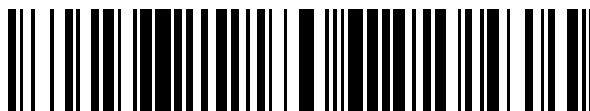


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 739 625**

51 Int. Cl.:

A61K 31/497 (2006.01)

C07D 213/69 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.02.2015 PCT/US2015/016243**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.08.2015 WO15126860**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2015 E 15751652 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2019 EP 3107542**

54 Título: **Proceso para la preparación de N-bencil-3-hidroxi-4-sustituido-piridin-2-(1H)-onas**

30 Prioridad:

19.02.2014 US 201461941540 P

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

03.02.2020

73 Titular/es:

**AERPIO THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
9987 Carver Road, Suite 420
Cincinnati, OH 45242, US**

72 Inventor/es:

**ALBERICO, DINO;
DIXON, CRAIG;
GORIN, BORIS y
OUDENES, JAN**

74 Agente/Representante:

**INGENIAS CREACIONES, SIGNOS E
INVENCIONES, SLP**

ES 2 739 625 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

Proceso para la preparación de N-bencil-3-hidroxi-4-sustituido-piridin-2-(1H)-onas

5 Prioridad

La presente Solicitud reivindica el beneficio de prioridad del documento de Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos con n.º de serie 61/941.540, presentado el 19 de febrero de 2014, la totalidad del cual se incorpora en el presente documento por referencia.

10

Campo de la divulgación

En el presente documento se desvela un proceso para la preparación de N-bencil-3-hidroxi-4-sustituido-piridin-2-(1H)-onas que están sustituidas en la posición 4 del anillo de piridina con un resto 4-carbamoilpiperazin-1-ilo. Se conocen procesos relacionados del documento de Patente US 2013/158010.

15

Divulgación detallada

La invención se define mediante las reivindicaciones anexas.

20

Definiciones generales

En la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen a continuación, se hará referencia a una diversidad de términos, que se definirán para que tengan los siguientes significados:

25

Todos los porcentajes, relaciones y proporciones en el presente documento son en peso, a menos que se indique de otro modo. Todas las temperaturas son en grados Celsius (°C) a menos que se especifique de otro modo.

30

En la descripción y las reivindicaciones de la presente memoria descriptiva, la palabra "comprender" y otras formas de la palabra, tales como "que comprende" y "comprende", significa que incluye, pero no se limita a, y no se pretende que excluya, por ejemplo, otros aditivos, componentes, números enteros, o etapas.

35

Como se usa en la descripción y en las reivindicaciones anexas, las formas en singular "un", "uno", "una", "el", y "la" incluyen las referencias en plural a menos que el contexto lo indique de forma clara de otro modo.

40

El antecedente "aproximadamente" indica que los valores son aproximados. Por ejemplo, el intervalo de "aproximadamente 1 equivalente (equiv.) a aproximadamente 50 equivalentes" indica que los valores son valores aproximados. El intervalo de "aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 50 equivalentes" incluye valores aproximados y específicos, por ejemplo, el intervalo incluye aproximadamente 1 equivalente, 1 equivalente, aproximadamente 50 equivalentes y 50 equivalentes.

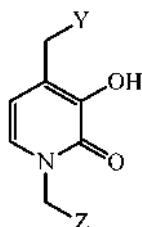
45

Cuando se describe un intervalo, el intervalo incluye tanto los extremos del intervalo como todos los números entre los mismos. Por ejemplo, "entre 1 equiv. y 10 equiv." incluye 1 equiv., 10 equiv. y todas las cantidades entre 1 equiv. y 10 equiv. Del mismo modo, "de 1 equiv. a 10 equiv." incluye 1 equiv., 10 equiv. y todas las cantidades entre 1 equiv. y 10 equiv.

50

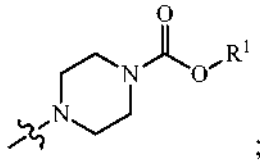
COMPUESTOS

La presente divulgación proporciona un proceso para la preparación de compuestos que tienen la fórmula general:

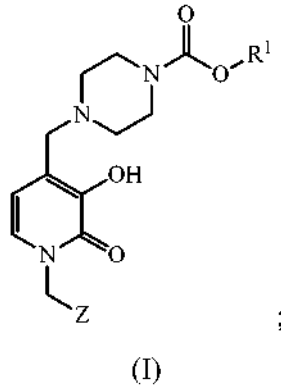


50

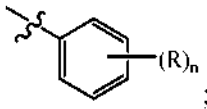
en la que Y es una unidad de 4-carbamoilpiperazin-1-ilo que tiene la fórmula:



para proporcionar de ese modo un compuesto que tiene la fórmula:

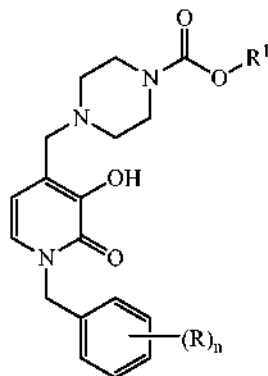


5 en la que R¹ se define en el presente documento. Z es un anillo de fenilo sustituido o sin sustituir que tiene la fórmula:

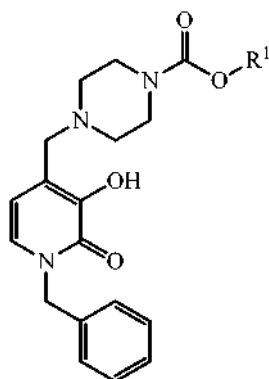


10 y el índice n es un número entero de 0 a 5.

