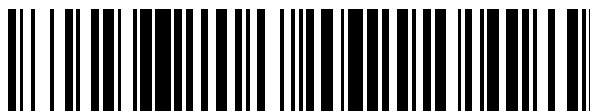


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 875 126**

51 Int. Cl.:

C07D 213/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.10.2016** **PCT/EP2016/075899**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.05.2017** **WO17072216**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2016** **E 16797465 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.04.2021** **EP 3368513**

54 Título: **Proceso para la síntesis de pirfenidona**

30 Prioridad:

29.10.2015 IT UB20154832

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

08.11.2021

73 Titular/es:

PROCOS S.P.A. (100.0%)
Via Matteotti 249
28062 Cameri (NO), IT

72 Inventor/es:

MOSSOTTI, MATTEO;
BAROZZA, ALESSANDRO;
ROLETTO, JACOPO y
PAISSONI, PAOLO

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

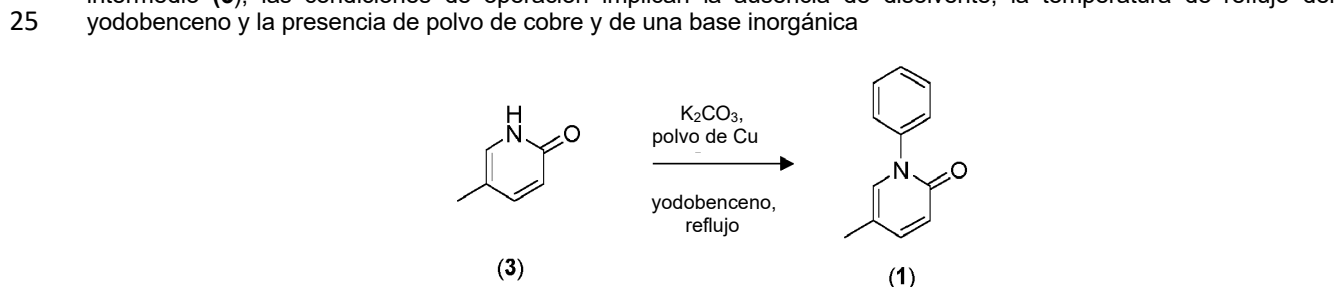
ES 2 875 126 T3

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).

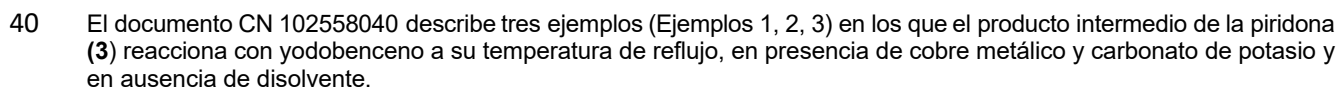
5 Campo de la invención

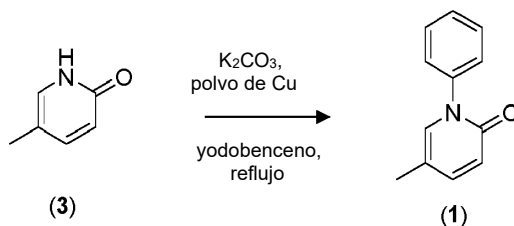
10 Antecedentes de la invención

La bibliografía describe numerosos ejemplos de síntesis de pirfenidona (**1**) a partir de 2-amino-5-metilpiridina (**2**), cuya sal de diazonio y la posterior función de carbonilo se forman por síntesis en un recipiente (*one-pot*) para dar el producto intermedio 5-metilpiridina-2(1H)-ona (**3**). La posterior arilación del producto intermedio resultante conduce a la formación del compuesto de interés.



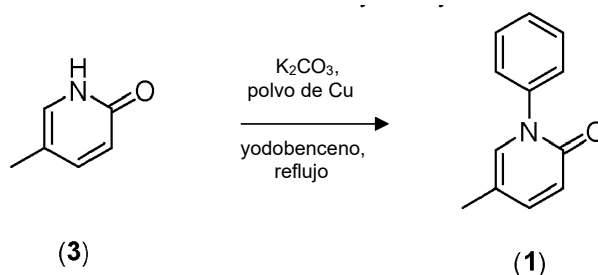
30 El documento de patente WO 2008147170 divulga la reacción de **(3)** y yodobenceno en ausencia de disolvente, mediada por polvo de cobre en presencia de carbonato de potasio y a la temperatura de reflujo del yodobenceno.





