

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 574 179**

51 Int. Cl.:

C07D 491/052 (2006.01)

C07D 491/044 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2011 E 11810260 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2595994**

54 Título: **Procedimiento para preparar derivados de pirano-[2,3-c]piridina**

30 Prioridad:

20.07.2010 US 365880 P

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

15.06.2016

73 Titular/es:

**GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**SISKO, JOSEPH;
MANS, DOUGLAS y
YIN, HAO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 574 179 T3

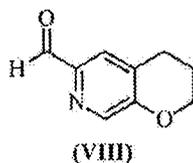
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 preparar derivados de pirano-[2,3-c]piridina

Antecedentes de la invención

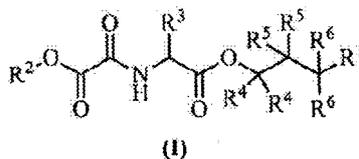
- 5 La presente invención se refiere a derivados de pirano-[2,3-c]piridina y métodos para su preparación. El 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridina-6-carbaldehído, descrito en la solicitud de patente internacional WO2004058144, se caracteriza por la siguiente Fórmula (VIII):



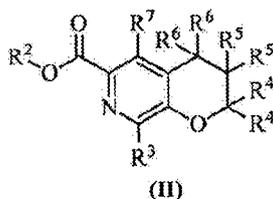
- 10 Los derivados de pirano-[2,3-c]piridina han demostrado ser prometedores como compuestos intermedios útiles para compuestos útiles para tratar infecciones bacterianas. Los métodos descritos previamente para preparar pirano[2,3-c]piridina-6-carbaldehído son arduos, requiriendo muchas etapas que usan materiales de partida caros y dando como resultado rendimientos globales insatisfactorios. (Véase la solicitud de patente internacional WO2003042210, Ejemplo 18; la solicitud de patente internacional WO2004058144, Ejemplo 126(a)-(e)). Sería ventajoso por lo tanto descubrir maneras alternativas de preparar este bloque constructor a partir de productos químicos relativamente baratos.

15 Compendio de la invención

En un aspecto, la presente invención es un procedimiento que comprende deshidratar un compuesto de Fórmula (I):



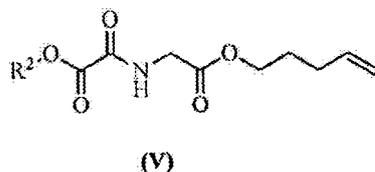
con un reactivo deshidratante adecuado para formar un compuesto de Fórmula (II):



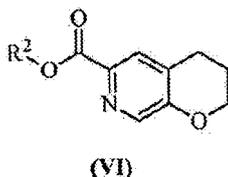
- 20 en donde R¹ es -CH=CH-R⁸ o -CH₂-CH=CH-R⁹;
 R² es alquilo C₁-C₄;
 R³ es H, alquilo C₁-C₄, bencilo, -fenil-(R¹⁰)_x, o -alquilo-C₁-C₄-COO-alquilo-C₁-C₄;
 cada R⁴ es independientemente H, o alquilo C₁-C₄;
 cada R⁵ y cada R⁶ son independientemente H, alquilo C₁-C₄, -O-alquilo-C₁-C₄, o -S-alquilo-C₁-C₄;
 25 R⁷ es R⁸ o -CH₂-R⁹;
 R⁸ es H, alquilo C₁-C₄, -fenilo-(R¹⁰)_x, o -COO-alquilo-C₁-C₄;
 R⁹ es H, alquilo C₁-C₃, -fenilo-(R¹⁰)_x, o -COO-alquilo-C₁-C₄;
 cada R¹⁰ es independientemente halo, alquilo C₁-C₄, -O-alquilo-C₁-C₄, o -S-alquilo-C₁-C₄; y
 cada x es independientemente 0, 1 o 2.

30

En otro aspecto, la presente invención es un procedimiento que comprende la etapa de deshidratar un compuesto de Fórmula (V):



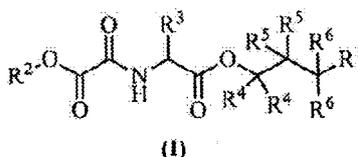
con un reactivo deshidratante adecuado para formar un compuesto de Fórmula (VI):



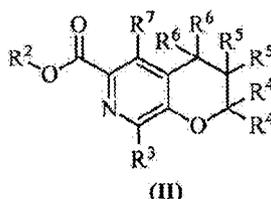
5 en donde R² es alquilo C₁-C₄. Los compuestos de Fórmula (II) han demostrado ser prometedores como compuestos intermedios para compuestos útiles para tratar infecciones bacterianas.

Descripción detallada de la invención

10 En un primer aspecto, la presente invención es un procedimiento que comprende deshidratar un compuesto de Fórmula (I):



con un reactivo deshidratante adecuado para formar un compuesto de Fórmula (II):



en donde R¹-R⁷ son como se definieron anteriormente.

15 Alquilo C₁-C₄ se emplea en la presente memoria para hacer referencia a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado con hasta cuatro átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo y *t*-butilo.

De manera similar, alquilo C₁-C₃ se refiere a metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo.

En otra realización, R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente cada uno H o alquilo C₁-C₄.

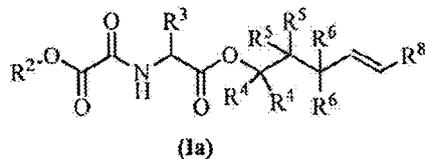
20 En otra realización, R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente cada uno H o metilo.

En otra realización, cada uno de R⁴, R⁵ y R⁶ es H.

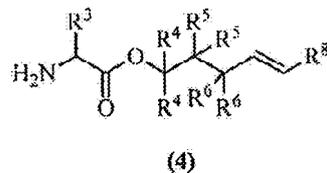
Los ejemplos de reactivos deshidratantes adecuados incluyen anhídrido trifluorometanosulfónico (Tf₂O) y pentóxido de fósforo (P₂O₅), preferiblemente Tf₂O.

25 La reacción de Compuesto (I) a Compuesto (II) [o Compuesto (V) a Compuesto (VI)] se lleva a cabo ventajosamente en presencia de una base adecuada, preferiblemente una base orgánica tal como piridina, trietilamina o diisopropiletilamina. Preferiblemente, la base se usa en un intervalo de 1 equivalente con respecto al Compuesto (I) a menos que la cantidad, en equivalentes, del reactivo deshidratante.

