

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 506 143**

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 10187876 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 2305666**

54 Título: **Preparación de sustancias antibacterianas de ácido piridonacarboxílico**

30 Prioridad:

**30.07.2004 US 592893 P**

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

**13.10.2014**

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 2 506 143 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 sustancias antibacterianas de ácido piridonacarboxílico

5 La presente invención se refiere a procesos para preparar derivados de ácido piridonacarboxílico que tienen propiedades antibacterianas.

Se conoce que numerosos compuestos que tienen un resto de ácido piridonacarboxílico son útiles como sustancias antibacterianas. Por ejemplo, una serie de nuevas sustancias antibacterianas de quinolona aparece en el documento de Solicitud PCT N° PCT/JP96/02710, publicado como WO97/11068 el 27 de marzo de 1997 y expedido en los 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.

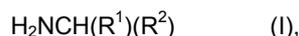
15 Existe por lo tanto la necesidad actual de procesos para preparar estos compuestos en cantidades a gran escala.

La presente invención se refiere un proceso para preparar 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-7-(3-(isobutiriloxi)azetidín-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo, o una sal del mismo, que comprende:

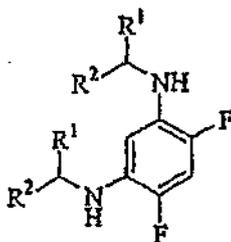
20 (h) hacer reaccionar (2E/Z)-3-((6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)amino)-2-(2,4,5-trifluorobenzoil)-2-propenoato de etilo, o una sal del mismo, cloruro de litio y DBU y no aislar el producto;  
 (i) hacer reaccionar el producto de la etapa (h), clorhidrato de 3-azetidínol y DBU y no aislar el producto; y  
 (j) hacer reaccionar el producto de la etapa (i) y anhídrido isobutírico y aislar o no aislar el producto.

25 Una realización de la presente divulgación se refiere a un proceso para preparar 2,6-diamino-3,5-difluoropiridina, o una sal de la misma, que comprende:

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



30 o una sal del mismo,  
 donde  $\text{R}^1$  es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes - $\text{O}(\text{CH}_3)$  o - $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$  seleccionados independientemente, y  
 $\text{R}^2$  es hidrógeno, - $\text{CH}_3$ , - $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , o  $\text{R}^1$   
 35 y una base de fosfato de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 70 °C durante un primer tiempo de reacción y de aproximadamente 150 °C a aproximadamente 170 °C durante un segundo tiempo de reacción, donde el tiempo total de reacción es de aproximadamente 16 horas a aproximadamente 24 horas, para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula (II)



(II),

40 y aislar o no aislar el compuesto que tiene la fórmula (II);  
 (b) hacer reaccionar, durante aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 2 horas, el compuesto que tiene la fórmula (II), hidrógeno y un catalizador de hidrogenólisis en agua y un cosolvente, donde el agua está presente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 6 equivalentes molares por equivalente molar del compuesto que tiene la fórmula (II).

Otra realización de la presente divulgación se refiere a 2,6-diamino-3,5-difluoropiridina, o una sal de la misma, preparada como se ha descrito en la realización precedente

50 Otra realización más de la presente divulgación se refiere a un proceso para preparar 2,6-diamino-3,5-difluoropiridina, o una sal de la misma, que comprende:

(a) hacer reaccionar 2,3,5,6-tetrafluoropiridina, bencilamina y una base de fosfato de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 70 °C durante un primer tiempo de reacción y de aproximadamente 150 °C a aproximadamente 170 °C durante un segundo tiempo de reacción, donde el tiempo total de reacción es de aproximadamente 16 horas a aproximadamente 24 horas, para proporcionar N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>-dibencil-2,6-diamino-3,5-difluoropiridina;

(b) hacer reaccionar, durante aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 2 horas, la N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>-dibencil-2,6-diamino-3,5-difluoropiridina, hidrógeno y un catalizador de hidrogenólisis en agua y un cosolvente, donde el agua está presente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 6 equivalentes molares por equivalente molar de la N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>-dibencil-2,6-diamino-3,5-difluoropiridina.

Otra realización más de la presente divulgación se refiere a 2,6-diamino-3,5-difluoropiridina, o una sal de la misma, preparada como se ha expuesto en la realización precedente.

Otra realización más de la presente divulgación se refiere a un proceso para preparar 2,6-diamino-3,5-difluoropiridina, o una sal de la misma, que comprende:

(a) hacer reaccionar 2,3,5,6-tetrafluoropiridina, bencilamina y una pluralidad de partículas de fosfato potásico que tienen un diámetro medio de aproximadamente 420 micrómetros (malla 40) a aproximadamente 2000 micrómetros (malla 10) de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 70 °C durante un primer tiempo de reacción y de aproximadamente 150 °C a aproximadamente 170 °C durante un segundo tiempo de reacción, donde el tiempo total de reacción es de aproximadamente 16 horas a aproximadamente 24 horas, para proporcionar N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>-dibencil-2,6-diamino-3,5-difluoropiridina;

(b) hacer reaccionar durante aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 2 horas la N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>-dibencil-2,6-diamino-3,5-difluoropiridina, ácido fórmico y paladio al 20 % sobre carbono en agua y un cosolvente, donde el agua está presente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 6 equivalentes molares por equivalente molar de la N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>-dibencil-2,6-diamino-3,5-difluoropiridina.

