

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 482 097**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2005** **E 09163080 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014** **EP 2100892**

54 Título: **Preparación de antibacterianos de ácido piridoncarboxílico**

30 Prioridad:

30.07.2004 US 592893 P

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

01.08.2014

73 Titular/es:

**ABBVIE INC. (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064 , US**

72 Inventor/es:

**HAIGHT, ANTHONY;
BARNES, DAVID y
ZHANG, GEOFF**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 482 097 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

Preparación de antibacterianos de ácido piridoncarboxílico

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a procesos para la preparación de derivados de ácido piridoncarboxílico que tienen propiedades antibacterianas.

10 Antecedentes de la invención

Se conocen muchos compuestos que tienen un resto de ácido piridoncarboxílico que son útiles como antibacterianos. Por ejemplo, una serie de nuevos antibacterianos de quinolona que aparecen en la Solicitud PCT N°. PCT/JP96/02710, publicada como WO97/11068 el 27 de marzo de 1997, y expedida en Estados Unidos como U.S. 5.998.436 el 7 de diciembre de 1999, U.S. 6.133.284 el 17 de octubre de 2000 y U.S. 6.156.903 el 5 de diciembre de 2000.

Por tanto, existe una necesidad actual de procesos para la preparación de estos compuestos en cantidades a gran escala.

20 Sumario de la invención

La presente invención pertenece a un proceso para la preparación de ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxiacetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico o una de sus sales, que comprende:

25 (a) hacer reaccionar 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-7-(3-isobutiriloxi)acetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo o una de sus sales y N-clorosuccinimida en acetato de etilo y en presencia de ácido y aislar o no aislar el producto;

30 o hacer reaccionar 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-7-(3-isobutiriloxi)acetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo o una de sus sales y N-clorosuccinimida en una mezcla de acetato de metilo y acetato de etilo y en presencia de ácido sulfúrico y aislar o no aislar el producto; y
(b) hacer reaccionar el producto de la etapa (a) e hidróxido de sodio.

35 El proceso además puede comprender aislar el producto de la etapa (b).

Descripción detallada de la invención

40 La presente invención pertenece a un proceso para preparar ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxiacetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico o una de sus sales, que comprende:

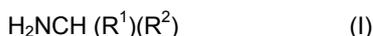
45 (a) hacer reaccionar 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-7-(3-isobutiriloxi)acetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo o una de sus sales y N-clorosuccinimida en acetato de etilo y en presencia de ácido y aislar o no aislar el producto;

50 o hacer reaccionar 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-7-(3-isobutiriloxi)acetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo o una de sus sales y N-clorosuccinimida en una mezcla de acetato de metilo y acetato de etilo y en presencia de ácido sulfúrico y aislar o no aislar el producto; y
(b) hacer reaccionar el producto de la etapa (a) e hidróxido de sodio.

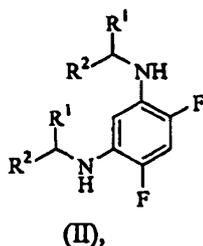
El proceso además puede comprender aislar el producto de la etapa (b).

Se puede preparar 2,6-diamino-3,5-difluoropiridina, o una de sus sales, con un proceso que comprende:

55 (a) hacer reaccionar 2,3,5,6-tetrafluoropiridina, un compuesto que tiene la fórmula (I)



o una de sus sales,
60 donde R¹ es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está sustituido o no sustituido con uno o dos sustituyentes de -O(CH₃) o -O(CH₂-CH₃) escogidos de forma independiente, y R² es hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃ o R¹ y una base de fosfato a una temperatura de aproximadamente 50 °C a 70 °C para un primer tiempo de reacción y a una temperatura de aproximadamente 150 °C a aproximadamente 170 °C para un segundo tiempo de reacción, donde el tiempo de reacción total es de aproximadamente 16 horas a aproximadamente 24 horas, para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula (II)



y aislar o no aislar el compuesto que tiene la fórmula (II);

- 5 (b) hacer reaccionar, durante aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 2 horas, el compuesto que tiene la fórmula (II), hidrógeno y un catalizador de hidrogenolisis en agua y un co-disolvente, donde el agua está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 6 equivalentes molares por equivalente molar del compuesto que tiene la fórmula (II).

10 Se puede preparar 2,6-diamino-3,5-difluoropiridina o una de sus sales con un proceso que comprende:

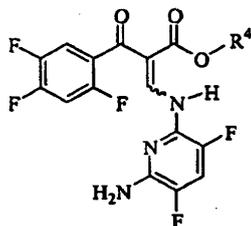
- 15 (a) hacer reaccionar 2,3,5,6-tetrafluoropiridina, bencilamina y una base de fosfato a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 70 °C durante un primer tiempo de reacción y a una temperatura de aproximadamente 150 °C a aproximadamente 170 °C durante un segundo tiempo de reacción, donde el tiempo de reacción total es de aproximadamente 16 horas a aproximadamente 24 horas, para proporcionar N², N⁶-dibencil-2,6-diamino-3,5-difluoropiridina;
- 20 (b) hacer reaccionar, durante aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 2 horas, N²,N⁶-dibencil-2,6-diamino-3,5-difluoropiridina, hidrógeno y un catalizador de hidrogenolisis en agua y un co-disolvente, donde el agua está presente en aproximadamente 0,1 a aproximadamente 6 equivalentes molares por cada equivalente molar de N²,N⁶-dibencil-2,6-diamino-3,5-difluoropiridina.

25 Se puede preparar 2,6-diamino-3,5-difluoropiridina o una de sus sales con un proceso que comprende:

- 30 (a) hacer reaccionar 2,3,5,6-tetrafluoropiridina, bencilamina y una pluralidad de partículas de fosfato de potasio que tienen un diámetro medio de aproximadamente 420 micrómetros (tamaño de malla 40) a aproximadamente 2000 micrómetros (tamaño de malla 10) a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 70 °C durante un primer tiempo de reacción y a una temperatura de aproximadamente 150 °C a aproximadamente 170 °C durante un segundo tiempo de reacción, donde el tiempo de reacción total es de aproximadamente 16 horas a aproximadamente 24 horas, para proporcionar N²,N⁶-dibencil-2,6-diamino-3,5-difluoropiridina;
- 35 (b) hacer reaccionar, durante aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 2 horas, el N²,N⁶-dibencil-2,6-diamino-3,5-difluoropiridina, ácido fórmico y paladio sobre carbono de 20 % en agua y un co-disolvente, donde el agua está presente en aproximadamente 0,1 a aproximadamente 6 equivalentes molares por cada equivalente molar de N²,N⁶-dibencil-2,6-diamino-3,5-difluoropiridina.