15 Como tales, los compuestos que se pueden preparar mediante el proceso que se desvela también están representados por la fórmula:



20 Las unidades R, cuando están presentes, representan de 1 a 5 sustituciones por un átomo de hidrógeno del anillo de fenilo indicado. Como tal, el índice n es un número entero de 1 a 5 cuando están presentes una o más sustituciones. Cuando el índice n es 0, R está ausente y por lo tanto no hay ninguna sustitución por hidrógeno y el subgénero resultante se representa mediante la fórmula:

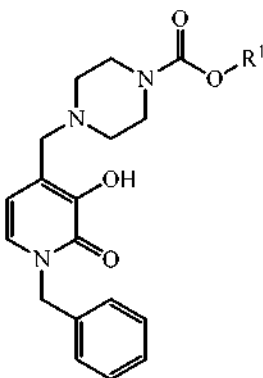


Unidades R

5 Las unidades R se eligen independientemente entre:

- 10 i) alquilo C₁-C₆ lineal, C₃-C₆ ramificado o C₃-C₆ cíclico. Los ejemplos no limitantes de las unidades alquilo C₁-C₄ lineal incluyen metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), n-butilo (C₄), n-pentilo (C₅) y n-hexilo (C₆). Los ejemplos no limitantes de las unidades alquilo C₃-C₆ ramificado y C₃-C₆ cíclico incluyen *iso*-propilo (C₃), ciclopropilo (C₃), *sec*-butilo (C₄), *iso*-butilo (C₄), *terc*-butilo (C₄), ciclobutilo (C₄), *neo*-pentilo (C₅), ciclopentilo (C₅), *iso*-hexilo (C₆), ciclohexilo (C₆), y similares;
- 15 ii) alcoxi C₁-C₆ lineal, C₃-C₆ ramificado o C₃-C₆ cíclico. Los ejemplos no limitantes de las unidades alcoxi C₁-C₄ lineal incluyen metoxi (C₁), etoxi (C₂), n-propoxi (C₃), n-butoxi (C₄), n-pentiloxi (C₅) y n-hexiloxi (C₆). Los ejemplos no limitantes de las unidades alcoxi C₃-C₆ ramificado y C₃-C₆ cíclico incluyen *iso*-propoxi (C₃), ciclopropoxi (C₃), *sec*-butoxi (C₄), *iso*-butoxi (C₄), *terc*-butoxi (C₄), neopentiloxi (C₅), ciclopentiloxi (C₅), *iso*-hexiloxi (C₆), ciclohexiloxi (C₆), y similares;
- 20 iii) halógeno, en la que cada unidad R que comprende un halógeno se elige independientemente entre flúor, cloro, bromo o yodo; o
iv) ciano.

Un aspecto de la divulgación se refiere a compuestos en los que el índice n es igual a 0 y por lo tanto las sustituciones de unidades R están ausentes y por lo tanto da como resultado un subgénero que tiene la fórmula:



25 Otro aspecto de la divulgación se refiere a compuestos en los que el índice n es igual a 1. Una realización de este aspecto se refiere a los compuestos en los que R es un halógeno. Los siguientes son ejemplos no limitantes de esta realización en la que las unidades Z se eligen entre 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-yodofenilo, 3-yodofenilo, y 4-yodofenilo.

30 En una iteración de esta realización, Z es 4-clorofenilo.

35 Otra realización de este aspecto se refiere a los compuestos en los que R se elige entre una o más unidades alquilo C₁-C₆ lineal. Algunos ejemplos no limitantes de esta realización son unidades Z elegidas entre 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2-(n-propil)fenilo, 3-(n-propil)fenilo, 4-(n-propil)fenilo, 2-(n-butil)fenilo, 3-(n-butil)fenilo, 4-(n-butil)fenilo, 2-(n-pentil)fenilo, 3-(n-pentil)fenilo, 4-(n-pentil)fenilo, 2-(n-hexil)fenilo, 3-(n-hexil)fenilo, y 4-(n-hexil)fenilo.

Una realización adicional de este aspecto se refiere a los compuestos en los que R se elige entre una o más unidades alquilo C₃-C₆ ramificado. Algunos ejemplos no limitantes de esta realización son unidades Z elegidas entre 2-(*iso*-propil)fenilo, 3-(*iso*-propil)fenilo, 4-(*iso*-propil)fenilo, 2-(*iso*-butil)fenilo, 3-(*iso*-butil)fenilo, 4-(*iso*-butil)fenilo, 2-(*sec*-butil)fenilo, 3-(*sec*-butil)fenilo, 4-(*sec*-butil)fenilo, 2-(*terc*-butil)fenilo, 3-(*terc*-butil)fenilo, 4-(*terc*-butil)fenilo, 2-(*iso*-pentil)fenilo, 3-(*iso*-pentil)fenilo, 4-(*iso*-pentil)fenilo, 2-(*iso*-hexil)fenilo, 3-(*iso*-hexil)fenilo, y 4-(*iso*-hexil)fenilo.

Una realización adicional más de este aspecto se refiere a los compuestos en los que R se elige entre una o más unidades alcoxi C₁-C₆ lineal. Algunos ejemplos no limitantes de esta realización son unidades Z elegidas entre 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-(*n*-propoxi)fenilo, 3-(*n*-propoxi)fenilo, 4-(*n*-propoxi)fenilo, 2-(*n*-butoxi)fenilo, 3-(*n*-butoxi)fenilo, 4-(*n*-butoxi)fenilo, 2-(*n*-pentiloxi)fenilo, 3-(*n*-pentiloxi)fenilo, 4-(*n*-pentiloxi)fenilo, 2-(*n*-hexiloxi)fenilo, 3-(*n*-hexiloxi)fenilo, y 4-(*n*-hexiloxi)fenilo.