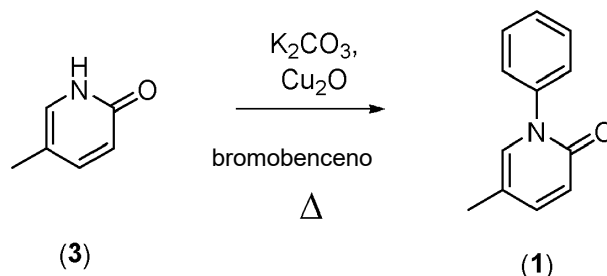
Al final de la reacción se destila el yodobenceno, seguido de una primera cristalización en acetato de etilo, un tratamiento decolorante con carbón activado y la posterior cristalización a partir de una mezcla de agua/etanol.

En el documento de patente CN 1817862 (Ejemplo b), se hace reaccionar el producto intermedio **(3)** con yodobenceno a reflujo, en ausencia de disolvente y en presencia de carbonato de potasio, pero en este caso la reacción está catalizada por medio de CuCl.



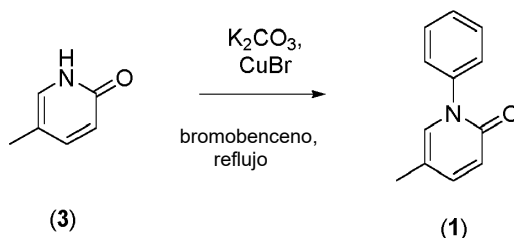
Al final de la reacción se realiza un proceso de extracción y cristalización ácido/base.

El documento WO 2003014087 (Ejemplos 1, 2, 3 y 4 y ejemplo de referencia) informa de la síntesis de **(1)** haciendo reaccionar el producto intermedio **(3)** con bromobenceno a temperaturas elevadas y en presencia de carbonato de potasio y óxido cuproso.



La purificación implica un proceso de extracción, un tratamiento con carbón vegetal y una cristalización ácido/base.

En el documento patente CN 101891676 la reacción entre **(3)** y bromobenceno se lleva a cabo siempre en ausencia de disolvente, a la temperatura de reflujo del bromobenceno y en presencia de carbonato de potasio, pero mediada por CuBr.

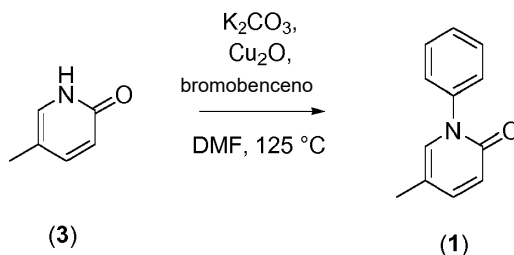


Esto va seguido de la destilación del exceso de reactivo, el tratamiento con carbón vegetal en un medio acuoso y la cristalización con ácido/base.

El documento CN 1386737 se refiere a la reacción de arilación con varios compuestos de mono-halo-benceno, pero no cita ningún ejemplo que describa ese paso de la síntesis.

El documento de patente WO 2010141600 describe la síntesis de pirfenidona (1) que, a diferencia del proceso descrito

en las patentes mencionadas anteriormente, se efectúa en presencia de un disolvente de punto de ebullición (DMF) elevado; la reacción se lleva a cabo con bromobenceno, que los inventores reivindican que se caracteriza por un contenido de dibromobenceno inferior al 0,15 % molar o peso/peso, óxido cuproso y carbonato de potasio en un medio inerte a 125 °C.



Una vez completada la reacción, se lleva a cabo un proceso de extracción, un tratamiento con carbón vegetal, una primera cristalización en una mezcla de disolventes orgánicos y una segunda cristalización ácido/base.

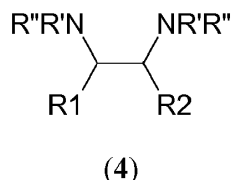
Algunos artículos y patentes presentes en la literatura (tales como los documentos DE2362958, CN1817862 y WO2003014087) mencionan el clorobenceno como una posible materia y prima en la síntesis de pirfenidona, pero ninguno de ellos describe con ejemplos prácticos las condiciones de operación.