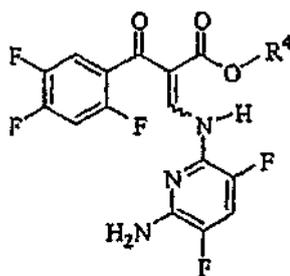
Otra realización más de la presente divulgación se refiere a 2,6-diamino-3,5-difluoropiridina, o una sal de la misma, preparada como se ha expuesto en la realización precedente.

Otra realización más de la presente divulgación se refiere a un proceso para preparar 2,6-diamino-3,5-difluoropiridina, o una sal de la misma, que comprende:

(a) hacer reaccionar 2,3,5,6-tetrafluoropiridina, bencilamina y una pluralidad de partículas de fosfato potásico que tienen un diámetro medio de aproximadamente 420 micrómetros (malla 40) a aproximadamente 2000 micrómetros (malla 10) de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 5 horas y de aproximadamente 150 °C a aproximadamente 170 °C durante aproximadamente 10 horas a aproximadamente 20 horas para proporcionar N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>-dibencil-2,6-diamino-3,5-difluoropiridina.

(b) hacer reaccionar, durante aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 2 horas, la N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>-dibencil-2,6-diamino-3,5-difluoropiridina, ácido fórmico y paladio al 20 % sobre carbono en agua y acetato de isopropilo, donde el agua está presente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares por equivalente molar de la N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>-dibencil-2,6-diamino-3,5-difluoropiridina. Otra realización más de la presente divulgación se refiere a 2,6-diamino-3,5-difluoropiridina, o una sal de la misma, preparada como se ha expuesto en la realización precedente.

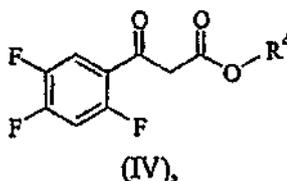
Otra realización más de la presente divulgación se refiere a un proceso para preparar un compuesto que tiene la fórmula (V)



(V),

o una sal del mismo, donde R<sup>4</sup> es alquilo, que comprende:

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



5 y un ortoformiato de trialquilo durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas y hacer reaccionar el producto de los mismos y un anhídrido carboxílico durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 12 horas;

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

15 Otra realización más de la presente divulgación se refiere a un compuesto que tiene la fórmula (V) preparado como se ha expuesto en la realización precedente.

Otra realización más de la presente divulgación se refiere a un proceso para preparar (2E/Z)-3-((6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)amino)-2-(2,4,5-trifluorobenzoyl)-2-propenoato de etilo, o una sal del mismo, que comprende:

20 (c) hacer reaccionar, de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 140 °C, 3-oxo-3-(2,4,5-trifluorofenil)propanoato de etilo y un ortoformiato de trialquilo durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas y hacer reaccionar el producto de los mismos y un anhídrido carboxílico durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 12 horas;

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

30 Otra realización más de la presente divulgación se refiere a (2E/Z)-3-((6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)amino)-2-(2,4,5-trifluorobenzoyl)-2-propenoato, o una sal del mismo, preparado como se ha expuesto en la realización precedente.

35 Otra realización más de la presente divulgación se refiere a un proceso para preparar (2E/Z)-3-((6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)amino)-2-(2,4,5-trifluorobenzoyl)-2-propenoato de etilo, o una sal del mismo, que comprende:

40 (c) hacer reaccionar, de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 140 °C, 3-oxo-3-(2,4,5-trifluorofenil)propanoato de etilo y ortoformiato de trietilo durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas y hacer reaccionar el producto de los mismos y anhídrido acético durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 12 horas;

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

Otra realización más de la presente divulgación se refiere a (2E/Z)-3-((6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)amino)-2-(2,4,5-trifluorobenzoyl)-2-propenoato, o una sal del mismo, preparado como se ha expuesto en la realización precedente.

50 Otra realización más de la presente divulgación se refiere a un proceso para preparar (2E/Z)-3-((6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)amino)-2-(2,4,5-trifluorobenzoyl)-2-propenoato de etilo, o una sal del mismo, que comprende:

55 (c) hacer reaccionar; de aproximadamente 110 °C a aproximadamente 115 °C, 3-oxo-3-(2,4,5-trifluorofenil)propanoato de etilo y ortoformiato de trietilo durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas y hacer reaccionar el producto de los mismos 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 productos que comprende el (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 de productos 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.

5 Otra realización más de la presente divulgación se refiere a (2E/Z)-3-((6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)amino)-2-(2,4,5-trifluorobenzoil)-2-propenoato, o una sal del mismo, preparado como se ha expuesto en la realización precedente.

10 Otra realización más de la presente divulgación se refiere a un proceso para preparar (2E/Z)-3-((6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)amino)-2-(2,4,5-trifluorobenzoil)-2-propenoato de etilo, o una sal del mismo, que comprende:

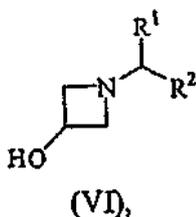
15 (c) hacer reaccionar, de aproximadamente 110 °C a aproximadamente 115 °C, 3-oxo-3-(2,4,5-trifluorofenil)propanoato de etilo y ortoformiato de trietilo durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas y hacer reaccionar el producto de los mismos y anhídrido acético durante aproximadamente 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 productos que comprende el (2E/Z)-3-((6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)amino)-2-(2,4,5-trifluorobenzoil)-2-propenoato de etilo, mezclar la mezcla de productos y agua, y aislar el (2E/Z)-3-((6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)amino)-2-(2,4,5-trifluorobenzoil)-2-propenoato de etilo.

