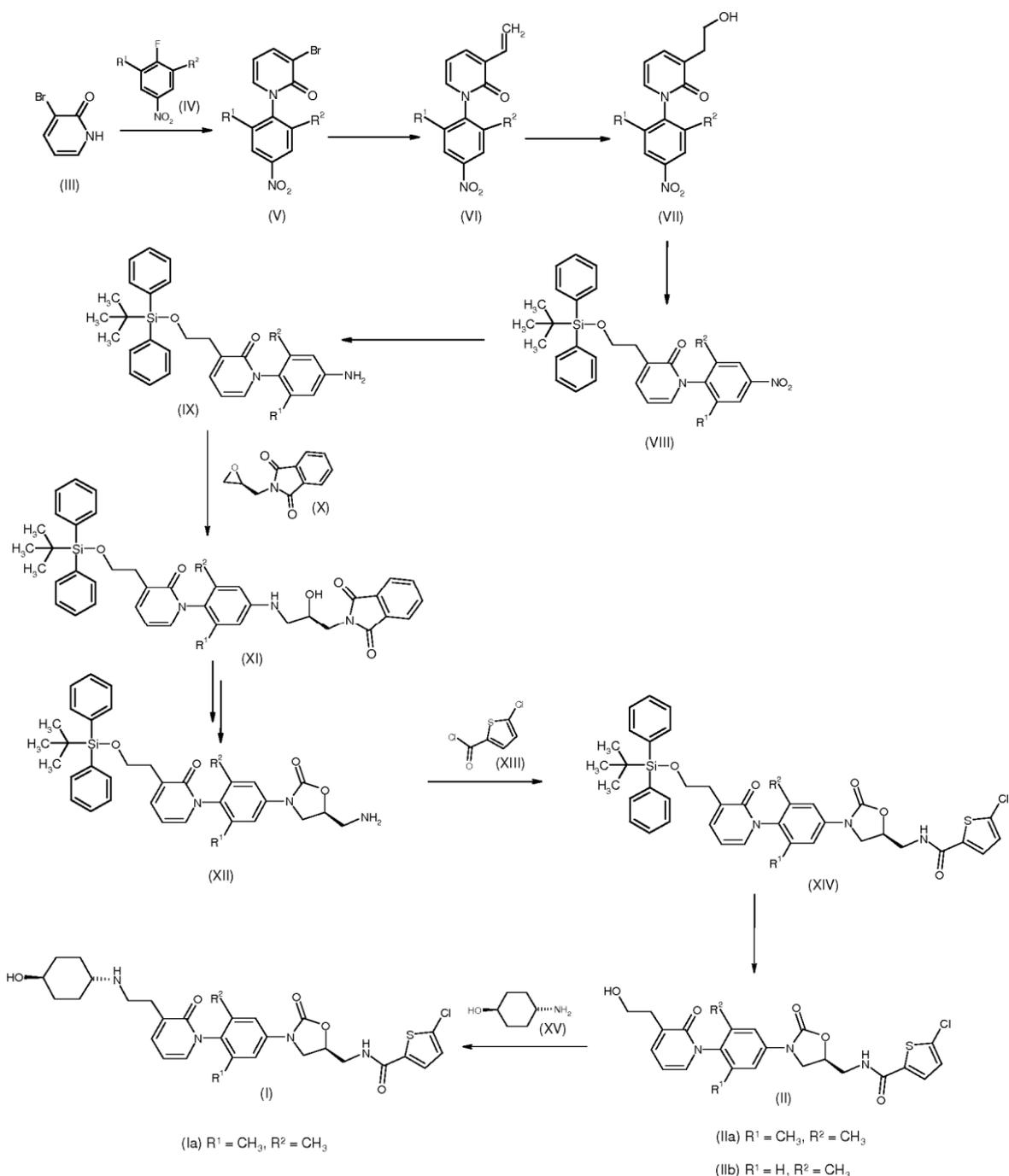


- 10 y el compuesto 5-cloro-N-[[[(5S)-3-{4-[3-(2-hidroxi-etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]tiofen-2-carboxamida es conocido por el documento WO 2008/155033 y corresponde a la fórmula (IIb)



- 15 Los compuestos de la fórmula (Ia) y (IIb) son inhibidores duales de los factores de coagulación Xa y trombina (factor IIa), que actúan particularmente como anticoagulantes. Los compuestos inhiben tanto la trombina como también el factor Xa e impiden mediante la inhibición de la producción y la actividad de trombina sobre los coágulos su potencial crecimiento.

En el documento WO 2008/155032 se describe también un procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula (Ia) y (IIb):



Para la preparación del compuestos de la formula (Ia) se hace reaccionar 3-bromopiridin-2(1H)-ona (III) con 1-fluoro-2,5-dimetil-4-nitrobenzo (IV) para dar 3-bromo-1-(2,6-dimetil-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona (V). A continuación se transforma (V) con tributilvinil-estaño y tetraquis(trifenilfosfina)paladio en 1-(2,6-dimetil-4-nitrofenil)-3-vinilpiridin-2(1H)-ona (VI). Mediante la hidrobioración y la oxidación de (VI) se obtiene 1-(2,6-dimetil-4-nitrofenil)-3-(2-hidroxi)etil-piridin-2(1H)-ona (VII). Para proteger el grupo hidroxilo, se hace reaccionar (VII) con terc-butil(cloro)difenilsilano en presencia de una base, y se obtiene 3-(2-[[tert-butil(difenil)silil]oxi]etil)-1-(2,6-dimetil-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona (VIII). La reducción del grupo nitro en (VIII) produce 1-(4-amino-2,6-dimetilfenil)-3-(2-[[tert-butil(difenil)silil]oxi]etil)piridin-2(1H)-ona (IX). A continuación se realiza la reacción de (IX) con (S)-epoxifalimida (X) para dar 2-[[2R)-3-({4-[3-(2-[[tert-butil(difenil)silil]oxi]etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3,5-dimetil-fenil}amino)-2-hidroxi-propil]-1H-isindol-1,3(2H)-diona (XI). El cierre de anillo para dar oxazolidinona y la disociación del grupo ftalimida partiendo de (XI) proporciona 1-{4-[[5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2,6-dimetilfenil}-3-(2-[[tert-butil(difenil)silil]oxi]etil)piridin-2(1H)-ona (XII), que se hace reaccionar con cloruro de 5-clorotiofen-2-carbonilo (XIII) para dar N-[[[(5S)-3-{4-[3-(2-[[tert-butil(difenil)silil]oxi]etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3,5-dimetil-fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-5-clorotiofen-2-carboxamida (XIV). La disociación del grupo de protección en (XIV) proporciona 5-cloro-N-

[[[(5S)-3-{4-[3-(2-hidroxietyl)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3,5-dimetil-fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]tiofen-2-carboxamida (IIa), que se hace reaccionar con trans-4-aminohexanol (XV) para dar 5-cloro-N-[[[(5S)-3-{4-[3-{2-[(trans-4-hidroxociclohexil)-amino]etyl)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3,5-dimetilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]tiofen-2-carboxamida (Ia).

5 Este procedimiento conocido por el documento WO 2008/155032 presenta, no obstante, en la realización de la reacción, distintas desventajas, que tiene consecuencias particularmente desfavorables en la preparación del compuesto de la fórmula (I) y (II) a escala técnica. Se ha demostrado que es particularmente desventajosa la síntesis descrita en el documento WO 2008/155032 en los pasos de síntesis (V) a (VI) (acoplamiento de Stille) y (VI) a (VII) (hidroboración).

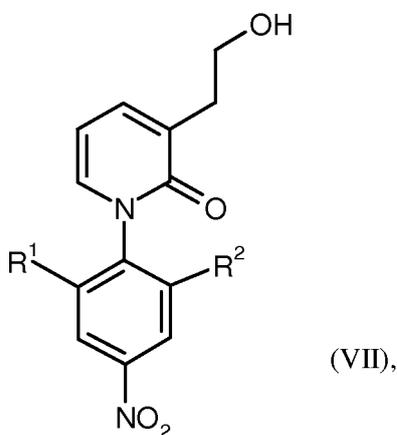
10 Así, una realización a escala técnica no permite ningún reactivo tóxico. Esto es de por sí una desventaja, además estas sustancias tóxicas deben eliminarse del producto final (I) o (II) hasta un nivel inferior al límite superior permitido por razones normativas en cada caso en el producto, lo que se traduce en unos gastos adicionales. Además, los reactivos deberían poder obtenerse de un modo sencillo y económico.

15 Por ello, el objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento simplificado de preparación de los compuestos de la fórmula (I o Ia) y (II o IIb) a escala técnica evitando reactivos tóxicos.

Kwong y col., Org. Lett., 2007, 9, 3469-3472 describen la reacción de compuestos yodoaromáticos y ésteres dietílicos de ácido malónico con yoduro de cobre en presencia de ácido 2-piridincarboxílico y carbonato de cesio a temperatura ambiente en dioxano. El carbonato de cesio se usa según Kwong y col. en un exceso de 3,0 equivalentes y, además de tener un precio alto, contribuye también claramente a la carga de sal.