El uso de clorobenceno para la producción de pirfenidona es muy interesante desde el punto de vista industrial, ya que el precio del clorobenceno es mucho más ventajoso que el del bromobenceno, e incluso más ventajoso que el del yodobenceno.

Sobre la base de esta ventaja se ha descubierto sorprendentemente que el clorobenceno se puede usar para sintetizar pirfenidona en reactores industriales que no solo pueden funcionar a altas presiones sino también a presión atmosférica.

Descripción de la invención

El objetivo de la presente invención es un proceso para la síntesis de pirfenidona (1), que comprende la arilación de la 5-metil-2(1H)-piridinona (3) con clorobenceno en presencia de una base inorgánica, a una temperatura que oscila entre 80 °C y 200 °C, caracterizado porque dicha arilación se lleva a cabo en un gas inerte a presión atmosférica, en presencia de un sistema catalítico formado por una sal de cobre(I) y un ligando orgánico seleccionado de un compuesto de fórmula (4)



en la que: 0

- R1 y R2 son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₇ recto o ramificado; o R1 y R2, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3-7 miembros;
- R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₇ recto o ramificado.

Descripción detallada de la invención

La arilación de la 5-metil-2(1H)-piridinona con clorobenceno se puede llevar a cabo a presión atmosférica, por ejemplo en un reactor abierto, o a una presión superior a la atmosférica, por ejemplo en un autoclave.

La reacción puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un disolvente orgánico de alto punto de ebullición.

Cuando está presente opcionalmente, el disolvente orgánico se selecciona entre dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tolueno, dioxano y clorobenceno.

El proceso se lleva a cabo en presencia de una base inorgánica, seleccionada preferentemente entre los hidróxidos, carbonatos y fosfatos de metales alcalinos, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de litio, fosfato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio.

El sistema catalítico consiste en un sistema de sal de cobre, preferentemente una sal de cobre(I), tal como cloruro de cobre(I), bromuro de cobre(I) o yoduro de cobre(I), combinado con un ligando orgánico de fórmula (4), tal como N, N'-

dimetiletilen-1,2-diamina (DMEDA), ciclohexano-1,2-diamina (CHDA), etilen-1,2-diamina (EDA), *N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (DMCDA) y *N,N,N',N'*-tetrametiletilen-1,2-diamina (TMEDA).

Una versión optimizada del proceso de la invención se lleva a cabo de la siguiente manera. El orden en el que se añaden las materias primas puede diferir del indicado a continuación.

Normalmente, se hace reaccionar 1 mol de 5-metil-2(1H)-piridinona (**3**) con 1-50 moles de clorobenceno, preferentemente 1,2-10 moles, en presencia de una base inorgánica, preferentemente carbonato de potasio, en cantidades que oscilan entre 0,5 y 8,0 moles, preferentemente entre 1,0 y 3,0 moles equivalentes.

La reacción se lleva a cabo en presencia de una sal de cobre(I), preferentemente yoduro de cobre(I), en cantidades que oscilan entre 0,005 y 1 equivalente molar, preferentemente entre 0,01 y 0,5 equivalentes molares; el ligando orgánico, preferentemente DMEDA, se usa en cantidades que oscilan entre 0,01 y 2 equivalentes molares, preferentemente entre 0,02 y 1 equivalente molar.

La reacción se lleva a cabo a una temperatura de entre 80 y 200 °C.

Cuando la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica, se realiza a una temperatura que oscila entre 100 y 170 °C, preferentemente a reflujo.

Cuando la reacción se lleva a cabo bajo presión, por ejemplo en un autoclave, se realiza a una temperatura que oscila entre 120 y 190 °C, preferentemente entre 160 y 180 °C.

La reacción se lleva a cabo en un entorno inerte, preferentemente en una atmósfera de nitrógeno o argón.

La reacción se monitoriza mediante análisis UPLC usando una columna ACQUITY UPLC® BEH C18, de 1,7 µm, 2,1 x 50 mm, y una mezcla de agua/acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico como eluyente.