25 Otra realización más de la presente divulgación se refiere a (2E/Z)-3-((6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)amino)-2-(2,4,5-trifluorobenzoil)-2-propenoato, o una sal del mismo, preparada como se ha expuesto en la realización precedente.

Otra realización más de la presente divulgación se refiere a un proceso para preparar clorhidrato de 3-azetidino**l** básicamente puro que comprende:

30 (e) hacer reaccionar (±)-2-(clorometil)oxirano, bicarbonato sódico y el compuesto que tiene la fórmula (I) para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula (VI),



35 hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula (VI) y cloruro de hidrógeno de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 0 °C o ácido (2E/Z)-7-butenodioico (maleico) de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 45 °C, y aislar la sal de clorhidrato o la sal ácida de maleato, respectivamente, del compuesto que tiene la fórmula (VI);

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

45 (g) hacer reaccionar el producto de la etapa (f), hidrógeno y un catalizador de hidrogenólisis en un medio de reacción que consiste básicamente en agua, un alcohol, y un ácido orgánico, de aproximadamente 40 psi (276 kPa) a aproximadamente 60 psi (414 kPa) y 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 la sal de maleato, se lleva a cabo la etapa (f).

Otra realización más de la presente divulgación se refiere a clorhidrato de 3-azetidino**l** preparado como se ha expuesto en la realización precedente.

50 Otra realización más de la presente divulgación se refiere a un proceso para preparar clorhidrato de 3-azetidino**l** básicamente puro que comprende:

55 (e) hacer reaccionar (±)-2-(clorometil)oxirano, bicarbonato sódico y bencilamina para proporcionar 1-bencil-3-azetidino**l**, hacer reaccionar el 1-bencil-3-azetidino**l** y ácido (2E/Z)-2-butenodioico de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 45 °C, y aislar (2E/Z)-2-butenodioato de 1-bencil-3-azetidino**l**;

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

(g) hacer reaccionar el producto de la etapa (f), hidrógeno y Pd(OH)<sub>2</sub> sobre carbono en un medio de reacción que comprende agua, un alcohol y un ácido orgánico de aproximadamente 40 psi (276 kPa) a aproximadamente 60

psi (414 kPa) y 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 en primer lugar con cloruro de hidrógeno gaseoso entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 20 °C y a continuación con tolueno a aproximadamente 40 °C.

5 Otra realización más de la presente divulgación se refiere a clorhidrato de 3-azetidinoil preparado como se ha expuesto en la realización precedente.

10 Otra realización más de la presente divulgación se refiere a un proceso para preparar clorhidrato de 3-azetidinoil básicamente puro que comprende:

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

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

y

(g) hacer reaccionar el producto de la etapa (f), hidrógeno y Pd(OH)<sub>2</sub> sobre carbono en un medio de reacción que comprende agua, isopropanol y ácido acético de aproximadamente 40 psi (276 kPa) a aproximadamente 60 psi (414 kPa) y de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 2 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 en primer lugar con cloruro de hidrógeno gaseoso entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 20 °C y a continuación con tolueno a aproximadamente 40 °C.

25 Otra realización más de la presente divulgación se refiere a clorhidrato de 3-azetidinoil preparado como se ha expuesto en la realización precedente.

Otra realización más de la presente divulgación se refiere a un proceso para preparar clorhidrato de 3-azetidinoil básicamente puro que comprende:

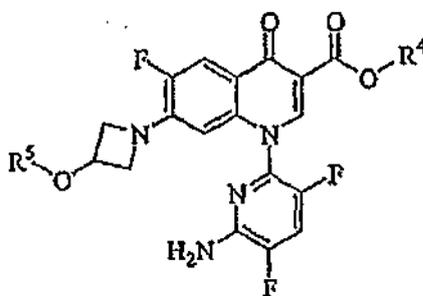
30 (e) hacer reaccionar ( $\pm$ )-2-(clorometil)oxirano, bicarbonato sódico y bencilamina de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 80 °C en acetonitrilo y agua para proporcionar 1-bencil-3-azetidinoil, hacer reaccionar el 1-bencil-3-azetidinoil y ácido (2E/Z)-2-butenodioico a aproximadamente 40 °C,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

(f) hacer reaccionar el (2E/Z)-2-butenodioato de 1-bencil-3-azetidinoil y carbonato potásico; y

35 (g) hacer reaccionar el producto de la etapa (f), hidrógeno y Pd(OH)<sub>2</sub> sobre carbono en un medio de reacción que comprende agua, isopropanol y ácido acético a aproximadamente 40 psi (276 kPa) 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 en primer lugar con cloruro de hidrógeno gaseoso entre aproximadamente 4 °C y aproximadamente 20 °C y a continuación con tolueno a aproximadamente 40 °C.

40 Otra realización más de la presente divulgación se refiere a clorhidrato de 3-azetidinoil, o una sal del mismo, preparado como se ha expuesto en la realización precedente.