Una realización adicional más de este aspecto se refiere a los compuestos en los que R se elige entre una o más unidades alcoxi C₃-C₆ ramificado. Algunos ejemplos no limitantes de esta realización son unidades Z elegidas entre 2-(*iso*-propoxi)fenilo, 3-(*iso*-propoxi)fenilo, 4-(*iso*-propoxi)fenilo, 2-(*iso*-butoxi)fenilo, 3-(*iso*-butoxi)fenilo, 4-(*iso*-butoxi)fenilo, 2-(*sec*-butoxi)fenilo, 3-(*sec*-butoxi)fenilo, 4-(*sec*-butoxi)fenilo, 2-(*terc*-butoxi)fenilo, 3-(*terc*-butoxi)fenilo, 4-(*terc*-butoxi)fenilo, 2-(*iso*-pentiloxi)fenilo, 3-(*iso*-pentiloxi)fenilo, 4-(*iso*-pentiloxi)fenilo, 2-(*iso*-hexiloxi)fenilo, 3-(*iso*-hexiloxi)fenilo, y 4-(*iso*-hexiloxi)fenilo.

Un aspecto adicional de la divulgación se refiere a los compuestos en los que el índice n es mayor de 1. Una realización de este aspecto se refiere a los compuestos en los que R es un halógeno. Los siguientes son ejemplos no limitantes de esta realización en los que las unidades Z se eligen entre 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 2,3,5-trifluorofenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 3,4,5-trifluorofenilo, 2,3,4,5-tetrafluorofenilo, 2,3,4,6-tetrafluorofenilo, 2,3,4,5,6-pentafluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,3,4-triclorofenilo, 2,3,5-triclorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 3,4,5-triclorofenilo, 2,3,4,5-tetraclorofenilo, 2,3,4,6-tetraclorofenilo, 2,3,4,5,6-pentaclorofenilo, 2,3-dibromofenilo, 2,4-dibromofenilo, 2,5-dibromofenilo, 2,6-dibromofenilo, 3,4-dibromofenilo, 3,5-dibromofenilo, 2,3,4-tribromofenilo, 2,3,5-tribromofenilo, 2,4,6-tribromofenilo, 3,4,5-tribromofenilo, 2,3,4,5-tetrabromofenilo, 2,3,4,6-tetrabromofenilo, 2,3,4,5,6-pentabromofenilo, 2,3-diyodofenilo, 2,4-diyodofenilo, 2,5-diyodofenilo, 2,6-diyodofenilo, 3,4-diyodofenilo, 3,5-diyodofenilo, 2,3,4-triyodofenilo, 2,3,5-triyodofenilo, 2,4,6-triyodofenilo, 3,4,5-triyodofenilo, 2,3,4,5-tetrayodofenilo, 2,3,4,6-tetrayodofenilo, y 2,3,4,5,6-pentayodofenilo.

Otra realización de este aspecto se refiere a los compuestos en los que R es un alquilo C₁-C₆ lineal. Los siguientes son ejemplos no limitantes de esta realización en los que las unidades Z se eligen entre 2,3-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 2,3,4-trimetilfenilo, 2,3,5-trimetilfenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 3,4,5-trimetilfenilo, 2,3,4,5-tetrametilfenilo, 2,3,4,6-tetrametilfenilo, 2,3,4,5,6-pentametilfenilo, 2,3-dietilfenilo, 2,4-dietilfenilo, 2,5-dietilfenilo, 2,6-dietilfenilo, 3,4-dietilfenilo, 3,5-dietilfenilo, 2,3,4-trietilfenilo, 2,3,5-trietilfenilo, 2,4,6-trietilfenilo, 3,4,5-trietilfenilo, 2,3,4,5-tetraetilfenilo, 2,3,4,6-tetraetilfenilo, 2,3,4,5,6-pentaetilfenilo, 2,3-dibromofenilo, 2,4-dibromofenilo, 2,5-dibromofenilo, 2,6-dibromofenilo, 3,4-dibromofenilo, 3,5-dibromofenilo, 2,3,4-tri(*n*-propil)fenilo, 2,3,5-tri(*n*-propil)fenilo, 2,4,6-tri(*n*-propil)fenilo, 3,4,5-tri(*n*-propil)fenilo, 2,3,4,5-tetra(*n*-propil)fenilo, 2,3,4,6-tetra(*n*-propil)fenilo, 2,3,4,5,6-penta(*n*-propil)fenilo, 2,3-di(*n*-butil)fenilo, 2,4-di(*n*-butil)fenilo, 2,5-di(*n*-butil)fenilo, 2,6-di(*n*-butil)fenilo, 3,4-di(*n*-butil)fenilo, 3,5-di(*n*-butil)fenilo, 2,3,4-tri(*n*-butil)fenilo, 2,3,5-tri(*n*-butil)fenilo, 2,4,6-tri(*n*-butil)fenilo, 3,4,5-tri(*n*-butil)fenilo, 2,3,4,5-tetra(*n*-butil)fenilo, 2,3,4,6-tetra(*n*-butil)fenilo, y 2,3,4,5,6-penta(*n*-butil)fenilo.

Un aspecto adicional más de la divulgación se refiere a los compuestos en los que el índice n es mayor de 1 y en los que al menos un R se elige entre alquilo C₁-C₆ lineal, C₃-C₆ ramificado o C₃-C₆ cíclico y al menos un R se elige entre halógeno.