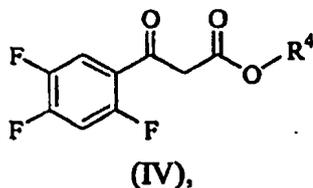
40 Se puede preparar 2,6-diamino-3,5-difluoropiridina o una de sus sales con un proceso que comprende:

- 45 (a) hacer reaccionar 2,3,5,6-tetrafluoropiridina, bencilamina y una pluralidad de partículas de fosfato de potasio que tienen un diámetro medio de aproximadamente 420 micrómetros (tamaño de malla 40) a aproximadamente 2000 micrómetros (tamaño de malla 10) a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 5 horas y a una temperatura de aproximadamente 150 °C a aproximadamente 170 °C durante aproximadamente 10 horas a aproximadamente 20 horas, para proporcionar N²,N⁶-dibencil-2,6-diamino-3,5-difluoropiridina;
- (b) hacer reaccionar, durante aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 2 horas, el N²,N⁶-dibencil-2,6-diamino-3,5-difluoropiridina, ácido fórmico y paladio sobre carbono de 20 % en agua y acetato de isopropilo, donde el agua está presente en aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares por cada equivalente molar de N²,N⁶-dibencil-2,6-diamino-3,5-difluoropiridina.
- Se puede preparar un compuesto que tiene la fórmula (V)



o una de sus sales, donde R⁴ es alquilo, con un proceso que comprende:

(c) hacer reaccionar, a una temperatura de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 140 °C, un compuesto que tiene la fórmula (IV)



5

y un trietilortoformiato durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas y hacer reaccionar su producto y un anhídrido carboxílico durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 12 horas; y

10 (d) hacer reaccionar el producto de la etapa (c) y 2,6-diamino-3,5-difluoropiridina para proporcionar una mezcla de producto que comprende el compuesto que tiene fórmula (V), mezclar o no mezclar la mezcla de producto y agua, y aislar o no aislar el compuesto que tiene la fórmula (V).

Se puede preparar (2E/Z)-3-((6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)amino)-2-(2,4,5-trifluorobenzoil)-2-propenoato de etilo o una de sus sales con un proceso que comprende:

15

(c) hacer reaccionar, a una temperatura de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 140 °C, 3-oxo-3-(2,4,5-trifluorofenil)propanoato de etilo y trietilortoformiato durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas y hacer reaccionar su producto y un anhídrido carboxílico durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 12 horas; y

20

(d) hacer reaccionar el producto de la etapa (c) y 2,6-diamino-3,5-difluoropiridina para proporcionar una mezcla de producto que comprende (2E/Z)-3-((6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)amino)-2-(2,4,5-trifluorobenzoil)-2-propenoato de etilo, mezclar o no mezclar la mezcla producto y agua, y aislar o no aislar el (2E/Z)-3-((6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-amino)-2-(2,4,5-trifluorobenzoil)-2-propenoato de etilo.

25

Se puede preparar (2E/Z)-3-((6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)amino)-2-(2,4,5-trifluorobenzoil)-2-propenoato de etilo o una de sus sales con un proceso que comprende:

30

(c) hacer reaccionar, a una temperatura de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 140 °C, 3-oxo-3-(2,4,5-trifluorofenil)propanoato de etilo y trietilortoformiato durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas y hacer reaccionar su producto y anhídrido acético durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 12 horas; y

35

(d) hacer reaccionar el producto de la etapa (c) y 2,6-diamino-3,5-difluoropiridina para proporcionar una mezcla de producto que comprende (2E/Z)-3-((6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)amino)-2-(2,4,5-trifluorobenzoil)-2-propenoato de etilo, mezclar o no mezclar la mezcla producto y agua, y aislar o no aislar el (2E/Z)-3-((6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-amino)-2-(2,4,5-trifluorobenzoil)-2-propenoato de etilo.

Se puede preparar (2E/Z)-3-((6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)amino)-2-(2,4,5-trifluorobenzoil)-2-propenoato de etilo o una de sus sales con un proceso que comprende:

40

(c) hacer reaccionar, a una temperatura de aproximadamente 110 °C a aproximadamente 115 °C, 3-oxo-3-(2,4,5-trifluorofenil)propanoato de etilo y trietilortoformiato durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas y hacer reaccionar su producto y anhídrido acético durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 12 horas; y

45

(d) hacer reaccionar el producto de la etapa (c) y 2,6-diamino-3,5-difluoropiridina para proporcionar una mezcla de producto que comprende (2E/Z)-3-((6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)amino)-2-(2,4,5-trifluorobenzoil)-2-propenoato de etilo, mezclar o no mezclar la mezcla producto y agua, y aislar o no aislar el (2E/Z)-3-((6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-amino)-2-(2,4,5-trifluorobenzoil)-2-propenoato de etilo.

50

Se puede preparar (2E/Z)-3-((6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)amino)-2-(2,4,5-trifluorobenzoil)-2-propenoato de etilo o una de sus sales con un proceso que comprende:

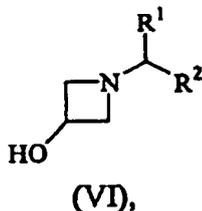
55

(c) hacer reaccionar, a una temperatura de aproximadamente 110 °C a aproximadamente 115 °C, 3-oxo-3-(2,4,5-trifluorofenil)propanoato de etilo y trietilortoformiato durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas y hacer reaccionar su producto y anhídrido acético durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 12 horas; y

(d) hacer reaccionar el producto de la etapa (c) y 2,6-diamino-3,5-difluoropiridina para proporcionar una mezcla de producto que comprende (2E/Z)-3-((6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)amino)-2-(2,4,5-trifluorobenzoil)-2-propenoato de etilo, mezclar o no mezclar la mezcla producto y agua, y aislar o no aislar el (2E/Z)-3-((6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-amino)-2-(2,4,5-trifluorobenzoil)-2-propenoato de etilo.