Un compuesto de Fórmula (1a):

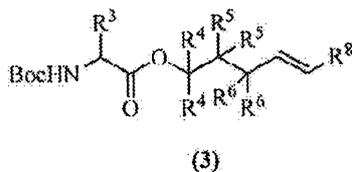


se puede preparar, por ejemplo, por reacción de Cl-CO-CO₂-R² con un compuesto de Fórmula (4):



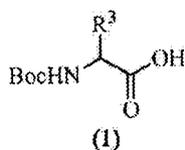
- 5 en presencia de una base adecuada, preferiblemente una base orgánica, donde R⁸ es como se definió anteriormente.

El compuesto de Fórmula (4) se puede preparar desprotegiendo un compuesto de Fórmula (3):

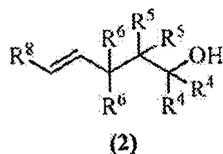


- 10 bajo condiciones de desprotección adecuadas, preferiblemente por reacción con un ácido fuerte, tal como HCl, H₂SO₄, MsOH o TsOH.

El compuesto de Fórmula (3) se puede preparar condensando un compuesto de Fórmula (1):

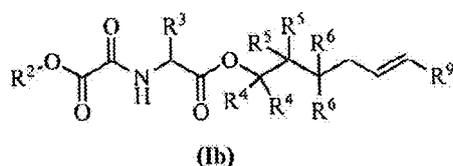


con un compuesto de Fórmula (2):



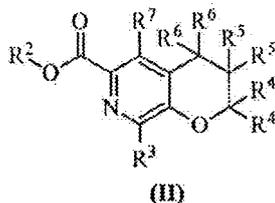
- 15 bajo condiciones de condensación adecuadas, por ejemplo, en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol.

Un compuesto de Fórmula (1b):

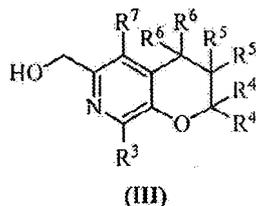


Se puede preparar de una manera similar al compuesto de Fórmula (1a), donde R⁹ es como se definió anteriormente.

El compuesto de Fórmula (II):

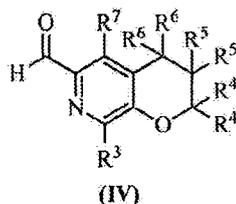


puede ser puesto en contacto con un reactivo reductor adecuado para formar un compuesto de Fórmula (III):

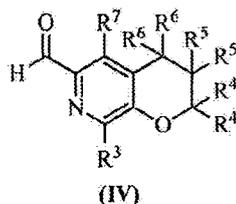


- 5 Los ejemplos de reactivos reductores adecuados incluyen hidruro de diisobutilaluminio, LiAlH_4 , LiBH_4 y NaBH_4 .

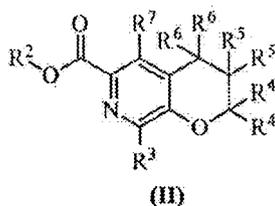
El compuesto de Fórmula (III) puede ser puesto en contacto con un reactivo oxidante adecuado para formar un compuesto de Fórmula (IV):



- 10 Los ejemplos de reactivos oxidantes adecuados incluyen MnO_2 , reactivos de oxidación de Swern, ácido 2-yodoxibenzoico, piridina trióxido de azufre, y periodinano de Dess-Martin. Alternativamente, el compuesto de Fórmula (IV):



se puede preparar reduciendo el compuesto de Fórmula (II):



- 15 con un reactivo reductor adecuado, tal como hidruro de diisobutilaluminio.

Esquemas

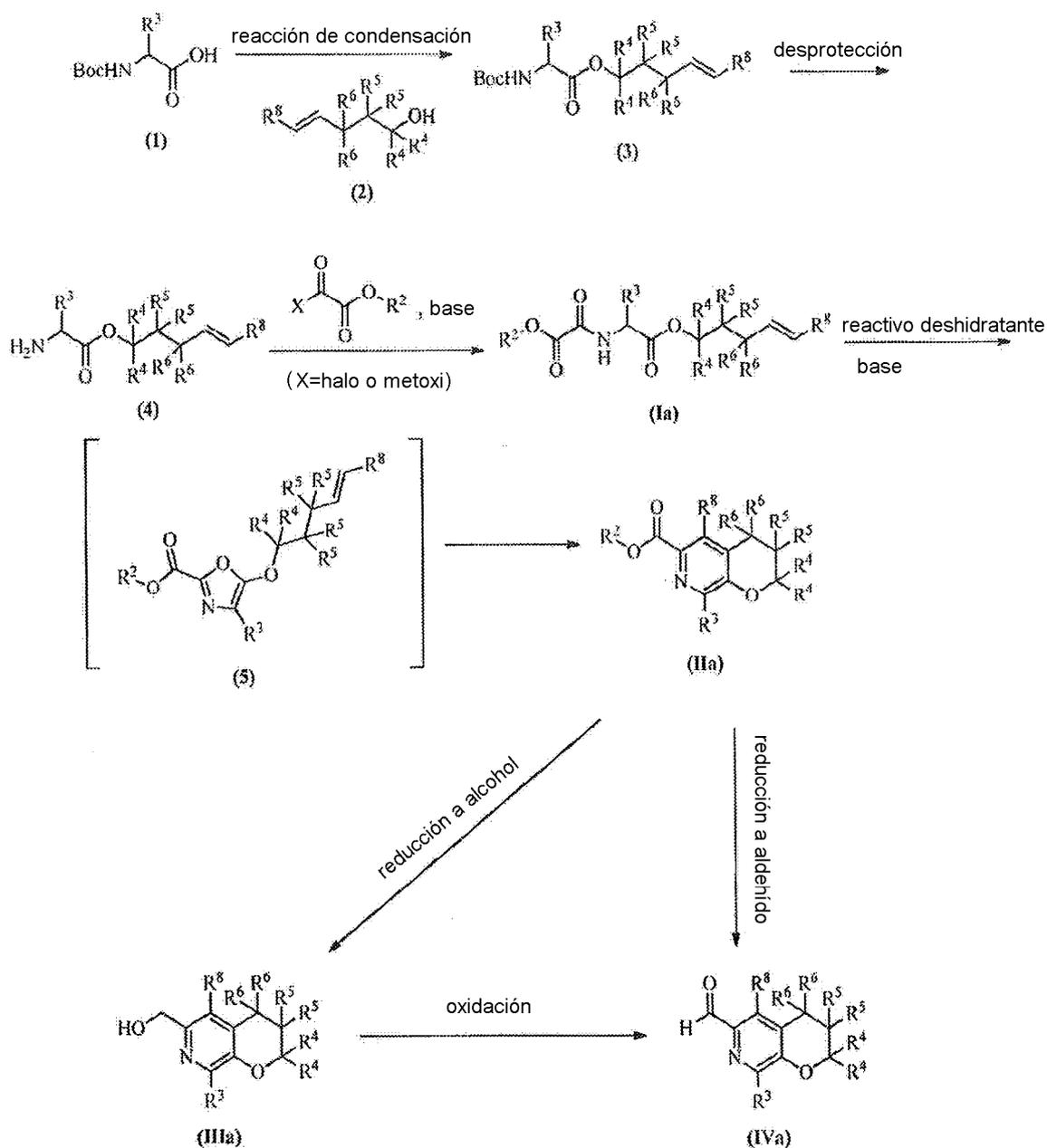
- El Esquema 1 ilustra un aspecto de la presente invención. El compuesto (3) se puede preparar poniendo en contacto el ácido (1) con el alcohol (2) bajo condiciones de condensación adecuadas, por ejemplo, en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol. El grupo protector es retirado del compuesto (3) para formar la amina (4) bajo condiciones de desprotección adecuadas, preferiblemente por reacción con un ácido fuerte, tal como HCl , H_2SO_4 , MsOH o TsOH .
- 20