Un aspecto adicional más de la divulgación se refiere a los compuestos en los que el índice n es mayor de 1 y en los que al menos un R se elige entre alcoxi C₁-C₆ lineal, C₃-C₆ ramificado o C₃-C₆ cíclico y al menos un R se elige entre halógeno.

Un aspecto adicional más de la divulgación se refiere a los compuestos en los que el índice n es mayor de 1 y en los que al menos un R se elige entre alquilo C₁-C₆ lineal, C₃-C₆ ramificado o C₃-C₆ cíclico y al menos un R se elige entre alcoxi C₁-C₆ lineal, C₃-C₆ ramificado o C₃-C₆ cíclico.

Unidades R¹

Las unidades R¹ son alquilo C₁-C₄ lineal o C₃-C₄ ramificado. Los ejemplos no limitantes de unidades alquilo C₁-C₄ lineal incluyen metilo (C₁), etilo (C₂), *n*-propilo (C₃), y *n*-butilo (C₄). Los ejemplos no limitantes de unidades alquilo C₃-C₆ ramificado incluyen *iso*-propilo (C₃), *sec*-butilo (C₄), *iso*-butilo (C₄) y *terc*-butilo (C₄).

En una realización, R¹ es *terc*-butilo.

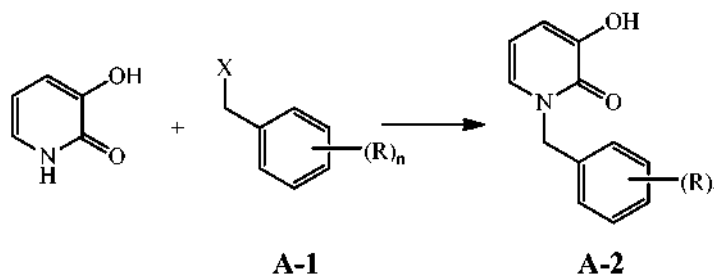
- 4-((1-(3,5-dimetoxibencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de metilo;
 4-((1-(2-metilbencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de etilo;
 4-((1-(3-metilbencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de etilo;
 4-((1-(4-metilbencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de etilo;
 5 4-((1-(2,3-dimetilbencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de etilo;
 4-((1-(2,4-dimetilbencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de etilo;
 4-((1-(2,5-dimetilbencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de etilo;
 4-((1-(2,6-dimetilbencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de etilo;
 4-((1-(3,4-dimetilbencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de etilo;
 10 4-((1-(3,5-dimetilbencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de etilo;
 4-((1-(2-metoxibencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de etilo;
 4-((1-(3-metoxibencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de etilo;
 4-((1-(4-metoxibencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de etilo;
 15 4-((1-(2,3-dimetoxibencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de etilo;
 4-((1-(2,4-dimetoxibencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de etilo;
 4-((1-(2,5-dimetoxibencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de etilo;
 4-((1-(2,6-dimetoxibencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de etilo;
 4-((1-(3,4-dimetoxibencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de etilo;
 20 4-((1-(3,5-dimetoxibencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de etilo;
 4-((1-(2-metilbencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-((1-(3-metilbencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-((1-(4-metilbencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-((1-(2,3-dimetilbencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 25 4-((1-(2,4-dimetilbencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-((1-(2,5-dimetilbencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-((1-(2,6-dimetilbencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-((1-(3,4-dimetilbencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-((1-(3,5-dimetilbencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 30 4-((1-(2-metoxibencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-((1-(3-metoxibencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-((1-(4-metoxibencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-((1-(2,3-dimetoxibencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-((1-(2,4-dimetoxibencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 35 4-((1-(2,5-dimetoxibencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-((1-(2,6-dimetoxibencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-((1-(3,4-dimetoxibencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo; y
 4-((1-(3,5-dimetoxibencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

PROCESO

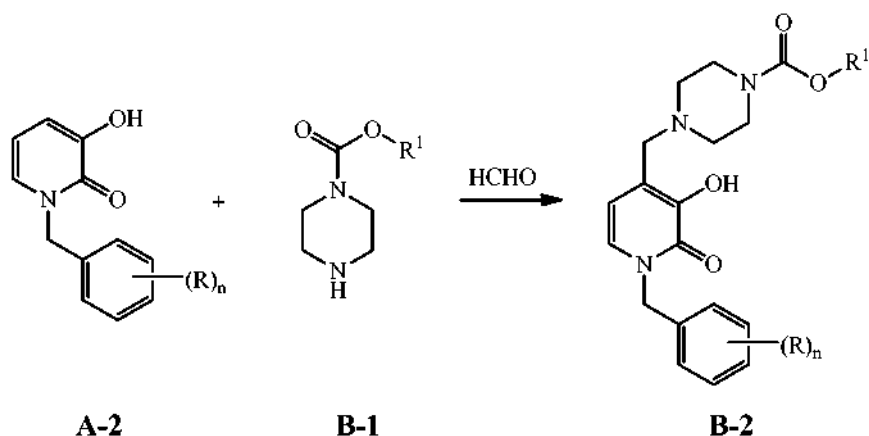
40 A continuación, se perfila el proceso que se desvela en el presente documento en el Esquema I.