Se puede preparar hidrocloreto de 3-azetidino sustancialmente puro con un proceso que comprende:

(e) hacer reaccionar (\pm)-2-(clorometil)oxirano, bicarbonato de sodio y el compuesto que tiene la fórmula (I) para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula (VI),



5

hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula (VI), y bien ácido clorhídrico a una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 0 °C o ácido (2E/Z)-2-butenodioico (maleico) a una temperatura de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 45 °C y aislar bien la sal de hidrocloreto o bien la sal de ácido de maleato, respectivamente, del compuesto que tiene la fórmula (VI);

10

(f) hacer reaccionar o no hacer reaccionar el producto de la etapa (e) y una base; y

(g) hacer reaccionar el producto de la etapa (f), hidrógeno y un catalizador de hidrogenolisis en un medio de reacción que consiste esencialmente en agua, un alcohol y un ácido orgánico, a una presión de aproximadamente 40 psi (0,28 MPa) a aproximadamente 60 psi (0,41 MPa) y una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 70 °C, durante aproximadamente dos horas a aproximadamente cuatro horas, y aislar el producto, con la condición de que cuando el producto de la etapa (e) es sal de maleato, se lleva a cabo la etapa (f).

15

Se puede preparar hidrocloreto de 3-azetidino sustancialmente puro con un proceso que comprende:

20

(e) hacer reaccionar (\pm)-2-(clorometil)oxirano, bicarbonato de sodio y bencilamina, para proporcionar 1-bencil-3-azetidino, hacer reaccionar 1-bencil-3-azetidino y ácido (2E/Z)-2-butenodioico a una temperatura de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 45 °C, y aislar (2E/Z)-2-butenodioato de 1-bencil-3-azetidino;

25

(f) hacer reaccionar el producto de la etapa (e) y carbonato de potasio; y

(g) hacer reaccionar el producto de la etapa (f), hidrógeno y Pd(OH)₂ sobre carbono en un medio de reacción que comprende agua, un alcohol y un ácido orgánico a una presión de aproximadamente 40 psi (0,28 MPa) a 60 psi (0,41 MPa) y una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 70 °C durante aproximadamente dos horas a aproximadamente cuatro horas, reducir el agua en el medio de reacción a menos de aproximadamente 4 mg por ml y tratar el medio de reacción primero con gas de ácido clorhídrico entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 20 °C y posteriormente con tolueno a aproximadamente 40 °C.

30

Se puede preparar hidrocloreto de 3-azetidino sustancialmente puro con un proceso que comprende:

35

(e) hacer reaccionar (\pm)-2-(clorometil)oxirano, bicarbonato de sodio y bencilamina en acetonitrilo y agua, para proporcionar 1-bencil-3-azetidino, hacer reaccionar 1-bencil-3-azetidino y ácido (2E/Z)-2-butenodioico a una temperatura de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 45 °C, y aislar (2E/Z)-2-butenodioato de 1-bencil-3-azetidino;

(f) hacer reaccionar el producto de la etapa (e) y carbonato de potasio; y

(g) hacer reaccionar el producto de la etapa (f), hidrógeno y Pd(OH)₂ sobre carbono en un medio de reacción que comprende agua, isopropanol y ácido acético a una presión de aproximadamente 40 psi (0,28 MPa) a 60 psi (0,41 MPa) y una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 2 horas a aproximadamente 4 horas, reducir el agua en el medio de reacción a menos de aproximadamente 4 mg por ml y tratar el medio de reacción primero con gas de ácido clorhídrico entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 20 °C y posteriormente con tolueno a aproximadamente 40 °C.

45

Se puede preparar hidrocloreto de 3-azetidino sustancialmente puro con un proceso que comprende:

50

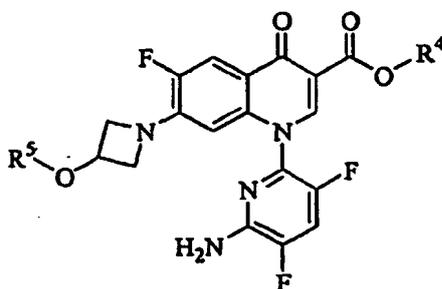
(e) hacer reaccionar (\pm)-2-(clorometil)oxirano, bicarbonato de sodio y bencilamina a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 80 °C en acetonitrilo y agua, para proporcionar 1-bencil-3-azetidino, hacer reaccionar 1-bencil-3-azetidino y ácido (2E/Z)-2-butenodioico a aproximadamente 40 °C, y aislar (2E/Z)-2-butenodioato de 1-bencil-3-azetidino;

(f) hacer reaccionar (2E/Z)-2-butenodioato de 1-bencil-3-azetidino y carbonato de potasio; y

(g) hacer reaccionar el producto de la etapa (f), hidrógeno y Pd(OH)₂ sobre carbono en un medio de reacción que comprende agua, isopropanol y ácido acético a aproximadamente 40 psi (0,28 MPa) y aproximadamente 65 °C durante aproximadamente dos horas, reducir el agua en el medio de reacción a menos de aproximadamente 4 mg por ml y tratar el medio de reacción primero con gas de ácido clorhídrico entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 20 °C y posteriormente con tolueno a aproximadamente 40 °C.

55

Se puede preparar un compuesto de fórmula (VII)



(VII)

5 o una de sus sales,
donde R⁵ es hidrógeno o C(O)R⁶, donde R⁶ es alquilo, fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está sustituido o no sustituido con uno o dos o tres de los grupos seleccionados de forma independiente de OCH₃, OCH₂CH₃, F, Cl o Br, con un proceso que comprende:

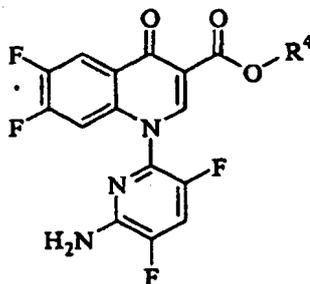
10 (h) hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula (V) o una de sus sales, un ácido no prótico y una base de amina bicíclica;

(i) hacer reaccionar el producto de la etapa (h), hidrocloreto de 3-azetidino y la base amina bicíclica y aislar o no aislar el producto; y

(j) hacer reaccionar o no hacer reaccionar el producto de la etapa (i) y precursor de grupo protector de OH y aislar o no aislar el producto.

