

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 374**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.06.2014** **PCT/US2014/043925**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2014** **WO14210042**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2014** **E 14740090 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019** **EP 3013825**

54 Título: **Método de preparación de (1,2,4)-triazolo(4,3-a)piridinas**

30 Prioridad:

24.06.2013 US 201361838856 P

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

08.04.2020

73 Titular/es:

AMGEN INC. (100.0%)
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California 91320-1799, US

72 Inventor/es:

BIO, MATTHEW;
FANG, ERIC;
MILNE, JACQUELINE E.;
WIEDEMANN, SEAN y
WILSILY, ASH

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 753 374 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

Método de preparación de (1,2,4)-triazolo(4,3-a)piridinas

Se hace referencia a la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos No. de Serie 61/838,856 presentada el 24 de junio de 2013.

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

La presente divulgación se refiere a métodos y procedimientos de preparación de [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinas, incluidos los útiles como agentes y composiciones para el tratamiento del cáncer, y de preparación de sus precursores. La divulgación incluye métodos y procedimientos estereoespecíficos.

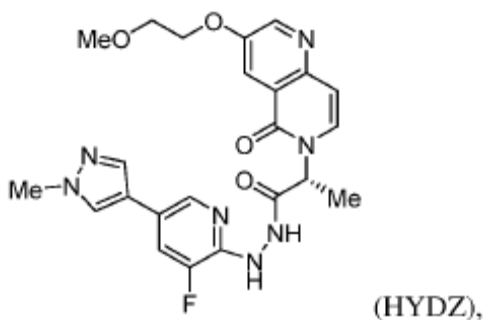
10 Descripción de tecnología relacionada

Algunas [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinas son útiles en el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer, en particular cáncer gástrico, esofágico, NSCLC, melanoma y pancreático.

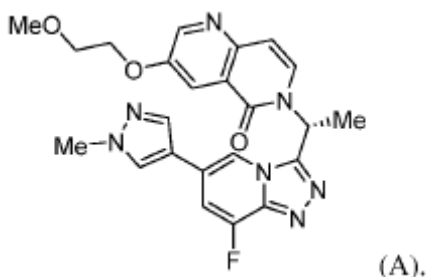
Las publicaciones PCT WO08/008539 y WO09/091374 describen triazolopiridinas y algunos procedimientos de preparación de las mismas.

15 Resumen de la invención

Un aspecto de la divulgación es un método de someter (*R*)-*N'*-(3-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-(3-(2-metoxietoxi)-5-oxo-1,6-naftiridin-6(5H)il)propanohidrazida ("HYDZ"):

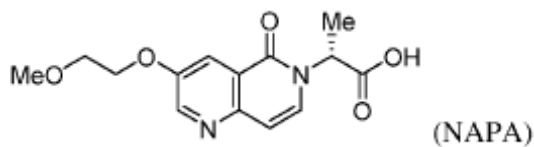


a una reacción de deshidratación con un compuesto de tiofosfetano o un agente deshidratante de fósforo (V) formando así (*R*)-6-(1-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)-3-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona ("A"):

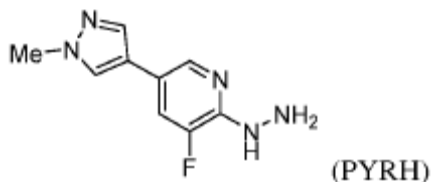


La reacción de deshidratación comprende poner en contacto la HYDZ con un compuesto de tiofosfetano o comprende poner en contacto la HYDZ con un agente deshidratante de fósforo (V). Cuando la reacción comprende poner en contacto la HYDZ con un agente deshidratante, la reacción se puede realizar opcionalmente en presencia de una base. Además, el compuesto A se puede poner en contacto opcionalmente con un ácido en condiciones suficientes para formar una sal del compuesto A. Alternativamente, el compuesto A se puede poner en contacto opcionalmente con un disolvente rico en agua que tiene un pH de al menos 7 en condiciones suficientes para formar la forma monohidratada del compuesto A.

