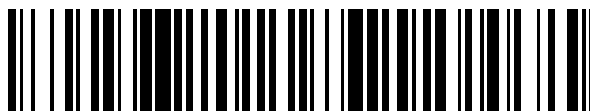


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 396**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 213/74** (2006.01)

**C07D 213/63** (2006.01)

**A61K 31/4427** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.01.2009 E 09703743 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014 EP 2235001**

54 Título: **Proceso para preparar compuestos de piridinona**

30 Prioridad:

**23.01.2008 US 22848 P**

**12.12.2008 US 121931 P**

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

**13.03.2015**

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)  
Route 206 and Province Line Road  
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**LIVINGSTON, ROBERT C. y  
GALLAGHER, WILLIAM P.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 531 396 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

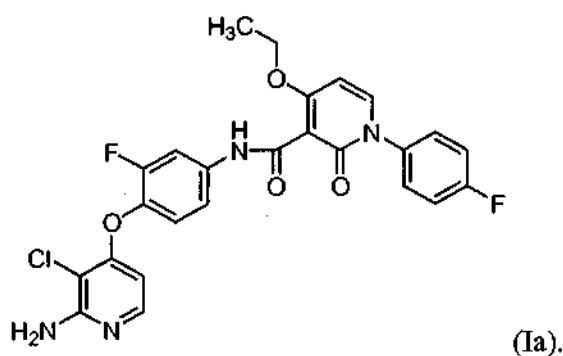
## DESCRIPCIÓN

Proceso para preparar compuestos de piridinona

5 La presente invención se refiere por lo general a procesos para preparar compuestos de piridinona.

Met, también denominado receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGFR), se expresa predominantemente en células epiteliales pero también se ha identificado en células endoteliales, mioblastos, células hematopoyéticas, y neuronas motoras. La sobreexpresión del factor de crecimiento de hepatocitos y la activación de Met se ha asociado con el inicio y la progresión de una serie de diferentes tipos de tumores así como en la promoción de enfermedades metastásicas.

10 La Publicación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2008/0114033 A1 desvela un compuesto de piridinona útil para tratar cánceres relacionados con Met. El compuesto de piridinona que se desvela, que comprende una unión de amida y un grupo piridilo sustituido con amino, tiene la estructura de Fórmula (Ia):



20 La referencia también desvela un proceso de síntesis de múltiples etapas para preparar el compuesto de piridinona. Este proceso incluye la reacción entre un compuesto de anilina y un compuesto de ácido carboxílico para formar la unión de amida en el compuesto de Fórmula (Ia). El proceso desvelado también incluye una reacción de Transposición de Hofmann para convertir un sustituyente amida en un grupo amino, para proporcionar el grupo piridilo sustituido con amino en la estructura de Fórmula (Ia).

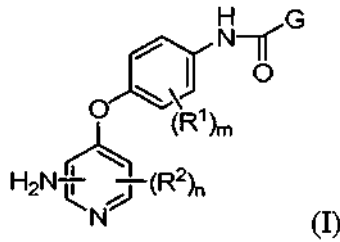
25 Existen dificultades asociadas con la adaptación de la síntesis de múltiples etapas que se desvela en la Publicación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2008/0114033 A1 para una síntesis a mayor escala, tal como producción en una planta piloto o en una escala de fabricación. Una dificultad es que la etapa de Transposición de Hofmann no se podía adaptar fácilmente a la síntesis a escala comercial. Además, existe una continua necesidad de encontrar un proceso que proporcione rendimientos más elevados con el fin de mejorar la economía en la fabricación y/o reducir los residuos. Preferentemente, un nuevo proceso usará materiales de partida menos costosos.

30 Se desea un proceso que se ha adecuado para preparar cantidades mayores del compuesto de piridinona de Fórmula (I) que por lo general se prepara mediante procesos a escala de laboratorio. También se desea un proceso que proporcione rendimientos más elevados del compuesto de piridinona de Fórmula (I) que los procesos que se han desvelado anteriormente. El documento de patente WO 2005/117867 desvela la preparación de derivados de fenoxi piridina.

40 La presente invención se refiere a uno o ambos de éstos, así como a otros aspectos importantes.

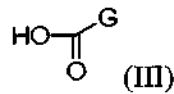
### Sumario de la invención

En el presente documento se describe un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I):



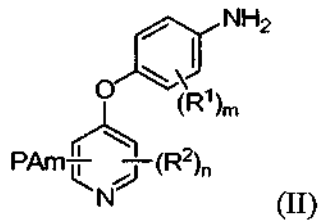
que comprende las etapas de:

- 5 (a) hacer reaccionar un compuesto de ácido carboxílico de Fórmula (III):

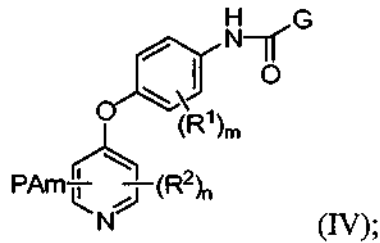


10

o un compuesto de ácido carboxílico activado del mismo, y un compuesto de anilina de Fórmula (II):



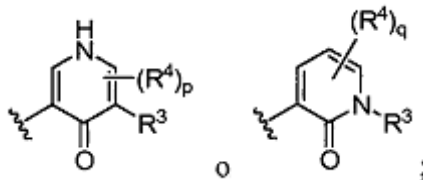
en la que PAm es un grupo amino protegido, para proporcionar un compuesto de Fórmula (IV):



15

y

- 20 (b) convertir dicho grupo amino protegido unido a dicho compuesto de Fórmula (IV) a un grupo amino para proporcionar dicho compuesto de Fórmula (I);  
en la que: G es



25

cada R<sup>1</sup> es independientemente alquilo, haloalquilo, halógeno, o CN;  
 cada R<sup>2</sup> es independientemente alquilo, haloalquilo, halógeno, o CN;  
 R<sup>3</sup> es fenilo sustituido con alquilo, haloalquilo, halógeno, o CN;  
 cada R<sup>4</sup> es independientemente alquilo, haloalquilo, alcoxi, halógeno, o CN;  
 m es cero, 1, 2, 3 o 4;  
 n es cero, 1, 2 o 3;

p es cero, 1 o 2; y  
q es cero, 1, 2 o 3.

5 También se desvelan compuestos útiles en el proceso que se ha mencionado anteriormente en el presente documento y procesos para preparar estos compuestos.

### Descripción detallada

10 A continuación se indican definiciones de diversos términos usados para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos ya que se usan a través de toda la memoria descriptiva (a menos que se limiten de otro modo en casos específicos) individualmente o como parte de un grupo más grande.

15 El término "alquilo" y "alq" se refieren a un radical alcano de cadena lineal o ramificada (hidrocarburo) que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, y más preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos "alquilo" y/o "alq" a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, y dodecilo.

20 La expresión "alquilo inferior" se refiere a un grupo "alquilo" y/o "alq" que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y preferentemente de 1 a 2 átomos de carbono. Cuando se usa un subíndice con referencia a un grupo alquilo u otro grupo, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo puede contener. Por ejemplo, el término "alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>" incluye un enlace y un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y el término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" se refiere a grupos alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquilo inferior a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, e isobutilo.

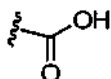
25 Los términos "halógeno", y "halo" se refieren a flúor, cloro, bromo, y yodo.

30 El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido en una o más posiciones con sustituyentes halo. Los grupos haloalquilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, haloalquilos que tienen un solo sustituyente halo tal como -CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>Cl, y -CH<sub>2</sub>Br, y haloalquilos que tienen múltiples sustituyentes halo tales como -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CHCl<sub>2</sub>, y -CCl<sub>3</sub>.

El término "ciano" se refiere a -CN.

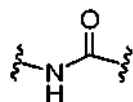
35 El término "amina" se refiere a -NH<sub>2</sub>.

El término "ácido carboxílico" se refiere a -C(O)OH, que se puede representar como:

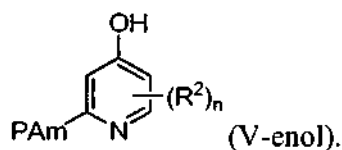


40 El término "alcoxi" se refiere a -O-alquilo. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, y t-butoxi.

El término "unión de amida" se refiere a -NHC(O)-, que se puede representar como:

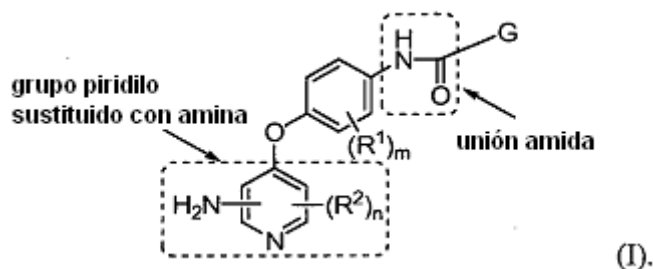


45 El compuesto de piridinona de Fórmula (V) puede existir en la forma enol representada mediante la fórmula que sigue a continuación:

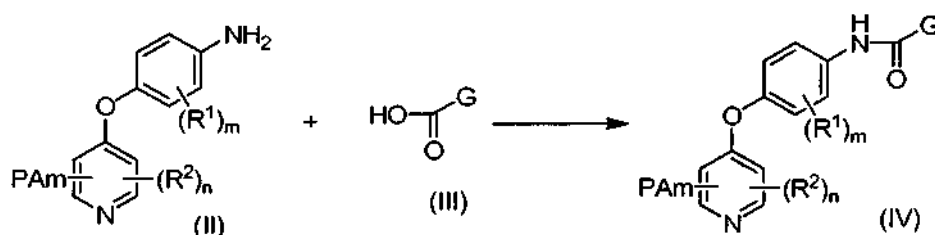


50 Tal como se usa en el presente documento, las expresiones "compuesto de Fórmula (V)" y "compuesto de Fórmula (V-enol)" se refieren al compuesto de Fórmula (V) en la forma ceto, la forma enol, o cualquier mezcla que comprende las formas ceto y enol.

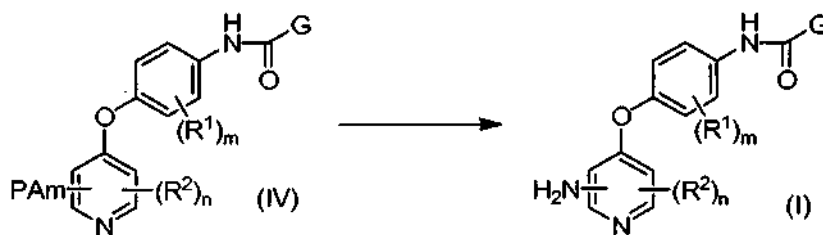
Un aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para preparar el compuesto de Fórmula (I) en la que el compuesto de Fórmula (I) comprende una unión de amida y un grupo piridilo sustituido con una amina.



5 La unión amida en el compuesto de Fórmula (I) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de ácido carboxílico de Fórmula (III) o un compuesto de ácido carboxílico activado del mismo, con el compuesto de anilina de Fórmula (II), en la que el compuesto de anilina de Fórmula (II) comprende un grupo piridilo que tiene un grupo amino protegido (PAm). La unión amida se forma por reacción del grupo amino unido al anillo de fenilo (el grupo anilina del compuesto de Fórmula (II)) y el grupo ácido carboxílico del compuesto de Fórmula (III) o un grupo ácido carboxílico activado del mismo. El grupo amino protegido minimiza y/o elimina reacciones laterales de competición entre el grupo funcional amino unido al grupo piridilo del compuesto de Fórmula (II) y el compuesto de ácido carboxílico de Fórmula (III) o un compuesto de ácido carboxílico activado del mismo.



15 Después de la formación de la unión amida, el grupo amino protegido (PAm) unido al compuesto de Fórmula (IV) se convierte a un grupo amino para proporcionar el compuesto de Fórmula (I):

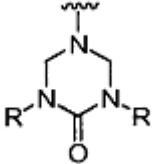


20 El grupo amino protegido (PAm) comprende un átomo de nitrógeno que se une directamente al anillo de piridilo y comprende adicionalmente uno o dos grupos de bloqueo unidos al átomo de nitrógeno. Los grupos del bloqueo minimizan o eliminan reacciones del átomo de nitrógeno unido al anillo de piridilo durante la formación de la unión amida entre el compuesto de anilina y el compuesto de ácido carboxílico. El grupo amino protegido es no reactivo o básicamente no reactivo durante la formación de la unión amida. Después de la formación de la unión amida, los grupos de bloqueo se retiran para proporcionar el grupo piridilo sustituido con amino del compuesto de Fórmula (I). El grupo amino protegido excluye de forma expresa los grupos en los que el átomo de nitrógeno no se une directamente al anillo de piridilo, tales como  $-C(O)NH_2$ .

25 Se pueden usar diversos grupos amino protegidos en el proceso de la presente invención. Los ejemplos de grupos amino protegidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, iminas, alquilaminas, arilaminas, carbamatos, amidas, imidas, bencilaminas, alilaminas, sililaminas, fosfonamidas, sulfonamidas, y triazinanonas.

35

Tabla 1

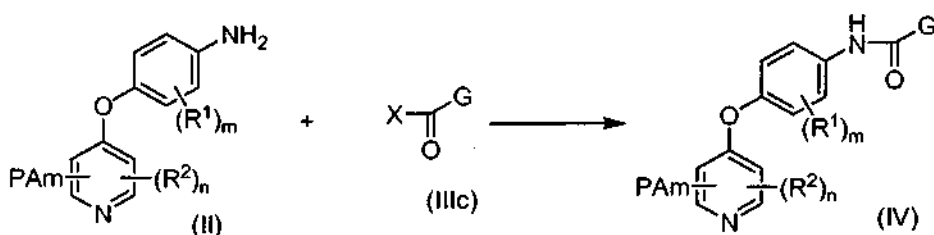
Grupos Amino Protegidos		
Protegidos como	Fórmula general	Ejemplos
Imina	-N=C(R) <sub>2</sub>	R = H, alquil, aril Benzofenona imina (R = Ph)
Alquilamina arilamina	-NH-R o N(R) <sub>2</sub>	R = alquilo, arilo t-Butilamina (R = t-butil) Bencilo (R = CH <sub>2</sub> Ph) p-Metoxibencilo (R = CH <sub>2</sub> -anisol)
Carbamato	-NHCOOR o -N(COOR) <sub>2</sub>	R = H, alquilo, arilo BOC (R = t-butilo) Etilcarbamato (R = Et)
Amida	-NHCOR	R = H, alquilo, arilo Pivolato (R = t-butilo) Triflato (R = COCF <sub>3</sub> ) Formamida (R = H)
Imida	-N(COR) <sub>2</sub>	R = H, alquilo, arilo Ftalimida
Bencilamina o Alilamina	-NH-CH <sub>2</sub> R o -N(CH <sub>2</sub> R) <sub>2</sub>	R = vinilo, arilo Benzhidrido (R=Ph) Alilo y dialilo (R = CH=CH <sub>2</sub> )
Sililamina	-NHSiR <sub>3</sub> o -N(SiR <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	R = alquilo HMDS (R = Me)
Fosfonamida	-NHPO(R) <sub>2</sub>	R = alcoxi (R = OEt)
Sulfonamida	-NHSO <sub>2</sub> R	(R = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SiMe <sub>3</sub> ) Nosilo (R = p-nitrofenilo)
Triazinanonas		R = Bencilo, alquilo

Los grupos amino protegidos preferentes incluyen iminas, amidas, carbamatos, imidas, sulfonamidas, sililaminas, bencilaminas, alilaminas, fosfonamidas, y triazinanonas. Los grupos amino protegidos más preferentes incluyen iminas, amidas, carbamatos, imidas, y sulfonamidas.