20 Sorprendentemente se ha hallado ahora que mediante la modificación de determinados parámetros de reacción en la síntesis conocida por el documento WO 2008/155032 se pueden obtener los compuestos de las fórmulas (I o Ia) y (II o IIb) también en grandes cantidades con un rendimiento bueno y una buena pureza. Para ello se sustituye el acoplamiento de Stille del paso de síntesis (V) a (VI) por la adición, saponificación y descarboxilación de éster de ácido malónico catalizadas con cobre y la hidroboración del paso de síntesis (VI) a (VII) se lleva a cabo mediante una reacción sencilla con complejo de borano. Estos pasos de la síntesis permiten un aumento de escala eficaz de la síntesis, en la que se usan, por lo tanto, reactivos económicos, fácilmente disponibles y poco tóxicos.

Un objeto de la presente invención es un procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula



en la que

30 R<sup>1</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

y

R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

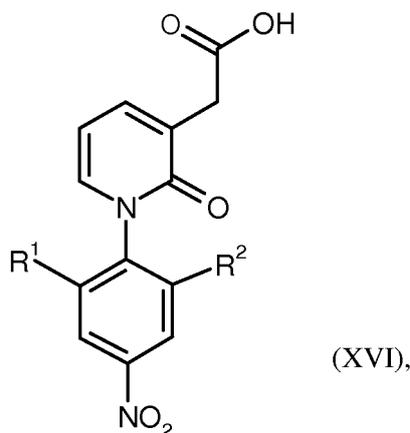
o

R<sup>1</sup> representa hidrógeno,

35 y

R<sup>2</sup> representa alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-metilo,

caracterizado porque el grupo carboxilo se reduce dando un compuesto de la fórmula



en la que

R<sup>1</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

y

5 R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

o

R<sup>1</sup> representa hidrógeno,

y

R<sup>2</sup> representa alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-metilo,

10 en presencia de un complejo de borano.

Es preferente un procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula (VII) en la que R<sup>1</sup> representa hidrógeno o metilo y R<sup>2</sup> representa metilo, o R<sup>1</sup> representa hidrógeno y R<sup>2</sup> representa metoxi o metoximetilo, caracterizado porque el grupo carboxilo se reduce en compuestos de la fórmula (XVI) en la que R<sup>1</sup> representa hidrógeno o metilo y R<sup>2</sup> representa metilo, o R<sup>1</sup> representa hidrógeno y R<sup>2</sup> representa metoxi o metoximetilo, en presencia de un complejo de borano.

15

Es muy particularmente preferente un procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula (VII) en la que R<sup>1</sup> representa metilo y R<sup>2</sup> representa metilo, caracterizado porque el grupo carboxilo se reduce en compuestos de la fórmula (XVI) en la que R<sup>1</sup> representa metilo y R<sup>2</sup> representa metilo, en presencia de un complejo de borano.

20 La reducción del grupo carboxilo en presencia de un complejo de borano se realiza en un disolvente, preferentemente en un intervalo de temperatura de 0 °C al reflujo del disolvente a presión normal.

Disolventes son, por ejemplo, éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o metil-terc-butiléter, u otros disolventes tales como diclorometano o tolueno, siendo preferente el 2-metiltetrahidrofurano.

25 Complejos de borano son, por ejemplo, borano-sulfuro de dimetilo, borano-tetrahidrofurano, borano-dietilanilina o catecolborano, siendo preferente la borano-dietilanilina.

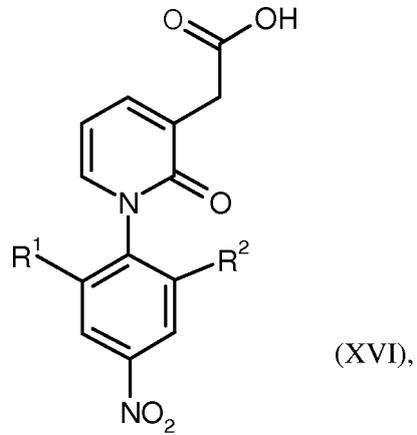
El complejo de borano se usa en exceso, preferentemente se usan de 1 a 5 equivalentes de complejo de borano, de modo particularmente preferente se usan 2 equivalentes de complejo de borano.

En una forma de realización preferente de la presente invención la temperatura de reacción es de 0 °C a 50 °C, siendo la temperatura de reacción de modo particularmente preferente de 15 °C a 25 °C.

30 En la realización del procedimiento según la invención se separa la dietilanilina preferentemente mediante extracción a partir de la fase acuosa ajustada a pH ácido con ácido clorhídrico, después de lo cual se añadió cloruro de sodio. La extracción se realiza preferentemente con éster etílico del ácido acético, diclorometano o tolueno.

35 De este modo puede evitarse la hidroboración usada en los documentos WO 2008/155032 y WO 2008/155033. Las hidroboración se lleva a cabo generalmente en una dilución elevada y los reactivos son caros. El paso de oxidación posterior es caro en escala técnica, dado que deben cumplirse patrones de seguridad elevados.

Un objeto de la presente invención es también un procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula



en la que

R<sup>1</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

5 y

R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

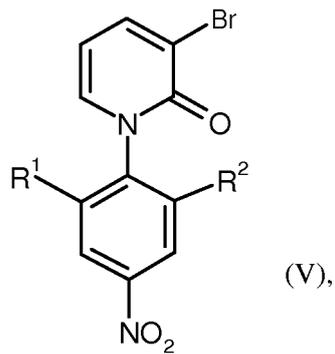
o

R<sup>1</sup> representa hidrógeno,

y

10 R<sup>2</sup> representa alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-metilo,

caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula



en la que

R<sup>1</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

15 y

R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

o

R<sup>1</sup> representa hidrógeno,

y

20 R<sup>2</sup> representa alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-metilo,

en un procedimiento en un único recipiente en primer lugar en presencia de un catalizador de cobre con un éster de ácido malónico y una base y a continuación con una base y agua.

5 Es preferente un procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula (XVI) en la que R<sup>1</sup> representa hidrógeno o metilo y R<sup>2</sup> representa metilo, o R<sup>1</sup> representa hidrógeno y R<sup>2</sup> representa metoxi o metoximetilo, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (V) en la que R<sup>1</sup> representa hidrógeno o metilo y R<sup>2</sup> representa metilo, o R<sup>1</sup> representa hidrógeno y R<sup>2</sup> representa metoxi o metoximetilo, en un procedimiento en un único un recipiente en primer lugar en presencia de un catalizador de cobre con un éster de ácido malónico y, a continuación, con una base.

10 Es muy particularmente preferente un procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula (XVI) en la que R<sup>1</sup> representa metilo y R<sup>2</sup> representa metilo, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (V) en la que R<sup>1</sup> representa metilo y R<sup>2</sup> representa metilo, en un procedimiento en un único recipiente en primer lugar en presencia de un catalizador de cobre con un éster de ácido malónico y, a continuación, con una base.

15 El primer paso de la reacción con un éster de ácido malónico en presencia de un catalizador de cobre y una base se realiza en un disolvente, preferentemente en un intervalo de temperatura de 15 °C al reflujo del disolvente a presión normal.

Disolventes son, por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano y 2-metil-tetrahidrofurano, siendo preferente el dioxano.

20 Catalizadores de cobre son, por ejemplo, un complejo de bis-(2-piridincarboxilato)cobre(II) preparado previamente o sus distintas formas de hidrato, o catalizadores de cobre preparados in situ a partir de yoduro de cobre, cloruro de cobre, bromuro de cobre(II), triflato de cobre(II) o sulfato de cobre(II), con ácido 2-piridincarboxílico, siendo preferente el complejo de bis-(2-piridincarboxilato)cobre(II) preparado previamente.

Ésteres de ácido malónico son, por ejemplo, éster dietílico de ácido malónico, éster dibencílico de ácido malónico, éster di-terc-butílico de ácido malónico o éster de potasio y etilo de ácido malónico.

25 Bases son, por ejemplo, terc-butilato de sodio o de potasio, carbonato de potasio, de sodio o de cesio, fluoruro de cesio o hidruro de sodio, siendo preferente el terc-butilato de sodio o potasio, siendo particularmente preferente el terc-butilato de sodio.

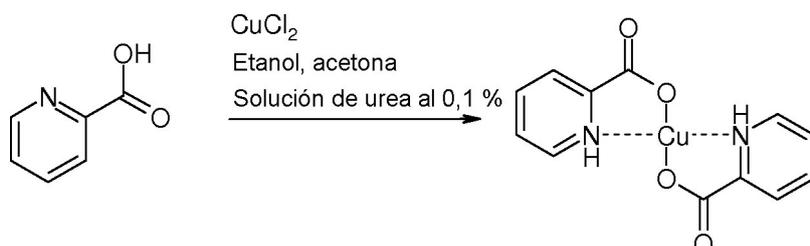
En una forma de realización preferente de la presente invención se desprotona el éster de ácido malónico en un paso previo con la base y, a continuación, el compuesto de la fórmula (V) y el catalizador se añaden a la mezcla de reacción.