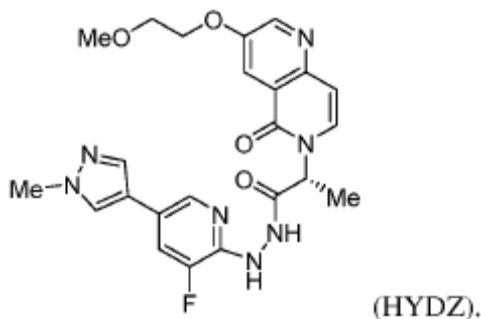
En una realización, el método comprende formar HYDZ haciendo reaccionar el ácido (*R*)-2-(3-(2-metoxietoxi)-5-oxo-1,6-naftiridin-6(5H)-il)propanoico ("NAPA"):



con 3-fluoro-2-hidrazinil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridina ("PYRH"):



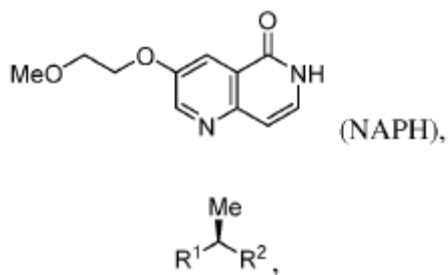
y un reactivo de acoplamiento, y en condiciones suficientes para formar HYDZ:



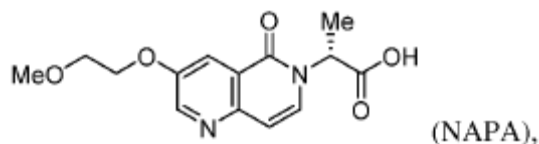
5

NAPA puede ser una sal, que incluye, por ejemplo, HCl, HBr, ácido sulfónico, diisopropilamina, o potasio.

En una realización, el método comprende formar NAPA mezclando 3-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin- 5(6*H*)-ona("NAPH"):



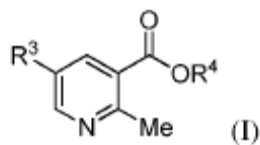
y una base, en condiciones suficientes para formar NAPA:



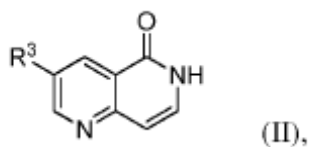
10

en la que R^1 es Br, Cl, I, u OTf y R^2 es COOH o éster de alquilo C_{1-3} , y cuando R^2 es éster de alquilo C_{1-3} , el método de formación de NAPA comprende además hidrolizar el éster de alquilo C_{1-3} para formar un ácido.

En una realización, el método comprende formar NAPH (i) mezclando un metilnicotinato de fórmula (I):

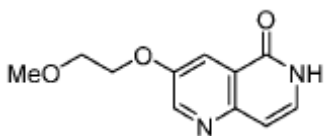


en la que R³ es Cl, Br o I, y R⁴ es alquilo con 1,3,5-triazina y una base, en condiciones suficientes para formar una naftiridinona de fórmula (II):

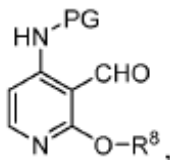


5 y

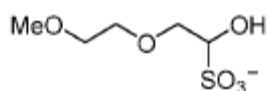
(ii) mezcla de la naftiridinona de fórmula (II) con metoxietanol, una base y un catalizador de cobre (I), en condiciones suficientes para formar NAPH:



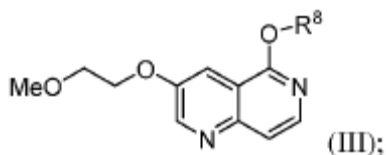
10 En una realización, el método comprende formación de NAPH que se forma mediante (i) la mezcla de *N*-(3-formil-4-amino-2-alcoxi)piridina protegida:



en la que PG es un grupo protector y R⁸ es alquilo, con 1-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)etano-1-sulfonato:

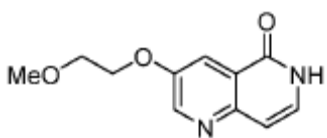


y base, en condiciones suficientes para formar una naftiridina de fórmula (III):

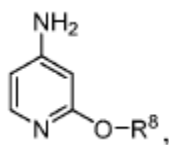


15

y (ii) acidificar la naftiridina de fórmula (III), en condiciones suficientes para formar NAPH:



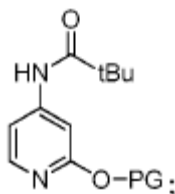
En una realización, el método incluye (i) mezcla de 4-amino-2-alcoxi piridina:



en la que R^8 es un grupo alquilo, con un compuesto de pivaloilo de fórmula (IV):