#### ETAPA I: FORMACIÓN DE UNIÓN AMIDA

Se pueden usar diversas rutas de síntesis para formar la unión amida mediante la reacción del compuesto de ácido carboxílico de Fórmula (III) y el compuesto de anilina de Fórmula (II). Una ruta es la reacción del compuesto de ácido carboxílico de Fórmula (III) y el compuesto de anilina de Fórmula (II), opcionalmente en presencia de un catalizador adecuado, tal como un catalizador ácido o básico. Otra ruta es la reacción de un compuesto de ácido carboxílico activado de Fórmula (III) y el compuesto de anilina de Fórmula (II). El compuesto de ácido carboxílico activado de Fórmula (III) se puede preparar poniendo en contacto el compuesto de ácido carboxílico de Fórmula (III) con un agente de activación para proporcionar el compuesto de ácido carboxílico activado de Fórmula (III), antes de la reacción con el compuesto de anilina de Fórmula (II). Tal como se usa en el presente documento, la etapa de hacer reaccionar un compuesto de ácido carboxílico de Fórmula (III) y un compuesto de anilina de Fórmula (II) incluye tanto la reacción entre el compuesto de ácido carboxílico de Fórmula (III) como/o el compuesto de ácido carboxílico activado del mismo, y el compuesto de anilina de Fórmula (II).

En una realización, el proceso de la presente invención comprende la preparación del compuesto de Fórmula (1) mediante a) hacer reaccionar un compuesto de ácido carboxílico activado de Fórmula (III) y un compuesto de anilina de Fórmula (II) para proporcionar un compuesto de Fórmula (IV); y b) convertir el grupo amino protegido unido a dicho compuesto de Fórmula (IV) a un grupo amino para proporcionar dicho compuesto de Fórmula (I). Por ejemplo, un compuesto de ácido carboxílico activado de Fórmula (IIIc), tal como un compuesto de haluro de ácido de Fórmula (IIIc), se puede hacer reaccionar con el compuesto de anilina de Fórmula (II) para proporcionar el compuesto de Fórmula (IV).



en la que X es un grupo de activación tal como, por ejemplo, cloro.

Los métodos para activar grupos ácido carboxílico para preparar uniones amida, que incluyen agentes de activación, disolventes, di condiciones de reacción, se describen en Han, S.-Y. *et al.*, Tetrahedron 60 (2004) 2447-2467.

5 Los compuestos de ácido carboxílico activados de Fórmula (IIIc) se pueden preparar poniendo en contacto el compuesto de ácido carboxílico de Fórmula (III) con diversos adyuvantes que incluyen, pero no se limitan a, haluros de ácido que incluyen cloruros de ácido tales como cloruro de oxalilo (COCl)<sub>2</sub>, cloruro de sulfonilo (SO<sub>2</sub>Cl), reactivo de Vilsmeier (cloruro de *N*-clorometilen-*N,N*-dimetil amonio), cloruro de fosforilo (POCl<sub>3</sub>), PO(OEt)<sub>2</sub>Cl, y cloruro de pivaloilo (t-BuCOCl); sales de uronio tales como tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU); dicarbodiimidias tales como dicitclohexilcarbodiimida y *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida, con o sin 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o 1-hidroxil-7-azabenzotriazol (HOAt); 1-óxido de 2-hidroxipiridina; cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMTMM); cloroformiatos (fórmula general ROCOCl) tales como cloroformiato de terc-butilo, cloroformiato de iso-butilo, y cloroformiato de isopropilo; anhídrido propil-fosfónico; clorofosfato de dietilo; reactivos de Mitsunobu que incluyen dietilazodicarboxilato y trifenil-fosfina; y isotiocianato de trimetilsililo (TMS-ITC). Los reactivos preferentes incluyen dicitclohexilcarbodiimida, *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida, reactivo de Vilsmeier, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, anhídrido propilfosfónico, clorofosfato de dietilo, cloruro de pivaloilo, cloroformiatos que incluyen cloroformiato de terc-butilo, cloroformiato de iso-butilo, cloroformiato de isopropilo, isotiocianato de trimetilsililo, y reactivos de Mitsunobu (azodicarboxilato de dietilo y trifenilfosfina). Los reactivos más preferentes incluyen reactivos de Vilsmeier, cloruro de oxalilo, y cloruro de tionilo.

La reacción del compuesto de ácido carboxílico de Fórmula (III) o el compuesto de ácido carboxílico activado de Fórmula (IIIc) con el compuesto de anilina de Fórmula (II) se puede realizar en presencia de diversos adyuvantes de síntesis, que incluyen, por ejemplo, bases orgánicas tales como trietil amina, terc-butóxido potásico, 2-etilhexanoato sódico, y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA); y bases inorgánicas tales como carbonato sódico y carbonato de cesio. Otros adyuvantes adecuados incluyen catalizadores de acilación tales como 4-dimetilaminopiridina (DMAP), 1-hidroxibenzotriazol, 2-piridona, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), y 2,6-lutidina. Los adyuvantes de síntesis preferentes incluyen bases orgánicas tales como trietil amina, terc-butóxido potásico, y 2-etilhexanoato sódico; y catalizadores de acilación tales como 2-piridona, 4-dimetilaminopiridina, 1-hidroxibenzotriazol, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, y 2,6-lutidina. Los adyuvantes de síntesis más preferentes incluyen 2-etilhexanoato sódico.

La reacción entre un compuesto de ácido carboxílico de Fórmula (III) o un compuesto de ácido carboxílico activado Fórmula (IIIc), y el compuesto de anilina de Fórmula (II) se puede realizar en diversos disolventes o mezclas de los mismos. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, disolventes apróticos polares tales como dimetil formamida, dimetilsulfóxido, y *N*-metilpirrolidina; disolventes etéreos tales como tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, metil *t*-butil éter, y dietoximetano; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, hexanos, y heptano; disolventes halogenados tales como diclorometano y 1,2-dicloroetano; acetatos tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, y acetato de butilo, y otros disolventes tales como acetonitrilo, metil vinil cetona, *N,N*-dimetilacetamida; y mezclas de los mismos. Los disolventes preferentes incluyen disolventes etéreos tales como tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, y dietoximetano; hidrocarburos tales como tolueno y heptano; y disolventes halogenados tales como diclorometano y 1,2-dicloroetano. Los disolventes más preferentes incluyen disolventes halogenados tales como diclorometano y 1,2-dicloroetano.

45 Las temperaturas de reacción adecuadas para la reacción entre el compuesto de ácido carboxílico de Fórmula (III) o el compuesto de ácido carboxílico activado del mismo, y el compuesto de anilina de Fórmula (II) incluyen temperaturas en el intervalo de aproximadamente -50 °C a aproximadamente 150 °C, preferentemente en el intervalo de -25 °C a aproximadamente 100 °C, y más preferentemente en el intervalo de 0 °C a 50 °C.

50 En una realización, el compuesto de ácido carboxílico activado de Fórmula (IIIa) se prepara haciendo reaccionar el compuesto de ácido carboxílico de Fórmula (III) y cloruro de oxalilo en un disolvente halogenados, tal como diclorometano, y/o dimetil formamida a una temperatura en el intervalo de -20 °C a -40 °C.

#### ETAPA II: RETIRADA DEL GRUPO PROTECTOR PARA GENERAR UNA AMINA

55 Después de la formación del compuesto de Fórmula (IV), el grupo amino protegido unido al grupo piridilo de dicho compuesto se convierte en un grupo amino para proporcionar el compuesto de Fórmula (I). Se pueden usar diversos métodos para convertir el grupo amino protegido en el grupo amino sin afectar a la unión amida. Dos ejemplos de métodos adecuados incluyen:

- 60 a) Tratamiento con ácidos orgánicos, inorgánicos, o de Lewis en presencia de agua. Los ácidos adecuados incluyen, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, triflato de magnesio, y de bromuro de litio.
- 65 b) Tratamiento con ácidos orgánicos, inorgánicos, o de Lewis sin la adición de agua. Los ácidos adecuados incluyen, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, triflato de magnesio, y bromuro de litio.
- c) Tratamiento con bases orgánicas o inorgánicas, que incluyen, por ejemplo, carbonatos (M<sub>m</sub>CO<sub>3</sub>)<sub>n</sub> tales como

$K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ , y  $Cs_2CO_3$ ; hidróxidos ( $M_m(OH)_n$ ) tales como KOH, NaOH, y LiOH; alcoholatos ( $M_m(OR)_n$ ) tales como  $NaOCH_3$ , KO(t-butilo), y Na(O-etilo); fosfatos ( $M_m(PO_4)_n$ ) tales como  $K_2HPO_4$  y  $K_3PO_4$ ; y aminas tales como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, *N*-metil morfolina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.

5 d) Tratamiento por calentamiento en presencia de agua.

e) Tratamiento con fluoruro.

f) Tratamiento con oxidantes tales como nitrato de cerio y amonio (CAN) y 2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona (DDQ).

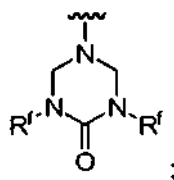
10 Los disolventes adecuados a la conversión del grupo amino protegido incluyen, por ejemplo, disolventes apróticos polares tales como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y *N*-metilpirrolidinona; disolventes etéreos tales como tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, metil t-butil éter, y dietoximetano; hidrocarburos tales como tolueno, heptano, benceno, y hexanos; disolventes halogenados tales como diclorometano y 1,2-dicloroetano; acetatos tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, y acetato de butilo; alcoholes tales como metanol, etanol, e isopropanol;

15 y otros disolventes tales como acetonitrilo, metil vinil cetona, y *N,N*-dimetilacetamida; y mezclas de los mismos. Los disolventes preferentes incluyen tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, metil t-butil éter, tolueno, *N*-metilpirrolidinona, dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, y etanol.

20 Las temperaturas de reacción adecuadas para convertir un grupo amino protegido en un grupo amino incluyen temperaturas en el intervalo de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 200 °C, preferentemente en el intervalo de -25 °C a aproximadamente 150 °C, y más preferentemente en el intervalo de 0 °C a 100 °C.

25 El compuesto de Fórmula (I) y el compuesto de Fórmula (IV) se pueden aislar y/o purificar mediante diversos métodos conocidos en la técnica. Los métodos adecuados incluyen cromatografía, cristalización, filtración, y destilación.

30 En una realización, el proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I) usa el compuesto de anilina de Fórmula (II) y/o el compuesto de Fórmula (IV) en los que el grupo amino protegido, PAm, es  $-NH-R^b$ ,  $-NHC(O)OR^a$ ,  $-NHC(=O)R^a$ ,  $-NH(CH_2R^c)$ ,  $-NHSi(R^d)_3$ ,  $-NH(PO(OR^e)_2)$ ,  $-NHSO_2R^e$ ,  $-N(R^b)_2$ ,  $-N(C(O)OR^a)_2$ ,  $-N(C(O)R^3)_2$ ,  $-N(CH_2R^c)_2$ ,  $-N(Si(R^d)_3)_2$ ,  $-N=C(R^a)_2$ , o



35 en el que: cada  $R^a$  es independientemente H, alquilo, haloalquilo, bencilo, y/o arilo; cada  $R^b$  es independientemente alquilo, haloalquilo, bencilo, metoxibencilo, y/o arilo; cada  $R^c$  es independientemente alilo o alcoxi; cada  $R^d$  es independientemente alquilo;  $R^e$  es alquilo, alquilo sustituido con  $-Si(\text{alquil})_3$ , fenilo, o nitrofenilo; y cada  $R^f$  es independientemente alquilo o bencilo. Preferentemente, PAm es una imina, imida, carbamato, amida, o sulfonamida. Más preferentemente, PAm es una imina o imida.

40 En una realización, el proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I) se usa para preparar compuestos de Fórmula (I) en la que  $R^1$  es halógeno y m es cero, 1 o 2. Preferentemente, m es 1. Preferentemente,  $R^1$  es F o Cl, y más preferentemente F. Más preferentemente,  $R^1$  es F y m es 1.

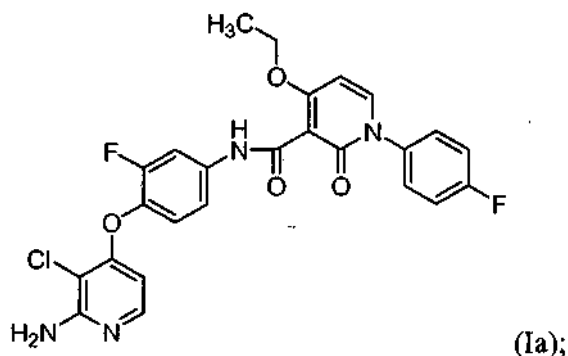
45 En una realización, el proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I) se usa para preparar compuestos de Fórmula (I) en la que  $R^2$  es halógeno y n es cero, 1 o 2. Preferentemente, n es 1. Preferentemente,  $R^2$  es F o Cl, y más preferentemente F. Más preferentemente,  $R^2$  es F y n es 1.

50 En una realización, el proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I) se usa para preparar compuestos de Fórmula (I) en la que  $R^3$  es fenilo sustituido con alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_3$ , halógeno, o CN; preferentemente,  $R^3$  es metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, halógeno, o CN; y más preferentemente,  $R^3$  es metilo, trifluorometilo, F, Cl, o CN.

55 En una realización, el proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I) se usa para preparar compuestos de Fórmula (I) en la que  $R^3$  es fenilo sustituido con halógeno; más preferentemente,  $R^3$  es fenilo sustituido con F o Cl; y aún más preferentemente,  $R^3$  es un fluorofenilo, que incluye, por ejemplo, 4-fluorofenilo.

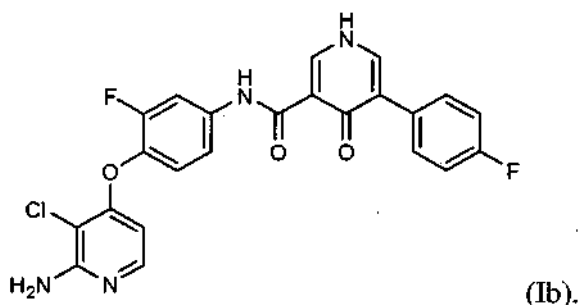
En una realización, el proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I) se usa para preparar el compuesto de piridinona *N*-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, que tiene la estructura representada mediante la Fórmula (Ia)





o el compuesto de piridinona *N*-(4-(2-Amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, que tiene la estructura representada mediante la Fórmula (Ib)

5



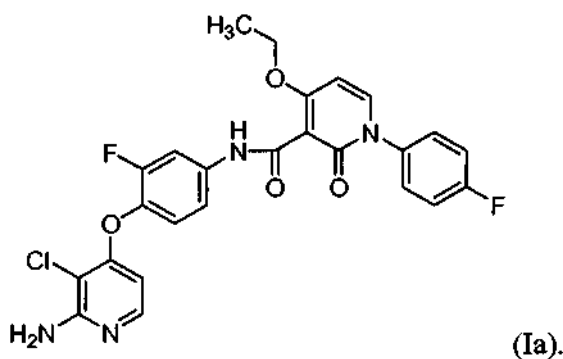
La Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2008/0114033 A1 desvela el Compuesto de Fórmula (Ia) y se incorpora en el presente documento en su totalidad. La Solicitud Provisional de Patente de Estados Unidos N° 61/022848 desvela el compuesto de Fórmula (Ib) y profármacos del mismo. La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 61/022848. Estos compuestos son inhibidores de Met quinazas y son útiles en el tratamiento de cánceres, tales como, por ejemplo, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas/vesícula biliar, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, osteosarcoma, rhabdomiosarcoma, histiocitoma fibroso maligno (MFH), fibrosarcoma, glioblastomas/astrocitomas, melanoma, y mesotelioma.