Una vez completada la reacción, se enfría la mezcla de reacción que contiene Pirfenidona (**1**) a 0 °C-40 °C, preferentemente a 15 °C-25 °C, se diluye con un disolvente orgánico, preferentemente diclorometano, y se filtra. La solución se lava con soluciones ácidas, solución salina y agua, se concentra después hasta obtener un residuo, al vacío, a una temperatura que oscila entre 25 °C y 90 °C, preferentemente a 60 °C-70 °C, y el sólido resultante se purifica por cristalización a partir de disolventes orgánicos, normalmente seleccionados entre éter de petróleo, heptano, hexano, ciclohexano, pentano, tolueno, benceno, acetato de etilo, acetato de isopropilo, diclorometano, éter isopropílico, éter etílico, éter metil-*tert*-butílico, butanona, acetona, o mezclas de los mismos en diferentes proporciones, normalmente benceno/éter de petróleo, benceno/heptano, benceno/hexano, benceno/ciclohexano, benceno/diclorometano, benceno/éter de etilo, benceno/éter de isopropilo, benceno/éter de metil-*tert*-butilo, benceno/acetato de isopropilo, benceno/acetato de etilo, benceno/acetona, tolueno/éter de petróleo, tolueno/heptano, tolueno/hexano, tolueno/ciclohexano, tolueno/diclorometano, tolueno/éter etílico, tolueno/éter isopropílico, tolueno/metil-*tert*-butiléter, tolueno/acetato de isopropilo, tolueno/acetato de etilo y mezclas de tolueno/acetona; si es necesario, el sólido resultante puede purificarse aún más por recristalización a partir de disolventes, seleccionados normalmente entre agua, agua básica, metanol, etanol, ácido acético, isopropanol, acetona, butanona, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dioxano o mezclas de los mismos en diferentes proporciones, normalmente mezclas de agua/metanol, agua/etanol, agua/ácido acético, agua/butanona, agua/acetona, agua/acetonitrilo y agua/tetrahidrofurano.

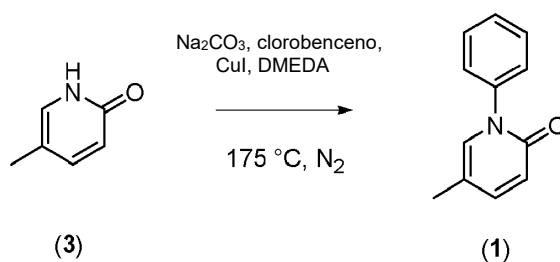
Finalmente, se seca la mezcla al vacío a una temperatura de 30 °C-90 °C, preferentemente de 45 °C-55 °C, para obtener pirfenidona con una pureza superior al 98 %.

El proceso según la invención es ventajoso ya que el clorobenceno es un reactivo más fácilmente disponible y más barato que otros compuestos de monohalobenceno, y que se puede extraer fácilmente durante los pasos de purificación del producto final.

La invención se ilustrará ahora en detalle mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

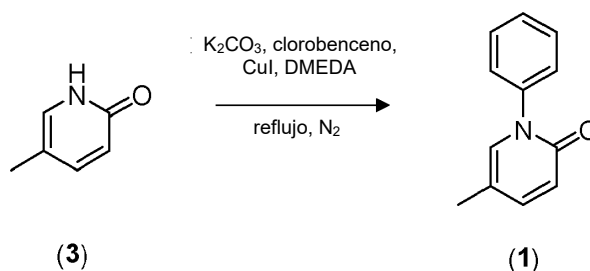
Ejemplo 1: Síntesis de la pirfenidona (**1**)



5 A una suspensión de 5-metil-2(1H)-piridinona **(3)** (20 g, 183,26 mmol) y carbonato sódico (40,96 g, 386,46 mmol) en clorobenceno (100 mL) se añaden *N,N'*-dimetilen-1,2-diamina (8,4 g, 95,3 mmol) y CuI (9,08 g, 47,65 mmol) , agitando en el autoclave. El autoclave está sellado herméticamente y el medio de reacción se inertiza con ciclos de vacío/N₂. Se calienta la mezcla a 175 °C bajo agitación magnética durante 19 horas. Una vez completada la reacción, se enfría la mezcla a 25 °C y se diluye con acetato de etilo. Se lava 4 veces la mezcla resultante con HCl 2N, 3 veces con una solución saturada de NH₄Cl y dos veces con agua. Se seca la fase orgánica y se concentra hasta obtener un residuo.