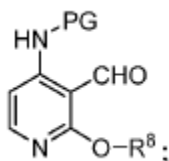


en la que R^5 es Cl, Br u OC(O)alquilo, y base, en condiciones suficientes para formar *N*-(2-alcopiridin-4-il)pivalamida:

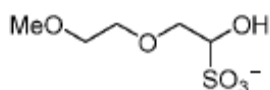


5

(ii) mezcla de *N*-(2-alcopiridin-4-il)pivalamida con un reactivo de litio, en condiciones suficientes para formar la *N*-(3-formil-4-amino-2-alcopi)ridina protegida:

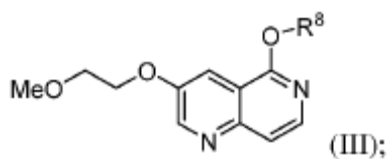


(iii) mezcla de la *N*-(3-formil-4-amino-2-alcopi)ridina protegida con 1-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)etano- 1- sulfonato:



10

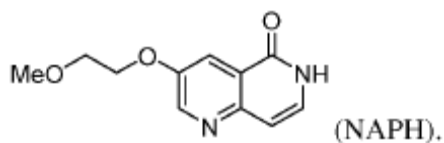
y base, en condiciones suficientes para formar una naftiridina de fórmula (III):



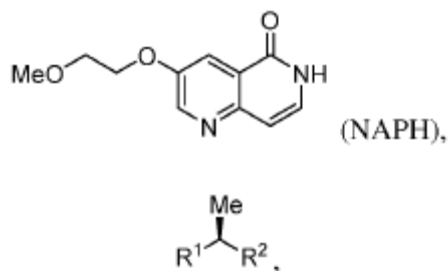
y

(iv) acidificar la naftiridina de fórmula (III), en condiciones suficientes para formar la 3-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona ("NAPH"):

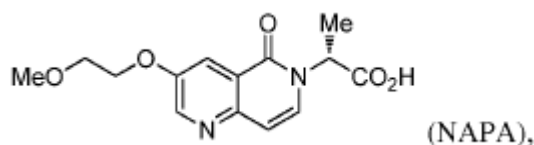
15



En una realización, el método incluye (i) mezcla de 3-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona ("NAPH"):

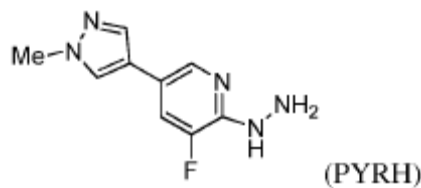


y una base, en condiciones suficientes para formar NAPA:

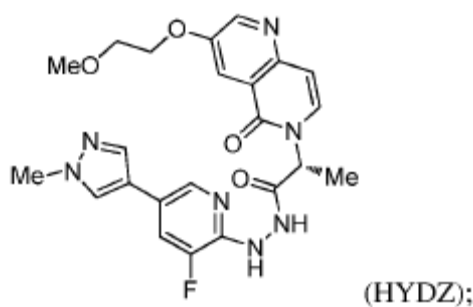


5 en la que R^1 es Br, Cl, I, u OTf, y R^2 es COOH o éster de alquilo C_{1-3} , y cuando R^2 es éster de alquilo C_{1-3} el método de formación de NAPA comprende además hidrolizar el éster de alquilo C_{1-3} para formar un ácido;

(ii) mezcla de NAPA con 3-fluoro-2-hidrazinil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina ("PYRH"):

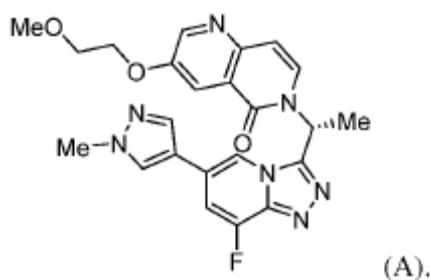


y un reactivo de acoplamiento, y en condiciones suficientes para formar (*R*)-*N'*-(3-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-(3-(2-metoxietoxi)-5-oxo-1,6-naftiridin-6(5H)il)propanohidrazida ("HYDZ"):



y

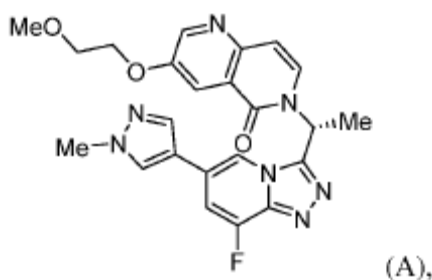
(iii) hacer reaccionar la HYDZ con un tiofosfetano o un agente deshidratante de fósforo (V) en condiciones suficientes para formar (*R*)-6-(1-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)-3-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona ("A"):