10

15

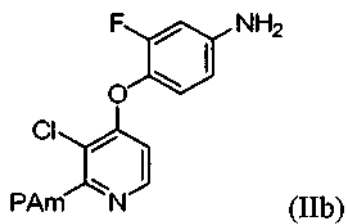
En una realización, se proporciona un proceso para preparar *N*-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, el compuesto de Fórmula (Ia)

20

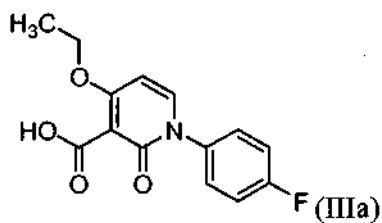


En esta realización, el proceso comprende las etapas de: (a) hacer reaccionar un compuesto de anilina de Fórmula (Ib):

25

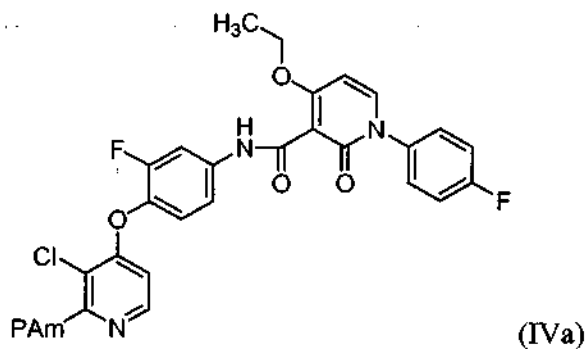


y un compuesto de ácido carboxílico de Fórmula (IIIa):



5

o un compuesto de ácido carboxílico activado del mismo, para proporcionar un compuesto de Fórmula (IVa):



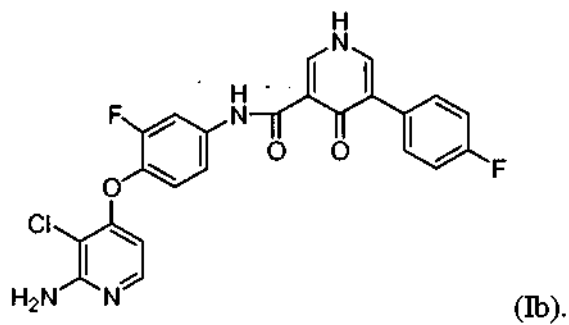
10

en la que PAm es un grupo amino protegido; y

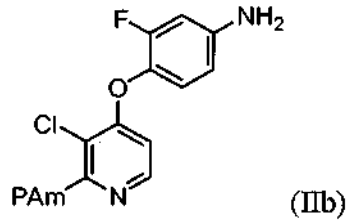
(b) convertir dicho grupo amino protegido unido a dicho compuesto de Fórmula (IVa) en un grupo amino para proporcionar dicho compuesto de Fórmula (Ia).

15

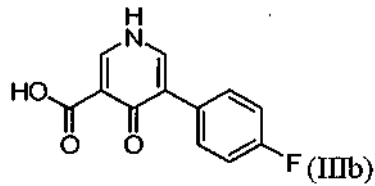
En una realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (Ib):



20 En esta realización, el proceso comprende las etapas de: a) hacer reaccionar un compuesto de anilina de Fórmula (IIb):

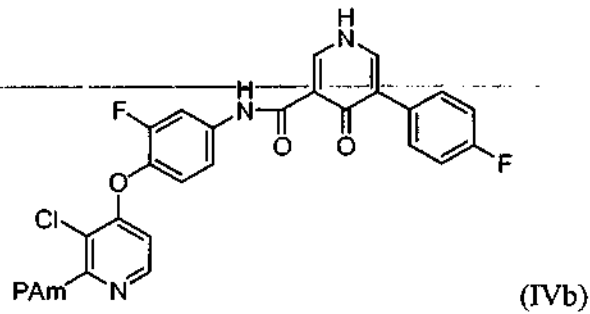


con un compuesto de ácido carboxílico de Fórmula (IIIb):



5

o un compuesto de ácido carboxílico activado del mismo, para proporcionar un compuesto de Fórmula (IVb):



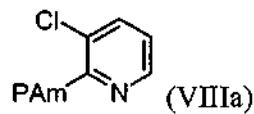
10

en la que PAm es un grupo amino protegido; y

b) convertir dicho grupo amino protegido unido a dicho compuesto de Fórmula (IVb) en un grupo amino para proporcionar dicho compuesto de Fórmula (Ib).

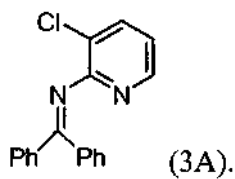
15

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (VIIIa) que tiene la estructura:



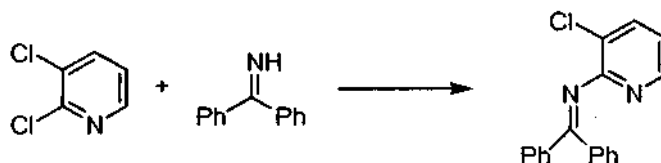
20

en la que PAm se ha definido anteriormente en el presente documento. Un ejemplo de un compuesto de esta realización es 3-cloro-2-(difenilmetilnamino) piridin-4(1H)-ona, que tiene la estructura de Fórmula (3A):



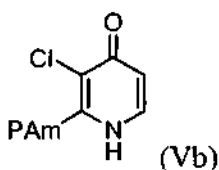
25

En otra realización, se proporciona un proceso que comprende la etapa de hacer reaccionar 2,3-dicloropiridina y benzofenona imina para proporcionar 3-cloro-2-(difenilmetilnamino) piridin-4(1H)-ona.

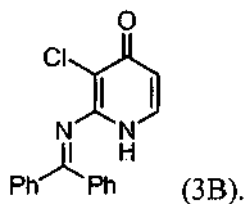


En el proceso de la presente realización, se pueden usar diversos disolventes, adyuvantes de síntesis, y condiciones de reacción. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, disolventes apróticos polares tales como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y N-metilpirrolidona; disolventes etéreos tales como tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, y dietoximetano; hidrocarburos tales como tolueno, heptano, benceno, y hexanos; disolventes halogenados tales como diclorometano y 1,2-dicloroetano; acetatos tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, y acetato de butilo; otros disolventes tales como acetonitrilo y metil vinil cetona; o mezclas de los mismos. La reacción se puede realizar en presencia de diversos adyuvantes de síntesis tales como catalizadores, bases, y/o ligandos. Los ejemplos de catalizadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, catalizadores de paladio tales como acetato de paladio y tetraquis(trifenilfosfina)paladio; catalizadores de cobre tales como haluros de cobre (I) y trifluorometanosulfonato de cobre (II); y catalizadores de níquel tales como Bis(1,5-ciclooctadieno)níquel (0); que pueden estar presentes en un intervalo de 0,0001 a 1,5 equivalentes. Los ejemplos de ligandos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ligandos de fosfina tales como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftileno, P(alquil)<sub>2</sub>(fenil), P(alquil)(fenil)<sub>2</sub>, y P(fenil)<sub>3</sub>; y heterociclos de nitrógeno tales como imidazol y hidroxipiridina, que pueden estar presentes en el intervalo de 0,0001 a 1,5 equivalentes. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, bases inorgánicas tales como carbonato sódico, y carbonato de cesio; y bases orgánicas tales como trietilamina y butóxido potásico; que pueden estar presentes en el intervalo de 1 a 10 equivalentes. Preferentemente, la reacción de esta realización se realiza en al menos un disolvente seleccionado entre tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, dietoximetano, tolueno, y/o heptano; y más preferentemente, tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, y/o dietoximetano. Preferentemente, la reacción de esta realización se realiza en presencia de al menos una base seleccionada entre carbonato sódico y/o carbonato de cesio. Preferentemente, la reacción de esta realización se realiza en presencia de al menos un catalizador de paladio, por ejemplo, acetato de paladio y/o tetraquis(trifenilfosfina)paladio. Preferentemente, la reacción de esta realización se realiza en presencia de al menos un ligando de fosfina seleccionado entre 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftileno, P(alquil)<sub>2</sub>(fenil), P(alquil)(fenil)<sub>2</sub>, y P(fenil)<sub>3</sub>. Por ejemplo, la reacción de esta realización se puede realizar en presencia de carbonato de cesio, acetato de paladio, y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftileno en al menos un disolvente seleccionado entre tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, y/o dietoximetano. En la presente realización, la reacción para preparar 3-cloro-2-(difenilmetileno)piridin-4(1H)-ona se puede realizar a temperaturas en el intervalo de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 200 °C, preferentemente en el intervalo de -25 °C a aproximadamente 150 °C, y más preferentemente en el intervalo de 0 °C a 100 °C. El producto de reacción se puede separar y purificar por métodos conocidos en la técnica.

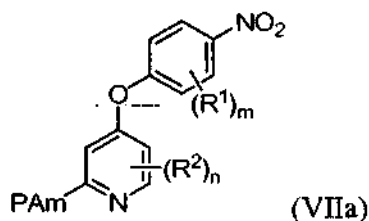
Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (Vb) que tiene la estructura:



en la que PAm se ha definido anteriormente en el presente documento. Un ejemplo de un compuesto de la presente realización es 3-cloro-2-(difenilmetileno)piridin-4(1H)-ona, que tiene la estructura de Fórmula (3B):

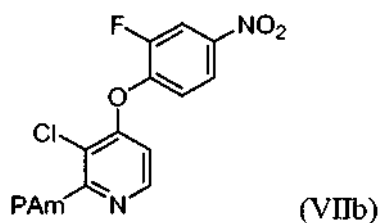


Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (VIIa)



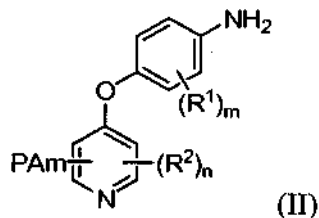
5 en la que cada  $R^1$  es independientemente alquilo, haloalquilo, halógeno, o CN; cada  $R^2$  es independientemente alquilo, haloalquilo, halógeno, o CN; m es cero, 1, 2, 3 o 4; n es cero, 1, 2 o 3; y PAm es un grupo amino protegido. Preferentemente,  $R^1$  es halógeno, m es 1,  $R^2$  es halógeno, y n es 1. Preferentemente, PAm es una imina, imida, carbamato, amida, o sulfonamida. Más preferentemente, PAm es una imina o imida.

10 En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (VIIb):

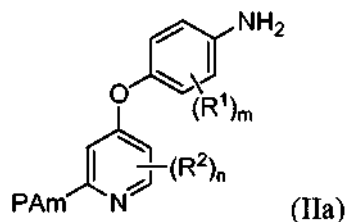


15 en la que PAm se ha definido anteriormente en el presente documento. Preferentemente, PAm es una imina, imida, carbamato, amida, o sulfonamida. Más preferentemente, PAm es una imina o imida.

Una realización proporciona un compuesto de anilina de Fórmula (II)



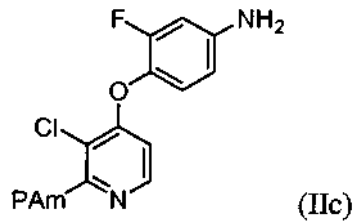
20 o una sal del mismo; y/o un compuesto de anilina de Fórmula (IIa)



25 o una sal del mismo, en la que cada  $R^1$  es independientemente alquilo, haloalquilo, halógeno, o CN; cada  $R^2$  es independientemente alquilo, haloalquilo, halógeno, o CN; m es cero, 1, 2, 3 o 4; n es cero, 1, 2 o 3; y PAm es un grupo amino protegido. Preferentemente,  $R^1$  es halógeno, m es 1,  $R^2$  es halógeno, y n es 1. Preferentemente, PAm es una imina, imida, carbamato, amida, o sulfonamida. Más preferentemente, PAm es una imina o imida.

30

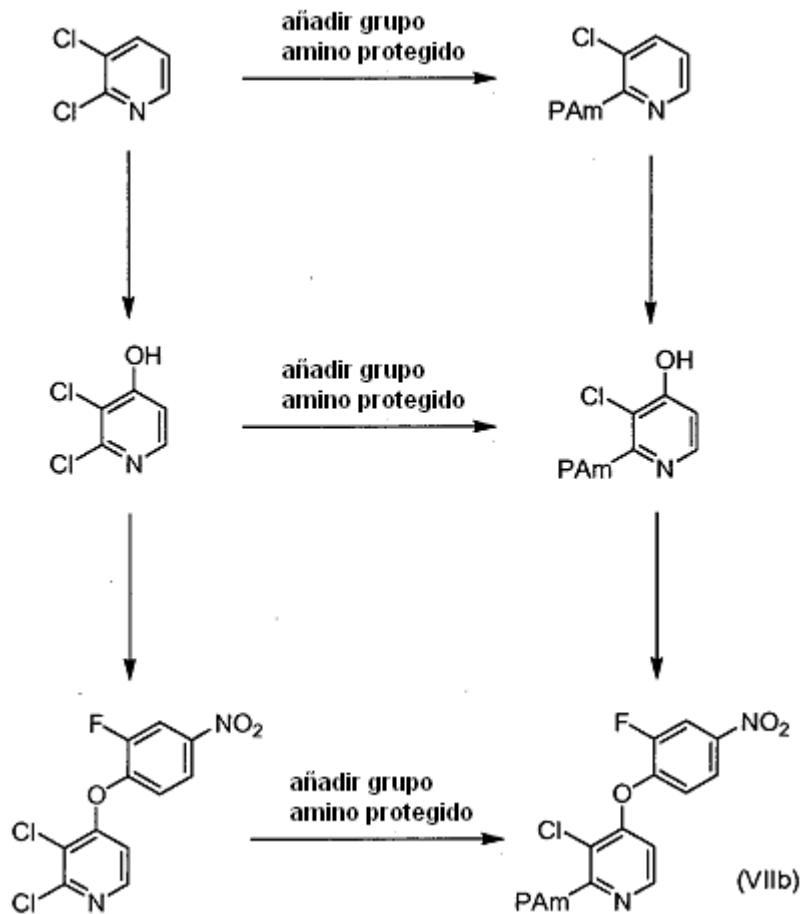
En una realización, se proporciona al compuesto de Fórmula (IIc) o una sal del mismo.



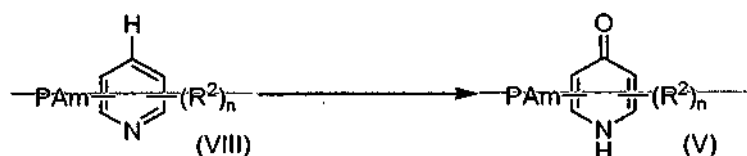
- 5 en la que PAm se ha definido anteriormente en el presente documento. Preferentemente, PAm es una imina, imida, carbamato, amida, o sulfonamida. Más preferentemente, PAm es una imina o imida.

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE ANILINA DE FÓRMULA (II)

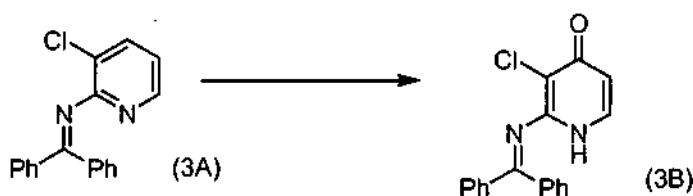
- 10 El siguiente esquema de reacción muestra diversas rutas generales de síntesis para la preparación del compuesto de Fórmula (VIIb), que es útil como un precursor del compuesto de Fórmula (IIc).



- 15 En una realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (V), que comprende la etapa de oxidación de un compuesto de Fórmula (VIII).