10 Se disuelve el producto resultante en acetato de etilo, y se añade hexano a la solución resultante; se deja enfriar la mezcla lentamente hasta la temperatura ambiente (TA), y se agita el precipitado pálido resultante durante 1 hora a TA y una hora más a 5 °C. Se filtra la suspensión al vacío, y el sólido resultante se lava con hexano y se seca; se obtiene pirfenidona **(1)** cruda, con una pureza superior al 95 %. El sólido beige se disuelve en agua caliente y se agita, en presencia de carbón activado, durante 1 hora. Se filtra el carbón vegetal y se lava con agua caliente. Se enfría lentamente la solución resultante hasta TA, luego se agita a esa temperatura durante 1 hora y se enfría a 5 °C, agitando durante 1 hora. El sólido pálido resultante se filtra al vacío, se lava con agua fría y se seca. Rendimiento molar de la 5-metil-2(1H)-piridinona **(3)** a la pirfenidona **(1)**: 76 %.

20 Ejemplo 2: Síntesis de la pirfenidona (1)



25 A una suspensión de 5-metil-2(1H)-piridinona **(3)** (20 g, 183,26 mmol) y carbonato potásico (27,86 g, 201,59 mmol) en clorobenceno (80 mL) se añaden *N,N'*-dimetiletilen-1,2-diamina (3,52 g, 39,92 mmol) y CuI (3,8 g, 19,96 mmol). Se inertiza el medio de reacción con ciclos de vacío/N₂, y la mezcla se somete a reflujo, bajo agitación magnética, durante 16 horas. Una vez completada la reacción, se enfría la mezcla a 25 °C y se diluye con diclorometano, y se filtran los materiales insolubles. La mezcla resultante se lava dos veces con HCl 2N, 3 veces con una solución acuosa de EDTA y dos veces con agua. Se seca la fase orgánica y se concentra hasta obtener un residuo. Se disuelve el producto resultante en tolueno caliente y se añade *n*-heptano a la solución resultante; se enfría la mezcla lentamente a TA y se agita el precipitado claro resultante durante 1 hora a TA y una hora más a 5 °C. Se filtra la suspensión al vacío y se lava el sólido resultante con *n*-heptano y se seca; se obtiene pirfenidona **(1)** cruda, con una pureza superior al 95 %.

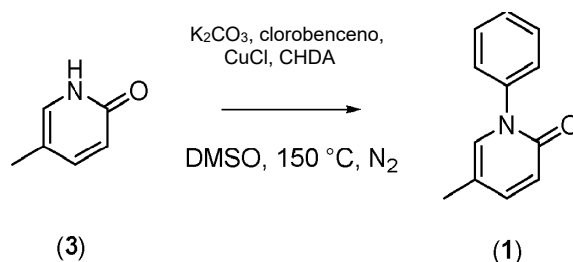
30 Se disuelve el sólido beige en butanona caliente y se añade agua a la solución resultante; se agita durante 1 hora la solución en caliente, en presencia de carbón activado,. El carbón vegetal se filtra y se lava con agua caliente. Se enfría la solución resultante lentamente hasta TA, se agita después a esa temperatura durante 1 hora y se enfría a 5 °C, agitando durante 1 hora. El sólido claro resultante se filtra al vacío, se lava con agua fría y se seca. Rendimiento molar de la 5-metil-2(1H)-piridinona **(3)** a la pirfenidona **(1)**: 84 %.