Etapas A

Esquema I

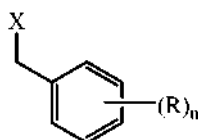


45 **Etapas B**



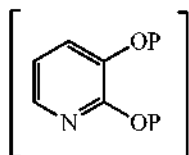
Etapa A

5 La Etapa A se refiere a la bencilación de 3-hidroxipiridin-2(1H)-ona (2,3-dihidroxipiridina) en el nitrógeno del anillo de piridin-2(1H)-ona con un agente de bencilación que tiene la fórmula:

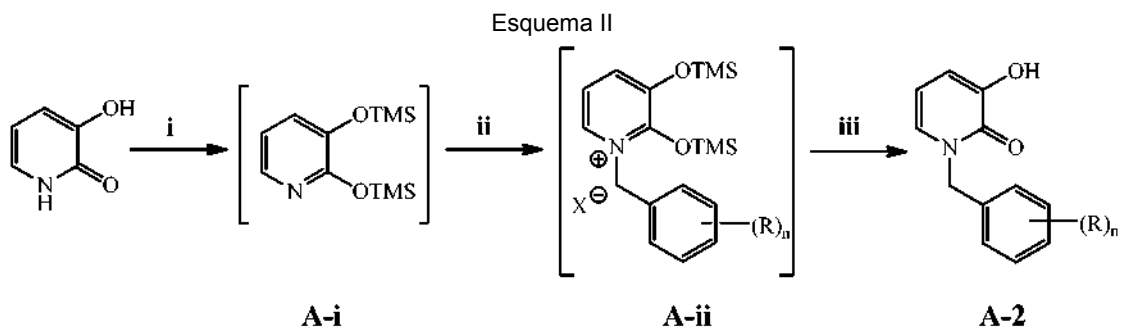


10 en la que X es un grupo saliente. Los ejemplos no limitantes de grupos salientes incluyen cloro, bromo, yodo, tosilo, mesilo y similares. R y el índice n se han definido anteriormente en el presente documento.

15 La reacción que se representa en la etapa A se lleva a cabo en condiciones de Siliil-Hilbert-Johnson modificadas. Sin el deseo de quedar limitados por ninguna teoría, la reacción que se representa en la Etapa A incluye la formación de un compuesto intermedio di-sililado. Este compuesto intermedio di-protector previene la O-bencilación no deseada de las unidades 3-hidroxi y 2-hidroxi de la forma tautomérica de piridina 3-hidroxipiridin-2(1H)-ona por parte del agente de bencilación A-1. El compuesto intermedio protegido con bis-sililo resultante tiene la fórmula:



20 en la que P representa un grupo protector sililo. El siguiente Esquema II resume un ejemplo no limitante de la Etapa A en el que se usan dos equivalentes de hexametildisilazano para formar el compuesto intermedio A-i.



25 La Etapa A(i) se refiere a la adición de al menos aproximadamente 2 equivalentes de un reactivo de sililación para formar un compuesto intermedio de bis-O-sililo o al menos un equivalente de un reactivo de sililación que puede proporcionar dos equivalentes de un grupo protector sililo para formar un compuesto intermedio tal como A-i como

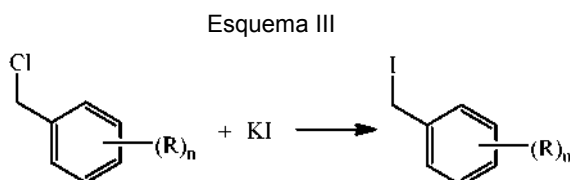
se representa en el ejemplo que se expone en el Esquema II. En un ejemplo no limitante, este compuesto intermedio se puede formar mediante la reacción de bis(trimetilsilil)amina (HMDS) con 3-hidroxipiridin-2(1*H*)-ona. Como se indica, el compuesto intermedio **A-i** no se aísla, sino que se convierte en el compuesto intermedio **A-ii** *in situ* mediante la adición del reactivo **A-1** durante la etapa A(ii). Además, como se indica en el Esquema II, el producto **A-ii** tampoco se aísla. El procesamiento acuoso retira los grupos protectores sililo para permitir que la sal de piridinio **A-ii** se colapse y se tautomerice en la forma de 3-hidroxi-piridin-2(1*H*)-ona y libere de ese modo las N-bencil-3-hidroxipiridin-2(1*H*)-onas que tienen la fórmula **A-2**.

La Etapa A se puede llevar a cabo con un reactivo de sililación cualquiera en una cantidad en la que el agente proporciona dos o más equivalentes de grupo protector. Por ejemplo, un equivalente de hexametildisilazano proporciona dos equivalentes de un grupo protector sililo. En una realización del proceso que se desvela, se usa hexametildisilazano como el reactivo de sililación. Los ejemplos no limitantes de reactivos de sililación incluyen cloruro de trimetilsililo, cloruro de *tert*-butil dimetilsililo, trimetilsililimidazol, N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, N,N'-bis(trimetilsilil)urea, N,O-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida, heptametildisilazano, 1,1,3,3-tetrametil-1,3-divinildisilazano, y similares.

La Etapa A se lleva a cabo en presencia de una fuente de protones, es decir, un ácido prótico fuerte o débil así como algunas sales de ácidos minerales fuertes. Por lo general, el ácido está presente en una cantidad catalítica. En una realización, la fuente de protones es sulfato de amonio, (NH₄)₂SO₄. En otra realización, el ácido es ácido yodhídrico, HI, o ácido bromhídrico, HBr. En otra realización el ácido es ácido fosfórico, H₃PO₄, o ácido sulfúrico, H₂SO₄.