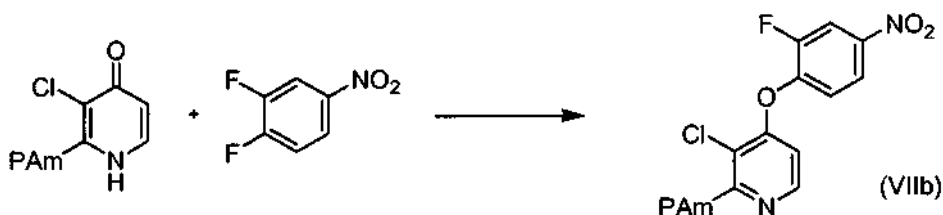


El compuesto de Fórmula (VII) se convierte en el compuesto de Fórmula (V) por desprotonación, seguido de oxidación directa; o como alternativa, por desprotonación, seguido de boración, y a continuación oxidación. Por ejemplo, el proceso de esta realización se puede usar para preparar 3-cloro-2-(difenilmetilnamino) piridin-4(1H)-ona por oxidación de 3-cloro-2-(difenilmetilnamino) piridin-4(1H)-ona.



En el proceso de esta realización se pueden usar diversos disolventes, adyuvantes de síntesis, y condiciones de reacción. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, disolventes apróticos polares tales como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y N-metilpirrolidiona; disolventes etéreos tales como tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, y dietoximetano; hidrocarburos tales como tolueno, heptano, benceno, y hexanos; y disolventes halogenados tales como diclorometano y 1,2-dicloroetano, o mezclas de los mismos. La reacción se puede realizar en presencia de diversos adyuvantes de síntesis que incluyen oxidantes tales como peróxido de hidrógeno, percarbonato sódico, peroximonosulfato potásico (compuesto Oxone™), y tetrafluoroborato sódico; peróxidos tales como peróxido de t-butil hidrógeno y ácido m-cloroperoxibenzoico; trialcoxiboratos; y/o amidas de litio tales como diisopropilamida de litio. Las cantidades adecuadas de peróxido, trialcoxiboratos, y amida de litio incluyen de 1 a 4 equivalentes cada uno. Los disolventes preferentes incluyen tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, dietoximetano, tolueno, y heptano, o una mezcla de los mismos. Los oxidantes preferentes incluyen peróxido de hidrógeno, percarbonato sódico, y peroximonosulfato potásico. Por ejemplo, el proceso de esta realización se puede usar para preparar 3-cloro-2-(difenilmetilnamino)piridin-4(1H)-ona por reacción de 3-cloro-2-(difenilmetilnamino)piridin-4(1H)ona en presencia de 1-3 equivalentes de diisopropilamida de litio, 1-4 equivalentes de triisopropoxiborato, y un agente de oxidación seleccionado entre percarbonato sódico y/o peroximonosulfato potásico en un disolvente seleccionado entre tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, dietoximetano, tolueno, y heptano, o una mezcla de los mismos.

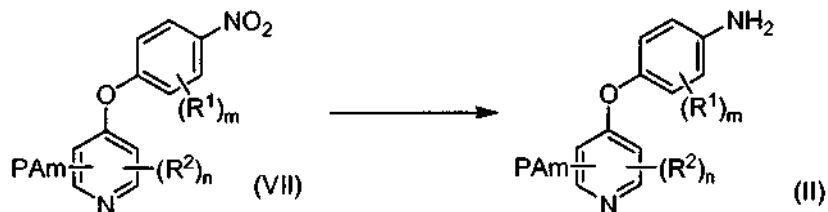
En otra realización, se proporciona un proceso para la preparación del compuesto de Fórmula (VIIb), que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (Vb) con 1,2-difluoro-4-nitrobenzoceno.



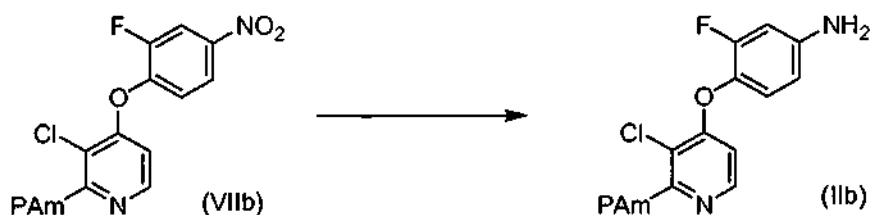
En el proceso de esta realización, se pueden usar diversos disolventes, adyuvantes de síntesis, y condiciones de reacción. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, disolventes apróticos polares tales como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y N-metilpirrolidiona; disolventes etéreos tales como tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, y dietoximetano; hidrocarburos tales como tolueno, heptano, benceno, y hexanos; disolventes halogenados tales como diclorometano y 1,2-dicloroetano; acetatos tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, y acetato de butilo; otros disolventes tales como acetonitrilo y metil vinil cetona; o mezclas de los mismos. La reacción se puede realizar en presencia de diversos adyuvantes de síntesis que incluyen bases. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, bases inorgánicas tales como carbonato sódico, carbonato de litio, y carbonato de cesio; y bases orgánicas tales como trietilamina y butóxido potásico. El proceso de la presente realización se puede realizar a temperaturas en el intervalo de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 200 °C, preferentemente en el intervalo de -25 °C a aproximadamente 150 °C, y más preferentemente en el intervalo de 0 °C a 100 °C. El producto de reacción se puede separar y purificar por métodos conocidos en la técnica.

Preferentemente, la reacción de esta realización se realiza en un disolvente seleccionado entre dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y N-metilpirrolidinona, o mezclas de los mismos. Preferentemente, la reacción de esta realización se realiza en presencia de al menos una base inorgánica, tal como carbonato sódico, carbonato de litio, y/o carbonato de cesio. Por ejemplo, el proceso de la presente realización se puede realizar en presencia de carbonato de litio y/o carbonato de cesio en un disolvente seleccionado entre dimetil formamida, N-metilpirrolidinona, y mezclas de los mismos.

En otra realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de anilina de Fórmula (II), que comprende la etapa de convertir un compuesto de Fórmula (VII) en un compuesto de Fórmula (II)



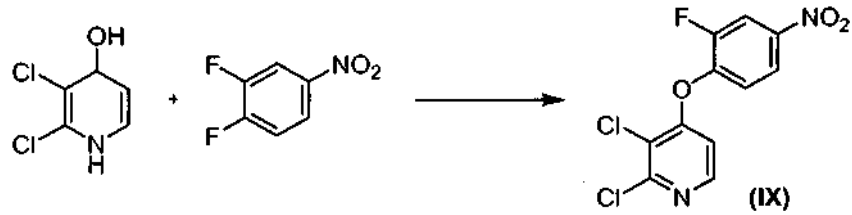
Por ejemplo, el proceso de esta realización se puede usar para preparar el compuesto de anilina de Fórmula (IIb) a partir del compuesto de Fórmula (VIIb).



En el proceso de esta realización, se pueden usar diversos disolventes, adyuvantes de síntesis, y condiciones de reacción. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, disolventes apróticos polares tales como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y N-metilpirrolidinona; disolventes etéreos tales como tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, y dietoximetano; alcoholes tales como etanol e isopropanol; hidrocarburos tales como tolueno, heptano, benceno, y hexanos; disolventes halogenados tales como diclorometano y 1,2-dicloroetano; acetatos tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, y acetato de butilo; otros disolventes tales como acetonitrilo y metil vinil cetona; o mezclas de los mismos. La reacción se puede realizar en presencia de diversos adyuvantes de síntesis que incluyen, pero no se limitan a, bases, agentes reductores, metales de transición, catalizadores, y una fuente de hidrógeno. Los ejemplos agentes de reductores adecuados incluyen, pero no se limitan a, ditionito sódico, sulfuro sódico, sulfuro de amonio,  $\text{FeSO}_4$ , y borohidruro sódico. Los ejemplos de metales de transición adecuados incluyen, pero no se limitan a, Fe, Pd, Rh, e Ir. Las puentes de hidrógeno adecuadas incluyen gas hidrógeno y ácido fórmico. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, bases inorgánicas tales como carbonato sódico, carbonato de litio, y carbonato de cesio; y bases orgánicas tales como trietilamina y butóxido potásico. El proceso de la presente realización se puede realizar a temperaturas en el intervalo de aproximadamente  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $200\text{ }^\circ\text{C}$ , preferentemente en el intervalo de  $-25\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $150\text{ }^\circ\text{C}$ , y más preferentemente en el intervalo de  $0\text{ }^\circ\text{C}$  a  $100\text{ }^\circ\text{C}$ . El producto de reacción, el compuesto de Fórmula (II), se puede separar y purificar por métodos conocidos en la técnica. Preferentemente, la reacción de esta realización se realiza en un disolvente seleccionado entre dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidinona, tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, dietoximetano, etanol, isopropanol, o mezclas de los mismos. Preferentemente, la reacción de esta realización se realiza en presencia de un reductor seleccionado entre sulfuro sódico, sulfuro de amonio, y  $\text{FeSO}_4$ . Preferentemente, la reacción de esta realización se realiza en presencia de un metal de transición seleccionado entre Pd o Ni. Por ejemplo, el proceso de la presente realización se puede realizar en presencia de sulfuro de amonio, níquel tal como Ni Raney, una fuente de hidrógeno, y base en un disolvente seleccionado entre isopropanol, etanol, tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, y mezclas de los mismos.

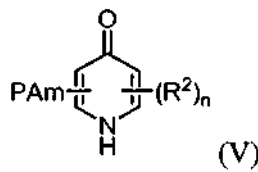
En una realización, se proporciona un proceso para la preparación del compuesto de Fórmula (VIIb), que comprende las etapas de hacer reaccionar 2,3-dicloro-1,4-dihidropiridin-4-ol y 1,2-difluoro-4-nitrobenzoceno para proporcionar el compuesto de Fórmula (IX),



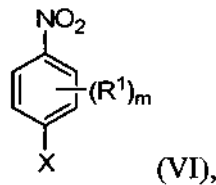


y convertir el compuesto de Fórmula (IX) en el compuesto de Fórmula (II). En el presente documento se han desvelado anteriormente disolventes, adyuvantes de síntesis, y condiciones de reacción adecuados.

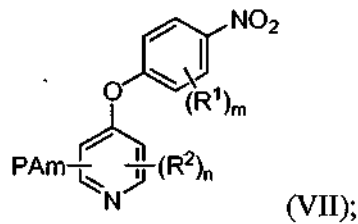
5 En una realización, se proporciona un proceso para preparar el compuesto de anilina de Fórmula (II) comprende las etapas de: a) hacer reaccionar un compuesto de piridinona de Fórmula (V):



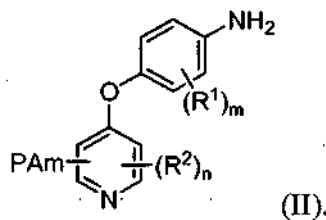
10 con un compuesto de 4-halo-nitrobenzoceno de Fórmula (VI):



15 en la que X es un halógeno y PAm es un grupo amino protegido, para proporcionar un compuesto de Fórmula (VII):

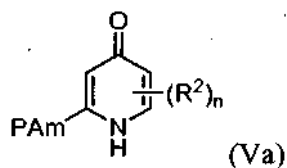


20 y b) convertir dicho compuesto de Fórmula (VII) en el compuesto de anilina de Fórmula (II):



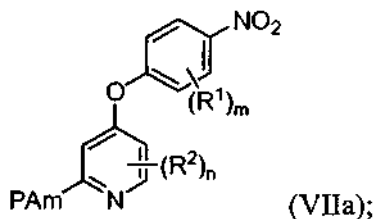
25 Preferentemente, en el proceso de esta realización, X es preferentemente F o Cl. En el presente documento se han desvelado anteriormente disolventes, adyuvantes de síntesis, y condiciones de reacción.

En una realización, se proporciona un proceso para preparar el compuesto de anilina de Fórmula (IIa) comprende las etapas de: a) hacer reaccionar un compuesto de piridinona de Fórmula (Va):

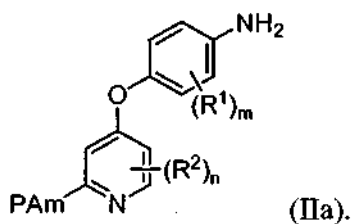


con un compuesto de 4-halo-nitrobenzenceno de Fórmula (VI), en la que PAm es un grupo amino protegido, para proporcionar un compuesto de Fórmula (VIIa):

5



y b) convertir dicho compuesto de Fórmula (VIIa) en el compuesto de anilina de Fórmula (IIa):

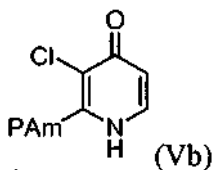


10

Preferentemente, en el proceso de esta realización, X es preferentemente F o Cl.

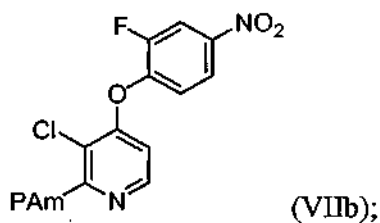
En una realización, se proporciona un proceso para preparar el compuesto de anilina de Fórmula (IIb) que comprende las etapas de: a) hacer reaccionar un compuesto de piridinona de Fórmula (Vb):

15



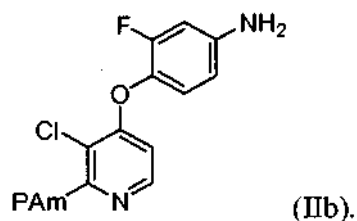
con un compuesto de 4-halo-nitrobenzenceno de Fórmula (VI), en la que PAm es un grupo amino protegido, para proporcionar un compuesto de Fórmula (VIIb):

20



y b) convertir dicho compuesto de Fórmula (VIIb) en el compuesto de anilina de Fórmula (IIb):

25



En el presente documento se han desvelado anteriormente disolventes adecuados, adyuvantes de síntesis, y condiciones de reacción para la etapa (a) y la etapa (b) y en los Ejemplos.

5

### Ejemplos

#### Abreviaturas

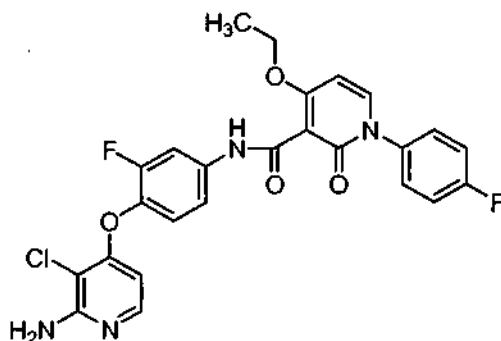
10	BuOAc	acetato de butilo
	DCM	diclorometano
	DMF	dimetilformamida
	EtOH	etanol
	Et	etilo
15	EtOAc	acetato de etilo
	HPLC	cromatografía líquida a alta presión
	hrs	horas
	LDA	diisopropilamida de litio
	LOD	pérdida en el secado
20	Me	metilo
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	MeTHF	2-metiltetrahidrofurano
	min	minutos
25	MTBE	metil terc-butil éter
	NaOEt	etoxilato sódico
	Ph	fenilo
	rac-BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftileno
	THF	tetrahidrofurano

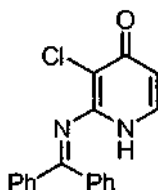
30

#### Ejemplo 1

Preparación de *N*-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

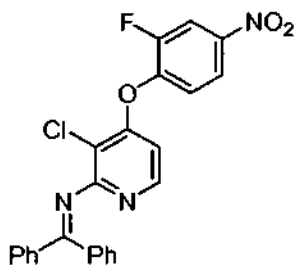
35



**Etapla 1. Preparación de 3-Cloro-2-(difenilmetilnamino)piridin-4(1H)-ona**

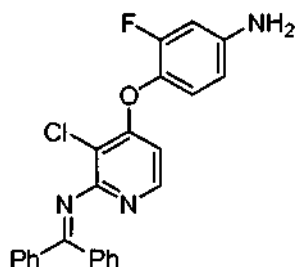
5 A un reactor, se cargaron 35 l de MeTHF y 5,0 kg de 2,3 dicloropiridina y se inició la agitación. A continuación, se  
añadieron 0,155 kg de acetato de paladio, 0,64 kg de rac-BINAP y 23,0 kg de carbonato de cesio a la mezcla de  
reacción anterior, seguido de la adición de 6,2 kg de benzofenona imina, manteniendo la temperatura entre 25 y  
28 °C. La mezcla de reacción se calentó a 80-85 °C y se agitó durante 24 horas. Después de completar la reacción,  
10 la mezcla de reacción se enfrió a 25-30 °C. El precipitado se retiró por filtración y los sólidos se lavaron dos veces  
con 20 l de THF. El filtrado se cargó de nuevo al equipo y se concentró hasta un volumen mínimo.