El compuesto de Fórmula (Ia) se puede preparar poniendo en contacto la amina (4) con X-CO-CO₂-R² (X = halo o -OCH₃) en presencia de una base adecuada, preferiblemente, una base orgánica tal como trietilamina.

El compuesto de Fórmula (IIa) se puede preparar por tratamiento del compuesto de Fórmula (Ia) con base adecuada y reactivo deshidratante, por ejemplo, piridina y Tf₂O.

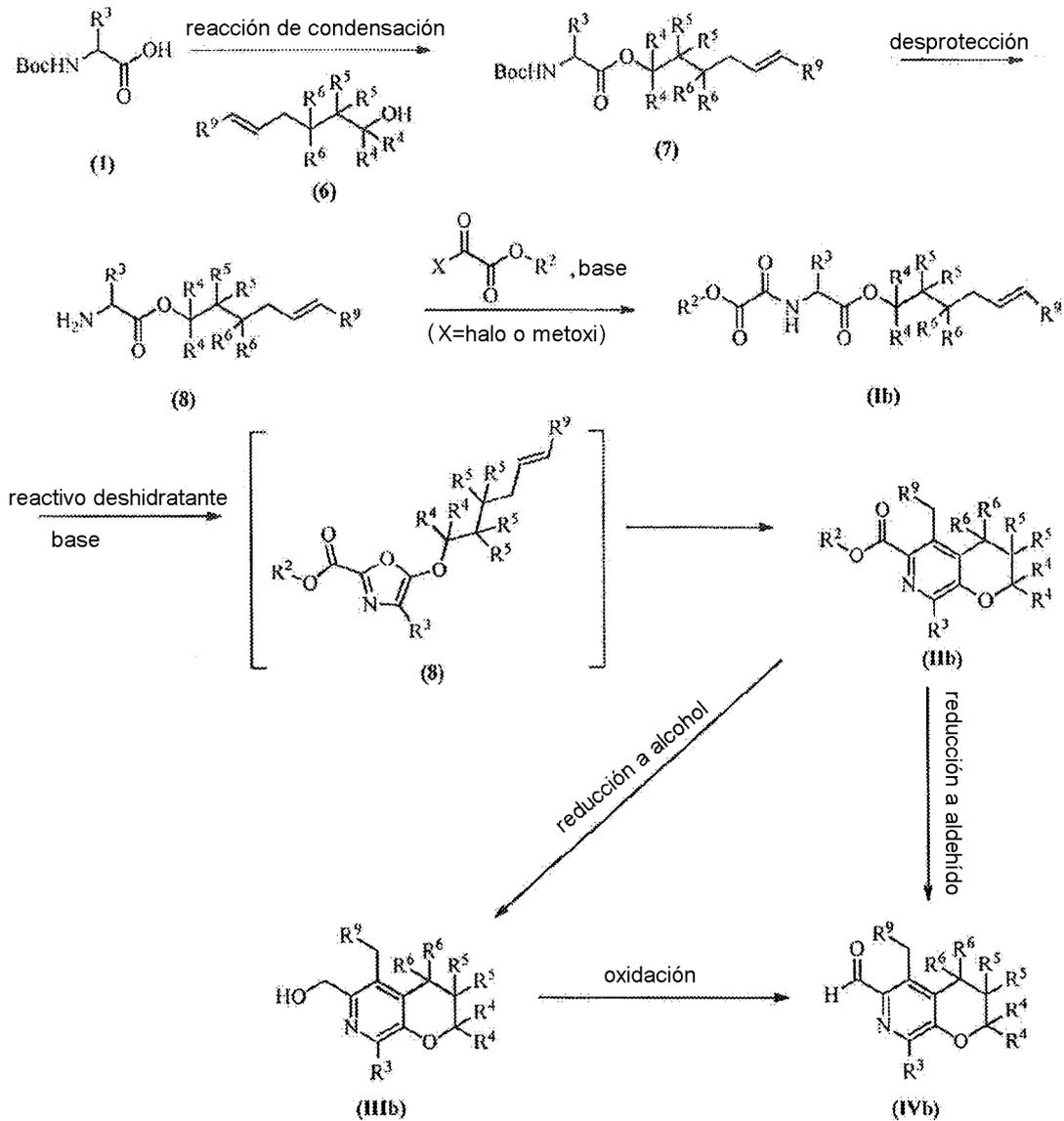
- 5 El compuesto de Fórmula (IVa) se puede preparar de al menos dos maneras. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (IIa) puede ser reducido al alcohol (IIIa) usando un reactivo reductor adecuado tal como hidruro de diisobutilaluminio, LiAlH₄, LiBH₄ o NaBH₄. Después el alcohol (IIIa) puede ser oxidado para formar el compuesto de Fórmula (IVa) usando un reactivo oxidante adecuado tal como MnO₂, reactivos de oxidación de Swern, ácido 2-yodoxibenzoico, piridina trióxido de azufre o periodinano de Dess-Martin.
- 10 Alternativamente, el compuesto de Fórmula (IIa) puede ser reducido para formar el compuesto de Fórmula (IVa) usando un agente reductor adecuado tal como hidruro de diisobutilaluminio.