30 En una forma de realización preferente de la presente invención se añade gota a gota el éster de ácido malónico en el paso previo a la desprotonación a una suspensión de terc-butilato de potasio en dioxano a una temperatura de 80 °C a 100 °C, siendo preferente una temperatura de 90 °C.

En una forma de realización preferente de la presente invención, en el uso de terc-butilato de potasio como base se usa el compuesto de la fórmula (V) en una concentración de 0,1 a 0,4 molar, siendo preferente una concentración de 0,15 a 0,3 molar.

35 En una forma de realización preferente de la presente invención, en el uso de terc-butilato de potasio como base se usa el compuesto de la fórmula (V) en una concentración de 0,2 a 0,6 molar, siendo preferente una concentración de 0,25 a 0,4 molar.

40 En una forma de realización preferente de la presente invención se prepara el catalizador de cobre de forma separada y se añade a la reacción como complejo de cobre. Para ello se hace reaccionar cloruro de cobre(II) con ácido 2-piridincarboxílico en una mezcla de acetona/etanol y con adición de una solución de urea al 0,1 % (Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry, 35(9), 695-702; 2005). A partir de la mezcla de reacción se obtiene cuantitativamente el complejo de cobre deseado (complejo de bis-(2-piridincarboxilato)cobre(II)) de forma cristalina, que se retira mediante filtración con succión en atmósfera de nitrógeno y se lava con acetona.



45

Sorprendentemente, en la preparación de ácido [1-(2-metil-4-nitrofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]-acético, se determinó que este complejo de bis-(2-piridin-carboxilato)cobre(II) preparado previamente es más activo en varios órdenes de magnitud que el catalizador preparado in situ a partir de yoduro de cobre y ácido 2-piridincarboxílico. Por ejemplo, se precisan en un proceso mediado por terc-butolato de potasio con preparación in situ del catalizador el 20 % en moles de yoduro de cobre y el 40 % en moles de ácido 2-piridincarboxílico, con lo que el compuesto de partida se hace reaccionar totalmente en un periodo de 8 h dando el producto. Si se lleva a cabo la preparación del mismo, por el contrario, con el 10 % en moles del complejo de bis-(2-piridin-carboxilato)cobre(II), la reacción se completa después de 4 h en condiciones por lo demás idénticas. De forma aún más drástica, este efecto se muestra en las reacciones mediadas por terc-butolato de sodio. El uso del 20 % en moles de yoduro de cobre y el 40 % en moles de ácido 2-piridincarboxílico en moles para la preparación in situ del catalizador produce una conversión de únicamente el 48 % después de 8 horas, mientras que el 7,5 % en moles del complejo de bis-(2-piridin-carboxilato)cobre(II) produce una conversión del 99 % en un periodo de 3,5 h.

En una forma de realización preferente de la presente invención se usan de 3,0 a 4,0 equivalentes del éster dietílico del ácido malónico, siendo preferentes 3,5 equivalentes de éster dietílico del ácido malónico.

La ventaja de este procedimiento con respecto al procedimiento descrito por Kwong y col., Org. Lett., 2007, 9, 3469-3472 se basa en que el catalizador de cobre se prepara por separado y la mezcla de reacción se añade en forma cristalina. La reacción con este catalizador discurre muy rápidamente y con una cantidad reducida de catalizador. Además, puede renunciarse al carbonato de cesio, que es caro y aporta una carga grande de sal.

El segundo paso de la reacción con una base se realiza en un disolvente en combinación con agua, preferentemente a un intervalo de temperatura de 15 °C a 40 °C a presión normal.

Disolventes son, por ejemplo, dioxano-agua o tetrahidrofurano-agua, siendo preferente dioxano-agua.

Bases son, por ejemplo, hidróxidos alcalinos tales como hidróxido de litio, de sodio o de potasio, siendo preferente el hidróxido de sodio.

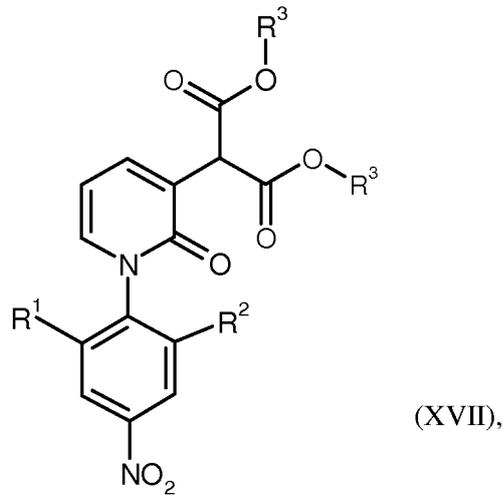
En una forma de realización preferente de la presente invención, la mezcla de reacción obtenida se concentra después de la reacción catalizada con cobre con un éster de ácido malónico en la primera etapa y los componentes insolubles se separan por filtración, antes de hacer reaccionar la mezcla de reacción en la segunda etapa con una base.

En una forma de realización preferente de la presente invención se realiza la purificación del compuesto de la fórmula (XVI) mediante lavado de la solución acuosa de la sal de sodio del ácido dimalónico producido como producto intermedio, la acidificación posterior de la solución acuosa, para posibilitar la descarboxilación, y la extracción del compuesto de la fórmula (XVI) a partir de la solución acuosa con cloruro de metileno.

En una forma de realización preferente de la presente invención se recristaliza el producto bruto obtenido del compuesto de la fórmula (XVI) en un paso posterior a la purificación adicional a partir de una mezcla de dioxano y metil-terc-butiléter.

La preparación de los compuestos de las fórmulas (I) a (V) y (VIII) a (XV) se realiza como se ha divulgado ya también en los documentos WO 2008/155032 y WO 2008/155033.

La reacción de compuestos de la fórmula (V) para dar compuestos de la fórmula (XVI) también puede realizarse en dos etapas, de modo que en primer lugar se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (V) en presencia de un catalizador de cobre con un éster de ácido malónico y una base y la mezcla de reacción se hace reaccionar para dar compuestos de la fórmula



en la que

R<sup>1</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

y

5 R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

o

R<sup>1</sup> representa hidrógeno,

y

R<sup>2</sup> representa alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-metilo, y

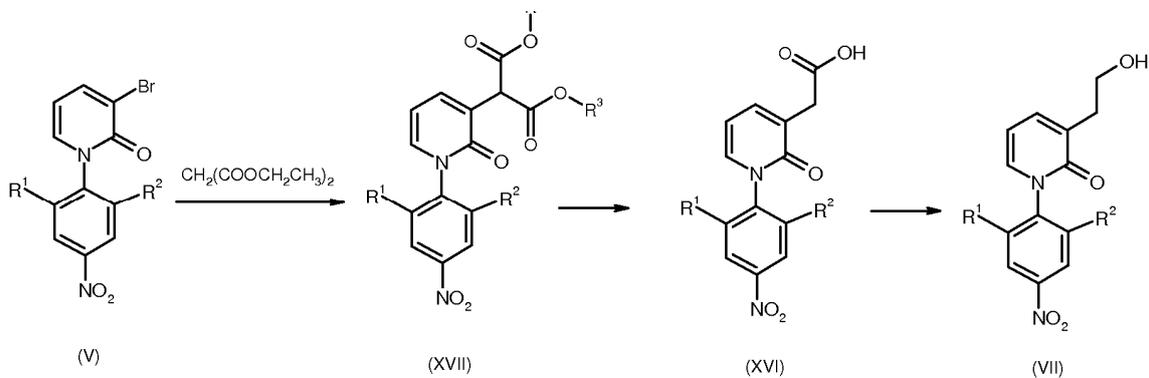
10 R<sup>3</sup> representa etilo, terc-butilo o bencilo,

y se procesa, y en la segunda etapa se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (XVII) con una base y agua para dar compuestos de la fórmula (XVI).

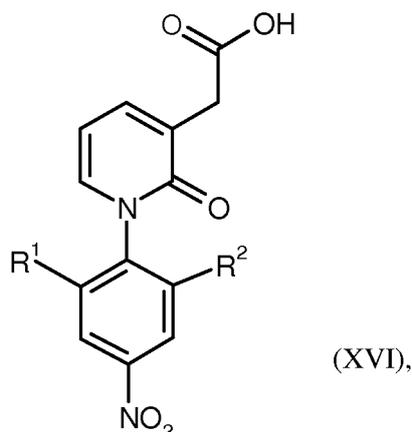
La reacción de la primera etapa se realiza como la reacción del primer paso del procedimiento en un único recipiente y la reacción de la segunda etapa se realiza como la reacción del segundo paso del procedimiento en un único recipiente.

15

Esquema de síntesis:



Son objeto de la presente invención compuestos de la fórmula



en la que

R<sup>1</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

y

5 R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

o

R<sup>1</sup> representa hidrógeno,

y

R<sup>2</sup> representa alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-metilo,

10 y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Son objeto de la presente, también, compuestos de la fórmula (XVI) en la que R<sup>1</sup> representa hidrógeno o metilo y R<sup>2</sup> representa metilo y R<sup>1</sup> representa hidrógeno o R<sup>2</sup> representa metoxi o metoximetilo.