En un reactor separado, se cargaron 35 l de THF y 10 l de diisopropilamina en una atmósfera de nitrógeno. La  
mezcla se enfrió de -20 a -25 °C y se añadieron 13,3 kg de n-butillitio durante un periodo de 30 min para preparar  
una solución de diisopropilamida de litio (LDA). A continuación, la mezcla se enfrió de -75 a -80 °C y el concentrado  
15 se filtró, se disolvió en 25 l de THF, se dosificó lentamente a la solución de LDA manteniendo la temperatura entre -  
75 y -80 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. A continuación, se añadieron 10,0 l de borato de  
triisopropilo y la temperatura se elevó lentamente a 20 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 20 °C. A  
continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron 50 l de agua a la mezcla de reacción, seguido de  
20 30 kg del compuesto OXONE™ (peroximonosulfato potásico) manteniendo la temperatura entre 20-25 °C. La mezcla  
de reacción se agitó durante una hora hasta que la reacción se completó. A continuación, se añadieron 270 l de  
agua y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas. A continuación, la suspensión se filtró y los sólidos se  
lavarón con 40 l de agua. Los sólidos se cargaron de nuevo al reactor y se volvió a suspender en 25 l de acetato de  
etilo durante 30 minutos. Después de la filtración, los sólidos se lavaron con 10 l de éter de petróleo. El material  
25 resultante se retiró del filtro y se secó durante 12 horas a 35-40 °C. Rendimiento de 3-Cloro-2-(difenilmetilnamino)  
piridin-4(1H)-ona: sólido de color blanquecino (6,1 kg; rendimiento de un 60 %).

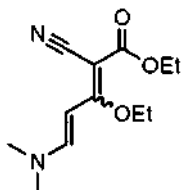
**Etapla 2. Preparación de 3-Cloro-N-(difenilmetilnamino)-4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)piridin-2-amina**

30 A un reactor se añadieron 24 g de 3-cloro-2-(difenilmetilnamino) piridin-4(1H)-ona, DMF (100 ml), carbonato de  
cesio (12,7 g; 0,5 equiv.) y difluoronitrobenzeno (9,3 ml; 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C y se  
agitó durante tres horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo picado y los  
sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con agua. Los sólidos en bruto se cargaron de nuevo al reactor y se  
35 disolvieron en THF (200 ml). Se añadió metanol y la mezcla se destiló a un volumen constante de 350 ml, hasta que  
se había retirado de forma azeotrópica el THF. Se añadió metanol adicional (100 ml) y la suspensión se enfrió a  
temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y se secaron al vacío para producir 3-Cloro-N-(difenilmetilnamino)-4-(2-  
fluoro-4-nitrofenoxi)piridin-2-amina (23,3 g; rendimiento de un 67 %).

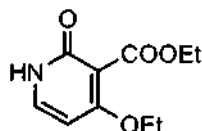
40

**Etapas 3. Preparación de 4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)-3-cloro-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina**

5 A un reactor se añadieron 10 g de 3-Cloro-N-(difenilmetileno)-4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)piridin-2-amina, 1,4 g de Níquel-Ra (tipo A-5001 de Johnson Matthey) y 100 ml de Me-THF. El reactor se hizo inerte mediante tres tandas de nitrógeno / hidrógeno, a continuación se presurizó hasta 172 kPa con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó con 172 kPa de hidrógeno a 25 °C hasta que cesó la absorción de hidrógeno (consumidos 1,6 l) y la reacción se consideró completa por HPLC. Se añadió BuOAc (50 ml) a la mezcla de reacción y MeTHF se retiró por destilación a presión atmosférica hasta que se detectó < 1 % de Me-THF por GC. Manteniendo la temperatura del lote de 90 °C, se añadió heptano (50 ml) durante 20 min. A continuación se permitió que la solución se enfriara a temperatura ambiente durante 8 h. Los sólidos se retiraron por filtración y la torta se lavó con 50 ml de heptano. El sólido se secó en un horno de vacío a 60 °C durante 12 h para proporcionar 4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)-3-cloro-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina (8,88 g; rendimiento de un 95 %) en forma de un sólido cristalino de color amarillo claro.

**Etapas 4. Preparación de 2-ciano-5-(dimetilamino)-3-etoxipenta-2,4-dienoato de (4E)-etilo**

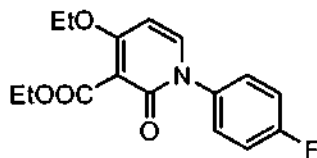
20 Se cargaron ácido acético (0,43 kg), cianoacetato de etilo (16 kg) y ortoacetato de trietilo (7,5 kg) a un reactor equipado con una cabeza de destilación. La mezcla de reacción se calentó a 110-115 °C hasta que el EtOH se destiló de la mezcla de reacción. Se cargaron ortoacetato de trietilo (4,8 kg) y ácido acético (0,43 kg) adicionales y se continuó con la destilación de EtOH. Este procedimiento se repitió hasta que se detectó < 2 % de cianoacetato de etilo en la mezcla de reacción por GC. A continuación se retiraron EtOH y ortoacetato de trietilo residuales aplicando alto vacío a la mezcla de reacción a 110-115 °C. La masa de reacción se enfrió a 50 °C y se añadieron dietilacetato de N,N'-dimetil formamida (25,3 kg), DMF y EtOH. La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 hrs hasta que se consideró que la reacción era completa por HPLC. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron DMF (5,6 l) y EtOH (graduación del 100 %, 16 l). La mezcla se calentó a 40 °C, hasta que se disolvieron todos los sólidos. Manteniendo la temperatura en el intervalo de 35-40 °C, se añadió agua. La suspensión resultante se enfrió a 15-20 °C. Después de 2 hrs, los sólidos se filtraron y la torta se lavó con 30 l de agua, seguido de 64 l de éter de petróleo. Después de secar al vacío, se obtuvo 2-ciano-5-(dimetilamino)-3-etoxipenta-2,4-dienoato de (4E)-etilo (31,5 kg; rendimiento de un 93 %) en forma de un sólido de color marrón.

**Etapas 5. Preparación de 4-Etoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo**

40 Se cargaron 2-ciano-5-(dimetilamino)-3-etoxipenta-2,4-dienoato de (4E)-etilo (20 kg) y ácido acético (126 l) a un reactor y se calentó a 100 °C durante 3 hrs hasta que la reacción era completa tal como se caracteriza por HPLC. La masa de reacción se enfrió a 55 °C y se retiró ácido acético por destilación al vacío a 65-75 °C. Después de la destilación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (3 l). El pH de la mezcla se ajustó a 8 mediante la adición de 100 l de una solución de carbonato sódico al 30 %. Los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con 10 l de agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron tres veces con DCM (100 l). Las fases de DCM combinadas se lavaron con salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad.

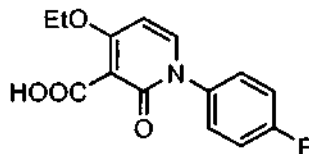
Se añadió acetato de etilo al concentrado. La mezcla se calentó a 40 °C y a continuación se enfrió a 25 °C. Los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con éter de petróleo y se secaron a temperatura ambiente durante 12 hrs para producir 4-etoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (10,3 kg; rendimiento de un 58,5 %).

5 **Etapla 6. Preparación de 4-Etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo**



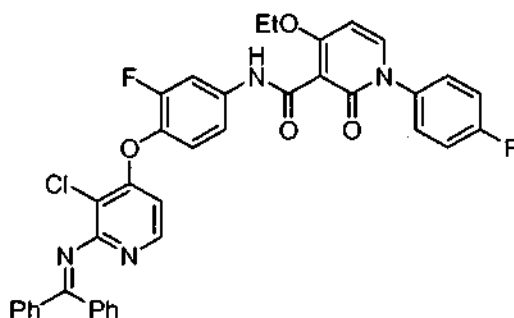
10 Se cargaron DMF (9 l) y carbonato de cesio (3,1 kg) en atmósfera de nitrógeno a un reactor y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. A esta mezcla, se añadieron una solución de 8-hidroxiquinolina (0,275 kg) en DMF (1 l), yoduro de cobre (0,27 kg) y 1-fluoro-4-yodobenceno (1,576 kg) en una atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió 4-etoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (1 kg) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 20 hrs en una atmósfera de nitrógeno. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró a través de celite. Se añadió agua (100 l) al filtrado y la mezcla se extrajo tres veces con DCM (25 l). Veladas fases de DCM combinadas se lavaron dos veces con agua (20 l), dos veces con HCl 1,5 N (5 l), y una vez con salmuera (10 l), y a continuación se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad. Se añadió éter de petróleo (5 l) al concentrado y la suspensión resultante se agitó durante 30 min. Los sólidos se filtraron y se secaron a temperatura ambiente al vacío para dar 1,1 kg de 4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo en bruto.

20 **Etapla 7. Preparación del Compuesto de Ácido Carboxílico: Ácido 4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico**



25 A temperatura ambiente, se añadió HCl 2,75 N (7,7 l) a una solución de 4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo en bruto (1,1 kg) en EtOH (3,85 l). La mezcla se calentó durante 10 hrs a 60-64 °C. A continuación, la mezcla se enfrió a 50-54 °C y se retiró metanol por destilación al vacío. La mezcla se enfrió a 20-25 °C y el pH se ajustó de 8,0 a 8,5 mediante la adición de solución de carbonato sódico al 30 % (8,5 l). Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó tres veces con DCM (4 l). A continuación, se cargó carbón vegetal (0,7 kg) a la fase acuosa y la fase se filtró a través de un lecho de celite. Al filtrado se añadió HCl 1,5 N hasta que el pH alcanzó un valor de 2,0. La suspensión resultante se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con agua (15 l) y se secaron al vacío a 50-55 °C hasta que la pérdida en el secado era inferior a 5 % en peso. El producto en bruto se suspendió en acetato de etilo (5 l) y se suspendió durante 15 min a 40 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con acetato de etilo (1 l) y se secaron al 40-45 °C al vacío durante 10 hrs para producir ácido 4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (0,76 kg; rendimiento de un 58 % para las Etapas 6 y 7).

40 **Etapla 8. Preparación de N-(4-(3-cloro-2-(difenilmetilnamino)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

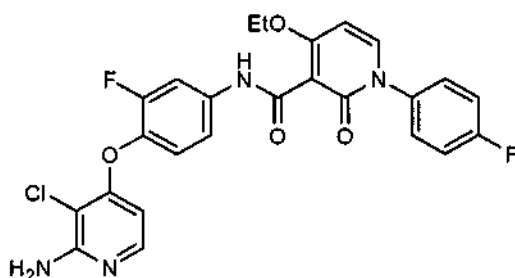


Se añadieron ácido 4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (1,20 equiv; 79,62 g), DCM (500,00 ml), y cloruro de oxalilo (23,88 ml) a un reactor ChemGlass reactor a 25 °C. Se añadió DMF (20,00 ml) durante un periodo de aproximadamente 20 min y la solución se dejó en agitación a 20 °C durante 30 min. La solución resultante de cloruro de ácido se enfrió a -5 °C.

5 En un reactor separado, se cargaron 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-3-cloro-*N*-(difenilmetileno)piridin-2-amina (1,00 equiv; 100 g), DCM (500 ml), y 2-etilhexanoato sódico (95,45 g) y la mezcla resultante (solución de anilina) se enfrió a -5 °C.

10 La solución de cloruro de ácido enfriada previamente se añadió a continuación a la solución de anilina manteniendo la temperatura del lote inferior a 5 °C. La mezcla se dejó en agitación a -5 °C durante 3 h. Después de que HPLC indicara que la reacción era completa, la reacción se interrumpió con metanol (29,06 ml). Se añadieron DCM (500 ml), bicarbonato sódico acuoso (500 ml), y agua (500 ml) a la solución y la solución se dejó calentar a 25 °C con agitación. Las fases se separaron y la fase acuosa se descartó. La fase de DCM se lavó con bicarbonato sódico (500 ml) y agua (500 ml). Se añadió dietoximetano (total de 1500 ml) a la fase de DCM y DCM se retiró por destilación hasta que la temperatura del lote alcanzó 85 °C, manteniendo el volumen constante a 10 l/kg. Después de que el análisis de GC de la mezcla de reacción mostrará una relación de dietoximetano/DCM  $\geq$  99:1, la destilación se detuvo y la mezcla se enfrió a 25 °C. El precipitado se retiró por filtración y la torta se lavó con dietoximetano (1,00 l), a continuación con metil t-butil éter (500 ml). Los sólidos se secaron en un horno de vacío a 60 °C durante 12 h para proporcionar *N*-(4-(3-cloro-2-(difenilmetilenoamino)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (0,97 equiv; 157,02 g; rendimiento de un 96,90 %) en forma de un sólido de color blanco.

25 **Etapla 9. Preparación de *N*-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

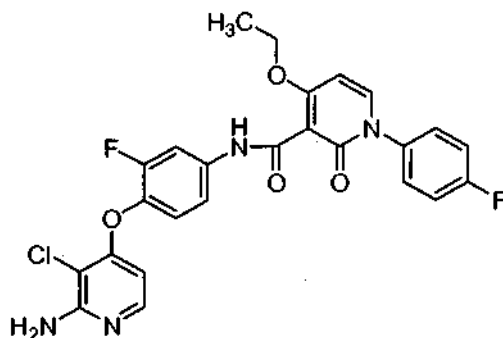


30 A un recipiente de 250 ml, se cargaron *N*-(4-(3-cloro-2-(difenilmetilenoamino)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (100,0 g, 147,7 mmoles, 1,0 equiv.) y metanol (900 ml). La suspensión de color blanco se enfrió a 10 °C y se añadió HCl concentrado (16,3 g, 163,3 mmoles, 1,105 equiv.), manteniendo la temperatura de reacción inferior a 10 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a 10 °C durante aproximadamente 2,5 h, hasta que HPLC indicó un porcentaje del área relativa  $\leq$  0,5 del material de partida. Se añadieron agua (500 ml) y MTBE (500 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 20 °C. A continuación, se añadió NaOH 1 N (184,08 g, 177,0 ml, 177 mmoles, 1,20 equiv.), gota a gota durante 20 minutos manteniendo la temperatura entre 15 y 20 °C. La suspensión resultante se enfrió a 10 °C y se envejeció durante al menos 10 minutos. El precipitado se retiró por filtración, y la torta se lavó con agua (2 x 350 ml), seguido de una mezcla de metanol:MTBE (10:90) (1 x 300 ml). A continuación, la torta se secó en un horno de vacío a 50-60 °C hasta que el análisis de LOD indicó una cantidad de compuestos volátiles inferior a un 1 % en peso. *N*-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida: 79,5 g (rendimiento de un 95 % con 98,1 de AP y una potencia de un 99,4 % en peso). El producto resultante (35,0 g) se volvió a cristalizar posteriormente a partir de THF (367,2 ml) / EtOH (graduación del 100 %, 244,8 ml) / *n*-heptano (350 ml) para obtener *N*-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (30,8 g) con un rendimiento de un 88 % con > 99,9 de AP y una potencia de un 99,7 % en peso.