40 Ejemplo 3: Síntesis de la pirfenidona (1)



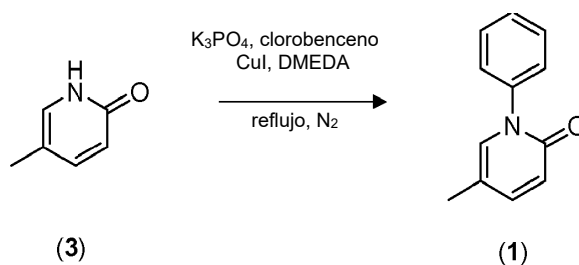
5 A una suspensión de 5-metil-2(1H)-piridinona (**3**) (20 g, 183,26 mmol) y fosfato potásico (77,8 g, 366,52 mmol) en DMF (80 mL) se añadieron clorobenceno (37 mL, 366,52 mmol), *N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (6,52 g, 45,82 mmol) y CuBr (3,29 g, 22,91 mmol). Se inertiza el medio de reacción con ciclos de vacío/N₂, y se somete la mezcla a reflujo, bajo agitación magnética, durante 19 horas. Una vez completada la reacción, se enfría la mezcla a 25 °C y se diluye con tolueno, y se filtran los materiales insolubles. La mezcla resultante se lava dos veces con HCl 2N, 3 veces con una solución acuosa de EDTA y dos veces con agua. Se seca la fase orgánica y se concentra hasta obtener un residuo. El producto resultante se disuelve en tolueno caliente y se añade *n*-heptano a la solución resultante. Se enfría lentamente la mezcla hasta TA y se agita el precipitado pálido resultante durante 1 hora a TA y una hora más a 5 °C. Se filtra la suspensión al vacío, y el sólido resultante se lava con *n*-heptano y se seca; se obtiene pirfenidona (**1**) cruda, con una pureza superior al 95 %. Se disuelve el sólido beige en ácido acético caliente y se añade carbón activado a la solución resultante, que se agita en caliente durante 1 hora. El carbón vegetal se filtra y se lava con agua caliente. La solución resultante se enfría lentamente hasta TA, y se añade una solución de NaOH hasta obtener un pH básico; se agita la solución durante 1 hora y se enfría a 5 °C, agitando durante 1 hora. El sólido pálido resultante se filtra al vacío, se lava con agua fría y se seca. Rendimiento molar de la 5-metil-2(1H)-piridinona (**3**) a la pirfenidona (**1**): 80 %.

20 Ejemplo 4: Síntesis de la pirfenidona (**1**)



25 A una suspensión de 5-metil-2(1H)-piridinona (**3**) (20 g, 183,26 mmol) y carbonato potásico (53,41 g, 386,46 mmol) en DMSO (50 mL) se añaden clorobenceno (56 mL, 549,78 mmol), ciclohexano-1,2-diamina (8,37 g, 73,32 mmol) y CuCl (3,63 g, 36,66 mmol), agitando en un autoclave. El autoclave está sellado herméticamente y el medio de reacción se inertiza con ciclos de vacío/N₂. Se calienta la mezcla a 150 °C bajo agitación magnética durante 19 horas. Una vez completada la reacción, se enfría la mezcla a 25 °C y se diluye con tolueno. La solución resultante se lava dos veces con HCl 2N, 3 veces con una solución saturada de NH₄Cl y con agua. Se seca la fase orgánica y se concentra hasta obtener un residuo. El producto resultante se disuelve en caliente en benceno y se añade ciclohexano a la solución resultante. Se enfría la mezcla lentamente hasta TA y el precipitado pálido resultante se agita durante 1 hora a TA y una hora más a 5 °C. Se filtra la suspensión al vacío y el sólido resultante se lava con ciclohexano y se seca; se obtiene pirfenidona (**1**) cruda, con una pureza superior al 95 %. Se disuelve el sólido beige en caliente en metanol, y a la solución resultante se le añade agua; se agita la solución en caliente, en presencia de carbón activado, durante 1 hora. Se filtra el carbón vegetal y se lava con agua caliente. Se enfría lentamente la solución resultante hasta TA, se agita después a esa temperatura durante 1 hora y se enfría a 5 °C, agitando durante 1 hora. El sólido pálido resultante se filtra al vacío, se lava con agua fría y se seca. Rendimiento molar de la 5-metil-2(1H)-piridinona (**3**) a la pirfenidona (**1**): 75 %.