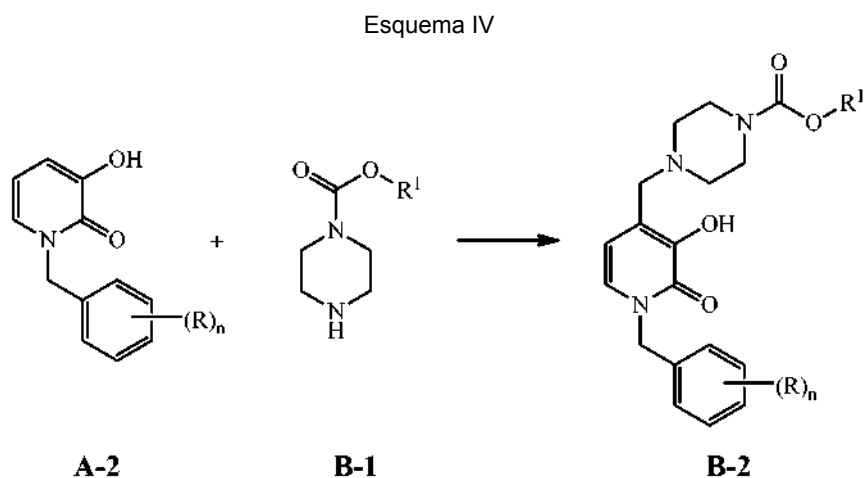
La Etapa A se puede llevar a cabo en presencia de cualquier disolvente compatible o una mezcla de disolventes compatibles. Los ejemplos no limitantes de disolventes incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, 1,1,1-tricloroetano, tolueno, m-xileno y las mezclas de los mismos. En una realización, se usa acetonitrilo como el disolvente.

En una realización del proceso que se desvela, el reactivo **A-1** se activa frente al ataque nucleófilo por parte de la 3-hidroxipiridin-2(1*H*)-ona. Esto se consigue mediante el reemplazo de el grupo saliente original X con un grupo saliente X¹ que es más lábil al ataque por parte del nitrógeno de la 3-hidroxipiridin-2(1*H*)-ona. En una realización, se usa una reacción de Finkelstein *in situ* para activar el grupo saliente. Un ejemplo no limitante de la formación de un agente de bencilación activado se representa a continuación en el presente documento en el Esquema III.



Etapa B

La Etapa B se refiere a una Reacción de Mannich entre la N-bencil-3-hidroxipiridin-2(1*H*)-ona que se forma en la Etapa A y una 4-carbamoilpiperazina, **B-1**. La Etapa B se representa a continuación en el Esquema IV.

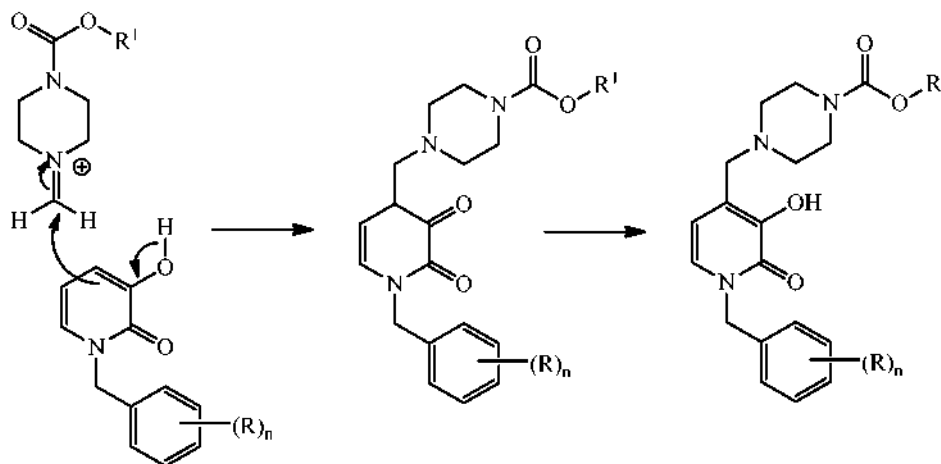


Sin el deseo de quedar limitados por ninguna teoría, la Etapa B del proceso que se desvela implica la condensación de A-2 con B-1 en presencia de formaldehído en condiciones convencionales de Reacción de Mannich. La imina de

B-1 generada *in situ* reacciona con el compuesto intermedio **A-2** de acuerdo con el Esquema V propuesto a continuación en el presente documento.

5

Esquema V



El compuesto intermedio **A-2** y el aducto **B-1** se combinan junto con una fuente de formaldehído y un ácido prótico. La reacción se puede llevar a cabo a la temperatura ambiente o a cualquier temperatura a o por debajo de la temperatura de reflujo dependiendo de la elección de un disolvente opcional.

10

La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente compatible. Los ejemplos no limitantes de disolventes incluyen agua, ácido fórmico, ácido acético; alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, 2,2,2-tricloroetanol, propanol, isopropanol, butanol, *tert*-butanol, y similares; ésteres, por ejemplo, acetato de metilo, acetato de etilo, propionato de metilo, propionato de etilo, y similares; éteres, por ejemplo, dietil éter, metil *tert*-butil éter, tetrahidrofurano, dimetoxietano, bis(2-metoxietil) éter (diglime), 1,4-dioxano, y similares; alcanos, por ejemplo, pentano, isopentano, éter de petróleo, hexano, mezclas de hexanos, ciclohexano, heptanos, isoheptano, octano, isooctano, y similares; disolventes halogenados, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,1-dicloroetano, 1,1,1-tricloroetano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, y similares; hidrocarburos aromáticos, por ejemplo, benceno, tolueno, 1,2-dimetilbenceno (*orto*-xileno), 1,3-dimetilbenceno (*meta*-xileno), 1,4-dimetilbenceno (*para*-xileno), nitrobenzono, y similares; disolventes apróticos polares, por ejemplo, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dietilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dietilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidinona, disulfuro de carbono, y hexametilfosforamida; y las mezclas de uno o más disolventes.