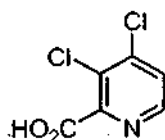
45

## Ejemplo comparativo 2

Preparación de *N*-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida mediante el Proceso que se Desvela en el documento de patente US 2008/0114033 A1

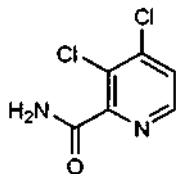


## Etapa 1. Preparación de Ácido 3,4-dicloropicolínico



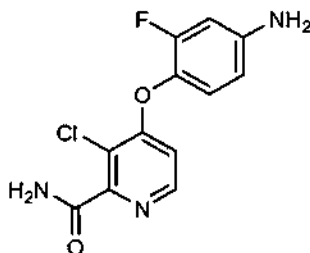
Tal como se ha descrito anteriormente en Marzi, E. *et al.* (Eur. J. Org. Chem. 2001, 1371-1376), se cargó 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (8,84 ml, 52 mmol, Aldrich) en 50 ml de éter a 0 °C con *n*-BuLi (33 ml, 52 mmol, Aldrich, hexanos 1,6 M). Después de agitar a 0 °C durante 30 min, la solución se enfrió a -78 °C y se cargó con una solución de 3,4-dicloropiridina (7,0 g, 47 mmol, Matrix) en 5 ml de éter. Después de agitar a -78 °C durante 2 h, se burbujeó dióxido de carbono (hielo seco) en la mezcla de reacción mediante una cánula momento en el que la solución se hizo heterogénea. Después del burbujeo del dióxido de carbono en la reacción a -78 °C durante 10 min, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, mientras que se continuaba con el burbujeo de CO<sub>2</sub> a través de la solución. La reacción se interrumpió con solución acuosa saturada de cloruro de amonio acuoso (~50 ml) y se agitó a ta en una atmósfera de ahí que durante 5 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (~150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml) para retirar cualquier material de partida restante. La fase acuosa se acidificó a pH 1-2 con solución acuosa de HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar ácido 3,4-dicloropicolínico (3,5 g, 39 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,53 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz), 7,90 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz); MS(ESI<sup>+</sup>) *m/z* 192,08 (M + H)<sup>+</sup>.

## Etapa 2. Preparación de 3,4-Dicloropicolinamida



Una solución de ácido 3,4-dicloropicolínico (3,5 g, 18 mmol) en cloruro de tionilo en exceso (10 ml, Aldrich ReagentPlus 99,5 %) se agitó a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar cloruro de tionilo en exceso y a continuación se suspendió en éter (50 ml). La solución etérea de cloruro de ácido se añadió a hidróxido de amonio (50 ml) a 0 °C. El producto se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua, y a continuación se trituró con éter para dar 3,4-dicloropicolinamida (2,6 g, 76 %) en forma de un sólido de color beige. p.f. 174-175 °C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,50 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz), 8,12 (s a, 1H), 7,83 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz), 7,82 (s a, 1H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 166,2, 154,2, 147,9, 142,3, 126,1, 126,0; MS(ESI<sup>+</sup>) *m/z* 191,10 (M + H)<sup>+</sup>.

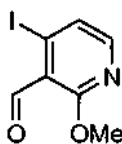


**Etapa 3. Preparación de 4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)-3-cloropicolinamida**

5 A una solución de 4-amino-2-fluorofenol (9,3 g, 73 mmol, 3B Medical Systems, 3B3290) en DMF (100 ml) se añadió *tert*-butóxido potásico (8,8 g, 79 mmol). Después de agitar a ta durante 30 min, se añadió 3,4-dicloropicolinamida (10 g, 52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2,5 h. Después de enfriar la reacción a ta, la mezcla se diluyó con 400 ml de acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (400 ml).  
 10 La fase acuosa se extrajo de nuevo con 300 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de cloruro de litio al 10 %, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron al vacío. El sólido de color marrón resultante se suspendió en acetato de etilo, se filtró y se lavó con éter para dar el producto en forma de un sólido de color castaño (7,4 g). El filtrado se concentró al vacío y a continuación se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol al 2 %/acetato de etilo). El sólido de color marrón resultante se trituró con éter para dar una cantidad adicional de 4,3 g de 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-3-cloropicolinamida (rendimiento combinado de un 79 %) en forma de un sólido de color castaño pálido. p.f. 217-218 °C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,29 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 7,00 (t, 1H, *J* = 8,8 Hz), 6,79 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 6,63-6,55 (m, 2H); MS(ESI<sup>+</sup>) *m/z* 282,21 (M + H)<sup>+</sup>.

**Etapa 4. Preparación de 4-Yodo-2-metoxinicotinaldehído**

20

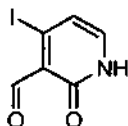


A una solución de diisopropilamina (260 g, 2,57 mol) en THF anhidro (6,5 l) de -30 a -40 °C bajo una manta de N<sub>2</sub> se añadió *n*-BuLi (156 g, 2,45 mol) gota a gota mediante una cánula. La solución resultante se dejó calentar a 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 35 min. A continuación, la solución se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota 2-fluoropiridina (250 g, 2,57 mol, Alfa). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h. Esta mezcla se añadió a continuación mediante una cánula a una solución de yodo (654 g, 2,57 mol) en THF anhidro (1,96 l) a -20 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de que la reacción se completara, la mezcla se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con tiosulfato sódico seguido de agua y salmuera. Las sustancias orgánicas se secaron a continuación (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío para dar 2-fluoro-3-yodopiridina (450 g, 78 %) en forma de un sólido.

A una solución de diisopropilamina (345 ml, 249 g, 2,46 mol) en THF anhidro (5 l) de -8 a -10 °C en una manta de N<sub>2</sub> se añadió *n*-BuLi (880 ml, 158 g, 2,46 mol) gota a gota mediante una cánula. La mezcla se agitó a -10 °C durante 30 min, se enfrió a -78 °C y se trató con una solución de 2-fluoro-3-yodopiridina (500 g, 2,24 mol) en THF seco (2 l) gota a gota. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a -60 °C y esta temperatura se mantuvo durante 2 h. A continuación, la mezcla se enfrió a -78 °C, se trató con formiato de etilo (183 g, 2,47 mol) gota a gota, seguido de metóxido sódico (149 g, 2,75 mol) en MeOH (1,5 l) y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 4-yodo-2-metoxinicotinaldehído (380 g, 64 %) en forma de un sólido.

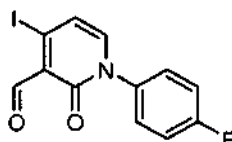
**Etapa 5. Preparación de 4-Yodo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbaldehído**

45



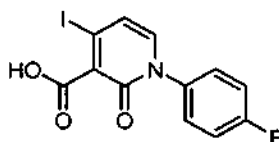
4-Yodo-2-metoxinicotinaldehído (25 g, 95 mmol) y yoduro sódico (31,0 g, 285 mmol, Aldrich) se agitaron en conjunto en 500 ml de acetonitrilo. A esta solución se añadió clorotrimetilsilano (36,0 ml, 285 mmol, Aldrich  $\geq 99\%$ ) gota a gota durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El producto se suspendió en acetato de etilo, agua, y bicarbonato sódico acuoso saturado, a continuación se filtró para dar un sólido de color marrón oscuro. Este sólido se trituró con acetonitrilo para producir 4-yodo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbaldehído (21,3 g, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo (mezcla de tautómeros). MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 250,04 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Etapa 6. Preparación de 1-(4-Fluorofenil)-4-yodo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbaldehído

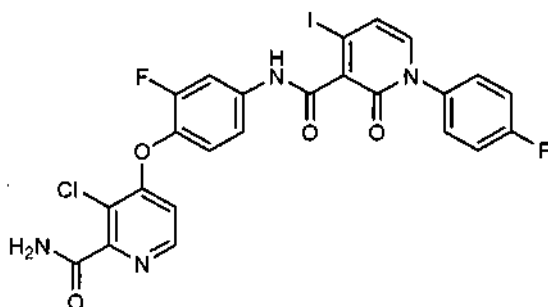


4-Yodo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbaldehído (16,0 g, 64,3 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (26,8 g, 193 mmol, Aldrich), acetato de cobre (II) (23,4 g, 129 mmol, Aldrich), y ácido mirístico (58,7 g, 257 mmol, Aldrich) se agitaron en conjunto en 800 ml de tolueno. A esta solución se añadió 2,6-lutidina (60 ml, 514 mmol, Aldrich) y la reacción se agitó vigorosamente durante 1 día. Se añadió una cantidad adicional de 5 g de ácido 4-fluorofenilborónico y la reacción se agitó vigorosamente durante un periodo adicional de 3 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el material resultante se suspendió en metanol al 10 %/acetato de etilo. Se añadió Celite<sup>®</sup> y la mezcla se agitó durante 5 minutos. A continuación la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite<sup>®</sup>, se concentró al vacío, y el material resultante se suspendió en acetato de etilo y agua. La mezcla se filtró a través de Celite<sup>®</sup> de nuevo para retirar el cobre adicional que había precipitado, lavando bien con acetato de etilo. El filtrado se lavó con HCl acuoso 1 N, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El sólido resultante se trituró con acetato de etilo para producir 9,25 g (42 %) de 1-(4-fluorofenil)-4-yodo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbaldehído en forma de un sólido de color amarillo. El filtrado se concentró al vacío y el sólido restante se trituró de nuevo con acetato de etilo para producir una cantidad adicional de 5,75 g (rendimiento total de un 68 %) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,57 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 7,58-7,54 (m, 2H), 7,40 (t, 2H, *J* = 8,8 Hz), 7,02 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz); MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 344,13 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Etapa 7. Preparación de Ácido 1-(4-fluorofenil)-4-yodo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

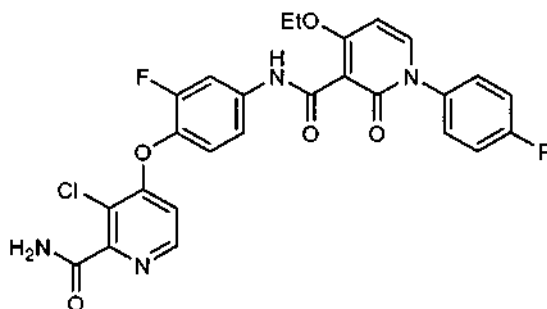


1-(4-Fluorofenil)-4-yodo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbaldehído (10,0 g, 29,2 mmol) y fosfato sódico monobásico (10,1 g, 73 mmol, Aldrich) se agitaron vigorosamente en 35 ml cada uno de THF, *tert*-butanol, y agua a 0 °C. Se añadió 2-metil-2-buteno (45,2 ml, 2,0 M en THF, Aldrich) a la mezcla de reacción, seguido de clorito sódico (6,06 g, 67,1 mmol, Aldrich). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, agitando muy rápidamente. Después de unos pocos minutos el producto deseado comenzó a precipitar de la solución. La agitación se continuó durante 1 h, a continuación se añadieron 20 ml de HCl acuoso 1 N, y la agitación continuó durante otros 5 minutos. El producto deseado se retiró por filtración, a continuación se lavó con agua, acetato de etilo, y éter. El filtrado se tomó y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron al vacío. El sólido resultante se suspendió en acetato de etilo, se filtró, y se lavó con acetato de etilo y éter para producir producto adicional deseado. Los sólidos de color amarillo pálido se combinaron para producir 8,22 g (78 %) de ácido 1-(4-fluorofenil)-4-yodo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (puro al 92 %, un 8 % de material de partida restante). Este material se disolvió en una cantidad mínima de NaOH acuoso 1 N. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó, con agitación, usando HCl concentrado a pH 1. El sólido de color amarillo pálido que precipitó de la solución se recogió, se lavó con agua, acetato de etilo, éter dietílico y a continuación se secó al vacío para proporcionar 7,33 g (70 %) de ácido 1-(4-fluorofenil)-4-yodo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (95,4 % puro por HPLC). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13,53 (s, 1H), 7,52-7,49 (m, 3H), 7,38 (t, 2H, *J* = 8,8 Hz), 6,81 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz); MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 360,14 (M + H)<sup>+</sup>.

**Etapa 8. Preparación de 3-Cloro-4-(2-fluoro-4-(1-(4-fluorofenil)-4-yodo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)fenoxi)picolinamida**

5

A una suspensión de ácido 1-(4-fluorofenil)-4-yodo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (36,3 g, 101 mmol) en una mezcla de 500 ml de DCM y 0,25 ml de DMF a 0 °C se añadió cloruro de oxalilo (38,5 g, 26,5 ml, 303 mmol) gota a gota durante 0,5 h. La mezcla de reacción se hizo homogénea después de agitación a temperatura ambiente durante 2 h y a continuación se concentró al vacío. El residuo resultante se volvió a suspender en DCM (200 ml) y la mezcla se concentró de nuevo al vacío para retirar cualquier cloruro de oxalilo restante (se realiza dos veces). El compuesto de cloruro de ácido en bruto se secó a continuación a alto vacío durante 0,5 h. mayo se inicia mientras que el compuesto de cloruro del ácido carboxílico se estaba secando, se disolvió 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-3-cloropicolinamida (22,8 g, 81 mmol) en THF (200 ml) y DMF (50 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió piridina (12,8 g, 162 mmol). A continuación se añadió una solución de cloruro del ácido carboxílico en 250 ml de DCM a la mezcla de reacción gota a gota durante 40 minutos. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h antes de su inactivación con agua (50 ml). Los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida hasta que el volumen se redujo a aproximadamente 100 ml. Los contenidos del matraz se disolvieron en EtOAc (1 l) y la solución se lavó secuencialmente con HCl 1 N (2 x 200 ml), NaHCO<sub>3</sub> (acuoso saturado 2 x 200 ml), solución ac. de LiCl al 10 % (3 x 200 ml) y solución ac. saturada de NaCl (200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró a través de una capa de gel de sílice (se lavo con 500 ml de EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se trituró con MeOH (100 ml) y el sólido se filtró, se lavó con MeOH (10 ml) y se recogió. El filtrado se concentró al vacío y el proceso de trituración se repitió. Los dos lotes de sólido se combinaron, se suspendieron en EtOH (100 ml) y se concentraron al vacío. El sólido se suspendió de nuevo en EtOH (50 ml) y se concentró al vacío. El sólido resultante se secó durante una noche a alto vacío para proporcionar 3-Cloro-4-(2-fluoro-4-(1-(4-fluorofenil)-4-yodo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)fenoxi)picolinamida (40,3 g, 80 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,34 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,92 (dd, 1H, J = 12,4, 2,4 Hz), 7,51-7,47 (m, 4H), 7,37-7,29 (m, 3H), 6,99 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 5,6 Hz); MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 623,08 (M + H)<sup>+</sup>.