Son también objeto de la presente invención compuestos de la fórmula (XVI) en la que R<sup>1</sup> representa metilo y R<sup>2</sup> representa metilo.

15 Los compuestos según la invención son los compuestos de la fórmula (XVI) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos en la fórmula (XVI) de las fórmulas que se mencionan a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos comprendidos en la fórmula (XVI) que se mencionan más adelante como ejemplos de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, siempre que en el caso de los compuestos comprendidos en la fórmula (XVI) que se mencionan a continuación no se trate ya de sales, solvatos o solvatos de las sales.

Los compuestos según la invención pueden estar presentes con independencia de su estructura en formas estereoisómeras (enantiómeros, diastereómeros). La presente invención comprende, por ello, los enantiómeros o los diastereómeros y sus mezclas correspondientes. A partir de mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros se pueden aislar los componentes individuales estereoisoméricos de un modo conocido.

25 Siempre que los compuestos según la invención puedan estar presentes en formas tautómeras, la presente invención comprende todas las formas tautómeras.

Como sales son preferentes en el marco de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de compuestos según la invención. No obstante, también están comprendidas sales que no son adecuadas por sí mismas para aplicaciones farmacéuticas, pero que pueden usarse, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de los compuestos según la invención.

30 Las sales fisiológicamente inocuas de compuestos según la invención comprenden sales de adición de ácidos de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalindisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Las sales fisiológicamente inocuas de compuestos según la invención comprenden también sales de bases

5 habituales, tales como, por ejemplo y preferentemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio y de potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo sales de calcio y de magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o de aminas orgánicas con 1 a 16 átomos, tales como, por ejemplo y preferentemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trisetanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-meetilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

Como solvatos se definen en el marco de la invención las formas de compuestos según la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de solvatos, en los que la coordinación tiene lugar con agua.

10 La invención se explicará con más detalle a continuación por medio de los ejemplos de realización preferentes, a los que, no obstante, no está limitada. Mientras no se indique lo contrario, todos los datos de cantidades se refieren a porcentajes en peso.

### Ejemplos de realización:

#### Abreviaturas

	CDI	carbonildiimidazol
15	d	doblete (en RMN)
	CCF	cromatografía en capa fina
	IQD	ionización química directa (en EM)
	dd	doblete de dobletes (en RMN)
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
20	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	d	día(s)
	d.t.	del valor teórico (en rendimientos)
	eq.	equivalente(s)
25	ESI	ionización por electropulverización (en EM)
	h	hora(s)
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento, alta presión
	CL-EM	espectroscopía de masas acoplada a cromatografía líquida
	m	multiplete (en RMN)
30	min	minuto(s)
	EM	espectroscopía de masas
	NMP	N-metilpirrolidona
	RMN	espectroscopía de resonancia nuclear
	FI	fase inversa (en HPLC)
35	TA	temperatura ambiente
	T <sub>r</sub>	tiempo de retención (en HPLC)
	s	singulete (en RMN)
	THF	tetrahidrofurano

Espectroscopia RMN: Todos los espectros se calibraron frente a tetrametilsilano como patrón interno (5 = 0).

40 **Procedimientos de HPLC, CG-EM y CL-EM:**

**Procedimiento 1 (HPLC):** Columna Zorbax SB-Aq 3 mm x 150 mm, 3,5  $\mu$ m; Temperatura: 45 °C; eluyente A: tampón acuoso constituido por 1,36 g/l de hidrogenofosfato de potasio y 1,15 g/l de ácido fosfórico (al 85 %); eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-20 min 95 % de A a 20 % de A, 20-25 min 20 % de A; caudal: 0,5 ml/min; detección UV a 210 nM.

- 5 **Procedimiento 2 (HPLC):** Columna Zorbax SB-Aq 3 mm x 150 mm, 3,5  $\mu$ m; Temperatura: 45 °C; eluyente A: tampón acuoso constituido por 1,36 g/l de hidrogenofosfato de potasio y 0,68 g/l de ácido fosfórico (al 85 %)/l de agua; eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-3 min 80 % de A a 45 % de A, 3-13 min 45 % de A a 20 % de A, 13-25 min 20 % de A; caudal: 0,5 ml/min; detección UV a 220 nM.

- 10 **Procedimiento 3 (HPLC):** instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18,60 mm x 2,1 mm, 3,5  $\mu$ m; eluyente A: 5 ml de ácido perclórico (al 70 %)/l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2 % de B, 0,5 min 2 % de B, 4,5 min 90 % de B, 6,5 min 90 % de B, 6,7 min 2 % de B, 7,5 min 2 % de B; caudal: 0,75 ml/min; temperatura: 30 °C; detector UV 210 nm.

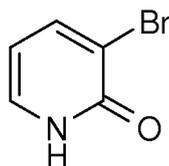
- 15 **Procedimiento 4 (CL-EM):** instrumento: Waters ACQUITY SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8  $\mu$  50 mm x 1 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A  $\rightarrow$  1,2 min 5 % de A  $\rightarrow$  2,0 min 5 % de A; estufa: 50 °C; caudal: 0,40 ml/min; detección UV: 210 – 400 nm.

- 20 **Procedimiento 5 (CL-EM):** instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9  $\mu$  50 mm x 1 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,50 ml de ácido fórmico al 50 %, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A  $\rightarrow$  0,1 min 90 % de A  $\rightarrow$  1,5 min 10 % de A  $\rightarrow$  2,2 min 10 % de A; estufa: 50 °C; caudal: 0,33 ml/min; detección UV: 210 nm.

- 25 **Procedimiento 6 (CL-EM):** Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3  $\mu$  30 mm x 3,00 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,50 ml de ácido fórmico al 50 %, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A  $\rightarrow$  2,5 min 30 % de A  $\rightarrow$  3,0 min 5 % de A  $\rightarrow$  4,5 min 5 % de A; caudal: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50 °C; detección UV: 210 nm.

**Procedimiento 7 (CG-EM):** instrumento: Micromass GCT, GC6890; columna: Restek RTX-35MS, 15 m x 200  $\mu$ m x 0,33  $\mu$ m; flujo constante con helio: 0,88 ml/min; estufa: 70 °C; entrada: 250 °C; gradiente: 70 °C, 30 °C/min  $\rightarrow$  310 °C (se mantiene 3 min).

#### Ejemplo 1: Preparación de 3-bromopiridona

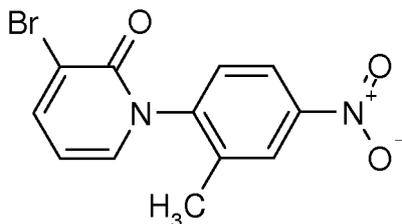


- 30 A una solución de 5,0 kg (42,0 mol) de bromuro de potasio y 1,60 kg (16,8 mol) de 2-hidroxipiridina se dosificaron en un periodo de 2 horas a 35-40 °C 2,69 kg (16,8 mol) de bromo. Se agitó durante 1 h a 35 °C y a continuación se enfrió a 22 °C. El valor del pH se ajustó con una lejía de sodio al 23 % a pH 9,5 y el producto se aisló a través de un filtro. Se lavó dos veces con, cada vez, 2 l de agua y dos con, cada vez, 1 l de agua-metanol 1:1. El producto se  
35 secó al vacío a 40 °C hasta peso constante. Se obtuvieron 1,53 kg (52 %) del producto deseado. HPLC (procedimiento 1):  $T_r$  = 13,9 min con el 97 de FI%.

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 6,14 (t, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,92 (dd, 1H), 11,95 – 12,29 (m, 1H).

EM (TOF EI $^+$ ): 173

#### Ejemplo 2: Preparación de 3-bromo-1-(2-metil-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



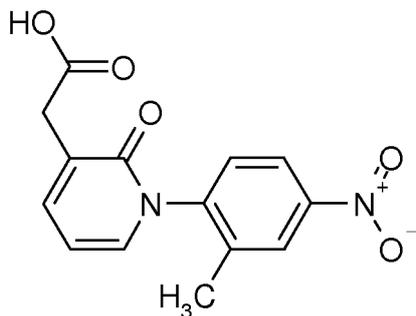
Una suspensión de 125 g (718 mmol) de 3-bromopiridona, 106 g (682 mmol) de 2-fluoro-5-nitrotolueno y 183 g (862 mmol) de fosfato de tripotasio anhidro en 325 ml de NMP se calentó 4 h a 120 °C. A 90 °C se añadieron 1250 ml de agua y se enfrió con agitación a 20 °C. Se agitó 16 h y se aisló a través de un filtro. Se lavó dos veces con, cada vez, 500 ml de agua y dos con, cada vez, 500 ml de agua-metanol 1:1. A continuación el producto se secó al vacío a 40 °C hasta peso constante. Se obtuvieron 178 g (80 %) del producto deseado. Se puede aumentar la pureza del producto mediante una recristalización, por ejemplo, a partir de dioxano o acetonitrilo adicionalmente a  $\geq 99$  FI%.

HPLC (procedimiento 1):  $T_r = 13,9$  min con el 97 de FI%.

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2,17 (s, 3H), 6,37 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 8,10 (dd, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H).