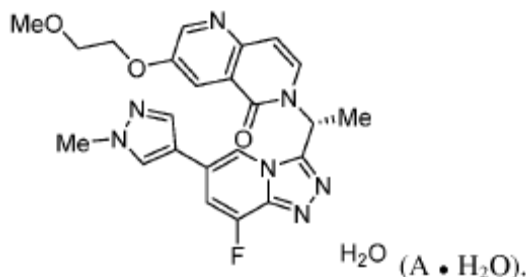
Otros aspectos y ventajas serán evidentes para los expertos en el arte a partir de una revisión de la siguiente descripción detallada. Si bien los métodos descritos en este documento son susceptibles de realizaciones en diversas formas, la descripción a continuación incluye realizaciones específicas con el entendimiento de que la divulgación es ilustrativa y no pretende limitar la invención a las realizaciones específicas descritas en este documento. Para las composiciones y métodos descritos en este documento, se contemplan características opcionales, que incluyen pero no se limitan a componentes, intervalos de composición de los mismos, sustituyentes, condiciones y etapas, que se seleccionan entre los diversos aspectos, realizaciones y ejemplos proporcionados en este documento.

Descripción detallada de la invención

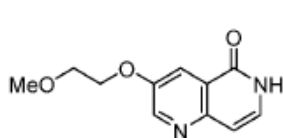
En este documento se describe la preparación de (*R*)-6-(1-(8-fluoro-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)etil)-3-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona (compuesto A), o una sal del mismo (por ejemplo, la sal de HCl):



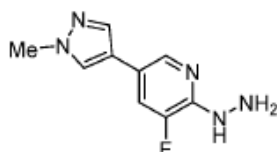
y la forma monohidratada de los mismos:



El compuesto A se prepara ventajosamente a través de la síntesis convergente de tres materiales de partida de ingredientes farmacéuticos activos (API): 3-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona ("NAPH"), 3-fluoro-2-hidrazinil- 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridina ("PYRH"), y un ácido o éster *S*-propiónico.