Esquema 1



Otra realización de la presente invención se ilustra en el Esquema 2. El compuesto de Fórmula (IVb) se puede preparar de una manera similar a los compuestos en el Esquema 1 partiendo del alcohol (6).

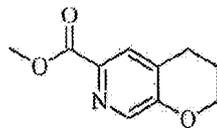
Esquema 2



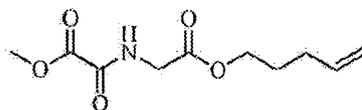
Ejemplos

5 Los siguientes ejemplos son ilustrativos del procedimiento de la presente invención y no pretenden limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1: 3,4-Dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo



(a) 2-Oxo-2-((2-oxo-2-(pent-4-en-1-iloxi)etil)amino)acetato de metilo



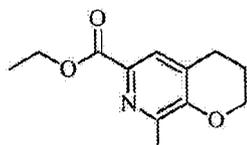
10 A un reactor de 1 l se cargó 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) (44,0 g, 0,95 eq) y éter *terc*-butilmetílico (TBME) (150 ml).

La mezcla se calentó con agitación hasta ~40 °C, después de lo cual se añadió una disolución de *N*-Boc-glicina (50 g, 1 eq) en TBME (200 ml) y la agitación continuó durante 0,5 h. Después se añadió pent-4-en-1-ol (23 g, 0,95 eq) a lo largo de 30 min y se continuó la agitación a 40 °C durante 2 h, después se enfrió hasta 20 °C. Se añadió HCl 1N (125 ml) para formar una mezcla bifásica. Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con HCl 1N (1 x 125 ml) seguido de agua (1 x 125 ml). El TBME se retiró por destilación y después el 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)acetato de pent-4-en-1-ilo bruto se secó azeotrópicamente con tolueno (200 ml). La mezcla se calentó hasta 40 °C y se añadió suficiente tolueno para llevar el volumen total de tolueno a ~200 ml. Se añadió ácido metanosulfónico (34 g, 1,25 eq) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 h, después se enfrió hasta 20 °C. Después la mezcla se transfirió a un recipiente que contenía oxalato de dimetilo (34 g, 1 eq) y la temperatura del recipiente fue mantenida a 20 °C con agitación. Después se añadió a esta mezcla trietilamina (43 g, 1,5 eq), la agitación se continuó durante 1 h adicional. La mezcla se lavó con agua (125 ml). La disolución de tolueno se concentró con secado azeotrópico para dar 2-oxo-2-((2-oxo-2-(pent-4-en-1-iloxi)etil)amino)acetato de metilo como un aceite. ¹H NMR (400 MHz, *CDCl*₃) δ ppm 7,55 (s, 1 H), 5,73-5,86 (m, 1 H), 4,97-5,10 (m, 2 H), 4,21 (t, *J*=6,65 Hz, 2 H), 4,13 (d, *J*=5,52 Hz, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 2,13 (q, *J*=7,42 Hz, 2 H), 1,71-1,85 (m, 2 H); ¹³C NMR (75 MHz, *CDCl*₃) δ ppm 168,58, 160,35, 156,29, 137,05, 115,56, 65,25, 53,72, 41,48, 29,84, 27,56; HRMS (*M*+*Na*) *m/z*, calc. para C₁₀H₁₅NO₅Na, 252,0848; encontrado 252,0852.

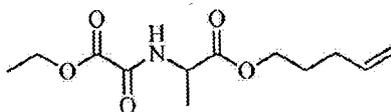
(b) El compuesto del título

Se añadieron 2-oxo-2-((2-oxo-2-(pent-4-en-1-iloxi)etil)amino)acetato de metilo (42,5 g, 1 eq) y diclorometano (DCM) (425 ml) a un recipiente con agitación seguido de la adición de piridina (17,6 g, 1,2 eq). Se añadió Tf₂O (78,5 g, 1,5 eq) a lo largo de 45 min a la mezcla manteniendo una temperatura interna de ~25 °C. La mezcla se agitó durante 6 h, punto en el cual la reacción se inactivó cuidadosamente mediante la adición de NaOAc al 20% en peso (255 ml) para formar una disolución bifásica. La capa acuosa se extrajo con DCM (85 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron primero con agua (127,5 ml) y disolución de ácido cítrico al 10% en peso (170 ml). Se añadió a la mezcla HCl 6N (127,5 ml) para formar una mezcla bifásica. Se separaron las dos capas y la capa orgánica se extrajo con HCl 6N (85 ml). Se combinaron las capas acuosas ácidas y se añadió DCM (127,5 ml). Mientras se mantenía la temperatura por debajo de 25 °C, se añadió lentamente NH₄OH al 28% en peso hasta que el pH de la capa acuosa alcanzó 3-5. Se separaron las dos capas y la capa acuosa se extrajo con DCM (85 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (85 ml). La disolución orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite que se solidificó al reposar. ¹H NMR (400 MHz, *CDCl*₃) δ ppm 8,17 (s, 1 H), 7,80-7,86 (m, 1 H), 4,26 (t, *J*=5,19 Hz, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 2,79 (t, *J*=6,44 Hz, 2 H), 1,97-2,09 (m, 2 H); ¹³C NMR (75 MHz, *CDCl*₃) δ ppm 165,11, 154,25, 138,95, 138,64, 130,06, 126,13, 65,55, 51,99, 23,57, 20,67; HRMS (*M*+*Na*) *m/z*, calc. para C₁₀H₁₁NO₃Na, 216,0637; encontrado, 216,0643.