EM (IQD-NH<sub>3</sub>):  $[\text{M}+\text{H}]^+ 309$

### Ejemplo 3: Preparación de ácido [1-(2-metil-4-nitrofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]-acético



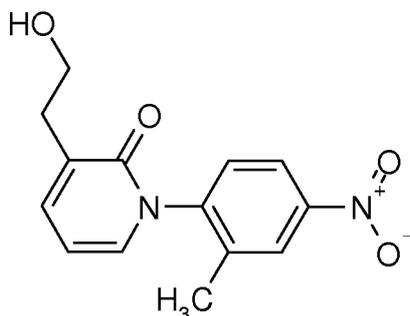
A una solución de 110 g (1,14 mmol) de terc-butolato de sodio en 700 ml de dioxano se añadieron gota a gota en un periodo de 15 min 180 g de éster dietílico de ácido malónico. Se diluyó con 200 ml de dioxano y se agitó durante 1 h a 20 °C. Se añadieron 7,5 g (24 mmol) de complejo de bis-(2-piridincarboxilato)cobre(II) y 100 g (0,32 mol) de 3-bromo-1-(2-metil-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona y se calentó a 95 °C. Se eliminaron por destilación en un periodo de 3,5 h aproximadamente 300 ml de dioxano, se enfrió a 20 °C y se añadieron 900 ml de agua. Se añadieron 108 ml de lejía de sodio concentrada y se agitó 1 h a 45 °C. A 20 °C se añadieron 800 ml de diclorometano y se filtró a través de tierra de diatomeas. La fase orgánica se descartó, a la fase acuosa se añadió 1 l de diclorometano y se ajustó con ácido clorhídrico al 37 % a pH 1. Se agitó 2 h hasta concluir la evolución de gases. La fase acuosa se extrajo con 240 ml de diclorometano y las fases orgánicas reunidas se concentraron a aproximadamente 250 ml. Se añadieron 400 ml de dioxano y se concentró de nuevo a aproximadamente 250 ml. Este paso de la operación se repitió. Se añadieron 500 ml de metil-terc-butiléter y se agitó 1 h a 0-5 °C. Se filtró con succión a través de un filtro, se lavó dos veces con, en cada caso, 100 ml de metil-terc-butiléter y se secó al vacío hasta peso constante. Se obtuvieron 74,3 g (80 %) del ácido carboxílico deseado.

HPLC (procedimiento 1):  $T_r = 10,3$  min con el 99 de FI%.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2,14 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 6,38 (t, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H).

EM (IQD-NH<sub>3</sub>):  $[\text{M}+\text{H}]^+ 289$

### Ejemplo 4: Preparación de 3-(2-hidroxiethyl)-1-(2-metil-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



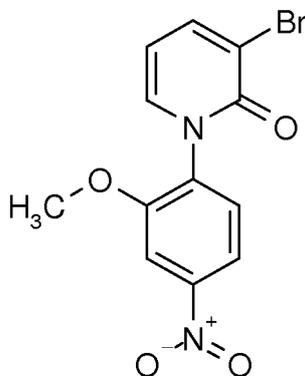
- 5 A una solución de 50 g (174 mmol) de ácido [1-(2-metil-4-nitrofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]acético en 100 ml de 2-metil-THF se añadieron gota a gota a 20 °C en un periodo de 20 min 56,8 g (348 mmol) del complejo de borano-dimetilanilina. Se agitó 16 h y se diluyó con 500 ml de diclorometano. Esta mezcla se dosificó en un periodo de 30 min a una solución de 50 g de cloruro de sodio en 500 ml de ácido clorhídrico 1 M. Se agitó 1 h y la fase orgánica se lavó de nuevo con 500 ml una solución de 50 g de cloruro de sodio en 500 ml de ácido clorhídrico 1 M. Se lavó con 500 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró por evaporación. Se obtuvieron 40 g (84 %) del alcohol deseado.

HPLC (procedimiento 1):  $T_r = 11,2$  min con el 100 de FI%.

- 10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2,27 (s, 3H), 2,89 (t, 2H), 3,89 (t, 2H), 6,34 (t, 4H), 7,11 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H).

EM (IQD-NH<sub>3</sub>):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  275

#### Ejemplo 5: Preparación de 3-bromo-1-(2-metoxi-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



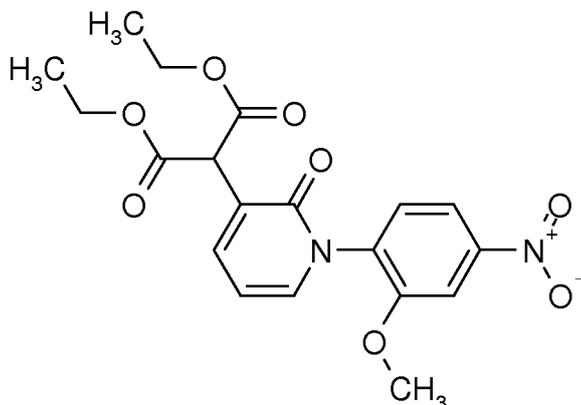
- 15 Se dispusieron 36,2 g de 3-bromopiridona (87 % de pureza, 0,18 mol) y se añadieron 29,4 g de 4-fluoro-3-metoxinitrobenzoceno (0,17 mol) en 180 ml de N-metilpirrolidona, 46,1 g de fosfato de potasio anhidro (0,22 mol) y al mezcla de reacción se agitó 6 h a 120 °C. Después de enfriar a 90 °C se añadió agua y se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se agitó con una mezcla de metanol-agua (1:1). El sólido se retiró por filtración, se lavó y se secó al aire. Se obtuvieron 38,7 g (66 %) del compuesto objetivo deseado.

- 20 HPLC (procedimiento 3):  $T_r = 3,50$  min. CL-EM (Procedimiento 4):  $T_r = 0,84$  min.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3,91 (s, 3H), 6,30 (t, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,04 (dd, 1H).

EM (ES<sup>+</sup>):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  327 o 325.

#### Ejemplo 6: Preparación de [1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]malonato de dietilo

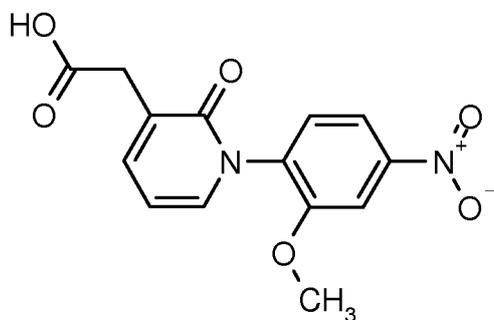


Se dispusieron 39,3 g de terc-butolato de sodio en (0,41 mol) en 300 ml de dioxano y se añadieron gota a gota 65,5 g de éster dietílico de ácido malónico (0,41 mol) en un periodo de 15 min de modo que la temperatura no sobrepasara 30 °C. Después de 1 h se añadieron 2,70 g (8,8 mmol) de complejo de bis-(2-piridincarboxilato)cobre(II) y 38,0 g (0,12 mol) de 3-bromo-1-(2-metoxi-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona y la mezcla de reacción se calentó 8 h a reflujo. Después de enfriar a TA se agitó de nuevo durante la noche. La mezcla de reacción se separó del sólido mediante filtración por succión, el residuo se lavó con dioxano y las fracciones orgánicas reunidas se concentraron a aproximadamente 300 g en el evaporador rotatorio. La solución bruta se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10 CL-EM (procedimiento 4):  $T_r = 1,00$  min.

EM (ES+):  $[M+H]^+$  405

#### Ejemplo 7: Preparación de ácido [1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]-acético



15 La solución bruta de producto de [1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]malonato de dietilo (máximo 0,12 mol) se diluyó con 390 ml de agua y se añadieron lentamente 39 ml de lejía de sodio concentrada. La mezcla de reacción se agitó 90 min a 45 °C, se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. La fase orgánica se descartó, a la fase acuosa se añadieron 300 ml de diclorometano y se ajustó a 15 °C con ácido clorhídrico concentrado a pH 1. Ya en el medio débilmente ácido tuvo lugar una evolución de dióxido de carbono. Después de calentar a TA se agitó 1 h, después las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en el evaporador rotatorio hasta sequedad. El residuo se agitó con acetonitrilo, se retiró mediante filtración con succión, se lavó y se secó al vacío. Se obtuvieron 17,4 g (49 %) del compuesto deseado. La lejía madre se concentró hasta sequedad, se agitó con acetonitrilo y se proceso análogamente. A este respecto se obtuvieron 3,6 g (10 %) del compuesto deseado.

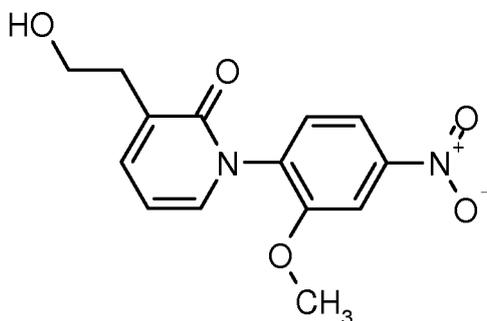
HPLC (procedimiento 2):  $T_r = 3,17$  min.