**Etapa 9. Preparación de 3-Cloro-4-(4-(4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-fluorofenoxi)picolinamida**

A una suspensión de NaH (1,87 g, 77,9 mmol) en THF (26 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió lentamente EtOH (80 ml, Aldrich > 99,5 %, graduación del 100 %) y la solución homogénea resultante se agitó durante 10 minutos. La solución de etóxido sódico se añadió a continuación a una mezcla de 3-Cloro-4-(2-fluoro-4-(1-(4-fluorofenil)-4-yodo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)fenoxi)picolinamida (37,3 g, 59,9 mmol) en THF (100 ml) y EtOH (46 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de su concentración al vacío. El residuo se suspendió en agua (500 ml) y la mezcla se sonicó y se agitó durante aproximadamente 1 h a temperatura ambiente hasta que el sólido restante se convirtió en un polvo que se podía filtrar. El polvo resultante se recogió, se trituró con éter etílico (50 ml) y se secó a alto vacío durante 48 h para proporcionar 3-Cloro-4-(4-(4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-fluorofenoxi)picolinamida (30,8 g, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,34 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,94 (dd, 1H, J = 12,4, 2,4 Hz),

7,80 (d, 1H,  $J = 8$  Hz), 7,48-7,46 (m, 3H), 7,31-7,28 (m, 3H), 6,86 (d, 1H,  $J = 5,6$  Hz), 6,61 (d, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 4,34 (c, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 1,45 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz); MS(ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  541,11 (M + H)<sup>+</sup>.

**Etapa 10. Preparación de *N*-(4-(2-Amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

A una mezcla de 3-cloro-4-(4-(4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-2-fluorofenoxi)picolinamida (13,9 g, 25,7 mmol) en EtOAc (200 ml), MeCN (200 ml), y agua (100 ml) a 0 °C se añadió diacetato de yodobenceno (9,93 g, 30,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El precipitado resultante se filtró y se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. Este residuo y el precipitado original se combinaron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, elución en gradiente de metanol al 0-2 %/cloroformo) para dar *N*-(4-(2-Amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (9,8 g, 74 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,57 (s, 1H), 7,83-7,79 (m, 2H), 7,67 (d, 1H,  $J = 5,6$  Hz), 7,41-7,38 (m, 3H), 7,36-7,22 (m, 3H), 6,44 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 6,36 (s a, 2H), 5,86 (d, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 4,18 (c, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 1,23 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz); MS(ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  513,09 (M + H)<sup>+</sup>.

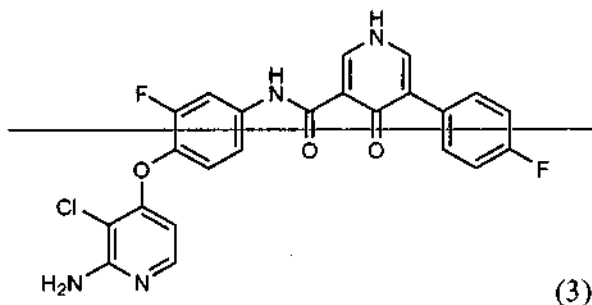
**Tabla 2**

**Comparación de Procesos del Ejemplo 1 y Ejemplo Comparativo 2**

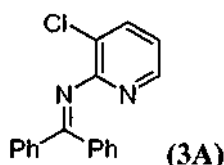
Proceso	Ejemplo 1 (rendimiento)	Ejemplo Comparativo 2 (rendimiento)
Etapas 1 a 3 para preparar compuesto de anilina	38 %	23 %
Etapas 4-7 para preparar compuesto ácido	32 %	21 %
Acoplamiento de compuestos de ácido y anilina para preparar compuesto de piridinona	81 % (etapas 8-9)	56 % (etapas 8-10)
Rendimiento global (basado en el compuesto ácido como reactivo limitante)	26 %	12 %

**Ejemplo 3**

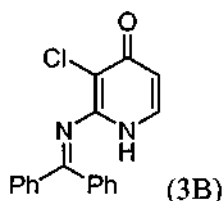
***N*-(4-(2-Amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida**



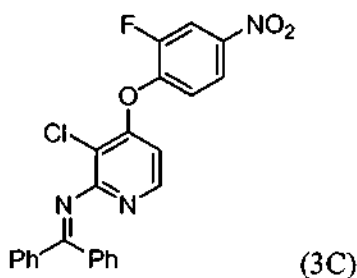
**Preparación 3A: 3-Cloro-*N*-(difenilmetileno)piridin-2-amina**



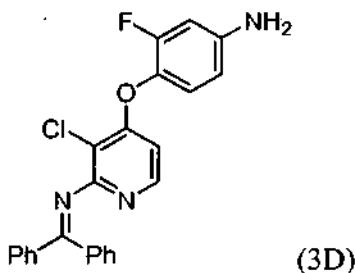
Se añadieron 2,3-dicloropiridina (105,00 g, 710 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3,98 g, 17,74 mmol), *rac*-BINAP (16,57 g, 26,61 mmol), carbonato de cesio (346,76 g, 1065 mmol), THF (1,05 l), y benzofenona imina (124,67 ml, 745 mmol) a un Reactor Chem-Glass de 2 l equipado con un agitador mecánico y condensador de reflujo. La mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 18 h. El material se filtró, se lavó con THF (100 ml). El filtrado resultante se concentró al vacío hasta un volumen de 1/3 y se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,79 (dd, 1 H,  $J = 4,6, 7,6$  Hz), 7,19-7,60 (m, 9 H), 7,79-7,95 (m, 2 H), 8,16 (dd, 1 H,  $J = 1,5, 5,1$  Hz); MS(ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  293,1 (M + H)<sup>+</sup>.

**Preparación 3B: 3-Cloro-2-(difenilmetileno)piridin-4(1H)-ona**

5 A un reactor Chemglass de 4 l (equipado con embudo de adición, manta de nitrógeno) se añadieron: 3-cloro-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina en bruto y borato de triisopropilo (196,38 ml, 852 mmol). La solución resultante se enfrió a continuación a 0 °C. En un reactor separado se añadieron diisopropilamina (169,78 ml, 1207 mmol) y THF (1,05 l). Esta solución se enfrió a 0 °C y se añadió *n*-butillitio (683,22 ml, 923 mmol) lentamente. Después de agitar a 0 °C, esta solución se añadió lentamente a la primera solución. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min sin el  
 10 baño de refrigeración (HPLC indicaba el consumo del material de partida). Se añadió agua (1,05 l) a la mezcla, seguido de la adición de percarbonato sódico (336,34 g, 1065 mmol) en una porción. Esta mezcla se dejó en agitación a 20 °C durante 1 h. Una solución saturada de NaHSO<sub>3</sub> (~1 l) se añadió lentamente. La fase acuosa se retiró y se añadió DMF (840,00 ml) a la fase orgánica y el THF se retiró por destilación (intercambio de disolvente de THF a DMF). La DMF se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,02 (d, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 7,10 (d, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 7,20-7,80 (m, 10 H); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 309,07 (M + H)<sup>+</sup>.

**Preparación 3C: 3-Cloro-N-(difenilmetileno)-4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)piridin-2-amina**

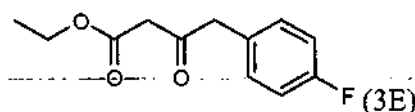
20 A un reactor Chem-Glass de 2 l se añadió la 3-cloro-2-(difenilmetileno)piridin-4(1H)-ona en bruto (a partir del anterior, ahora en DMF) y carbonato de cesio (300,52 g, 923 mmol) seguido de la adición de 3,4-difluoronitrobenzoceno (118,15 ml, 1065 mmol). La mezcla se calentó a aproximadamente 90 °C con agitación durante 2 h. La mezcla se enfrió a 25 °C con agitación durante 10 min. A esta solución se añadió agua (1 l). La mezcla se extrajo con EtOAc (1 l) y la fase acuosa se descartó. Los extractos orgánicos se concentraron para proporcionar un  
 25 aceite. El aceite se disolvió en EtOH (200 ml) (calentando en ocasiones necesarias). Después de permitir el reposo de la solución a 25 °C durante 4 h, se recogió un sólido por filtración para proporcionar 3-cloro-N-(difenilmetileno)-4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)piridin-2-amina (104,00 g; rendimiento de un 32,73 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,52 (d, 1 H, *J* = 5,6 Hz), 6,80 (dd, 1 H, *J* = 8,1, 9,1 Hz), 7,21-7,60 (m, 8 H), 7,78-7,95 (m, 2 H), 8,00 (m, 1 H), 8,11 (dd, 1 H, *J* = 2,5, 9,6 Hz), 8,17 (d, 1 H, *J* = 5,6 Hz); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 448,01 (M + H)<sup>+</sup>.

**Preparación 3D: 4-(4-Amino-2-fluorofenoxi)-3-cloro-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina**

35 Los siguientes materiales se añadieron a un reactor Chem-Glass de 2 l: 3-cloro-N-(difenilmetileno)-4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)piridin-2-amina (110,00 g, 221 mmol), alcohol isopropílico (990,00 ml), y sulfuro de amonio (~40 % en agua, 297,00 ml, 2324 mmol). La mezcla se dejó en agitación a 20 °C durante 3-4 h. No se detectó 3-cloro-N-

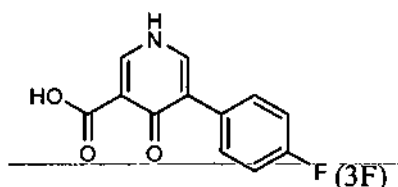
(difenilmetileno)-4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)piridin-2-amina por análisis de HPLC. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se permitió la agitación durante 3-4 h. Una vez que la reacción era completa, se añadió agua (14 ml/g•LR). La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C (temp de reacción) durante 1 h. Después de la refrigeración precipitó un sólido y se retiró por filtración y se lavó con agua (12,5 ml/g•LR), seguido de heptano:MTBE (4:1; 5 ml/g•LR). Después de LOD (~25 %), se obtuvieron 95,3 g de 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-3-cloro-*N*-(difenilmetileno)piridin-2-amina en bruto (90AP). La 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-3-cloro-*N*-(difenilmetileno)piridin-2-amina en bruto se disolvió en *n*-BuOAc (7 ml/g•LR) por calentamiento a aproximadamente 85 °C. A 85 °C, se añadió heptano (7 ml/g•LR) gota a gota hasta que la solución se hizo turbia. A continuación se permitió que la solución se enfriara a 20 °C con agitación. Una vez a 20 °C, la suspensión se envejeció durante 8 h. El sólido se filtró, se lavó con heptano (5 ml/g•LR), y a continuación se secó durante una noche en un horno de vacío a 60 °C para proporcionar 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-3-cloro-*N*-(difenilmetileno)piridin-2-amina (62,53 g; rendimiento de un 67,69 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,23 (dd, 1 H, *J* = 1,0, 5,6 Hz), 6,43 (m, 1 H), 6,49 (dd, 1 H, *J* = 2,5, 12,1 Hz), 6,92 (t, 1 H, *J* = 8,6 Hz), 7,25-7,60 (m, 8 H), 7,87 (m, 2 H), 7,95 (d, 1 H, *J* = 6,1 Hz); MS(ESI<sup>+</sup>) *m/z* 418,6 (M + H)<sup>+</sup>.

### Preparación 3E: Etil 4-(4-fluorofenil)-3-oxobutanoato



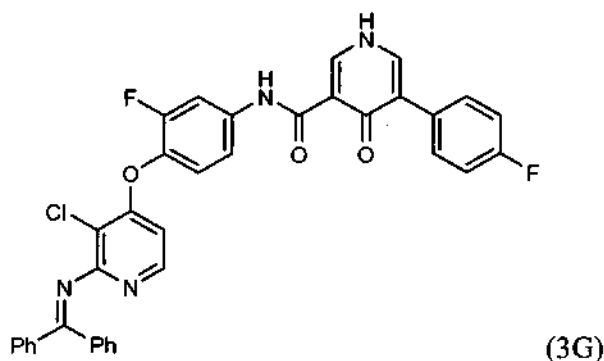
A una solución de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (ácido de Meldrum, 8,0 g, 56 mmol) disuelta en cloruro de metileno anhidro (100 ml) y piridina (11 ml), a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente cloruro de 2-(4-fluorofenil)acetilo (7,6 ml, 9,6 g, 56 mmol). La solución de color rojo se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se trató con HCl 1 N (13 ml) y se diluyó con cloruro de metileno (200 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó y se concentró al vacío para dar 5-(2-(4-fluorofenil)acetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona. El compuesto intermedio en bruto se suspendió en EtOH absoluto (150 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. A continuación, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, malla de 230-400, elución en gradiente de hexano-acetato de etilo a 8:1) para proporcionar el producto deseado (4,6 g, 37 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,23-7,15 (m, 2 H), 7,05-6,98 (m, 2 H), 4,18 (c, 2 H, *J* = 7,0 Hz), 3,81 (s, 2 H), 3,46 (s, 2 H), 1,26 (t, 3 H, *J* = 7,0 Hz); MS(ESI<sup>+</sup>) *m/z* 225 (M+H)<sup>+</sup>.

### Preparación 3F: Ácido 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico



A una solución de 4-(4-fluorofenil)-3-oxobutanoato de etilo (4,6 g, 21 mmol) en EtOH absoluto (45 ml) se añadió solución de NaOEt (solución de NaOEt al 21 % en EtOH, 7,7 ml) y triazina (1,67 g, 21 mmol). La mezcla resultante se calentó a 85 °C durante 1,5 h, se enfrió a temperatura ambiente y se trató con una porción adicional de triazina (0,08 g, 1 mmol) y solución de NaOEt (solución de NaOEt al 21 % en EtOH, 0,4 ml). La mezcla de reacción se calentó durante un periodo adicional de una hora y se concentró al vacío. El residuo se trató con HCl 1 N hasta que el pH de la reacción era de aproximadamente 2. El precipitado se recogió para dar el compuesto intermedio de éster deseado, 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (4,5 g, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS(ESI<sup>+</sup>) *m/z* 262 (M+H)<sup>+</sup>.

El éster anterior (1,0 g, 3,8 mmol) se disolvió en NaOH 2 N (20 ml) y se calentó a 65 °C durante 2 h. La mezcla transparente resultante se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se acidificó a continuación con HCl 1 N a pH = 1 y el precipitado resultante de color amarillo se recogió como el producto deseado (0,73 g, 82 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,52 (s a, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 7,99-7,96 (m, 2 H), 7,55-7,51 (m, 2 H); MS(ESI<sup>+</sup>) *m/z* 234 (M+H)<sup>+</sup>.

**Preparación 3G: *N*-(4-(3-Cloro-2-(difenilmetileno)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida**

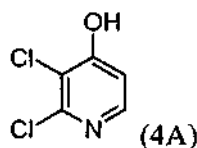
5 A una solución de 4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-3-cloro-*N*-(difenilmetileno)piridin-2-amina (836 mg, 2,0 mmol) y ácido 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (490 mg, 2,0 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente se añadieron HATU (913 mg, 2,4 mmol) y DIPEA (1,05 ml, 6,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h antes de su inactivación mediante la adición de agua fría (50 ml). El sólido que se formó se  
10 recogió por filtración, y se lavó con agua y éter. El sólido se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, DCM a MeOH al 10 % en DCM) para dar el producto deseado (987 mg, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS(ESI<sup>+</sup>) *m/z* 633 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 3**

15 A una solución de *N*-(4-(3-cloro-2-(difenilmetileno)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (410 mg, 0,65 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente se añadió HCl acuoso (2 M, 0,81 ml, 1,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró al vacío. A continuación se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. al 5 % frío (5 ml) al resto. El sólido que se formó se  
20 recogió por filtración, se lavó con agua y a continuación con éter, y se secó al vacío para dar el producto deseado (275 mg, 90 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,3 (s, 1 H), 12,70 (s a, 1 H), 8,63 (d, 1 H, *J* = 1,30 Hz), 8,09 (d, 1 H, *J* = 1,50 Hz), 8,02 (dd, 1 H, *J* = 2,50, 13,10 Hz), 7,76 (d, 1 H, *J* = 5,50 Hz), 7,71 (m, 2 H), 7,44 (dd, 1 H, *J* = 1,50, 8,80 Hz), 7,31 (t, 1 H, *J* = 8,80 Hz), 7,27 (t, 2 H, *J* = 8,80 Hz), 6,43 (s a, 2 H), 5,96 (d, 1 H, *J* = 5,60 Hz); MS(ESI<sup>+</sup>) *m/z* 469 (M + H)<sup>+</sup>.