Ejemplo 2: 8-Metil-3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de etilo



(a) 2-(2-Etoxi-2-oxoacetamido)propanoato de pent-4-en-1-ilo

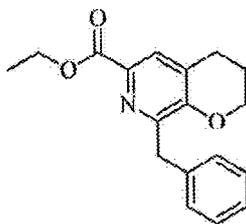


Se añadieron *N*-(*t*-butoxicarbonil)alanina (3,1 g, 1 eq) y DCM (50 ml) a un recipiente con agitación seguido de la adición de CDI (3,1 g, 1,15 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, tiempo después del cual se añadió 4-penten-1-ol (1,8 g, 1,25 eq). La mezcla se agitó 18 h adicionales a temperatura ambiente, punto en el cual la reacción se inactivó con HCl 1N. Se formó una mezcla bifásica y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y después se concentró para dar 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de pent-4-en-1-ilo como un aceite. El aceite se disolvió en DCM (50 ml) y se añadió ácido metanosulfónico (2,2 g, 1,4 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante ~22 h, después se enfrió en un baño de hielo/agua. Se añadió 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (3,4 g, 1,5 eq) seguido de la adición gota a gota de trietilamina (5,0 g, 3 eq). La mezcla se agitó durante 7 h, tiempo después del cual la reacción se inactivó mediante HCl 1N para formar una mezcla bifásica. Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Después la capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(2-etoxi-2-oxoacetamido)propanoato de pent-4-en-1-ilo como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, *CDCl*₃) δ ppm 7,64 (d, *J*=6,94 Hz, 1 H), 5,66-5,83 (m, 1 H), 4,90-5,05 (m, 2 H), 4,49-4,62 (m, 1 H), 4,31 (qd, *J*=7,17, 2,26 Hz, 2 H), 4,13 (td, *J*=6,59, 2,13 Hz, 2 H), 2,02-2,14 (m, 2 H), 1,67-1,78 (m, 2 H), 1,44 (d, *J*=7,19 Hz, 3 H), 1,34 (t, *J*=7,15 Hz, 3 H); ¹³C NMR (75 MHz, *CDCl*₃) δ ppm 171,64, 159,94, 155,83, 136,94, 115,40, 64,98, 63,10, 48,40, 29,71, 27,44, 17,88, 13,80. HRMS (*M*+*Na*) *m/z*, calc. para C₁₂H₁₉NO₅Na, 280,1161; encontrado, 280,1166.

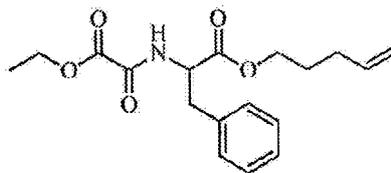
(b) El compuesto del título

Se añadieron 2-(2-etoxi-2-oxoacetamido)propanoato de pent-4-en-1-ilo (1,05 g, 1 eq) y DCM (15 ml) a un recipiente con agitación. Después se añadió piridina (0,39 g, 1,2 eq) y la mezcla se enfrió hasta 15 °C. Se añadió a la mezcla Tf₂O (1,7 g, 1,5 eq) a lo largo de 15 min y la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente en agitación durante 1,5 h. La reacción se inactivó mediante la adición de DCM y disolución acuosa de NaOAc al 20% en peso para formar una mezcla bifásica. Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con agua. Después la capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,62 (s, 1 H), 4,32 (q, J=7,12 Hz, 2 H), 4,16-4,25 (m, 2 H), 2,70 (t, J=6,44 Hz, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 1,86-2,03 (m, 2 H), 1,31 (t, J=7,12 Hz, 3 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 165,15, 152,44, 147,98, 137,72, 128,73, 124,80, 66,85, 61,09, 23,98, 21,06, 18,98, 14,11; HRMS (M+H) m/z, calc. para C₁₂H₁₆NO₃, 222,1130; encontrado, 222,1133.

Ejemplo 3: 8-Bencil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridina-6-carboxilato de etilo



(a) 2-(2-Etoxi-2-oxoacetamido)-3-fenilpropanoato de pent-4-en-1-ilo

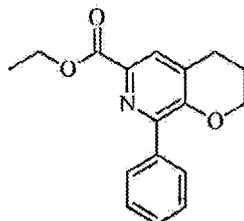


El 2-(2-etoxi-2-oxoacetamido)-3-fenilpropanoato de pent-4-en-1-ilo se preparó de una manera similar al Ejemplo 2(a) partiendo de *N*-(*t*-butoxicarbonil)fenilalanina (1,0 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,52 (d, J=8,03 Hz, 1 H), 7,28-7,37 (m, 3 H), 7,15-7,19 (m, 2 H), 5,73-5,84 (m, 1 H), 5,06-5,10 (m, 1 H), 5,01-5,05 (m, 1 H), 4,87-4,95 (m, 1 H), 4,38 (qd, J=7,15, 1,72 Hz, 2 H), 4,11-4,21 (m, 2 H), 3,21 (d, J=6,11 Hz, 2 H), 2,05-2,13 (m, 2 H), 1,69-1,79 (m, 2 H), 1,41 (t, J=7,15 Hz, 3 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 170,30, 159,85, 155,93, 137,01, 135,14, 129,10, 128,62, 127,26, 115,43, 65,10, 63,22, 53,57, 37,70, 29,75, 27,42, 13,85; HRMS (M+H) m/z, calc. para C₁₈H₂₄NO₅, 334,1654; encontrado 334,1665.

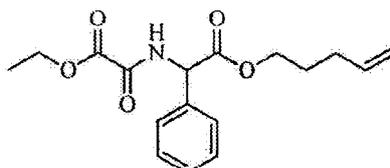
(b) El compuesto del título

Se añadieron 2-(2-etoxi-2-oxoacetamido)-3-fenilpropanoato de pent-4-en-1-ilo (0,80 g, 1 eq) y DCM (15 ml) a un recipiente con agitación. Después se añadió piridina (0,23 g, 1,2 eq) y la mezcla se enfrió hasta 15 °C. Se añadió a la mezcla Tf₂O (1,0 g, 1,5 eq) a lo largo de 15 min y se calentó la mezcla hasta la temperatura ambiente. La disolución se agitó durante 3,5 h, tiempo después del cual la reacción se inactivó mediante DCM y NaOAc acuoso al 20% en peso para formar una mezcla bifásica. Se separaron las capas y la capa orgánica se extrajo con HCl 6N (3 x 10 ml). Las capas ácidas combinadas se lavaron con DCM y el pH se ajustó a ~9 con K₂CO₃ sólido. La capa acuosa básica se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,74 (s, 1 H), 7,10-7,35 (m, 5 H), 4,43 (q, J=7,12 Hz, 2 H), 4,22-4,29 (m, 2 H), 4,21 (s, 2 H), 2,78 (t, J=6,41 Hz, 2 H), 1,93-2,06 (m, 2 H), 1,41 (t, J=7,12 Hz, 3 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 165,08, 152,25, 149,62, 138,86, 138,06, 129,62, 128,61, 127,80, 125,61, 125,23, 66,70, 60,97, 38,55, 23,93, 20,92, 14,10; HRMS (M+H) m/z, calc. para C₁₈H₂₀NO₃, 298,1443; encontrado 298,1450.