25 CL-EM (procedimiento 4):  $T_r = 0,69$  min.

CL-EM (procedimiento 5):  $T_r = 0,75$  min.

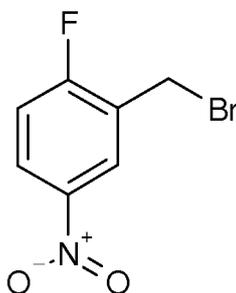
RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3,40 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,31 (t, 1H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,98 (m, 1H), 12,21 (s ancho, 1H).

EM (ES+):  $[M+H]^+$  305

**Ejemplo 8: Preparación de 3-(2-hidroxi-etilo)-1-(2-metoxi-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona**

Se dispusieron 21,0 g (69,0 mmol) de ácido [1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]acético en 210 ml de THF y 104 ml de solución de borano 1 M en THF a TA. A este respecto la temperatura aumentó a 27 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Después de diluir con 400 ml de diclorometano se añadieron con refrigeración 400 ml de lejía de sodio 1 N y se agitó 30 min. Las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta sequedad en el evaporador rotatorio. Se obtuvieron 17,0 g (85 %) de producto bruto, que se hicieron reaccionar posteriormente sin purificación. CL-EM (procedimiento 5):  $T_r = 0,76$  min.

EM (ES+):  $[M+H]^+$  291

**Ejemplo 9: Preparación de 2-(bromometilo)-1-fluoro-4-nitrobenceno**

Procedimiento de alcohol bencílico / tribromuro de fósforo

Se dispusieron 70,0 g (0,41 mol) de alcohol 2-fluoro-5-nitro-bencílico en 470 ml de cloroformo y se añadieron 55,4 g (0,21 mol) de tribromuro de fósforo. A este respecto, la temperatura aumentó a 37 °C. La mezcla de reacción se agitó 30 min a 60 °C. Después de enfriar a TA se neutralizó mediante la adición de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (pH = 7). La fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo con 50 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en el evaporador rotatorio hasta sequedad. El sólido obtenido se secó al vacío. Se obtuvieron 93,7 g (98 %) del compuesto deseado, que se hizo reaccionar posteriormente sin purificación.

Procedimiento de N-bromosuccinimida / tolueno

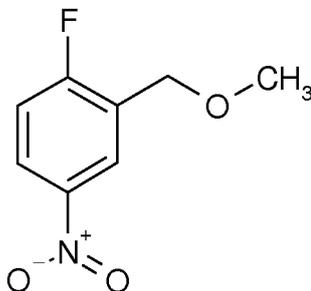
Se dispusieron 905 g (5,83 mol) de 2-fluoro-5-nitrotolueno y 1038 g (5,83 mol) de N-bromosuccinimida en 5,83 l de cloroformo, se añadieron 47,8 g (0,29 mol) de 2,2'-azobis[isobutironitrilo] y la mezcla de reacción se calentó 18 h a reflujo. Después de enfriar a TA se separó el sólido mediante filtración con succión y el filtrado se dividió en tres porciones. Estas se aplicaron en cada caso sobre 1,5 kg de gel de sílice (0,06-0,2) y se purificaron por cromatografía en cada caso en 10 kg de gel de sílice con 160 l de éster etílico de ácido acético : éter de petróleo (2,5 : 97,5). Las fracciones de producto se reunieron, se concentraron en el evaporador rotatorio hasta sequedad y el residuo se agitó con éter de petróleo 10 min. El sólido se separó mediante filtración con succión, se lavó y se secó al vacío. Se obtuvieron 385 g (28 %).

HPLC (procedimiento 3):  $T_r = 3,95$  min.

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 4,82 (s, 2H), 7,57 (t, 1H), 8,30 (ddd, 1H), 8,55 (dd, 1H).

EM (EI+): [M-Br]<sup>+</sup> 154.

**Ejemplo 10: Preparación de 1-fluoro-2-(metoximetil)-4-nitrobenceno**



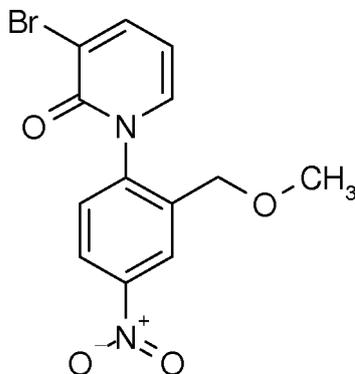
- 5 En atmósfera de argón se dispusieron 250 g (1,07 mol) de 2-(bromometil)-1-fluoro-4-nitrobenceno en 2,51 l de metanol, se añadieron 371 g (1,60 mol) de óxido de plata (I) y la mezcla de reacción se agitó 2,5 h a 52-56 °C. Después de enfriar a TA se filtró con succión a través de tierra de diatomeas, se lavó con metanol y el disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por destilación en el evaporador de vía corta a 104 °C de temperatura de camisa y a 0,56 hPa. Se obtuvieron 184,5 g (93 %) del producto deseado.

HPLC (procedimiento 3):  $T_r = 3,99$  min. CG-EM (EI) (Procedimiento 7):  $T_r = 4,52$  min.

- 10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3,37 (s, 3H), 4,57 (s, 2H), 7,52 (t, 1H), 8,25-8,33 (m, 2H).

EM (EI+): [M]<sup>+</sup> 185 (5 %), 184 (45 %) [M-OMe]<sup>+</sup> 154 (90 %).

**Ejemplo 11: Preparación de 3-bromo-1-[2-(metoximetil)-4-nitrofenil]piridin-2(1H)-ona**



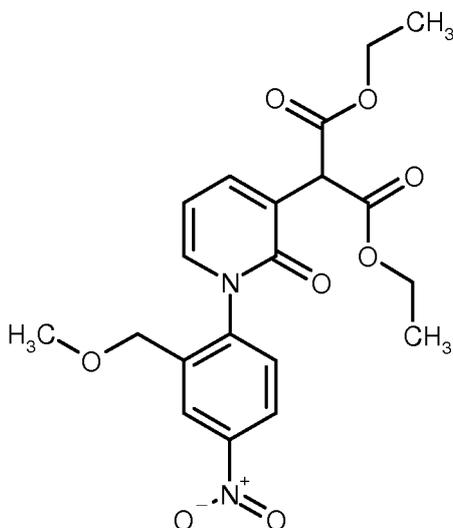
- 15 En atmósfera de argón se dispusieron 44,2 g (85 % de pureza, 216 mmol) de 3-bromopiridona en 450 ml de N-metilpirrolidona y se añadieron en porciones 29,1 g de terc-butanolato de potasio (259 mmol) de modo que la temperatura se mantuviera inferior a 30 °C. Se agitó 1 h y después se añadieron 40 g (216 mmol) de 1-fluoro-2-(metoximetil)-4-nitrobenceno. La mezcla de reacción se agitó 4 h a 80 °C, se enfrió a TA y se agitó en una mezcla de hielo/agua. El valor del pH se ajustó con ácido clorhídrico semiconcentrado a pH = 4, se extrajo con éster etílico del ácido acético, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en el evaporador rotatorio hasta sequedad. El residuo se disolvió en 2 l de diclorometano, se aplicó sobre una cantidad quíntuple de gel de sílice y se purificó por cromatografía en gel de sílice con éster etílico del ácido acético : diclorometano 3 : 97 y 5 : 95. Las fracciones del producto se concentraron en el evaporador rotatorio hasta sequedad y el residuo se secó al vacío. Se obtuvieron 55 g (73 %) del producto deseado.

HPLC (procedimiento 3):  $T_r = 3,50$  min. CL-EM (Procedimiento 6):  $T_r = 1,95$  min.

- 25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3,26 (s, 3H), 4,27 (d, 1H), 4,34 (d, 1H), 6,35 (t, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H).

EM (ES+): [M+H]<sup>+</sup> 339 o 341.

**Ejemplo 12: Preparación de {1-[2-(metoximetil)-4-nitrofenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il}malonato de dietilo**



En atmósfera de argón se dispuso una suspensión de 49,3 g (513 mmol) de terc-butanolato de potasio a TA en 360 ml de dioxano y se añadieron 82,2 g (513 mmol) de éster dietílico del ácido malónico de modo que la temperatura permaneciera inferior a 30 °C. La mezcla de reacción se agitó 1 h a TA, se añadieron 3,4 g (11,0 mmol) de complejo de bis-(2-piridincarboxilato)cobre(II) y 49,7 g (147 mmol) de 3-bromo-1-[2-(metoxi-metil)-4-nitrofenil]piridin-2(1H)-ona y se agitó 4,5 h a 95 °C. Se añadieron otros 2,0 g (6,5 mmol) de complejo de bis-(2-piridincarboxilato)cobre(II) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 95 °C. Después de enfriar a TA se diluyó con 0,9 l de éster etílico de ácido acético, se añadieron 1,8 l de ácido clorhídrico 3 N y se agitó 15 min a TA. La fase acuosa se extrajo con 0,9 l de éster etílico de ácido acético y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secado sobre sulfato de sodio, filtración y eliminación del disolvente en el evaporador rotatorio, se secó el residuo al vacío. Se obtuvieron 115 g de producto bruto, que se hizo reaccionar posteriormente sin purificación.