NAPH



PYRH



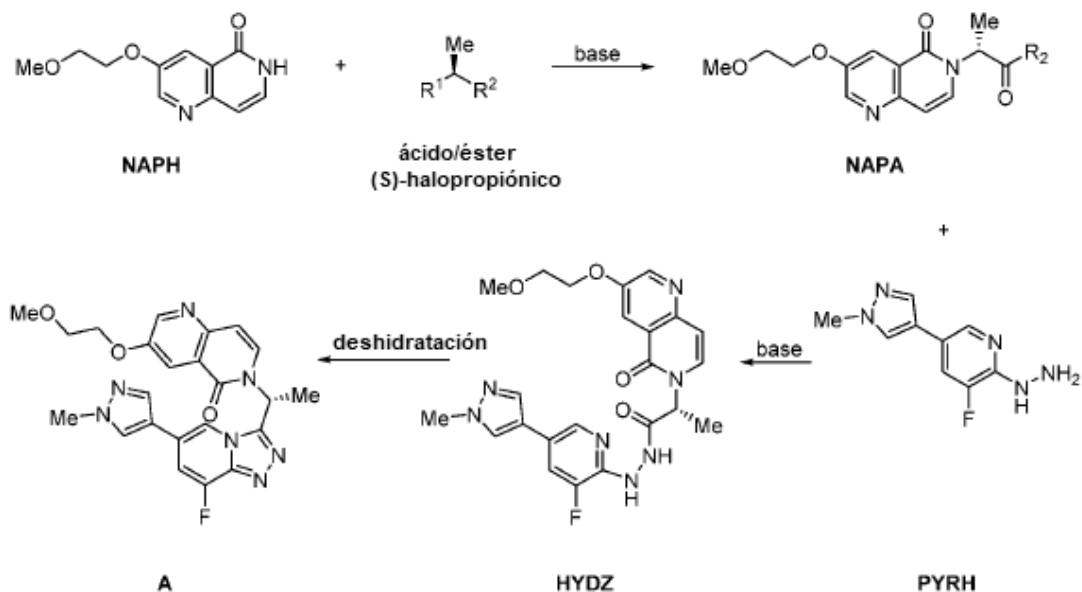
ácido o éster (*S*)-propiónico,

en la que

R^1 es Br, Cl o I, y

R^2 es COOH o éster de alquilo C_{1-3}

El esquema general para la preparación del compuesto A se muestra a continuación. La pureza óptica del compuesto A se controla durante el procedimiento sintético tanto por la calidad de los materiales de partida entrantes como por los reactivos específicos usados para las transformaciones. La pureza quiral se conserva durante la reacción de acoplamiento (la segunda etapa) y la reacción de deshidratación (la tercera etapa).



El método de preparación del compuesto A que se describe en este documento ventajosamente da como resultado un procedimiento robusto, escalable y eficiente.

Definiciones

- 5 Los compuestos se pueden identificar ya sea por su estructura química y/o nombre químico en este documento. Cuando la estructura química y el nombre químico entran en conflicto, la estructura química determina la identidad del compuesto en este documento. Los compuestos descritos en este documento pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros tales como isómeros de doble enlace isómeros (esto es, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereómeros. De acuerdo con lo anterior, cualquier
- 10 estructura química dentro del alcance de la especificación representada, en su totalidad o en parte, con una configuración relativa abarca todos los enantiómeros y estereoisómeros posibles de los compuestos ilustrados, incluida la forma estereoisoméricamente pura (por ejemplo, geoméricamente puro, enantioméricamente puro o diastereoméricamente puro) y mezclas enantioméricas y estereoisoméricas. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas se pueden resolver en sus enantiómeros o estereoisómeros componentes usando técnicas de
- 15 separación o técnicas de síntesis quiral bien conocidas para los expertos en el arte.

Para los propósitos de la presente divulgación, los "compuestos quirales" son compuestos que tienen al menos un centro de quiralidad (esto es, al menos un átomo asimétrico, en particular al menos un átomo C asimétrico), que tienen un eje de quiralidad, un plano de quiralidad o una estructura de tornillo.

- 20 Se cree que las fórmulas químicas y los nombres usados en este documento reflejan correcta y exactamente los compuestos químicos subyacentes. La presente divulgación, sin embargo, proporciona más que los compuestos, métodos o realizaciones particulares usados a modo de ilustración. De este modo, se entiende que las fórmulas usadas en este documento, así como los nombres químicos atribuidos a los compuestos indicados correspondientemente, ilustran realizaciones y no limitan necesariamente lo que proporciona la divulgación a ninguna forma tautomérica específica o a cualquier isómero óptico o geométrico específico, a menos que se indique específicamente.

- 25 A menos que se indique lo contrario, los términos y abreviaturas usados en esta especificación incluyen el significado normal y habitual para aquellos en el campo relevante.

Las abreviaturas particulares, como se usan en la especificación, corresponden a unidades de medida, técnicas, propiedades o compuestos de la siguiente manera:

- | | |
|------------------|-----------------------|
| DIPEA | di-isopropiletilamina |
| 30 DMAC | N, N-dimetilacetamida |
| h | hora(s) |
| HCl | Ácido clorhídrico |
| H ₂ O | Agua |

	HSO ₃ ⁻	bisulfito
	IPA	alcohol isopropílico
	Kg y/o kg	kilogramo
	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
5	L y/o l	litro
	MeTHF	2-metil tetrahidrofurano
	M	molar
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
10	Min y/o min	minutos
	ml	mililitro(s)
	mM	milimolar
	mmol	milimoles
	N ₂	nitrógeno
15	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
	Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
	OTf	trifluorometanosulfonato (triflato)
	RT y/o rt	temperatura ambiente
	THF	tetrahidrofurano
20	μm	micrómetro(s)