15 Se puede usar un compuesto que tiene la fórmula (VII) o una de sus sales, para preparar ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-(isobutiriloxi)azetidino-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolin-carboxílico, ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxi-1-azetidinoil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolin-carboxílico o una de sus sales o ésteres.

Se puede preparar un compuesto que tiene la fórmula (VIIa)



(VIIa)

20

como se explica en la realización anterior.

25 Se puede preparar 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-7-(3-isobutiriloxi)azetidino-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo o una de sus sales, con un proceso que comprende:

(h) hacer reaccionar (2E/Z)-2-((6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)amino)-2-(2,4,5-trifluorobencil)-2-propenoato de etilo o una de sus sales, un ácido no prótico y una base de amina bicíclica y aislar o no aislar el producto;

30 (i) hacer reaccionar el producto de la etapa (h), hidrocloreto de 3-azetidino y una base de amina bicíclica y no aislar el producto; y

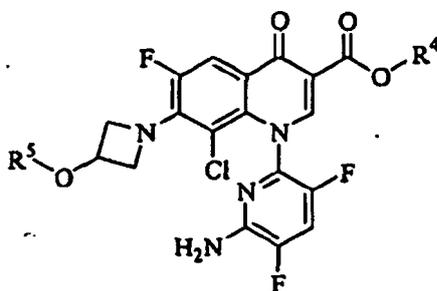
(j) hacer reaccionar el producto de la etapa (i) y anhídrido isobutírico y aislar o no aislar el producto.

35 Se puede preparar 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-7-(3-isobutiriloxi)azetidino-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo o una de sus sales, como se explica anteriormente.

40 Se puede usar 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-7-(3-isobutiriloxi)azetidino-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo o una de sus sales, para preparar ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-(isobutiriloxi)azetidino-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolin-carboxílico, ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxi-azetidinoil)-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolin-carboxílico o una de sus sales o ésteres.

Se puede preparar 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-7-(3-isobutiriloxi)azetidín-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo o una de sus sales, con un proceso que comprende:

- 5 (h) hacer reaccionar (2E/Z)-3-((6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)amino)-2-(2,4,5-trifluorobenzoi)-2-propenoato de etilo o una de sus sales, cloruro de litio y DBU no aislar el producto;
 (i) hacer reaccionar el producto de la etapa (h), hidrocloreto de 3-azetidínol y DBU y no aislar el producto; y
 (j) hacer reaccionar el producto de la etapa (i) y anhídrido isobutírico y aislar o no aislar el producto.
 Se puede preparar 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-7-(3-isobutiriloxi)azetidín-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo o una de sus sales, como se explica en la realización anterior.
 10 Se puede usar 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-7-(3-isobutiriloxi)azetidín-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo o una de sus sales, para preparar ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxiacetidín-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolin-carboxílico, o una de sus sales o ésteres.
 Se puede preparar ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxiacetidín-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolin-carboxílico o una de sus sales, con un proceso que comprende:
 15 (k) hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula (VII) o una de sus sales, y un agente de cloración y aislar o no aislar un compuesto que tiene la fórmula (VIII)



(VIII);

- 20 (l) hacer reaccionar el producto de la etapa (k) y una base de hidróxido; y
 (m) aislar el producto de la etapa (1).

Se puede usar un compuesto que tiene la fórmula (VIII), o una de sus sales para la preparación de ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxiacetidín-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico o una de sus sales.
 25

Se puede preparar ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxiacetidín-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico o una de sus sales, con un proceso que comprende:

- 30 (k) hacer reaccionar 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-7-(3-isobutiriloxi)azetidín-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo o una de sus sales y N-clorosuccinimida y aislar o no aislar el producto;
 (l) hacer reaccionar el producto de la etapa (k) e hidróxido de sodio; y
 (m) aislar el producto de la etapa (l).

35 Se representan varios restos por medio de identificadores (letras mayúsculas con subíndices numéricos y/o alfabéticos) y se pueden realizar de manera específica.

El término "alquilo, según se usa en la presente memoria, significa alquilo-C₁, alquilo-C₂, alquilo-C₃, alquilo-C₄, alquilo-C₅ y alquilo-C₆.

40 El término "alquilo-C₁", según se usa en la presente memoria, significa metilo.

El término "alquilo-C₂", según se usa en la presente memoria, significa etilo.

45 El término "alquilo-C₃", según se usa en la presente memoria, significa prop-1-ilo y prop-2-ilo (isopropilo).

El término "alquilo-C₄", según se usa en la presente memoria, significa but-1-ilo, but-2-ilo, 2-metilprop-1-ilo y 2-metilprop-2-ilo (terc-butilo).

50 El término "alquilo-C₅", según se usa en la presente memoria, significa 2,2-dimetilprop-1-ilo (neo-pentilo), 2-metilbut-1-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 3-metilbut-1-ilo, 3-metilbut-2-ilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo y pent-3-ilo.

El término "alquilo-C₆", según se usa en la presente memoria, significa 2,2-dimetilbut-1-ilo, 2,3-dimetilbut-1-ilo, 2,3-dimetilbut-2-ilo, 3,3-dimetilbut-1-ilo, 3,3-dimetilbut-2-ilo, 2-etil-but-1-ilo, hex-1-ilo, hex-2-ilo, hex-3-ilo, 2-metilpent-1-ilo, 2-metilpent-2-ilo, 2-metilpent-3-ilo, 3-metilpent-1-ilo, 3-metilpent-2-ilo, 3-metilpent-3-ilo, 4-metilpent-1-ilo y 4-metilpent-2-ilo.

5 El término "alcohol", según se usa en la presente memoria, significa metanol, etanol, isopropanol, tec-butanol y similares o una de sus mezclas.

10 La expresión "haluro de alcohol", según se usa en la presente memoria, significa un compuesto que tiene la fórmula R⁶C(O)Cl, donde R⁶ es alquilo que está sustituido o no sustituido con uno o dos o tres grupos que seleccionados independientemente entre OCH₃, OCH₂CH₃, F, Cl o Br.