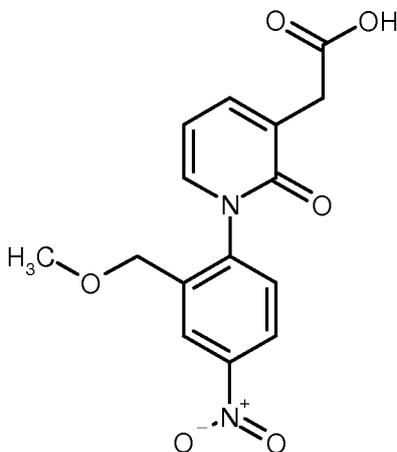
HPLC (procedimiento 3):  $T_r = 3,96$  min.

CL-EM (procedimiento 4):  $T_r = 1,01$  min.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,18 (t, 3H), 1,20 (t, 3H), 3,24 (s, 3H), 4,11 - 4,25 (m, 5H), 4,31 (d, 1H), 4,84 (s, 1H), 6,46 (t, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,30 - 8,34 (m, 1H), 8,35 (d, 1H).

EM (ES<sup>+</sup>):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  419

### Ejemplo 13: Preparación de ácido {1-[2-(metoximetil)-4-nitrofenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il}acético



Se dispusieron 115 g (máximo 147 mmol) del producto bruto de {1-[2-(metoximetil)-4-nitrofenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il}malonato de dietilo en 470 ml de dioxano a TA, se añadieron 940 ml de lejía de sodio 2 N y la

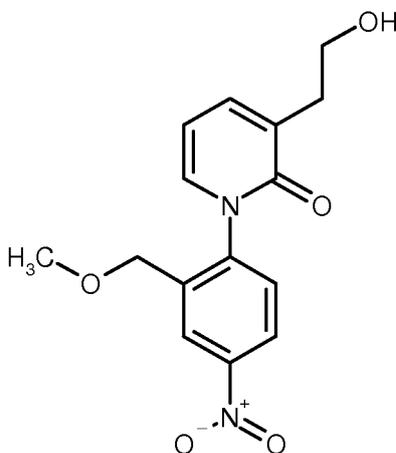
mezcla de reacción se agitó 1,5 h a TA. Mediante la adición de 313 ml de ácido clorhídrico concentrado se ajustó a pH = 1 y la mezcla se agitó a continuación 2 h a 50 °C. Después de enfriar a TA se extrajo tres veces con 1,17 l de éster etílico de ácido acético cada vez. Las fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con, cada vez, 780 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en el evaporador rotatorio hasta sequedad. El residuo se disolvió en un poco de diclorometano y se purificaron por cromatografía en 1,96 kg de gel de sílice (0,04-0,06 mm) con metanol : diclorometano 5 : 95 y 1 : 9. Las fracciones de producto se concentraron en el evaporador rotatorio hasta sequedad. Se aislaron 34,9 g (75 % en dos etapas) del producto deseado como un aceite.

HPLC (procedimiento 3):  $T_r = 3,16$  min.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3,25 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 4,21 (d, 1H), 4,31 (d, 1H), 6,37 (t, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,34 (m, 1H), 12,27 (s ancho, 1H).

EM (ES $^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  319

**Ejemplo 14: Preparación de 3-(2-hidroxiethyl)-1-[2-(metoximetil)-4-nitrofenil]piridin-2(1H)-ona**



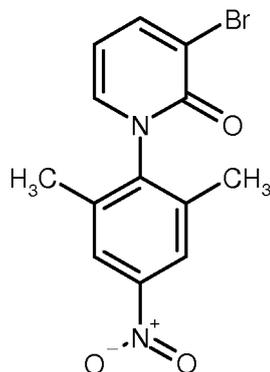
15 En atmósfera de argón se dispusieron 37,7 g (109 mmol) de ácido {1-[2-(metoximetil)-4-nitrofenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il}acético en 310 ml de tetrahidrofurano a TA y se añadieron 53,3 g (327 mmol) de complejo de boranodietilanilina en primer lugar cuidadosamente y después de reducirse la formación intensa de espuma rápidamente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA, se diluyó con 500 ml de éster etílico del ácido acético y se añadió ácido clorhídrico 1 N (1,55 l) en primer lugar cuidadosamente (evolución de espuma intensa) y después rápidamente. La mezcla de reacción se agitó 30 min, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo todavía una vez con 500 ml de éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con, cada vez, 500 ml de ácido clorhídrico 1 N, se lavaron una vez con 200 ml de lejía de sodio 1 N, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en el evaporador rotatorio hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en primer lugar en 500 g de gel de sílice (0,04-0,06 mm) con metanol : diclorometano 5 : 95 y después 1 : 9 y de nuevo en 500 g de gel de sílice (0,04-0,06 mm) con acetona : diclorometano 3 : 7. A este respecto, se obtuvieron 14,2 g (43 %) del producto deseado.

HPLC (procedimiento 3):  $T_r = 3,19$  min.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2,61 (t, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,59 (q, 2H), 4,22 (d, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,61 (t, 1H), 6,34 (t, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,35 (m, 1H).

30 EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  305

**Ejemplo 15: Preparación de 3-bromo-1-(2,6-dimetil-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona**



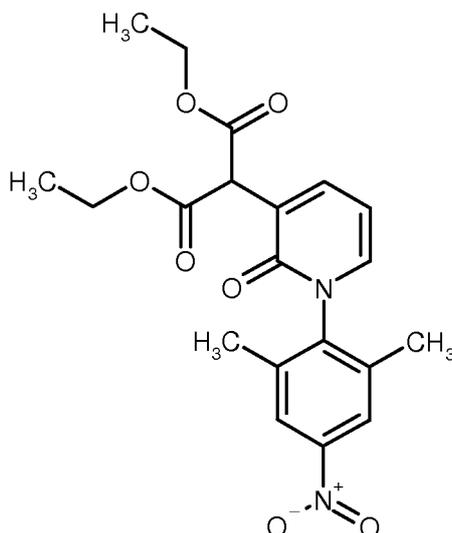
Se dispusieron 223 g (al 38 %, 0,5 mol) de 2-fluoro-1,3-dimetil-5-nitrobenzono y 138 g (1,0 mol) de carbonato de potasio en 1,95 l de DMSO y se calentó a 120 °C. A esta temperatura se añadió gota a gota una solución de 100 g (87 % de pureza, 0,5 mol) de 3-bromopiridona en DMSO. La mezcla de reacción se agitó 3,5 h a 120 °C, se enfrió a TA, se agitó en agua, se ajustó a una ligera acidez con ácido clorhídrico y se extrajo con éster etílico de ácido acético. La fase acuosa se extrajo de nuevo con éster etílico de ácido acético, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad en el evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice con diclorometano, después éster etílico de ácido acético / diclorometano = 1 : 20. El producto aislado se agitó en dietiléter / éter de petróleo = 1 : 1,5, se retiró mediante filtración con succión y se lavó con éter de petróleo. Se obtuvieron 75,2 g (47 %) del producto deseado.

HPLC (procedimiento 3):  $T_r = 4,17$  min.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2,10 (s, 6H), 6,41 (t, 1H), 7,63 (dd, 1H), 8,14 (dd, 1H), 8,18 (s, 2H).

EM (ES $^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  323 o 325.

#### Ejemplo 16: Preparación de [1-(2,6-dimetil-4-nitrofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]malonato de dietilo

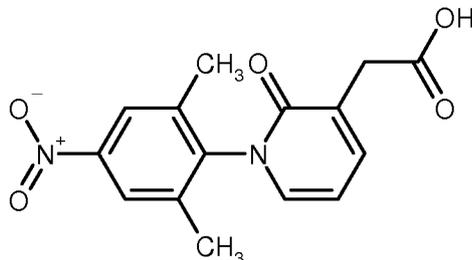


En atmósfera de argón se suspendieron 42,5 g (379 mmol) de terc-butilato de potasio en 530 ml de dioxano y se calentó a 55-60 °C. A esta temperatura se añadió una solución de 60,7 g (379 mmol) de éster dietílico de ácido malónico en 100 ml de dioxano en un periodo de 20 min. Después de finalizar la adición se agitó la mezcla de reacción 1 h a 60 °C. Después, se añadieron 6,72 g (21,7 mmol) de complejo de bis-(2-piridincarboxilato)cobre(II), así como 35,0 g (108 mol) de 3-bromo-1-(2,6-dimetil-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona. La mezcla de reacción se calentó 8 h a reflujo y se agitó después durante la noche a TA. Se retiró el sólido mediante filtración con succión, se lavó con dioxano y el filtrado se concentró hasta 250 g en el evaporador rotatorio. La solución bruta se hizo reaccionar posteriormente sin purificación.

CL-EM (procedimiento 5):  $T_r = 1,18$  min.

EM (ES+): [M+H]<sup>+</sup> 403.