45 Otra realización más de la presente divulgación se refiere a un proceso para preparar un compuesto que tiene la fórmula (VII)



(VII),

o una sal del mismo,

50 donde R<sup>5</sup> es hidrógeno o C(O)R<sup>6</sup>, donde R<sup>6</sup> es alquilo, fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres de OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl o Br seleccionados independientemente, que comprende:

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

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

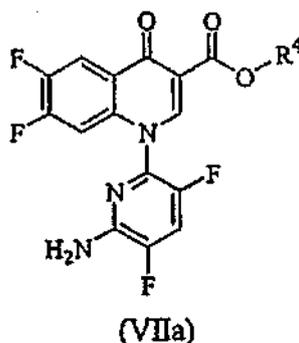
5 (j) hacer reaccionar o no hacer reaccionar el producto de la etapa (i) y un precursor de un grupo protector de OH y aislar o no aislar el producto.

Otra realización más de la presente divulgación se refiere a un compuesto que tiene la fórmula (VII), o una sal del mismo, preparado como se ha expuesto en la realización precedente.

10 Otra realización más de la presente divulgación se refiere a un compuesto que tiene la fórmula (VII), o una sal del mismo, para su uso en la preparación de ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-(isobutiriloxi)azetidín-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolinacarboxílico, ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxi-1-azetidín-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolinacarboxílico, o una sal, éster o sal de un éster de los mismos.

Otra realización más se refiere a un compuesto que tiene la fórmula (VII), o una sal del mismo.

20 Otra realización más de la presente divulgación se refiere a un compuesto que tiene la fórmula (VIIa)



preparado como se ha expuesto en la realización precedente.

25 Otra realización más de la presente divulgación se refiere a un proceso para preparar 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-7-(3-(isobutiriloxi)azetidín-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo, o una sal del mismo, que comprende:

30 (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 sal del mismo, un ácido no prótico y una base de amina bicíclica y no aislar o aislar el producto;

(i) hacer reaccionar el producto de la etapa (h), clorhidrato de 3-azetidinol 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 Otra realización más de la presente divulgación se refiere a ácido 1-(6-amino-3,5-difluoro-2-piridinil)-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolinacarboxílico, o una sal del mismo, preparado como se ha expuesto en la realización precedente.

40 Otra realización más de la presente divulgación se refiere a 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-7-(3-(isobutiriloxi)azetidín-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo, o una sal del mismo, preparado como se ha expuesto en la realización precedente.

45 Otra realización más de la presente divulgación se refiere a 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-7-(3-(isobutiriloxi)azetidín-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo, o una sal del mismo, para su uso en la preparación de ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxi)azetidín-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolinacarboxílico, o una sal, éster o sal de un éster del mismo.

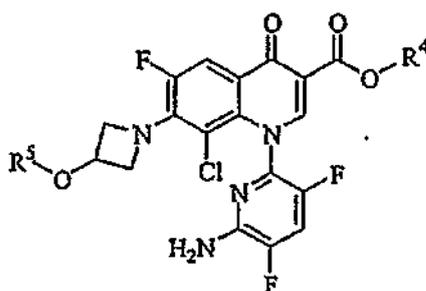
50 Otra realización más de la presente divulgación se refiere a 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-7-(3-(isobutiriloxi)azetidín-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo, o una sal del mismo.

Otra realización más de la presente divulgación se refiere a 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-7-(3-(isobutiriloxi)azetidín-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo, o una sal del mismo, preparada como se ha expuesto en la realización precedente.

Otra realización más de la presente divulgación se refiere a 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-7-(3-(isobutirilo)azetidín-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo, o una sal del mismo, para su uso en 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-dihidro-3-quinolinacarboxílico, o una sal, éster o sal de un éster del mismo.

5 Otra realización más de la presente divulgación se refiere 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-dihidro-3-quinolinacarboxílico, o una sal del mismo, que comprende:

10 (k) hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula (VII), o una sal del mismo, y un agente de cloración y aislar o no aislar un compuesto que tiene la fórmula (VIII)



(VII);

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

Otra realización más de la presente divulgación se refiere a un compuesto que tiene la fórmula (VIII), o una sal del mismo, preparado como se ha expuesto en la realización precedente.

20 Otra realización más de la presente divulgación se refiere a un compuesto que tiene la fórmula (VIII), o una sal del mismo, para su uso en 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-dihidroquinolina-3-carboxílico o una sal del mismo.

25 Otra realización más de la presente divulgación se refiere a un compuesto que tiene la fórmula (VIII).

Otra realización más de la presente divulgación se refiere 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-dihidroquinolina-3-carboxílico, o una sal del mismo, que comprende:

30 (k) hacer reaccionar 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-7-(3-(isobutirilo)azetidín-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo o una sal del mismo y N-clorosuccinimida y aislar o no aislar el producto;  
(l) hacer reaccionar el producto de la etapa (k) e hidróxido sódico; y  
(m) aislar el producto de la etapa (l).

35 Otra realización más de la presente divulgación se refiere a ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxiacetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolinacarboxílico preparado como se ha expuesto en la realización precedente.

40 Las realizaciones divulgadas y no reivindicadas se dan con fines comparativos.

Los restos variables se representan mediante identificadores (letras mayúsculas con superíndices numéricos y/o alfabéticos) y se pueden expresar específicamente.