Ejemplo 4: 8-Fenil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridina-6-carboxilato de etilo



(a) 2-Oxo-2-((2-oxo-2-(pent-4-en-1-iloxi)-1-feniletíl)amino)acetato de etilo

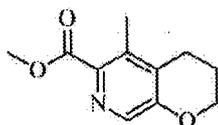


5 El 2-oxo-2-((2-oxo-2-(pent-4-en-1-iloxi)-1-feniletíl)amino)acetato de etilo se preparó de una manera similar al Ejemplo 2(a) partiendo de ácido α -[[[(1,1-dimetiletóxi)carbonil]amino]-bencenoacético (0,96 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,01 (d, $J=7,11$ Hz, 1 H), 7,32-7,43 (m, 5 H), 5,63-5,78 (m, 1 H), 5,58 (d, $J=7,61$ Hz, 1 H), 4,88-4,98 (m, 2 H), 4,36 (q, $J=7,11$ Hz, 2 H), 4,11-4,24 (m, 2 H), 1,93-2,04 (m, 2 H), 1,70 (qd, $J=7,12, 6,88, 2,05$ Hz, 2 H), 1,39 (t, $J=7,15$ Hz, 3 H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 169,75, 159,93, 155,72, 136,94, 135,47, 129,02, 128,83, 127,26, 115,53, 65,40, 63,32, 56,69, 29,63, 27,44, 13,91; HRMS (M+H) m/z, calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_5$, 320,1498; encontrado 320,1512.

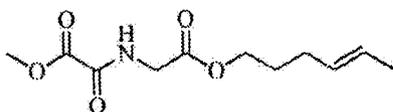
(b) El compuesto del título

15 El 8-fenil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridina-6-carboxilato de etilo se preparó de una manera similar al Ejemplo 3(b) partiendo de 2-oxo-2-((2-oxo-2-(pent-4-en-1-iloxi)-1-feniletíl)amino)acetato de etilo (0,91 g). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,91-7,98 (m, 2 H), 7,84 (s, 1 H), 7,34-7,49 (m, 3 H), 4,44 (q, $J=7,12$ Hz, 2 H), 4,29-4,38 (m, 2 H), 2,91 (t, $J=6,44$ Hz, 2 H), 2,02-2,18 (m, 2 H), 1,43 (t, $J=7,12$ Hz, 3 H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 165,11, 152,06, 149,30, 146,60, 138,65, 136,72, 135,82, 130,64, 129,30, 128,06, 127,59, 125,48, 66,89, 61,07, 24,37, 20,84, 14,09; HRMS (M+H) m/z, calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_3$, 284,1287; encontrado 284,1301.

Ejemplo 5: 5-Metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo



20 (a) 2-((2-(Hex-4-en-1-iloxi)-2-oxoetil)amino)-2-oxoacetato de (E)-metilo



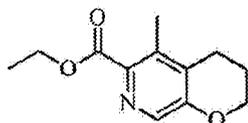
25 A un recipiente mantenido a 40 °C se cargó CDI (2,75 g, 0,95 eq) y TBME (9 ml). A esta mezcla se añadió con agitación una disolución de *N*-(*t*-butoxicarbonil)glicina (3,1 g, 1,0 eq) disuelta en TBME (12 ml) a lo largo de 30 min. La agitación se continuó durante 30 min adicionales, después de lo cual se añadió *trans*-4-hexen-1-ol (1,7 g, 0,95 eq) a lo largo de 30 min. La mezcla fue mantenida con agitación a 40 °C durante 3,5 h adicionales, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agitó 14 h adicionales. La mezcla se lavó con HCl 1N (2 x 7,8 ml), después agua (1 x 7,8 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)acetato de (E)-hex-4-en-1-ilo como un aceite. El aceite se disolvió en DCM (12 ml) y se añadió gota a gota HCl 4,0 M en dioxano (2,8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, después se calentó la mezcla a 35 °C y se agitó durante 3 horas. Se añadió gota a gota HCl 4,0 M en dioxano (2,8 ml). Después de 6 h a 35 °C se añadió gota a gota una dosis adicional de HCl 4 M en dioxano (2,8 ml) y se agitó la mezcla durante 4 h adicionales. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. Una porción del residuo (1,0 g) se disolvió en DCM (8 ml) y se añadió 2-cloro-2-oxoacetato de metilo (0,63 g). Se añadió

gota a gota trietilamina (1,0 g) a lo largo de 20 min. La mezcla se agitó durante 1 h antes de ser inactivada mediante HCl 1N (2,5 ml) para formar una mezcla bifásica. Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con HCl 1N (1 x 2,5 ml), agua (1 x 2,5 ml) y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite. La cromatografía en columna de desarrollo rápido (SiO₂, gradiente de 10->60% de EtOAc/Hex) proporcionó el compuesto del título como un aceite como una mezcla 95:5 de isómeros *trans:cis*. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,57 (s, 1 H), 5,31-5,55 (m, 2 H), 4,17 (t, *J*=6,69 Hz, 2 H), 4,12 (d, *J*=5,51 Hz, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 1,97-2,10 (m, 2 H), 1,67-1,77 (m, 2 H), 1,62-1,67 (m, 3 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 168,60, 160,35, 156,28, 129,49, 126,12, 65,34, 53,68, 41,47, 28,62, 28,17, 17,84; HRMS (M+H) *m/z*, calc. para C₁₁H₁₈NO₅, 244,1185; encontrado 244,1187.