**Ejemplo 17: Preparación de ácido [1-(2,6-dimetil-4-nitrofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]-acético**



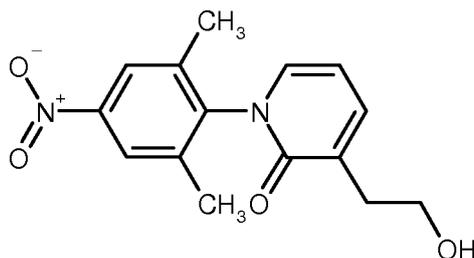
5 La solución de producto bruto de [1-(2,6-dimetil-4-nitrofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]malonato de dietilo en dioxano (máximo 108 mol) se dispuso en 350 ml de agua y se añadieron lentamente 35 ml de lejía de sodio concentrada. La mezcla de reacción se agitó 90 minutos a 45 °C. Después de enfriar a TA se añadieron 100 ml de agua, se lavó tres veces con diclorometano y a la fase acuosa (pH = 14) se añadieron 270 ml de diclorometano. A 10-15 °C se añadieron lentamente 59,5 ml de ácido concentrado hasta pH = 1. Ya a un pH ligeramente ácido se produjo evolución de dióxido de carbono. La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó 1 h, hasta que finalizó la evolución de gases. Después de la separación de fases se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en el evaporador rotatorio hasta sequedad. El residuo se agitó con 200 ml de metil-terc-butiléter 30 min. El sólido cristalino se retiró mediante filtración con succión, se lavó con metil-terc-butiléter y se secó al vacío. Se obtuvieron 14,8 g (47 % en dos etapas) del producto deseado. La lejía madre se concentró ampliamente, el precipitado se retiró mediante filtración con succión, se lavó y se secó al vacío. Se obtuvieron otros 5,3 g (17 % en dos etapas) del producto deseado.

HPLC (procedimiento 3): T<sub>r</sub> = 3,39 min.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,09 (s, 6H), 3,44 (s, 2H), 6,41 (t, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 8,15 (s, 2H), 12,18 (s ancho, 1H).

EM (ES+): [M+H]<sup>+</sup> 303

20 **Ejemplo 18: Preparación de 1-(2,6-dimetil-4-nitrofenil)-3-(2-hidroxietil)piridin-2(1H)-ona**



25 Se dispusieron 26,5 g (87,7 mmol) de ácido [1-(2,6-dimetil-4-nitrofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]acético en 265 ml de THF a TA. Se añadieron gota a gota 132 ml de solución de borano 1 M en THF (132 mmol). A este respecto, la temperatura aumentó a 27 °C. La mezcla de reacción se agitó 1 h a TA y después se añadió la misma cantidad de solución de borano. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Se diluyó con 500 ml de diclorometano y con refrigeración se añadieron 500 ml de lejía de sodio 1 N. La mezcla de reacción se agitó 30 min, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta sequedad en el evaporador rotatorio. Se obtuvieron 12,6 g (48 %) del producto deseado como un sólido cristalino.

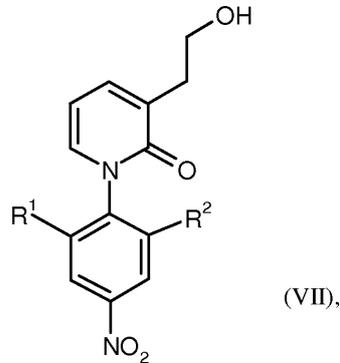
HPLC (procedimiento 3): T<sub>r</sub> = 3,88 min.

30 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,09 (s, 6H), 2,63 (t, 2H), 3,58 (c, 2H), 4,61 (t, 1H), 6,37 (t, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 8,15 (s, 2H).

EM (ES+): [M+H]<sup>+</sup> 291.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de un compuesto de la fórmula



en la que

5 R<sup>1</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

y

R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

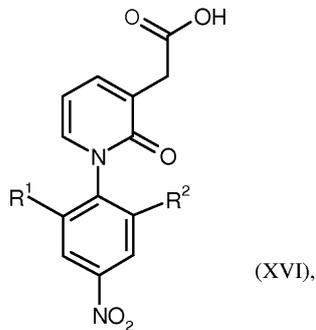
o

R<sup>1</sup> representa hidrógeno,

10 y

R<sup>2</sup> representa alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-metilo,

**caracterizado porque** el grupo carboxilo se reduce dando un compuesto de la fórmula



en la que

15 R<sup>1</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

y

R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

o

R<sup>1</sup> representa hidrógeno,

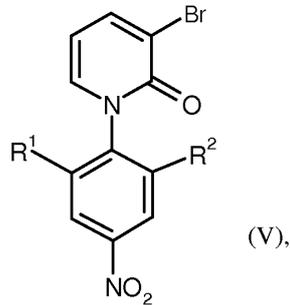
20 y

R<sup>2</sup> representa alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-metilo,

en presencia de un complejo de borano.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** para la preparación de un compuesto de la

fórmula (XVI) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula I



en la que

R<sup>1</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

5 y

R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

o

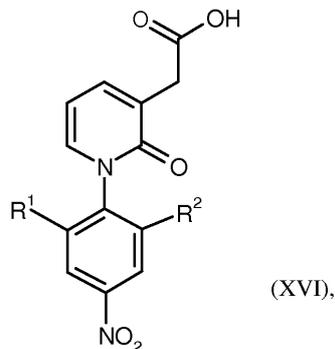
R<sup>1</sup> representa hidrógeno,

y

10 R<sup>2</sup> representa alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-metilo,

en un procedimiento en un único recipiente en primer lugar en presencia de un catalizador de cobre con un éster de ácido malónico y una base y a continuación con una base y agua.

3. Procedimiento de preparación de un compuesto de la fórmula



15 en la que

R<sup>1</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

y

R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

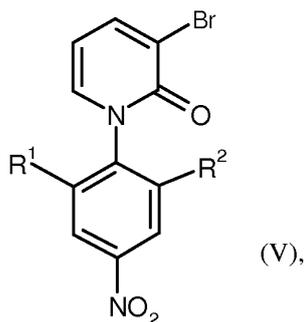
o

20 R<sup>1</sup> representa hidrógeno,

y

R<sup>2</sup> representa alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-metilo,

**caracterizado porque** se hace reaccionar un compuesto de la fórmula



en la que

R<sup>1</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

y

5 R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

o

R<sup>1</sup> representa hidrógeno,

y

R<sup>2</sup> representa alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-metilo,

10 en un procedimiento en un único recipiente en primer lugar en presencia de un catalizador de cobre con un éster de ácido malónico y una base y a continuación con una base y agua.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 2 o 3, **caracterizado porque** en un compuesto de la fórmula (VII) R<sup>1</sup> representa metilo y R<sup>2</sup> representa metilo, en un compuesto de la fórmula (XVI) R<sup>1</sup> representa metilo y R<sup>2</sup> representa metilo y en un compuesto de la fórmula (V) R<sup>1</sup> representa metilo y R<sup>2</sup> representa metilo.

15 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 2 o 4, **caracterizado porque** el complejo de borano es borano-sulfuro de dimetilo, borano-tetrahidrofurano, borano-dietilanilina o catecolborano.

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 2, 4 o 5, **caracterizado porque** el complejo de borano se usa en exceso.

20 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 3 o 4, **caracterizado porque** el catalizador de cobre es un complejo de bis-(2-piridincarboxilato)cobre(II) preparado previamente o sus distintas formas de hidrato, o se ha preparado in situ a partir de yoduro de cobre, cloruro de cobre, bromuro de cobre(II), triflato de cobre(II) o sulfato de cobre(II), con ácido 2-piridincarboxílico.

8. Procedimiento según la reivindicación 7, **caracterizado porque** el catalizador de cobre es un complejo de bis-(2-piridincarboxilato)cobre(II) preparado previamente o sus distintas formas de hidrato.

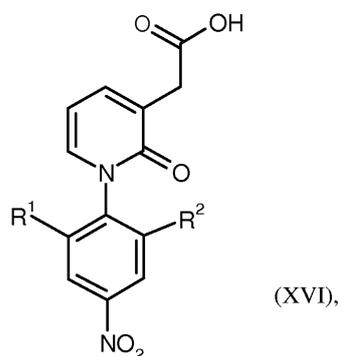
25 9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 3 o 4, **caracterizado porque** el éster de ácido malónico es éster dietílico de ácido malónico, éster dibencílico de ácido malónico, éster di-terc-butílico de ácido malónico o éster de potasio y etilo de ácido malónico.

10. Procedimiento según la reivindicación 9, **caracterizado porque** el éster de ácido malónico es éster dietílico de ácido malónico.

30 11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 3 o 4, **caracterizado porque** la base es terc-butilato de sodio o de potasio, carbonato de potasio, de sodio o de cesio, fluoruro de cesio o hidruro de sodio.

12. Procedimiento según la reivindicación 11, **caracterizado porque** la base es terc-butilato de sodio o de potasio.

13. Compuesto de la fórmula



en la que

R<sup>1</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

y

5 R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

o

R<sup>1</sup> representa hidrógeno,

y

R<sup>2</sup> representa alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-metilo,

10 o una de sus sales, de sus solvatos o de los solvatos de sus sales.

**14.** Compuesto según la reivindicación 13, **caracterizado porque** R<sup>1</sup> representa metilo y R<sup>2</sup> representa metilo.