45 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, significa alquilo C<sub>1</sub>, alquilo C<sub>2</sub>, alquilo C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>5</sub>, y alquilo C<sub>6</sub>.

El término "alquilo C<sub>1</sub>", como se usa en el presente documento, significa metilo.

50 El término "alquilo C<sub>2</sub>", como se usa en el presente documento, significa etilo.

El término "alquilo C<sub>3</sub>", como se usa en el presente documento, significa prop-1-ilo y prop-2-ilo (isopropilo).

El término "alquilo C<sub>4</sub>", como se usa en el presente documento, significa but-1-ilo, but-2-ilo, 2-metilprop-1-ilo, y 2-metilprop-2-ilo (terc-butilo).

5 El término "alquilo C<sub>5</sub>", como se usa en el presente documento, 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.

10 El término "alquilo C<sub>6</sub>", como se usa en el presente documento, 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-etilbut-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.

El término "alcohol", como se usa en el presente documento, significa metanol, etanol, isopropanol, terc-butanol, y similares o una mezcla de los mismos.

15 La expresión "haluro de alcanoilo", como se usa en el presente documento, significa un compuesto que tiene la fórmula R<sup>6</sup>C(O)Cl, donde R<sup>6</sup> es alquilo que está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres de OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl o Br seleccionados independientemente.

20 La expresión "haluro de ariloilo", como se usa en el presente documento, significa un compuesto que tiene la fórmula R<sup>6</sup>C(O)Cl, donde R<sup>6</sup> es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres de OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl o Br seleccionados independientemente.

25 El efecto de la solubilidad de los compuestos que tienen la fórmula (VII), donde R<sup>4</sup> es etilo y R<sup>6</sup> es variable, en acetato de etilo, se muestra en la TABLA 1.

R <sup>6</sup>	Solubilidad (mg/ml)
CH <sub>3</sub>	1,7
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0,2
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	6,4
fenilo	0,2

La expresión "base de amina", como se usa en el presente documento, significa trietilamina, N-metilmorfolina, y diisopropiletilamina.

30 El término "base", como se usa en el presente documento, significa Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, trietilamina, diisopropiletilamina y similares, o una mezcla de las mismas.

35 La expresión "base de amina bicíclica", como se usa en el presente documento, significa 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBN).

La expresión "anhídrido carboxílico", como se usa en el presente documento, significa anhídrido acético, anhídrido butírico, anhídrido isobutírico y similares.

40 La expresión "agente de cloración", como se usa en el presente documento, significa N-clorosuccinimida, cloruro de tionilo, Cl<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>O y similares con o sin agua y con o sin un ácido tal como ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, ácido perclórico y similares.

45 Los rendimientos de las cloraciones de los compuestos que tienen la fórmula (VII), donde R<sup>4</sup> es CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y R<sup>5</sup> es C(O)R<sup>6</sup>, donde R<sup>6</sup> es CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, con N-clorosuccinimida en acetato de etilo se muestra en la TABLA 2.

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

La expresión "catalizador de hidrogenólisis", como se usa en el presente documento, significa hidróxido de paladio al 5 % humedecido con agua o no humedecido con agua, hidróxido de paladio al 10 % humedecido con agua o no humedecido con agua, hidróxido de paladio al 5 % sobre carbono humedecido con agua o no humedecido con agua,

hidróxido de paladio sobre carbono al 10 % humedecido con agua o no humedecido con agua, y similares con las mezclas de los mismos.

5 La expresión "base de hidróxido", como se usa en el presente documento, significa una base de hidróxido de sodio, potasio, litio, bario y similares o las mezclas de los mismos.

La expresión "ácido no prótico", como se usa en el presente documento, significa cloruro de litio, cloruro de magnesio, cloruro de cinc y similares, o las mezclas de los mismos.

10 La expresión "precursor de un grupo protector de OH", como se usa en el presente documento, significa un anhídrido carboxílico, un haluro de alcanoilo, un cloruro de ariloilo y similares.

La expresión "ácido orgánico", como se usa en el presente documento, significa ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico y similares, o las mezclas de los mismos.

15 La expresión "base de fosfato", como se usa en el presente documento, significa  $K_3PO_4$ ,  $K_2HPO_4$ ,  $KH_2PO_4$ ,  $Na_3PO_4$ ,  $Na_2HPO_4$ ,  $NaH_2PO_4$ , y similares con las mezclas de los mismos.

20 La expresión "clorhidrato de 3-azetidinol básicamente puro", como se usa en el presente documento, significa clorhidrato de 3-azetidinol que tiene un contenido de disolvente suficientemente bajo para estar en forma de polvo.

La expresión "ortoformiato de trialquilo" significa ortoformiato de trimetilo, ortoformiato de trietilo, ortoformiato de triisopropilo y similares, o las mezclas de los mismos.

25 Los compuestos de la presente invención pueden presentar uno o más átomos de carbono sustituidos asimétricamente en la configuración R o S. Los compuestos que presentan átomos de carbono sustituidos asimétricamente enriquecidos en una configuración con respecto a la otra se asignan a la configuración que está presente en mayor cantidad, preferentemente de un 85 % a un 95 % de enriquecimiento, más preferentemente de un 95 % a un 99 % de enriquecimiento, y aún más preferentemente más de un 99 % de enriquecimiento. Por lo tanto, 30 los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de enantiómeros, mezclas de enantiómeros, diastereómeros que presentan estereoquímica relativa, diastereómeros que presentan estereoquímica absoluta, diastereómeros que presentan al menos un átomo de carbono sustituido asimétricamente que está enriquecido en una configuración y al menos un átomo de carbono sustituido asimétricamente que no está enriquecido, y las mezclas de los precedentes.