***N*-(4-(2-Amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, sal de clorhidrato**

30 La sal de HCl de *N*-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 3) se obtiene por tratamiento de una solución de *N*-(4-(3-cloro-2-(difenilmetileno)piridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (Preparación 3G) en THF con exceso de HCl acuoso a temperatura ambiente. Los compuestos volátiles se retiran al vacío para proporcionar el compuesto deseado.

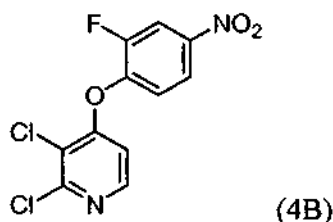
**Ejemplo 4****Síntesis Alternativa de 3-Cloro-*N*-(difenilmetileno)-4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)piridin-2-amina****Preparación 4A: 2,3-dicloropiridin-4-ol**

45 Se preparó una primera solución por disolución de 2,3-Dicloropiridina (100 g, 0,68 moles) y borato de triisopropilo (315 ml, 1,37 moles) en THF (150 ml). La solución resultante se enfrió a -10 °C. En un reactor separado, se preparó una segunda solución por disolución de diisopropilamina (150 ml, 1,07 moles) en THF (500 ml). La segunda solución se enfrió a 10 °C y en una atmósfera de nitrógeno, se añadió *n*-butillitio (420 ml, 1,05 moles) durante 20 min. Después de agitar durante 10 min, la segunda solución se añadió lentamente a la primera solución a través de

transferencia al vacío.

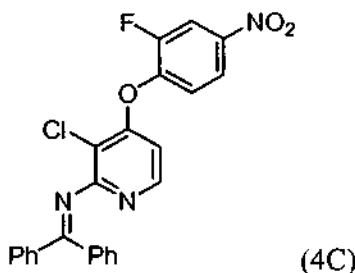
La mezcla de reacción se agitó durante 3 hrs a 22°C hasta que el análisis por HPLC indicaba la finalización de la reacción. Se añadió agua (1,00 l) a la mezcla, seguido de la adición de percarbonato sódico (238 g) en dos porciones. La mezcla resultante se dejó en agitación a 20 °C durante 1 h. El pH de la mezcla se ajustó a pH 2-3 mediante la adición de HCl conc. (300 ml). A continuación, se añadió NaHSO<sub>3</sub> sólido (85 g). La fase acuosa se separó y se extrajo con tolueno (150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (dos veces con 100 ml) y se concentraron por destilación atmosférica (temperatura de destilación hasta 90 °C) a aproximadamente 500 ml. La suspensión resultante se enfrió a 20 °C y se filtró en un embudo Buechner. La torta se lavó con heptano (dos veces con 100 ml) y posteriormente se secó para producir 100,9 g (91 %) de 2,3-dicloropiridin-4-ol en forma de un sólido de color blanco.

#### Preparación 4B: 2,3-dicloro-4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)piridina



A un reactor Chem-Glass de 2 l se añadió 2,3-dicloropiridinol (90 g, 0,55 moles), 3,4-difluoronitrobenzoceno (100 g, 0,63 moles), carbonato de litio (59,4 g, 0,80 moles) y dimetilsulfóxido (360 ml). La mezcla se calentó a 115 °C durante 21 hrs, hasta que se consideró que la reacción era completa por análisis de HPLC. La mezcla se enfrió a 25 °C y se añadió metanol (180 ml), seguido de agua (960 ml). La mezcla se neutralizó mediante la adición de HCl conc. (60 g) y la suspensión resultante se agitó a 35 °C durante 1 h. Después de enfriar a 28 °C, la suspensión se filtró en un embudo Buechner y la torta de filtro se lavó con agua (cuatro veces con 250 ml). La torta en bruto se suspendió a continuación en metanol (20 ml) y agua (250 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 20 min a 45 °C. Después de enfriar a 25 °C, la suspensión se filtró. La torta resultante se lavo con heptano (dos veces con 75 ml) y se secó al vacío para producir 164,68 g (99 %) de 2,3-dicloro-4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)piridina en forma de un sólido de color amarillo.

#### Preparación 4C: 3-Cloro-N-(difenilmetilen)-4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi) piridin-2-amina

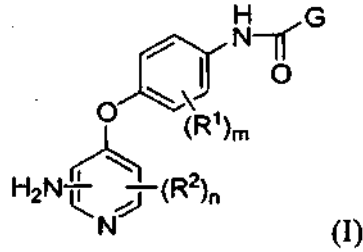


A un reactor Chem-Glass de 2,5 l se añadieron 2,3-dicloro-4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)piridina (50 g, 0,165 mol), benzoimina (30 g, 0,165 mol), carbonato de cesio (110 g, 0,321 mol), acetato de paladio (0,9 g, 4,0 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)1,1'-binaftilo racémico (3,25 g, 5,1 mmol) y xileno (300 ml). La mezcla se calentó a 125 °C durante 11 h. La mezcla se enfrió a 50 °C y se añadieron gel de sílice (20 g) y xileno (300 ml). La suspensión se agitó durante 30 min a 50-55 °C y se filtró en un embudo Buechner. La torta de filtro se lavó con xileno (dos veces con 100 ml). Los filtrados se combinaron, se lavaron con agua (dos veces con 150 ml) y se concentraron a aproximadamente 150 ml por destilación en un rotavapor. Después de enfriar a 25 °C, se añadió heptano (300 ml) a la mezcla. La suspensión resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. Se añadió heptano adicional (150 ml) a la suspensión y la suspensión se filtró en un embudo Buechner. La torta se lavó con una mezcla de xileno y heptano a 1:10 (100 ml), seguido de n-heptano (dos veces con 100 ml). Después de secar al vacío, se obtuvieron 47,41 g (64 %) de 3-Cloro-N-(difenilmetilen)-4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi) piridin-2-amina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ; MS (ESI<sup>+</sup>) m/z (M + H)<sup>+</sup>.



REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I):

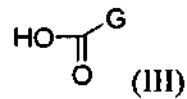


5

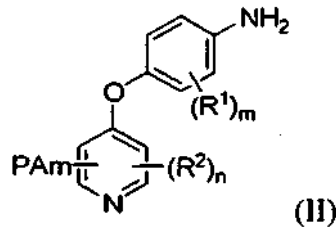
que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de ácido carboxílico de Fórmula (III):

10



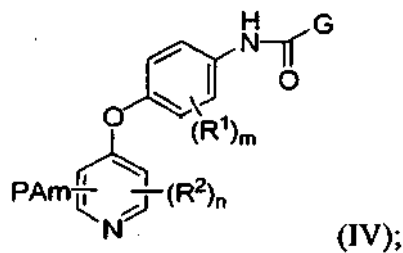
o un compuesto de ácido carboxílico activado del mismo, y un compuesto de anilina de Fórmula (II):



15

en la que PAm es un grupo amino protegido, seleccionado entre iminas, alquilaminas, arilaminas, carbamatos, amidas, imidas, bencilaminas, alilaminas, sililaminas, fosfonamidas, sulfonamidas y triazinanonas, para proporcionar un compuesto de Fórmula (IV):

20



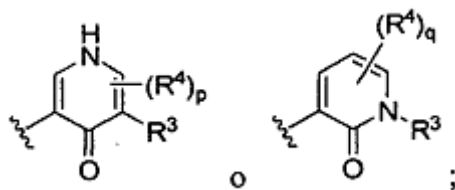
y

(b) convertir dicho grupo amino protegido unido a dicho compuesto de Fórmula (IV) en un grupo amino para proporcionar dicho compuesto de Fórmula (I);

25

en la que:

Gis

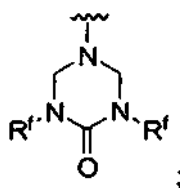


cada  $R^1$  es independientemente alquilo, haloalquilo, halógeno o CN;  
 cada  $R^2$  es independientemente alquilo, haloalquilo, halógeno o CN;  
 5  $R^3$  es fenilo sustituido con alquilo, haloalquilo, halógeno o CN;  
 cada  $R^4$  es independientemente alquilo, haloalquilo, alcoxi, halógeno o CN;  
 m es cero, 1, 2, 3 o 4;  
 n es cero, 1, 2 o 3;  
 10 p es cero, 1 o 2; y  
 q es cero, 1, 2 o 3.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicha etapa (a) comprende hacer reaccionar dicho compuesto de ácido carboxílico activado de Fórmula (III).

15 3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que:

PAm es  $-\text{NH}-R^b$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{NHC}(\text{=O})R^a$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2R^c)$ ,  $-\text{NHSi}(\text{R}^d)_3$ ,  $-\text{NH}(\text{PO}(\text{OR}^d)_2)$ ,  $-\text{NHSO}_2R^e$ ,  $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ ,  
 $-\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{OR}^a)_2$ ,  $-\text{N}(\text{C}(\text{O})R^a)_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2R^c)_2$ ,  $-\text{N}(\text{Si}(\text{R}^d)_3)$ ,  $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^a)_2$  o

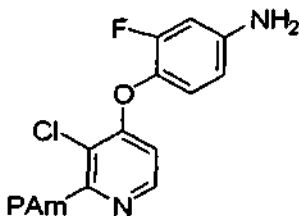


20

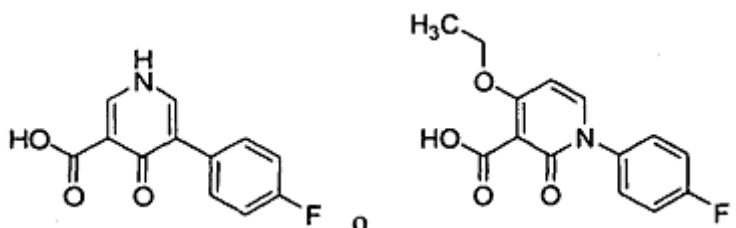
cada  $R^a$  es independientemente H, alquilo, haloalquilo, bencilo y/o arilo;  
 cada  $R^b$  es independientemente alquilo, haloalquilo, bencilo, metoxibencilo y/o arilo;  
 25 cada  $R^c$  es independientemente alilo o alcoxi;  
 cada  $R^d$  es independientemente alquilo;  
 $R^e$  es alquilo, alquilo sustituido con  $-\text{Si}(\text{alquil})_3$ , fenil o nitrofenilo; y  
 cada  $R^f$  es independientemente alquilo y/o bencilo.

30

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho compuesto de anilina de Fórmula (II) es:

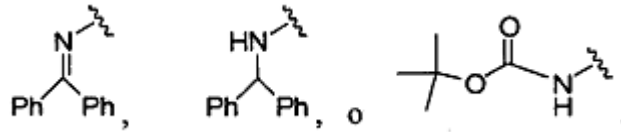


5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4 en el que dicho compuesto de ácido carboxílico de Fórmula (III) es:



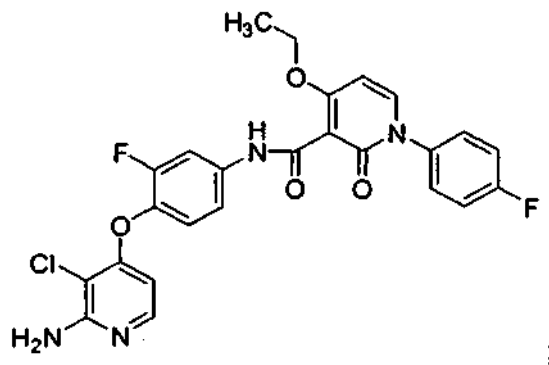
35

6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5 en el que PAm es:



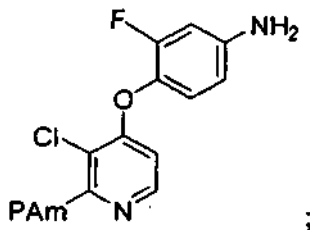
5 7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

dicho compuesto de Fórmula (I) es:



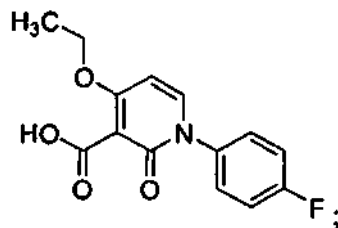
10

dicho compuesto de anilina de Fórmula (II) es:

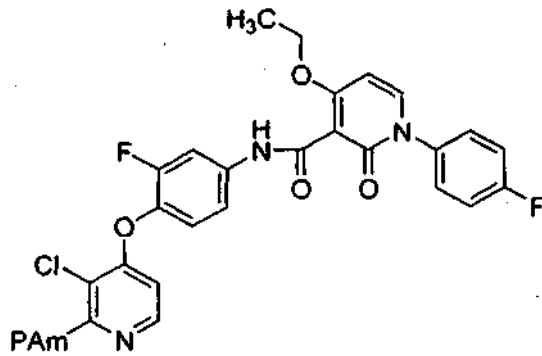


15

dicho compuesto de ácido carboxílico de Fórmula (III) es:

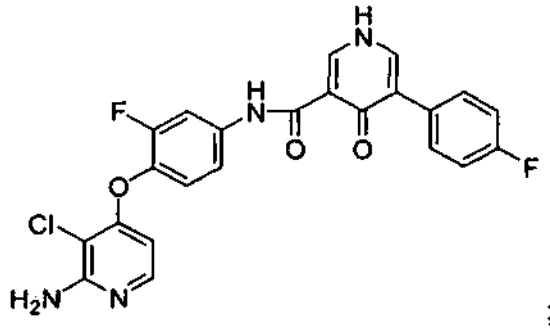


y dicho compuesto de Fórmula (IV) es:

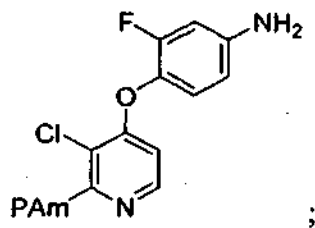


8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

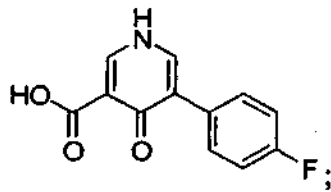
5 dicho compuesto de Fórmula (I) es:



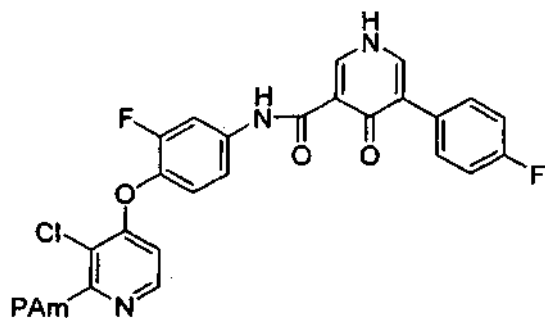
10 dicho compuesto de anilina de Fórmula (II) es:



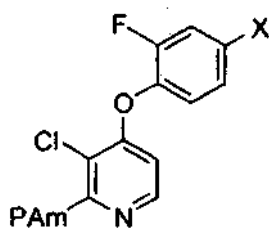
dicho compuesto de ácido carboxílico de Fórmula (III) es:



15 y dicho compuesto de Fórmula (IV) es:



9. Un compuesto que tiene la estructura:



5

o una sal del mismo, en la que:

X es NO<sub>2</sub> o NH<sub>2</sub>; y

10 PAm es un grupo amino protegido seleccionado entre iminas, alquilaminas, arilaminas, carbamatos, amidas, imidas, bencilaminas, alilaminas, sililaminas, fosfonamidas, sulfonamidas, y triazinanonas.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal del mismo, en el que:

15 PAm es