25 Cuando el término "alquilo" abarca radicales lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales alquilo incluyen radicales "alquilo inferior" que tienen de uno a aproximadamente seis átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, isoamilo, hexilo y similares. También se incluyen radicales alquilo inferior que tienen uno o dos átomos de carbono. El término C_n significa que el grupo alquilo tiene "n" átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₄ se refiere a un grupo alquilo que tiene 4 átomos de carbono. Alquilo C₁₋₇ se refiere a un grupo alquilo que tiene un número de átomos de carbono seleccionados de uno cualquiera dentro del intervalo completo (esto es, de 1 a 7 átomos de carbono), así como todos los subgrupos (por ejemplo, 1-6, 2-7, 1-5, 3-6, 1, 2, 3, 4, 5, 6, y 7 átomos de carbono). Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo (2-metilpropilo), t-butilo (1,1-dimetiletil), 3,3-dimetilpentilo y 2- etilhexilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo alquilo puede ser un grupo alquilo no sustituido o un grupo alquilo sustituido.

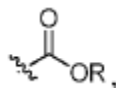
35 El término "arilo", solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno o dos anillos en el que dichos anillos pueden estar unidos entre sí de manera fusionada. El término "arilo" abarca radicales aromáticos, que incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo e indanilo. En ciertas realizaciones, arilo es fenilo. Dicho grupo "arilo" puede tener 1 a 3 sustituyentes tales como alquilo inferior, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, alcoxi y alquilamino inferior. El fenilo sustituido con -O-CH₂-O- forma el sustituyente arilo benzodioxolilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo arilo puede ser un grupo arilo no sustituido o un grupo arilo sustituido.

40 El término "heteroarilo", como se usa en este documento, se refiere a sistemas de anillos aromáticos monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, bicíclicos condensados y tricíclicos condensados), en los que se seleccionan de uno a cuatro átomos en el anillo de oxígeno, nitrógeno o azufre, y los átomos del anillo restante son carbono, dicho sistema de anillo está unido al resto de la molécula por cualquiera de los átomos del anillo. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, y benzotiazolilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo heteroarilo puede ser un grupo heteroarilo no sustituido o un grupo heteroarilo sustituido.

45 El término "alcoxi" abarca radicales que contienen oxi lineales o ramificados, cada uno con porciones de alquilo de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. En ciertas realizaciones, los radicales alcoxi son radicales "alcoxi inferior"

- que tienen de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y tert-butoxi. En ciertas realizaciones, son radicales alcoxi inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los radicales alcoxi pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más átomos de halo, tales como flúor, cloro o bromo, para proporcionar radicales "haloalcoxi". En ciertas realizaciones, son radicales haloalcoxi inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen fluorometoxi, clorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, fluoroetoxi y fluoropropoxi.

El término "éster alquílico" como se usa en este documento se refiere a un grupo de la fórmula general:



en el que R es un grupo alquilo.

- Los términos "exceso enantiomérico" o "ee" se refieren a una medida de pureza usada para sustancias quirales, y reflejan el grado en que una muestra contiene un enantiómero en cantidades mayores que la otra. Una composición racémica (esto es, una composición que tiene cantidades iguales de enantiómeros diestros y zurdos) tiene un ee del 0%, mientras que una composición que comprende enantiómero puro tiene un ee del 100%. Una composición que comprende el 70% de un enantiómero y el 30% del otro tiene un ee del 40%.
- El término "erosión de ee" se refiere a una disminución en el ee de una solución o composición.
- El término "NAPA" se refiere a: (i) ácido (*R*)-2-(3-(2-metoxietoxi)-5-oxo-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)propanoico, (ii) una sal del ácido (*R*)-2-(3-(2-metoxietoxi)-5-oxo-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)propanoico, o (iii) ambos (i) y (ii) juntos.
- El término "ácido/éster (S)-propiónico" se refiere a (i) un ácido propiónico con estereoquímica S, (ii) un éster propiónico con estereoquímica S, o (iii) ambos (i) y (ii) juntos.
- Se describen realizaciones adicionales en este documento. Las realizaciones descritas ilustran diversos aspectos que se pueden incluir en realizaciones particulares. Se debe entender que los ejemplos, aunque indican realizaciones particulares, se dan solo a modo de ilustración. Los compuestos que se pueden obtener mediante los nuevos métodos descritos en este documento serán evidentes para los expertos en el arte, describiéndose procedimientos apropiados, por ejemplo, para proporcionar un compuesto descrito, también se describe cómo obtener otras triazolopiridinas.
- Como la contribución de la presente divulgación no se limita a realizaciones o aspectos particulares descritos en este documento, la divulgación proporciona a un experto en el arte realizaciones adicionales que incluyen cambios y modificaciones para adaptarse a diversos usos y condiciones. Por ejemplo, los cambios y modificaciones a los materiales, métodos de síntesis o procedimientos descritos en este documento serán evidentes para un experto en el arte.
- Como se usa en este documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen la referencia plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. De este modo, por ejemplo, una referencia a "un compuesto" es una referencia a uno o más compuestos y equivalentes de los mismos conocidos para los expertos en el arte, y así sucesivamente. El término "que comprende" está destinado a ser abierto, que incluye el elemento indicado (por ejemplo, componente o etapa) pero sin excluir otros elementos.
- Cuando los intervalos se usan en este documento para propiedades físicas, tales como peso molecular o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, se pretende que se incluyan todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y realizaciones específicas.