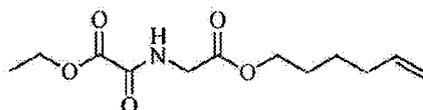
(b) El compuesto del título

- 10 Se añadieron 2-((2-(hex-4-en-1-iloxi)-2-oxoetil)amino)-2-oxoacetato de (*E*)-metilo (0,24 g, 1 eq) y DCM (2,4 ml) a un recipiente con agitación seguido de la adición de piridina (95 mg, 1,2 eq). Después se añadió Tf₂O (0,42 g, 1,5 eq) a lo largo de 45 min a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla se lavó con NaOAc acuoso al 20% en peso (2 x 1,5 ml), ácido cítrico acuoso al 10% en peso (3 x 1,5 ml), y agua (1 x 1,5 ml). Después la capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,10 (s, 1 H), 4,15-4,25 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 2,71 (t, *J*=6,56 Hz, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 2,00-2,18 (m, 2 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 166,71, 153,50, 138,69, 136,72, 135,67, 130,36, 65,93, 52,35, 22,18, 21,49, 14,57; HRMS (M+H) *m/z*, calc. para C₁₁H₁₄NO₃, 208,0974; encontrado 208,0981.

Ejemplo 6: 5-Metil-3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridina-6-carboxilato de etilo

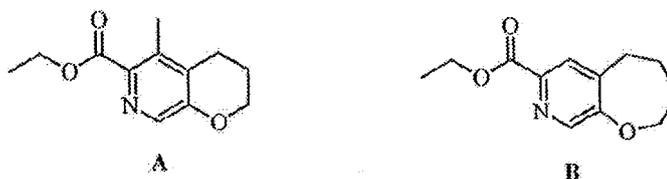


- 20 (a) 2-((2-(Hex-5-en-1-iloxi)-2-oxoetil)amino)-2-oxoacetato de etilo



El 2-((2-(hex-5-en-1-iloxi)-2-oxoetil)amino)-2-oxoacetato de etilo se preparó de una manera similar al Ejemplo 2(a) partiendo de *N*-(*t*-butoxicarbonil)glicina (2,8 g) y 5-hexen-1-ol (2,08 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,60 (s, 1 H), 5,66-5,86 (m, 1 H), 4,88-5,06 (m, 2 H), 4,35 (q, *J*=7,12 Hz, 2 H), 4,17 (t, *J*=6,63 Hz, 2 H), 4,11 (d, *J*=5,57 Hz, 2 H), 2,06 (q, *J*=7,16 Hz, 2 H), 1,59-1,72 (m, 2 H), 1,39-1,51 (m, 2 H), 1,37 (t, *J*=7,15 Hz, 3 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 168,67, 159,84, 156,57, 138,00, 114,93, 65,66, 63,25, 41,41, 33,07, 27,77, 24,91, 13,88; HRMS (M+H) *m/z*, calc. para C₁₂H₂₀NO₅, 258,1341; encontrado 258,1349.

(b) El compuesto del título (A)

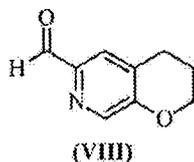


3:1

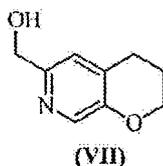
- 30 Se añadieron 2-((2-(hex-5-en-1-iloxi)-2-oxoetil)amino)-2-oxoacetato de etilo (0,35 g) y DCM (4 ml) a un recipiente con agitación, seguido de la adición de piridina (0,13 g). Después se añadió a la mezcla lentamente Tf₂O (0,58 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días, tiempo después del cual la mezcla se extrajo con HCl 6N (3 x 10 ml). Las capas ácidas combinadas se lavaron con DCM (10 ml) y el pH se ajustó a ~10 con K₂CO₃ sólido. La capa acuosa básica se extrajo con DCM (20 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (A) y 2,3,4,5-tetrahidrooxepino[2,3-*c*]piridina-7-carboxilato de etilo (B) como una mezcla 3:1 en base al análisis por NMR. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,38 (s, 0,3 H, **comp. B**), 8,11 (s, 1 H, **comp. A**), 7,95 (s, 0,3 H, **comp. B**), 4,36-4,51 (m, 2,6 H, **comp. A/B CH₃CH₂**), 4,17-4,25 (m, 2 H, **comp. A OCH₂**), 4,06-4,13 (m, 0,6 H, **comp. B OCH₂**), 2,85-2,93 (m, 0,6 H, **comp. B CH₂**), 2,71 (t, *J*=6,53 Hz, 2 H, **comp. A CH₂**), 2,45 (s, 3 H, **comp. A CH₃**), 1,99-2,15 (m, 2,6 H, **comp. A/B CH₂**), 1,54-1,88 (m, 0,6 H, **comp. B CH₂**), 1,44 (t, *J*=7,12 Hz, 0,9 H, **comp. B CH₃**), 1,44 (t, *J*=7,12 Hz, 3 H, **comp. A CH₃**); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 166,53, 165,01, 162,88, 159,21, 153,21, 143,48, 143,11, 142,72, 139,52, 136,74, 134,94, 130,12, 127,21, 73,82, 65,85, 61,61, 61,21, 33,74, 31,53, 24,97, 22,11, 21,48, 14,56, 14,28; **Comp. A**: HRMS (M+Na) *m/z*, calc. para

$C_{12}H_{15}NO_3Na$, 244,0950; encontrado 244,0961; **Comp. B:** HRMS (M+H) m/z, calc. para $C_{12}H_{16}NO_3$, 222,1130; encontrado 222,1130.

Ejemplo 7: 3,4-Dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridina-6-carbaldehído



5 (a) (3,4-Dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-il)metanol



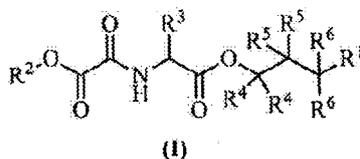
A un recipiente se añadió con agitación 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridina-6-carboxilato de metilo (7,4 g, 1 eq) y tetrahidrofurano (THF) (32 ml). La mezcla se calentó hasta 55 °C, después de lo cual se añadió $LiBH_4$ 2M en disolución en THF (20 ml, 1,05 eq.) a lo largo de 1 h. La agitación continuó a 55 °C hasta que la reducción estuvo completa, punto en el que se enfrió la mezcla hasta 45 °C y se añadió cuidadosamente a la mezcla HCl 6N (37 ml). La agitación se continuó durante 1 h, después se enfrió la mezcla hasta 25 °C. El pH se ajustó a ~9,5 a 10 con disolución acuosa de NaOH al 50% en peso. Los orgánicos se extrajeron con 2-metiltetrahidrofurano (2 x 37 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y se cristalizaron para proporcionar (3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-il)metanol como un sólido blanquecino. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,10 (s, 1 H), 6,91-6,99 (m, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 4,18-4,29 (m, 2 H), 3,42 (s, 1 H), 2,79 (t, $J=6,50$ Hz, 2 H), 1,96-2,12 (m, 2 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 151,09, 150,39, 137,87, 131,40, 121,14, 66,51, 64,10, 24,22, 21,55; HRMS (M+H) m/z, calc. para $C_9H_{12}NO_2$, 166,0868; encontrado, 166,0861.