15

20

25

En una realización del proceso que se desvela, el disolvente es un alcohol por ejemplo, metanol, etanol, *n*-propanol o *iso*-propanol. En un ejemplo no limitante se usa etanol como disolvente. El formulador puede elegir diferentes alcoholes dependiendo de la temperatura deseada a la que se calienta la reacción, por ejemplo, la temperatura de reflujo.

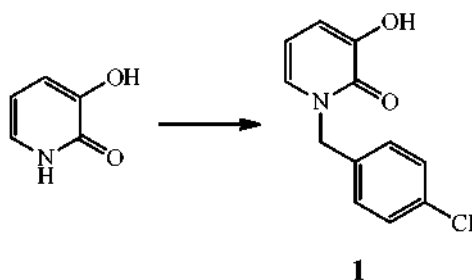
30

En una realización del proceso que se desvela, la fuente de formaldehído es una solución al 37 % en peso en agua. Se pueden usar otros reactivos que forman o liberan formaldehído o un equivalente del formaldehído.

Lo que sigue a continuación es un ejemplo no limitante del proceso que se desvela que se perfila en el Esquema VI y se representa en el Ejemplo 1.

35

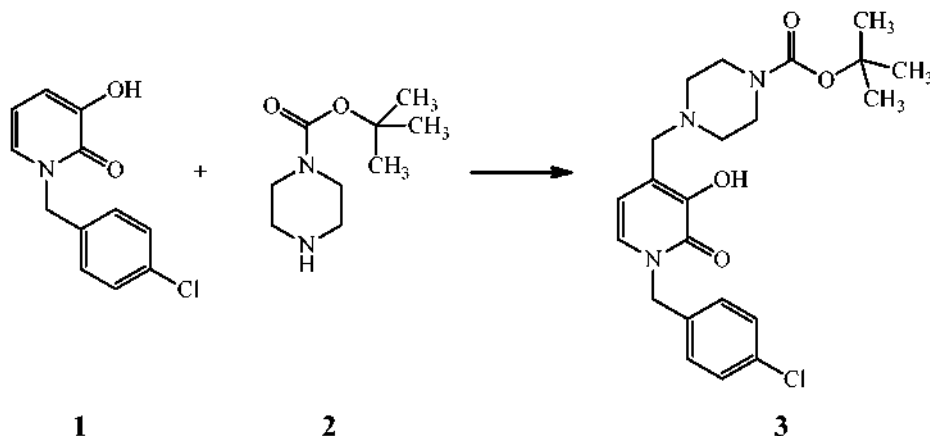
Esquema VI

**1**

Reactivos y condiciones:

40

- (i) HMDS, (NH₄)SO₄; CH₃CN; reflujo, 4 h;
 (ii) KI, cloruro de 4-clorobencilo.



5 Reactivos y condiciones: HCHO (ac.), AcOH, EtOH; 50 °C, 18 h.

EJEMPLO 1

10 4-((1-(4-Clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3)

Preparación de 1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-2(1H)-ona (1): en un matraz de fondo redondo de 1 l purgado con nitrógeno equipado con un agitador mecánico, un condensador recto, y un termómetro, se cargó 3-hidroxi-2(1H)-ona [2,3-dihidropiridina] (40,0 g, 0,36 mol, 1 equiv.) [n.º CAS 16867-04-2], sulfato de amonio (2,4 g, 0,02 mol, 0,05 equiv.) y acetonitrilo (200 ml, 5 partes v/p). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente. Se añade gota a gota hexametildisilazano (116,2 g, 0,72 mol, 2 equiv.). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. A continuación, la solución se enfrió a temperatura ambiente seguido de la adición de una solución de cloruro de 4-clorobencilo (63,8 g, 0,4 mol, 1,1 equiv.) en acetonitrilo (40 ml, 1 parte v/p). A continuación se añade yoduro de potasio (59,8 g, 0,36 mol, 1 equiv.). La solución se lleva a continuación a reflujo durante 16 horas. La solución se enfrió a 5 °C y se añadió lentamente agua (240 ml) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 2 horas. La solución se filtró al vacío y se aclaró con agua (360 ml). La torta de filtro se lava a continuación con metil *terc*-butil éter (360 ml). El sólido de color verde-pardo resultante se seca al vacío para proporcionar 63,5 g (86,2 %) del producto deseado. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ ppm 7,4 (d, 2H), 7,3 (d, 1H), 7,2 (d, 2H), 6,7 (d, 1H), 6,1 (t, 1H), y 5,1 (s, 2H).

Preparación de 4-((1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3): en un matraz de fondo redondo de 2 l purgado con nitrógeno equipado con un agitador mecánico, un condensador recto, y un termómetro, se cargó 1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2(1H)-ona (1) (50,0 g, 0,21 mol, 1 equiv.), piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo, (2) (79,0 g, 0,42 mol, 2 equiv.) [n.º CAS 57260-71-6] y etanol (750 ml, 15 partes v/p). La solución se agitó y se añadieron formaldehído acuoso al 37 % (34,7 ml, 0,47 mol, 2,2 equiv.) y ácido acético (36,4 ml, 0,64 mol, 3 equiv.) y la solución se agitó durante 1 hora después de lo cual la solución de reacción se calentó a 50 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación por debajo de la temperatura ambiente y se filtró al vacío. El sólido resultante se aclaró con etanol (250 ml) y se secó en una corriente de nitrógeno para proporcionar 77,2 g (83,9 %) del producto deseado. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ ppm 7,4 (d, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,2 (d, 1H), 6,2 (d, 1H), 5,1 (s, 2H), 3,4-3,2 (m en parte bajo un pico s a de agua, 6H), 2,3 (m, 4H), 1,4 (s, 9H). RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) [observado] δ ppm 157,24, 153,77, 144,36, 136,33, 132,15, 129,67, 128,48, 126,86, 124,56, 107,01, 78,74, 54,68, 52,49, 50,64, 43,48, y 28,03.