15 La expresión "haluro de ariloilo", según se usa en la presente memoria, significa un compuesto que tiene la fórmula R⁶C(O)Cl, donde R⁶ es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está sustituido o no sustituido con uno, dos o tres grupos que seleccionados independientemente entre OCH₃, OCH₂CH₃, F, Cl o Br.

La Tabla 1 muestra el efecto de la solubilidad de los compuestos que tienen fórmula (VII), donde R⁴ es etilo y R⁶ es variable, en acetato de etilo.

R ⁶	solubilidad (mg/ml)
CH ₃	1,7
CH ₂ CH ₃	0,2
CH(CH ₃) ₂	6,4
fenilo	0,2

20 La expresión "base de amina", según se usa en la presente memoria, significa trietilamina, N-metilmorfolina y diisopropiletilamina.

25 El término "base", según se usa en la presente memoria, significa Na₂CO₃, NaHCO₃, K₂CO₃, KHCO₃, trietilamina, diisopropiletilamina y similares, o una de sus mezclas.

La expresión "base de amina bicíclica", según se usa en la presente memoria, significa 1,5-diazabicyclo-[4,3,0]-non-5-eno (DBN) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBN).

30 La expresión "anhídrido carboxílico", según se usa en la presente memoria, significa anhídrido acético, anhídrido butírico, anhídrido isobutírico y similares.

35 La expresión "agente de cloración", según se usa en la presente memoria, significa N-clorosuccinimida, con o sin agua y con un ácido tal como ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, ácido perclórico y similares. La Tabla 2 muestra los rendimientos de las cloraciones de los compuestos que tienen fórmula (VII), donde R⁴ es CH₂CH₃ y R⁵ es C(O)R⁶, donde R⁶ es CH(CH₃)₂ con N-clorosuccinimida en acetato de etilo.

ácido/aditivo	cantidad (equivalentes)	rendimiento (%)
TFA/agua	0,1-0,2	83
HClO ₄	0,1-0,2	95
H ₃ PO ₄	0,1	90
H ₂ SO ₄	0,065	90

40 La expresión "catalizador de hidrogenolisis", según se usa en la presente memoria, significa hidróxido de paladio de 5% humedecido con agua o humedecido con un líquido que no es agua, hidróxido de paladio de 10 % humedecido con agua o humedecido con un líquido que no es agua, hidróxido de paladio de 5 % sobre carbono humedecido con agua o humedecido con un líquido que no es agua, hidróxido de paladio de 10 % sobre carbono humedecido con agua o humedecido con un líquido que no es agua y similares o sus mezclas.

45 La expresión "base de hidróxido", según se usa en la presente memoria, significa una base de hidróxido de sodio, potasio, litio, bario y similares o sus mezclas.

La expresión "ácido no prótico", según se usa en la presente memoria, significa cloruro de litio, cloruro de magnesio, cloruro de cinc y similares o sus mezclas.

50 La expresión "precursor de grupo protector de OH", según se usa en la presente memoria, significa un anhídrido carboxílico, un haluro de alcanóilo, un cloruro de ariloilo y similares.

La expresión "ácido orgánico", según se usa en la presente memoria, significa ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico y similares, o sus mezclas.

5 La expresión "base de fosfato", según se usa en la presente memoria, significa K_3PO_4 , K_2HPO_4 , KH_2PO_4 , Na_3PO_4 , Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 y similares o sus mezclas.

La expresión "hidrocloruro de 3-azetidino sustancialmente puro", según se usa en la presente memoria, significa hidrocloruro de 3-azetidino que tiene un contenido de disolvente suficientemente reducido para estar en forma de polvo.

10 El término "trialquilortoformiato" significa trimetilortoformiato, trietilortoformiato, trisopropilortoformiato y similares, o sus mezclas.

15 Los compuestos que se mencionan en la presente memoria pueden tener uno o más de átomos de carbono sustituidos asimétricamente en la configuración R o S. Los compuestos que tienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos enriquecidos con una configuración con respecto a la otra se asignan a la configuración que está presente en la cantidad mayor, preferentemente de un 85 % a un 95 % de enriquecimiento, más preferentemente de un 95 % a un 99 % de enriquecimiento, y todavía más preferentemente más de un 99 % de enriquecimiento. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden existir como enantiómeros, 20 mezclas de enantiómeros, diastereoisómeros que tienen estereoquímica relativa, diastereoisómeros que tienen estereoquímica absoluta, diastereoisómeros que tienen al menos un átomo de carbono asimétricamente sustituido que está enriquecido en una configuración y al menos un átomo de carbono asimétricamente sustituido que no está enriquecido, y mezclas de los anteriores.

25 Los compuestos mencionados en al presente invención también pueden tener uno o más dobles enlaces carbono-carbono o enlace doble carbono-nitrógeno. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden existir como isómeros geométricos o configuración Z o E o en forma de mezclas de isómeros geométricos.

30 Los términos "R", "S", "Z" y "E" son como se define por parte de IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10.

Los compuestos mencionados en la presente memoria pueden existir como sales de adición ácidas o sales de adición básicas y se pueden preparar durante su aislamiento o tras su purificación. Las sales de adición ácidas de 35 los compuestos se preparan por medio de reacción con un ácido. Por ejemplo, de este modo, quedan englobados acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato, asparatato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, anforsulfonato, citrato, digluconato, formiato, fumarato, glicerofosfato, glutamato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, lactobionato, lactato, maleato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato, picrato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tricloroacetato, trifluoroacetato, para-toluensulfonato y sales de undecanoato de 40 compuestos de la presente invención. Se pueden preparar las sales de adición básica de los compuestos de la presente invención por medio de reacción con una base tal como el hidróxido, carbonato, bicarbonato, fosfato, hidrógeno fosfato, o dihidrogeno fosfato de cationes tales como calcio, hierro, litio, potasio, sodio o magnesio.

Se entiende que los siguientes ejemplos expresan más realizaciones de los procesos de la presente invención.