(b) El compuesto del título

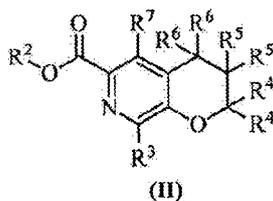
Se añadieron con agitación (3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-il)metanol (300 g, 1,0 eq), DCM (1,5 l) y dimetilsulfóxido (216 ml, 2,05 eq) a un recipiente mantenido a ~0 a 5 °C. Se añadió lentamente a la mezcla trietilamina (858 ml, 4,1 eq) seguido de piridina trióxido de azufre sólido (474 g, 2,0 eq) mientras se mantenía la temperatura de la mezcla a ~0 a 7 °C. La mezcla se agitó a ~0 a 7 °C durante ~5 a 8 h, después se inactivó con disolución acuosa de $NaHCO_3$ al 5% en peso (3 l) para formar una mezcla bifásica. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con DCM (0,9 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico acuoso al 5% en peso (3,0 l) y salmuera (300 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron para proporcionar el compuesto del título en disolución en DCM. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,94 (s, 1 H), 8,21-8,32 (m, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 4,25-4,40 (m, 2 H), 2,85 (t, $J=6,50$ Hz, 2 H), 1,97-2,19 (m, 2 H).

REIVINDICACIONES

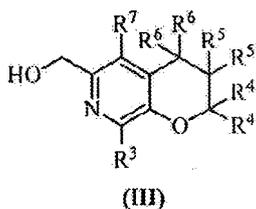
1. Un procedimiento que comprende la etapa de deshidratar un compuesto de Fórmula (I):



con un reactivo deshidratante adecuado para formar un compuesto de Fórmula (II):

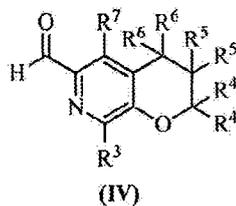


- 5 en donde R¹ es -CH=CH-R⁸ o -CH₂-CH=CH-R⁹;
 R² es alquilo C₁-C₄;
 R³ es H, alquilo C₁-C₄, bencilo, -fenil-(R¹⁰)_x, o -alquilo-C₁-C₄-COO-alquilo-C₁-C₄;
 cada R⁴ es independientemente H, o alquilo C₁-C₄;
 10 cada R⁵ y cada R⁶ son independientemente H, alquilo C₁-C₄, -O-alquilo-C₁-C₄, o -S-alquilo-C₁-C₄;
 R⁷ es R⁸ o -CH₂-R⁹;
 R⁸ es H, alquilo C₁-C₄, -fenil-(R¹⁰)_x, o -COO-alquilo-C₁-C₄;
 R⁹ es H, alquilo C₁-C₃, -fenil-(R¹⁰)_x, o -COO-alquilo-C₁-C₄;
 cada R¹⁰ es independientemente halo, alquilo C₁-C₄, -O-alquilo-C₁-C₄, o -S-alquilo-C₁-C₄; y
 15 cada x es independientemente 0, 1 o 2.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, que se lleva a cabo además en presencia de una base orgánica, en donde el reactivo deshidratante es Tf₂O o P₂O₅; y R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente cada uno H o alquilo C₁-C₄.
3. El procedimiento de la reivindicación 2, en donde R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente cada uno H o metilo; y la base orgánica es piridina, trietilamina o diisopropiletilamina.
- 20 4. El procedimiento de la reivindicación 2 o 3, en donde cada uno de R⁴, R⁵ y R⁶ es H; el reactivo deshidratante es Tf₂O; y la base orgánica se usa en una cantidad de al menos 1 equivalente con respecto al Compuesto (I) y menos que la cantidad del reactivo deshidratante, en equivalentes.
5. El procedimiento de la reivindicación 1, 2, 3 o 4, que comprende además las etapas de:
- 25 a) reducir el compuesto de Fórmula (II) con un reactivo reductor adecuado para formar un compuesto de Fórmula (III):

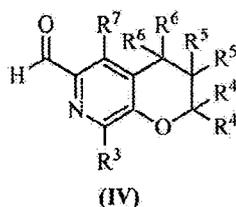


; y

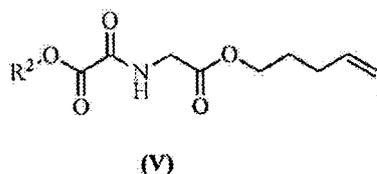
b) oxidar el compuesto de Fórmula (III) con un reactivo oxidante adecuado para formar un compuesto de Fórmula (IV):



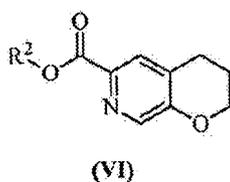
6. El procedimiento de la reivindicación 1, 2, 3 o 4, que comprende además la etapa de reducir el compuesto de Fórmula (II) con un reactivo reductor adecuado para formar un compuesto de Fórmula (IV):



7. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, que comprende la etapa de deshidratar un compuesto de Fórmula (V):



10 con un reactivo deshidratante adecuado para formar un compuesto de Fórmula (VI):



en donde R² es alquilo C₁-C₄.

8. El procedimiento de la reivindicación 7, en donde el reactivo deshidratante es Tf₂O; y R² es metilo o etilo.

9. El procedimiento de la reivindicación 5, en donde el reactivo reductor es hidruro de diisobutilaluminio, LiAlH₄, LiBH₄ o NaBH₄.

10. El procedimiento de la reivindicación 5 o 9, en donde el reactivo reductor es LiBH₄.

11. El procedimiento de la reivindicación 5, 9 o 10, en donde el reactivo oxidante es MnO₂, reactivos de oxidación de Swern, ácido 2-yodoxibenzoico, piridina trióxido de azufre o periodinano de Dess-Martin.

12. El procedimiento de la reivindicación 5, 9, 10 o 11, en donde el reactivo oxidante es piridina trióxido de azufre.

13. El procedimiento de la reivindicación 6, en donde el reactivo reductor es hidruro de diisobutilaluminio.