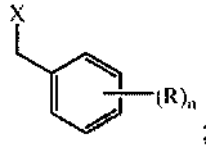
Otras ventajas que son obvias y que son inherentes a la invención serán evidentes para el experto en la materia.

40

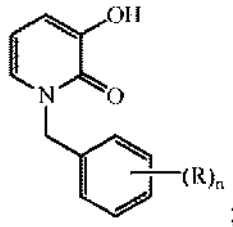
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula (I), comprendiendo el proceso:

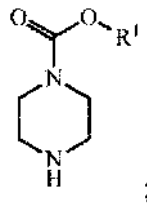
5 A) hacer reaccionar 3-hidroxipiridin-2(1H)-ona con un agente de bencilación que tiene la fórmula:



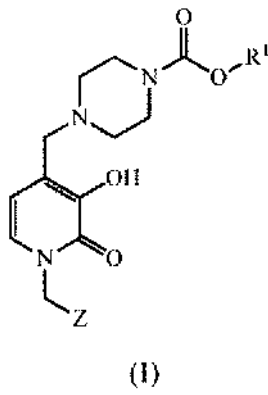
10 en la que X es un grupo saliente; y un reactivo de sililación que proporciona al menos 2 equivalentes de un grupo protector sililo basado en la cantidad de 3-hidroxipiridin-2(1H)-ona; en presencia de una fuente de protones para formar una N-bencil-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona que tiene la fórmula:



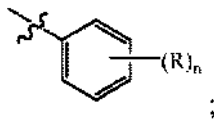
15 y B) hacer reaccionar la N-bencil-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona formada en la Etapa (A) con un compuesto que tiene la fórmula:



20 en presencia de una fuente de formaldehído y un ácido para formar el compuesto que tiene la Fórmula (I):



25 en la que Z es un anillo de fenilo sustituido o sin sustituir que tiene la fórmula:



el índice n es un número entero de 0 a 5;
cada R es independientemente:

5

- i) alquilo C₁-C₆ lineal, C₃-C₆ ramificado, o C₃-C₆ cíclico;
- ii) alcoxi C₁-C₆ lineal, C₃-C₆ ramificado, o C₃-C₆ cíclico;
- iii) halógeno; o
- iv) ciano; y

10

R¹ es alquilo C₁-C₄ lineal o C₃-C₄ ramificado.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es *tert*-butilo.

15

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R es halógeno.

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R es alquilo C₁-C₆ lineal, C₃-C₆ ramificado, o C₃-C₆ cíclico.

20

5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R es alcoxi C₁-C₆ lineal, C₃-C₆ ramificado, o C₃-C₆ cíclico.

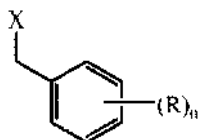
6. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Z es 4-clorofenilo.

25

7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que al menos un R es alquilo C₁-C₆ lineal, C₃-C₆ ramificado, o C₃-C₆ cíclico y al menos un R es halógeno.

8. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el agente de bencilación tiene la fórmula:

30



en la que el grupo saliente X es cloro, bromo, yodo, tosilo, o mesilo.

35

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el grupo saliente X es cloro.

10. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la fuente de protones en la Etapa (A) es sulfato de amonio.

40

11. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la fuente de formaldehído es una solución acuosa de formaldehído.

12. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el reactivo de sililación es hexametildisilazano.

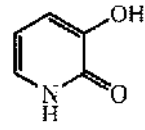
45

13. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el ácido en la Etapa (B) es ácido acético.

50

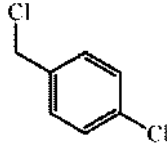
14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de 4-((1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo, en el que el proceso comprende:

A) hacer reaccionar 3-hidroxipiridin-2(1*H*)-ona que tiene la fórmula:



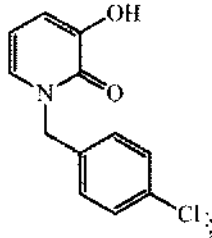
3

con cloruro de 4-clorobencilo que tiene la fórmula:



5

en presencia de dos equivalentes de un agente de siliación, una fuente de protones y yoduro de potasio para formar 1-(4-clorobencil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona que tiene la fórmula:

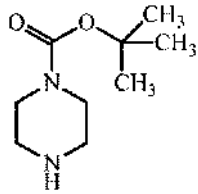


10

y

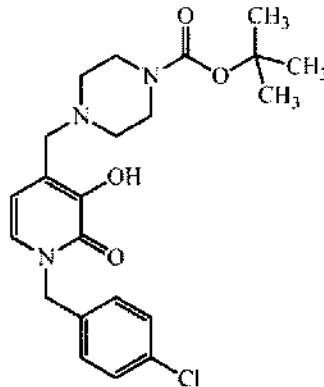
B) hacer reaccionar 1-(4-clorobencil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona con piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo que tiene la fórmula:

15



;

en presencia de formaldehído acuoso y un ácido prótico para formar 4-((1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo que tiene la fórmula:



20