45 Ejemplo de Referencia 1

Se trató una disolución de bencilamina (73 kg) en agua (650,4 kg) a 0 °C con epiclorhidrina (61 kg), se agitó durante aproximadamente 2 horas hasta que se formaron sólidos, se almacenó a 10 °C durante 16 horas, y se filtró. Se 50 mezcló el filtrante con bicarbonato de sodio (104 kg) en acetonitrilo (1110 kg) y se destiló la mezcla de forma azeotrópica con adición de acetonitrilo para mantener un volumen de 900 l, se diluyó con acetonitrilo (400 l), se agitó a 75 °C durante 10-16 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de tierras diatomeas (Celite®), se concentró hasta 300 l, se añadió durante 1 hora a una disolución de ácido maleico (52,8 kg) en acetonitrilo (310 kg) a 40 °C, se enfrió a 0 °C, y se filtró. Se lavó el filtrante con acetato de isopropilo y se secó para proporcionar 55 113,6 kg de producto. Punto de fusión 127-129 °C; 1H RMN (CD_3OD) δ 7,54-7,51 (m, 5H), 6,33 (s, 2H), 4,98 (a, 4H, intercambiable), 4,72 (quinteto, J = 6 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,39 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,38 (CHD_2OD).

Ejemplo de Referencia 2

60 Se trató una suspensión del Ejemplo 1 (111,6 kg) en acetato de etilo (605 kg) con carbonato de potasio de 25 % (560 kg) hasta que la suspensión se homogeneizó. Se aisló la fase orgánica y se concentró con azeótropo de isopropanol. Se mezcló el concentrado con ácido acético (25,8 kg), se añadió a hidróxido de paladio de 5 % medio-húmedo sobre carbono (13,1 kg), se agitó a 55-65 °C bajo hidrógeno a 40 psi (0,28 MPa) durante 2-8 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró, se lavó con isopropanol, se concentró con una azeótropo de isopropanol 65 hasta 110 l, se enfría hasta 5-10 °C, se trató con gas de HCl (14 kg), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a 40 °C durante 30 minutos, se trató con tolueno (210 kg) durante 1 hora, se agitó durante 30 minutos, se

enfrió hasta temperatura ambiente, y se filtró. Se lavó el filtrante con tolueno y se secó a vacío a 50 °C para proporcionar 36,7 kg de producto. ¹H RMN (CD₃OD) δ 4,57 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,38 (CHD₂OD).

Ejemplo de Referencia 3

5 Se trató una suspensión de bencilamina (106 kg) y fosfato de potasio molido (tamaño de malla metálica 20) (45 kg) en N-metilpirrolidona (100 kg) a 50 °C con 2,3,5,6-tetrafluoropiridina (30 kg), se agitó durante 30 minutos a 50-70 °C y a 165 °C durante 12-18 horas, se enfrió hasta 10 °C, se trató secuencialmente con agua (240 l) y heptano/acetato de isopropilo de 50 % (v/v) (240 l), acetato de isopropilo (37,9 kg) y agua (88,5 kg), cada uno a 10 °C. Se separaron las fases inferior y media y se lavaron con HCl 2M (120 l) y agua (120 l), cada una pre-enfriada a 10 °C y se

Ejemplo de Referencia 4

15 Se trató secuencialmente una mezcla de hidróxido de paladio de 20 % medio húmedo sobre carbono (68,1 kg) con el Ejemplo 3 de 39,1 % (peso/peso) en acetato de isopropilo (410 kg total, 160 kg del Ejemplo 3), acetato de isopropilo (550 kg) y ácido fórmico de 88 % (57 kg). Se agitó la mezcla a 50 °C durante 2 horas y se filtró en nitrógeno a través de tierras diatomeas (Celite®) con lavado de acetato de isopropilo (200 kg). Se lavó dos veces el filtrado con disolución de ácido cítrico de 6 % que tenía su pH ajustado a 4 con hidróxido de potasio (agua (200 kg)/ácido cítrico (12 kg)/hidróxido de potasio (2 kg)), disolución de bicarbonato de sodio 1M (150 kg) y agua (150 kg) 20 filtró. Se lavó el filtrante con heptano (220 kg) y se secó a vacío a 40 °C para proporcionar 61,5 kg de producto, que se almacenaron en un recipiente opaco bajo nitrógeno. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,03 (t, 1H), 4,5-4,0 (a, 4H).

Ejemplo de Referencia 5

25 Se trató una disolución de ácido 2,4,5-trifluorobenzoico (139,5 kg) en DMF (8,4 kg) y tolueno (613 kg) con cloruro de tionilo (139,4 kg), se agitó a 60 °C durante 3,5 horas, se enfrió hasta 25 °C, se concentró hasta 20 % de su volumen original, se trató con tolueno (600 kg), se destiló y se almacenó a temperatura ambiente.

Ejemplo de Referencia 6

30 Se trató una suspensión de etil malonato de potasio (50,8 kg) y cloruro de magnesio (34,5 kg) en tolueno (130 kg) por debajo de 0 °C con THF (265 l), se enfrió hasta 0 °C, se trató con trietilamina (75 kg), se calentó hasta 50 °C, se agitó durante 1-5 horas, se enfrió hasta 0 °C, se trató 22 % del Ejemplo 5 (peso/peso) en tolueno (163 kg), se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas, se añadió a HCl 2 M (407 kg), se agitó durante 30 minutos, se separó de la fase acuosa y se lavó con agua. Se repitió este procedimiento, y se combinaron las fase orgánicas, se concentró con un azeótropo de etanol (150 l), se trató con agua (30 % en peso de la fase orgánica), se agitó durante 3 horas a 0 °C y se filtró. Se lavó el filtrante con etanol/agua 3:1 y se secó a vacío a 35-45 °C para proporcionar 86 kg de producto. ¹H RMN (CDCl₃) (ceto) δ (7,75 (ddd, J = 10,8, 10,8, 6,0 Hz, 1H), 7,02 (ddd, 1 H), 4,27 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,95 (d, 4,2 Hz, 2H), 1,35 (t, J=7,3 Hz, 3H); (enol) δ 12,72 (s, 1H), 7,85 (ddd, J=10,5, 9,6, 6,6 Hz, 1H), 6,96 (ddd, J=10,5, 10,5, 6,6 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,23 (q, J=7,2 Hz, 2H), 1,27 (t, J=7,4Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 7A

45 Se agitó una disolución del Ejemplo 6 (83,2 kg) en ortoformiato de trietilo (80,1 kg) a reflujo durante 0,5-1 horas, con anhídrido acético (103,5 kg), se agitó durante 12 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente para proporcionar una disolución que se usó de forma inmediata.