40 Ejemplo 5: Síntesis de la pirfenidona (**1**)



5 A una suspensión de 5-metil-1-fenil-2(1H)-piridinona (**3**) (20 g, 183,26 mmol), fosfato de potasio (112,81 g, 531,46 mmol) en clorobenceno (80 mL) se añaden *N,N'*-dimetiletilen-1,2-diamina (4,85 g, 54,98 mmol) y CuI (5,24 g, 27,49 mmol), bajo agitación magnética. Se inertiza el medio de reacción con ciclos de vacío/N₂, y se somete la mezcla a reflujo, bajo agitación magnética, durante 19 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfría a 25 °C y se diluye con tolueno. La mezcla resultante se lava dos veces con HCl 2N, 3 veces con agua, 3 veces con una solución de NH₄Cl y dos veces con agua. Se seca la fase orgánica y se concentra hasta obtener un residuo. El producto resultante se disuelve en tolueno caliente y se añade *n*-heptano a la solución resultante. Se enfría lentamente la mezcla hasta TA, y el precipitado pálido resultante se agita durante 1 hora a TA y una hora más a 5 °C. Se filtra la suspensión al vacío, y el sólido resultante se lava con *n*-heptano y se seca; se obtiene pirfenidona (**1**) cruda, con una pureza superior al 95 %. Se disuelve el sólido beige en etanol caliente y se añade agua a la solución resultante; la solución se agita en caliente, en presencia de carbón activado, durante 1 hora. Se filtra el carbón vegetal y se lava con agua caliente. Se enfría lentamente la solución resultante hasta TA, luego se agita a esa temperatura durante 1 hora y se enfría a 5 °C, agitando durante 1 hora. El sólido pálido resultante se filtra al vacío, se lava con 2 volúmenes de agua fría y se seca. Rendimiento molar de la 5-metil-2(1H)-piridinona(**3**) a la pirfenidona (**1**): 72 %

20 La pirfenidona(**1**) obtenida en los ejemplos 1-4 tiene las siguientes características:

UPLC-MS [M+H]⁺ = 186 m/z

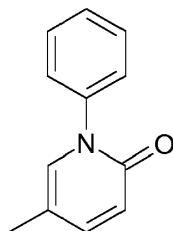
¹H-NMR (en CDCl₃ a 400 MHz): 7.44-7.52 (2H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.28 (1H, q), 7.13 (1H, m), 6.63 (1H, d), 2.12 (3H, s).

¹³C-NMR (en CDCl₃ a 100 MHz): 161.72, 142.54, 141.18, 135.32, 129.28, 128.31, 126.59, 121.50, 114.76, 17.00.

25

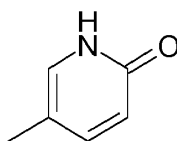
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la síntesis de pirfenidona (1)



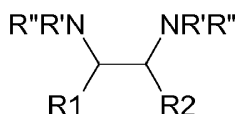
(1)

que comprende la arilación de la 5-metil-2(1H)-piridinona (3)



(3)

con clorobenceno en presencia de una base inorgánica, a una temperatura que oscila entre 80 °C y 200 °C, caracterizado **porque** dicha arilación se lleva a cabo en una atmósfera de gas inerte y en presencia de un sistema catalítico formado por una sal de cobre y un ligando orgánico seleccionado de un compuesto de fórmula (4)



(4)

en la que:

- R1 y R2 son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₇ lineal o ramificado; o R1 y R2 tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico de 3-7 miembros;
- R' y R'' son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₇ lineal o ramificado.

2. El proceso de la reivindicación 1, en el que dicha arilación se lleva a cabo a presión atmosférica a una temperatura que oscila entre 100 y 170 °C.

3. El proceso de la reivindicación 1, en el que dicha arilación se lleva a cabo a una presión superior a la atmosférica y a una temperatura que oscila entre 120 y 190 °C.

4. El proceso de la reivindicación 3, que se realiza a una temperatura comprendida entre 160 y 180 °C.

5. El proceso según una de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha arilación se lleva a cabo en ausencia de disolvente.

6. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicha arilación se lleva a cabo en un disolvente seleccionado entre dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tolueno, dioxano o clorobenceno.

7. El proceso según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la base inorgánica se selecciona entre los hidróxidos, los carbonatos y los fosfatos de metales alcalinos, preferentemente el carbonato de potasio.

8. El proceso según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la sal de cobre se selecciona entre cloruro de cobre(I), bromuro de cobre(I) y yoduro de cobre(I), preferentemente yoduro de cobre(I).

9. El proceso según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el ligando orgánico de fórmula (4) se selecciona entre N,N'-dimetiletilen-1,2-diamina, ciclohexano-1,2-diamina, N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina, etilen-1,2-diamina y N,N,N',N'-tetrametiletilen-1,2-diamina.

10. El proceso según una de las reivindicaciones anteriores, en el que, para 1 equivalente molar de 5-metil-2(1H)-piridinona (3), la sal de cobre se usa en una cantidad que oscila entre 0,005 y 1 equivalente molar, preferentemente

entre 0,01 y 0,5 equivalente molar, y el ligando orgánico se usa en una cantidad que oscila entre 0,01 y 2 equivalentes molares, preferentemente entre 0,02 y 1 equivalente molar.