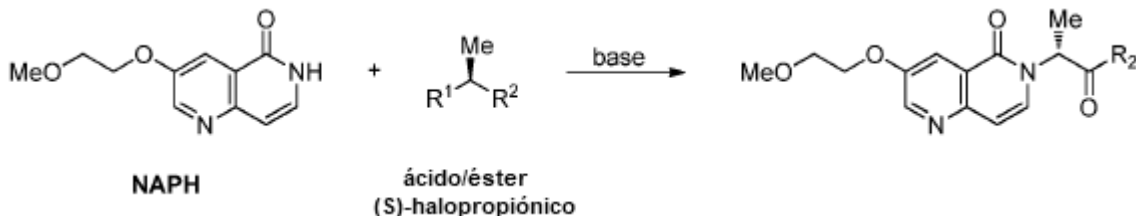
- Aunque la divulgación y la descripción de las realizaciones ilustran la contribución sobre la técnica anterior, no se pretende restringir o de ninguna manera limitar el alcance de las reivindicaciones adjuntas a dichos detalles. Las ventajas y modificaciones adicionales aparecerán fácilmente para los expertos en el arte. Por lo tanto, la invención en sus aspectos más amplios no se limita a los detalles específicos, aparatos y métodos representativos, y ejemplos ilustrativos mostrados y descritos. De acuerdo con lo anterior, se pueden hacer desviaciones de dichos detalles sin apartarse del espíritu o alcance del concepto de la invención general. Los expertos en el arte apreciarán que se pueden hacer numerosos cambios y modificaciones a las realizaciones descritas y que tales cambios y modificaciones están dentro del alcance de la presente divulgación.

Preparación del compuesto A

- En un aspecto, se proporciona en este documento un método de preparación del compuesto A, sales del compuesto A, y la forma monohidratada del compuesto A. El compuesto A se puede preparar a partir de los materiales de partida de NAPH, PYRH y ácido/éster S-propiónico en tres etapas. En primer lugar, el NAPH y el ácido/éster S-propiónico experimentan una reacción de alquilación S_N2 para dar como resultado ácido/éster (*R*)-2-(3-(2-metoxietoxi)-5-oxo-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)propanoico. El material de partida de ácido S-propiónico produce el ácido (*R*)-2-(3-(2-metoxietoxi)-5-oxo-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)propanoico ("NAPA") en una sola etapa. El material de partida de éster S-propiónico produce

primero el análogo de éster de NAPA, y posteriormente se hidroliza para formar NAPA. Durante el tratamiento, el ácido puede formar opcionalmente una sal (por ejemplo, HCl o ácido 2-naftalenosulfónico).