Ejemplo de Referencia 7B

50 Se trató la disolución del Ejemplo 7A con N-metilpirrolidinona (210 kg), acetonitrilo (161 kg) y agua (3 kg), se añadió a una suspensión del Ejemplo 5 (57,4 kg) en N-metilpirrolidinona (210 kg) y acetonitrilo (161 kg) 1:1, se agitó durante 2 horas, se añadió a agua (662 kg) y se filtró. Se lavó el filtrante con acetonitrilo/agua (2:1) y agua se secó a vacío a 60 °C para proporcionar 119,5 kg de producto. Pf. 157-160 °C, ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) (E) δ 1,15 (t, 3H), 4,16 (q, 2H), 4,64 (a s, 2H), 6,90 (m, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,32 (m, 1H), 9,03 (d, 1H), 12,44 (a, 1H); (Z) δ 1,03 (t, 3H), 4,11 (q, 2H), 4,60 (a s, 2H), 6,90 (m, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,48 (m, 1H), 8,90 (d, 1H), 11,17 (a, 1H).

Ejemplo de Referencia 8A

60 Se trató una mezcla del Ejemplo 7 (115 kg) y cloruro de litio (24,3 kg) en N-metilpirrolidinona (769 kg) por debajo de 35 °C con DBU (946,1 kg) y se agitó durante 2 horas para proporcionar una disolución del Ejemplo 8A que se usó de forma inmediata.

Ejemplo de Referencia 8B

Se trató la disolución del Ejemplo 8A por debajo de 40 °C con Ejemplo 2 (33,9 kg) y DBU (109 kg) y se agitó durante 2-5 horas para proporcionar una disolución de Ejemplo 8B que se usó de forma inmediata.

5

Ejemplo de Referencia 8C

Se trató la disolución del Ejemplo 8B con anhídrido isobutírico (99,7 kg), se agitó a 35 °C durante 1-2 horas, se enfrió hasta 20-30 °C, se trató con acetato de etilo (104 kg) y ácido cítrico acuoso de 10 % (570 kg) y se filtró. Se lavó el filtrado con agua y se secó a vacío a 50 °C para proporcionar 136 kg de producto. ¹H RMN (DMSO₄-d₆, 400 MHz) δ 8,49 (s, 1H), 8,00 (dd, J=9,0, 9,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J=12,08 Hz, 1H), 6,79 (a s, 2H), 5,95 (dd, J=1,5, 7,6 Hz, 1H), 5,21 (m, 1H), 4,36 (t, J=7,4 Hz, 2H), 4,02 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,95 (dd, J=3,7, 9,2 Hz, 2H), 2,58 (hept, J=7,0 Hz, 1H), 1,26 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,11 (d, J=7,0 Hz, 6H).

10

15 Ejemplo de Referencia 9A

Se trató una suspensión del Ejemplo 8A (99,8 kg) en diclorometano (813 kg) a 0-5 °C con 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (39,5 kg) en diclorometano (540 kg) durante 2 horas con bisulfito de sodio acuoso de 10 % (550 kg), se separó a partir de la fase acuosa, se lavó con bicarbonato de sodio de 5% y agua y se concentró. Se disolvió el concentrado en éter metil terc-butílico, se cristalizó a 5 °C y se secó a 65 °C para proporcionar 109 kg de producto solvato de éter metil terc-butílico de ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,35 (s, 1H), 7,95 (d, J=14,7 Hz, 1H), 7,24 (t, J=8,9 Hz, 1H), 5,19-5,11 (m, 1H), 4,82-4,72 (m, 2H), 4,39-4,27 (m, 2H), 4,35 (q, J=7,5 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,57 (sept, J=7,1 Hz, 1H), 1,36 (t, J=7,4 Hz, 3H), 1,17 (d, J=7,1 Hz, 6H), 1,18 (s, 9H).

20

25 Ejemplo 9B

Se trató una suspensión del Ejemplo 8 (110 kg) y N-clorosuccinimida (31 kg) en acetato de etilo (785 kg) a 0-5 °C con ácido fosfórico (2,5 kg) y agua (1 kg) y se mantuvo la temperatura en menos de 5 °C, se calentó hasta 22 °C, se agitó durante 3 horas, se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio y disolución de sulfito de sodio de 10 % y se concentró. Se trató el concentrado con éter metil terc-butílico (403 kg) y se agitó la suspensión a 35 °C durante 30 minutos, se enfrió hasta 5 °C y se filtró.

30

Ejemplo 9C

Se trató una suspensión del Ejemplo 8 (4,91 kg) y N-clorosuccinimida (1,36 g) en acetato de etilo (500 ml) con ácido trifluoroacético (0,15 ml) durante 3 horas con bicarbonato de sodio acuoso de 5 % (25 ml), se separó de la fase acuosa, se lavó con hidrógeno sulfato de sodio acuoso de 10 % (10 ml) y se concentró hasta 50 ml con un azeótropo de éter metil terc-butílico (250 ml). Se disolvió el concentrado en éter metil terc-butílico, y se agitó la disolución a 45 °C hasta que se formaron sólidos, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. Se lavó el filtrante con éter metil terc-butílico y se secó a vacío a 50 °C para proporcionar 5,33 g de producto en forma de solvato de éter metil terc-butílico. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,35 (s, 1H), 7,95 (d, J=14,7 Hz, 1H), 7,24 (t, J=8,9 Hz, 1H), 5,19-5,11 (m, 1H), 4,82-4,72 (m, 2H), 4,39-4,27 (m, 2H), 4,35 (q, J=7,5 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,57 (setp, J=7,1 Hz, 1H), 1,36 (t, J=7,4 Hz, 3H), 1,17 (d, J=7,1 Hz, 6H), 1,18 (s, 9H).