35 Los compuestos de la presente divulgación también pueden presentar un, o más de un, doble enlace carbono-carbono o doble enlace carbono-nitrógeno. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de isómeros geométricos de configuración Z o E o en forma de mezclas de isómeros geométricos.

40 Los términos "R", "S", "Z", y "E" son como se definen en el documento IUPAC 1974 Recommendations en la Sección E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10.

45 Los compuestos de la presente divulgación puede existir en forma de sales de adición de ácido o sales de adición de base y se pueden preparar durante su aislamiento o después de su purificación. Las sales de adición de ácido de los compuestos se preparan por reacción con un ácido. Por ejemplo, se pretende que las sales de acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, digluconato, formiato, fumarato, glicerofosfato, glutamato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, lactobionato, lactato, maleato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato, picrato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, 50 tricloroacetato, trifluoroacetato, para-toluenosulfonato, y undecanoato de los compuestos de la presente invención estén incluidas en la misma. Las sales de adición de base de los compuestos de la presente invención se pueden preparar por reacción con una base tal como el hidróxido, carbonato, bicarbonato, fosfato, hidrogenofosfato, o dihidrogenofosfato de cationes tales como calcio, hierro, litio, potasio, sodio o magnesio.

55 Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren adicionalmente los compuestos y los procesos de la presente divulgación. Los ejemplos que hacen referencia a materia objeto que no está dentro del alcance de las reivindicaciones se dan con fines comparativos.

#### EJEMPLO 1

60 Una solución de bencilamina (73 kg) en agua (650,4 kg) a 0 °C se trató con epiclorohidrina (61 kg), se agitó durante aproximadamente 2 horas hasta que se formó un sólido, se almacenó a 10 °C durante 16 horas, y se filtró. El filtrante se mezcló con bicarbonato sódico (104 kg) en acetonitrilo (1110 kg), y la mezcla se destiló azeotrópicamente con adición de acetonitrilo para mantener un volumen de 900 l, se diluyó con acetonitrilo (400 l), se agitó a 75 °C 65 durante 10-16 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), se concentró hasta 300 l, se añadió durante 1 hora a una solución de ácido maleico (52,8 kg) en acetonitrilo (310 kg) a

## ES 2 506 143 T3

40 °C, se enfrió a 0 °C, y se filtró. El filtrante se lavó con acetato de isopropilo y se secó para proporcionar 113,6 kg de producto. P.f. 127-129 °C; RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,54-7,51 (m, 5H), 6,33 (s, 2H), 4,98 (s a, 4H, intercambiable), 4,72 (quintuplete, J = 6 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,39 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,38 (CHD<sub>2</sub>OD).

### 5 EJEMPLO 2

Una suspensión del EJEMPLO 1 (111,6 kg) en acetato de etilo (605 kg) se trató con carbonato potásico acuoso al 25 % (560 kg) hasta que se homogeneizó la suspensión. La fase orgánica se aisló y se concentró con un azeótropo de isopropanol. El concentrado se mezcló con ácido acético (25,8 kg), se añadió a hidróxido de paladio sobre carbono al 5 % semihumedecido (13,1 kg), se agitó a 55-65 °C en atmósfera de hidrógeno a 40 psi (276 kPa) durante 2-8 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con isopropanol, se concentró con un azeótropo de isopropanol hasta 110 l, se enfrió a 5-10 °C, se trató con HCl gaseoso (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 a temperatura ambiente, y se filtró. El filtrante se lavó con tolueno y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar 36,7 kg de producto. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 4,57 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,38 (CHD<sub>2</sub>OD).

### EJEMPLO 3

Una suspensión de bencilamina (106 kg) y fosfato potásico (45 kg) molido (malla 20) en N-metilpirrolidinona (100 kg) a 50 °C se trató 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 a 10 °C, se trató secuencialmente con agua (240 l) y acetato de isopropilo/heptano al 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 2 M (120 l) y agua (120 l), cada uno enfriado previamente a 10 °C, y se concentraron. El concentrado se trató con acetato de isopropilo (275 kg) y se almacenó en un recipiente opaco en atmósfera de nitrógeno. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7,29-7,24 (m, 10H), 6,97 (t, 1H), 4,57 (s, 4H).

### EJEMPLO 4

Una mezcla de paladio sobre carbono al 20 % semihumedecido (68,1 kg) se trató secuencialmente con EJEMPLO 3 al 39,1 % (p/p) en acetato de isopropilo (410 kg en total, 160 kg de EJEMPLO 3), acetato de isopropilo (550 kg) y ácido fórmico al 88 % (57 kg). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas y se filtró en atmósfera de nitrógeno a través de tierra de diatomeas (Celite®) enjuagando con acetato de isopropilo (200 kg). El filtrado se lavó dos veces con solución al 6 % de ácido cítrico que tenía un pH ajustado a 4 con hidróxido potásico (agua (200 kg)/ácido cítrico (12 kg)/hidróxido potásico (2 kg)), solución de bicarbonato sódico 1 M (150 kg) y agua (150 kg) y se concentró. El concentrado se trató con heptano (1005 kg) durante 90 minutos, y la solución se enfrió a 0 °C y se filtró. El filtrante se lavó con heptano (220 kg) y se secó al vacío a 40 °C para proporcionar 61,5 kg de producto, que se almacenó en un recipiente opaco en atmósfera de nitrógeno. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7,03 (t, 1H), 4,5-4,0 (s a, 4H).