40

45 Ejemplo 10

Se trató una disolución de N-clorosuccinimida (25,3 kg) en acetato de metilo (419 kg) a 17 °C con ácido sulfúrico (560 g) se transfirió a una suspensión del Ejemplo 8 (92,7 kg) en acetato de etilo (244 kg) a 17 °C al tiempo que se mantenía la temperatura de reacción a 17 °C, se inactivó/lavó con bicarbonato de sodio acuoso de 1,5 % (370 kg), se lavó con sulfito de sodio acuoso de 10 % (200 kg) y se concentró. Se disolvió el concentrado en isopropanol, se trató con hidróxido de potasio acuoso de 4 % (peso/peso) (750 kg), se agitó a 50 °C hasta que se completó la hidrólisis, se hizo pasar a través de un filtro de pulido, se trató con ácido acético acuoso de 12 % (410 kg) y se filtró. Se lavó el filtrante con agua y se secó a 50 °C para proporcionar 73 kg de producto. ¹H RMN (CDCl₃) δ 14,63 (a s, 1H), 8,70 (d, J=0,7Hz, 1H), 7,95 (dd, J=9,9, 0,7Hz, 1H), 7,83 (d, J=13,6 Hz, 1H), 6,75 (s, 2H), 5,75 (d, J=5,8 Hz, 1H), 4,61 (m, 12H), 4,47 (m, 1H), 4,18 (m, 2H).

55

Ejemplo de Referencia 11A

Se agitó una disolución del Ejemplo 6 (3,65 kg) y ortoformiato de trietilo (4,93 l) en tolueno (18,5 l) a reflujo durante 1 hora, se trató con anhídrido acético (3,50 l), se agitó durante 12-24 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró con un azeótropo de tolueno (8l) hasta que no se detecto ortoformiato de trietilo por medio de ¹H RMN (CDCl₃).

60

Ejemplo de Referencia 11B

Se trató una disolución del Ejemplo 4 (2,58 kg) en DMSO (6,75 kg) a 14 °C con el Ejemplo 13A en DMSO (9,50 kg) durante 1h oras, se agitó durante 15 minutos, se trató con carbonato de potasio (2,25 kg), se agitó a 60-70 °C durante 1-2 horas, se enfrió hasta 30 °C, se trató secuencialmente con acetonitrilo (13,3 kg) y ácido cítrico acuoso de 9 % (20,2 kg), cada uno durante 15 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. Se lavó el filtrado con ácido cítrico acuoso de 9 % (10 kg) /acetonitrilo (9,1 l) y se acetonitrilo (2x9,1 l) y se secó a 40-45 °C para proporcionar 4,49 kg de producto. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,14 (dd, J=11,4, 9,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, J=11,2, 9,8 Hz, 1H), 7,51 (ddd, J=12,6, 6,6 1,2 Hz, 1H), 6,82 (a s, 2H), 4,23 (q, J=7,5 Hz, 2 H), 1,28 (t, J=7,5 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 12

Se agitó una mezcla del Ejemplo 2 (1,46 kg) y bicarbonato de potasio (4,66 kg) en N-metilpirrolidinona (36,8 kg) a 60 °C durante 1 horas, se trató con el Ejemplo 13B (4 kg), se agitó durante 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se trató con N,N-dimetilaminopiridina (65 g) y anhídrido acético (5,34 kg) al tiempo que se mantenía la temperatura por debajo de 45 °C, se agitó hasta que se consumió el alcohol intermedio, se enfrió hasta temperatura ambiente, y se filtró. Se lavó el filtrante con N-metilpirrolidinona (4,3 kg) y se calentó el filtrado hasta 70 °C, se trató con agua (40,4 kg), se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. Se lavó el filtrante con agua (2x12 kg) y se secó a vacío a 50 °C para proporcionar 4,36 kg de producto. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,31 (d, J=0,7 Hz, 1H), 7,81 (dd, J=8,8, 9,9 Hz, 1H), 7,55 (d, J=12,9 Hz, 1H), 6,62 (a s, 2H), 5,75 (dd, J=1,5, 7,3 Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,02 (q, J=7,1 Hz, 2H), 3,77 (dd, J= 3,3, 9,6 Hz, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,97 (t, J=7, Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 13

Se trató una mezcla del Ejemplo 12 (1,97 kg) en diclorometano (15,4 kg) a 0 °C con 1,3-dimetil-5,5-diclorohidantoína (890 g) en diclorometano (7,7 kg) durante 2,5 horas, se agitó durante 2 horas, se trató con hidrogeno sulfito de sodio acuoso de 10 % (10,2 kg), separó de la fase acuosa, se lavó con agua, se filtró, y se concentró con azeótropo de acetato de etilo (4,2 kg). Se trató el concentrado con acetato de etilo (9 kg) y heptano (3,5 kg), se agitó a 5 °C durante 2 horas, y se filtró. Se lavó el filtrante con acetato de etilo/heptano 1:1 (1,4 kg) y se secó a vacío para proporcionar 1,84 kg de producto. Pf 193-195 °C. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,42 (d, J=0,7 Hz, 1H), 7,93 (dd, J=9,9, 1,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J=13,9 Hz, 1H), 6,72 (a s, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,73 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,22 (dd, J=14,0, 7,0 Hz, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,26 (t, J=14,0 Hz, 3H).

Se entiende que lo anterior es ilustrativo de la presente invención y no limitante. El alcance de la presente invención se define en las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxiacetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico o una de sus sales, que comprende:
 - 5 (a) hacer reaccionar 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-7-(3-isobutiriloxi)azetidín-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo o una de sus sales y N-clorosuccinimida en acetato de etilo y en presencia de ácido y aislar o no aislar el producto;
 - o
 - 10 hacer reaccionar 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-7-(3-isobutiriloxi)azetidín-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo o una de sus sales y N-clorosuccinimida en una mezcla de acetato de metilo y acetato de etilo y en presencia de ácido sulfúrico y aislar o no aislar el producto; y
 - (b) hacer reaccionar el producto de la etapa (a) e hidróxido de sodio.
- 15 2. El proceso de la reivindicación 1, que además comprende aislar el producto de la etapa (b).
3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde se hacen reaccionar 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-7-(3-isobutiriloxi)azetidín-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo o una de sus sales y N-clorosuccinimida en acetato de etilo.
- 20 4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde se hacen reaccionar 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-7-(3-isobutiriloxi)azetidín-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo o una de sus sales y N-clorosuccinimida en una mezcla de acetato de metilo y acetato de etilo.
- 25 5. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el ácido es ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético o ácido perclórico.
6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, donde el ácido es ácido sulfúrico.
- 30 7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, donde el ácido es ácido fosfórico.
8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, donde el ácido es ácido trifluoroacético.
9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, donde el ácido es ácido perclórico.