### EJEMPLO 5

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

### 45 EJEMPLO 6

Una suspensión de malonato de etilo y potasio (50,8 kg) y cloruro de magnesio (34,5 kg) en tolueno (130 kg) por debajo de 0 °C se trató con THF (265 l), se enfrió a 0 °C, se trató con trietilamina (75 kg), se calentó a 50 °C, se agitó durante 1-5 horas, se enfrió a 0 °C, se trató con EJEMPLO 5 al 22 % (p/p) en tolueno (163 kg), se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas, se añadió HCl 2 M (407 kg), se agitó durante 30 minutos, se separó de la fase de agua y se lavó con agua. Este procedimiento se repitió, y las fases orgánicas se combinaron, se concentraron con un azeótropo de etanol (150 l), se trataron con agua (30 % en peso de la fase orgánica), se agitaron durante 3 horas a 0 °C, y se filtraron. El filtrante se lavó con etanol/agua 3:1 y se secó al vacío a 35-45 °C para proporcionar 86 kg de producto. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) (ceto) δ 7,75 (ddd, J = 10,8, 10,8, 6,0 Hz, 1H), 7,02 (ddd, 1H), 4,27 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,95 (d, 4,2 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,3 Hz, 3H); (enol) 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 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

### EJEMPLO 7A

60 Una solución del EJEMPLO 6 (83,2 kg) en ortoformiato de trietilo (80,1 kg) a reflujo se agitó durante 0,5-1 horas, se trató con anhídrido acético (103,5 kg), se agitó durante 12 horas y se enfrió a temperatura ambiente para proporcionar una solución que se usó inmediatamente.

## EJEMPLO 7B

La solución del EJEMPLO 7A se trató con N-metilpirrolidinona (210 kg), acetonitrilo (161 kg) y agua (3 kg), se añadió una suspensión del EJEMPLO 4 (57,4 kg) en 1:1 de N-metilpirrolidinona (210 kg) y acetonitrilo (161 kg), se agitó durante 2 horas, se añadió agua (662 kg) y se filtró. El filtrante se lavó con acetonitrilo/agua (2:1) y agua y se secó al vacío a 60 °C para proporcionar 119,5 kg de producto. P.f. 157-160 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) (E) δ 1,15 (t, 3H), 4,16 (c, 2H), 4,64 (s a, 2H), 6,90 (m, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,32 (m, 1H), 9,03 (d, 1H), 12,44 (d a, 1H); (Z) δ 1,03 (t, 3H), 4,11 (c, 2H), 4,60 (s a, 2H), 6,90 (m, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,48 (m, 1H), 8,90 (d, 1H), 11,17 (d a, 1H).

## 10 EJEMPLO 8A

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

## 15 EJEMPLO 8B

La solución del EJEMPLO 8A por debajo de 40 °C se trató con el EJEMPLO 2 (33,9 kg) y DBU (109 kg) y se agitó durante 2-5 horas para proporcionar una solución del EJEMPLO 8B que se usó inmediatamente.

## 20 EJEMPLO 8C

La solución del EJEMPLO 8B se trató con anhídrido isobutírico (99,7 kg), se agitó a 35 °C durante 1-2 horas, se enfrió a 20-30 °C, se trató con acetato de etilo (104 kg) y ácido cítrico acuoso al 10 % (570 kg) y se filtró. El filtrante se lavó con agua y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar 136 kg de producto. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8,49 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 9,0, 9,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 6,79 (s a, 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 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,95 (dd, J = 3,7, 9,2 Hz, 2H), 2,58 (sept., J = 7,0 Hz, 1H), 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

## 30 EJEMPLO 9A

Una suspensión del EJEMPLO 8 (99,8 kg) en diclorometano (813 kg) a 0-5 °C se trató con 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (39,5 kg) en diclorometano (540 kg) durante 2 horas y a continuación con bisulfito sódico acuoso al 10 % (550 kg), se separó de la fase de agua, se lavó con bicarbonato sódico al 5 % y agua y se concentró. El concentrado se disolvió en metil terc-butil éter, se cristalizó a 5 °C y se secó a 65 °C para proporcionar 109 kg de producto en forma del solvato de metil terc-butil éter. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) solvato de metil terc-butil éter: 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 (c, 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).

## 40 EJEMPLO 9B

Una suspensión del EJEMPLO 8 (110 kg) y N-clorosuccinimida (31 kg) en acetato de etilo (785 kg) a 0-5 °C se trató con ácido fosfórico (2,5 kg) y agua (1 kg) mientras que la temperatura se mantenía por debajo de 5 °C, se calentó a 22 °C, se agitó durante 3 horas, se lavó con solución de bicarbonato sódico y solución al 10 % de sulfito sódico y se concentró. El concentrado se trató con metil terc-butil éter (403 kg), y la suspensión se agitó a 35 °C durante 30 minutos, se enfrió a 5 °C y se filtró.

## EJEMPLO 9C

Una suspensión del EJEMPLO 8 (4,91 g) y N-clorosuccinimida (1,36 g) en acetato de etilo (500 ml) se trató con ácido trifluoroacético (0,15 ml) durante 3 horas y a continuación con bicarbonato sódico acuoso al 5 % (25 ml), se separó de la fase de agua, se lavó con hidrogenosulfato sódico acuoso al 10 % (10 ml) y se concentró hasta 50 ml con un azeótropo de metil terc-butil éter (250 ml). El concentrado se disolvió en metil terc-butil éter, y la solución se agitó a 45 °C hasta que se formó un sólido, se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró. El filtrante se lavó con metil terc-butil éter y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar 5,33 g de producto en forma del solvato de metil terc-butil éter. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,57 (sept, J = 7,1 Hz, 1H), 1,3b (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 7,1 Hz, 6H), 1,18 (s, 9H).

## 60 EJEMPLO 10

Una solución de N-clorosuccinimida (25,3 kg) en acetato de metilo (419 kg) a 17 °C se trató 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 mientras se mantenía la temperatura de reacción a 17 °C, se inactivó/lavó con bicarbonato sódico acuoso al 1,5 % (370 kg), se lavó con sulfito sódico acuoso al 10 % (200 kg) y se concentró. El concentrado se disolvió en isopropanol, se trató con hidróxido potásico acuoso al 4 % (p/p) (750 kg), se agitó a 50 °C hasta que se completó la hidrólisis, se pasó a

través de un filtro de pulido, se trató con ácido acético acuoso al 12 % (410 kg) y se filtró. El filtrante se lavó con agua y se secó a 50 °C para proporcionar 73 kg de producto. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 14,53 (s a, 1H), 8,70 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 9,9, 0,7 Hz, 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).

5

## EJEMPLO 11A

Una solución del EJEMPLO 6 (3,65 kg) y ortoformiato de trietilo (4,93 l) en tolueno (18,5 l) a reflujo se agitó durante 1 hora, se trató con anhídrido acético (3,50 l), se agitó durante 12-24 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró con un azeótropo de tolueno (8 l) hasta que no se detectó ortoformiato de trietilo por RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>).

10

## EJEMPLO 11B

Una solución del EJEMPLO 4 (2,58 kg) en DMSO (6,75 kg) a 14 °C se trató con el EJEMPLO 13A en DMSO (9,50 kg) durante 1 hora, se agitó durante 15 minutos, se trató con carbonato potásico (2,25 kg), se agitó a 60-70 °C durante 1-2 horas, se enfrió a 30 °C, se trató secuencialmente con acetonitrilo (13,3 kg) y ácido cítrico acuoso al 9 % (20,2 kg), cada uno durante 15 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrante se lavó con ácido cítrico acuoso al 9 % (10 kg)/acetonitrilo (9,1 l) y acetonitrilo (2 x 9,1 l) y se secó a 40-45 °C para proporcionar 4,49 kg de producto. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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 (s a, 2H), 4,23 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

15

20

## EJEMPLO 12

Una mezcla del EJEMPLO 2 (1,46 kg) y bicarbonato potásico (4,66 kg) en N-metilpirrolidinona (36,8 kg) se agitó a 60 °C durante 1 hora, se trató con el EJEMPLO 13B (4 kg), se agitó durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se trató con N,N-dimetilaminopiridina (65 g) y anhídrido acético (5,34 kg) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 45 °C, se agitó hasta que se consumió el alcohol intermedio, se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró. El filtrante se lavó con N-metilpirrolidinona (4,3 kg), y el filtrado se calentó a 70 °C, calentado con agua (40,4 kg), se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró. El filtrante se lavó con agua (2312 kg) y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar 4,36 kg de producto. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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 (s a, 2H), 5,75 (dd, J = 1,5, 7,3 Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,02 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (dd, J = 3,3, 9,6 Hz, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

25

30

## EJEMPLO 13

Una mezcla del EJEMPLO 12 (1,97 kg) en diclorometano (15,4 kg) a 0 °C se trató 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 hidrogenosulfito sódico acuoso al 10 % (10,2 kg), se separó de la fase de agua, se lavó con agua, se filtró, y se concentró con un azeótropo de acetato de etilo (4,2 kg). El concentrado se trató con acetato de etilo (9 kg) y heptano (3,5 kg), se agitó a 5 °C durante 2 horas, y se filtró. El filtrante se lavó con 1:1 de acetato de etilo/heptano (1,4 kg) y se secó al vacío para proporcionar 1,84 kg de producto. P.f. 193-195 °C; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 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 (s a, 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).

35

40

**REIVINDICACIONES**

1. Proceso para preparar 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-7-(3-(isobutiriloxi)azetidín-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo, o una sal del mismo, que comprende:

5

(a) hacer reaccionar (2E/Z)-3-((6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)amino)-2-(2,4,5-trifluorobenzoi)-2-propenoato de etilo, o una sal del mismo, cloruro de litio y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y no aislar el producto;

(b) hacer reaccionar el producto de la etapa (a), clorhidrato de 3-azetidínol y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y no aislar el producto; y

10

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