Etapas 1:

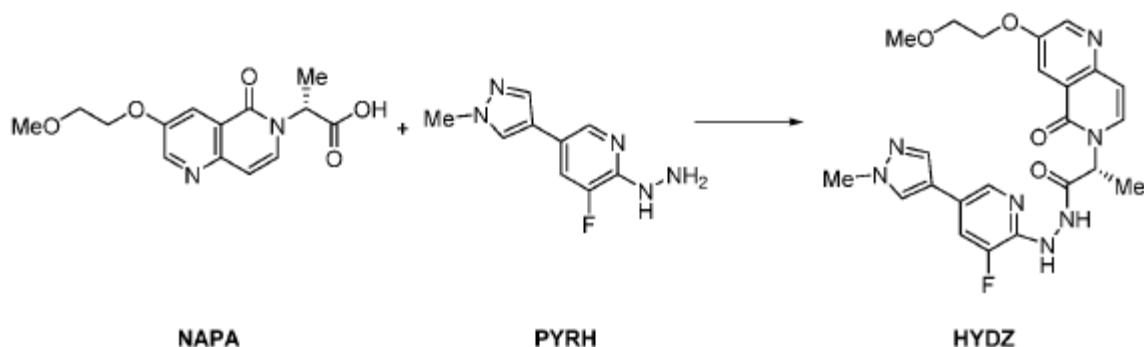


5 en la que R¹ es Br, Cl, I, u OTf; y R² es COOH o éster de alquilo C₁₋₃, y

cuando R² es éster de alquilo C₁₋₃, el método de formación de NAPA o la sal del mismo comprende además hidrolizar el éster de alquilo C₁₋₃ para formar un ácido.

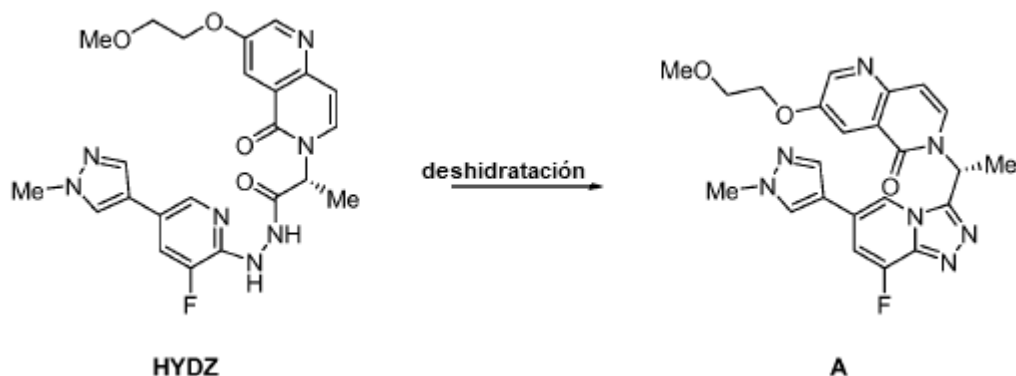
En segundo lugar, NAPA y PYRH se unen para formar (R)-N'-(3-fluoro-5-(1metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-(3-(2-metoxietoxi)-5-oxo-1,6-naftiridin-6(5H)il)propanohidrazida ("HYDZ").

10 Etapas 2:



En tercer lugar, HYDZ se deshidrata para formar el compuesto A.

Etapas 3:

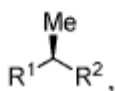
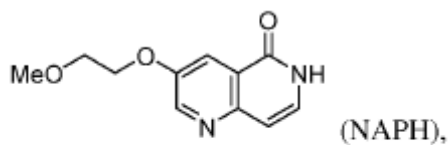


15 La forma de base libre del compuesto A se puede cristalizar como una sal o un monohidrato.

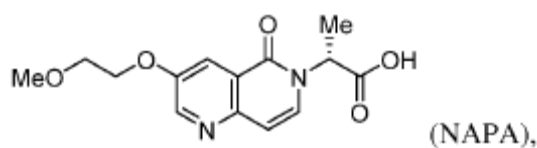
Etapas 1: Alquilación de NAPH para formar NAPA

La primera etapa en la preparación del compuesto A es la alquilación de NAPH para formar NAPA. El producto NAPA de la reacción de alquilación se produce como una base libre y es ventajosamente estable.

20 De este modo, un aspecto de la divulgación proporciona un método de preparación de NAPA que comprende la mezcla de 3-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona ("NAPH"):



y una base, en condiciones suficientes para formar NAPA:

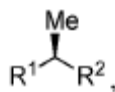


en la que R^1 es Br, Cl, I, u OTf; y

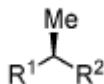
5 R^2 es COOH o éster de alquilo C_{1-3} ;

y cuando R^2 es éster de alquilo C_{1-3} , el método de formación de NAPA o la sal del mismo comprende además hidrolizar el éster de alquilo C_{1-3} para formar un ácido.

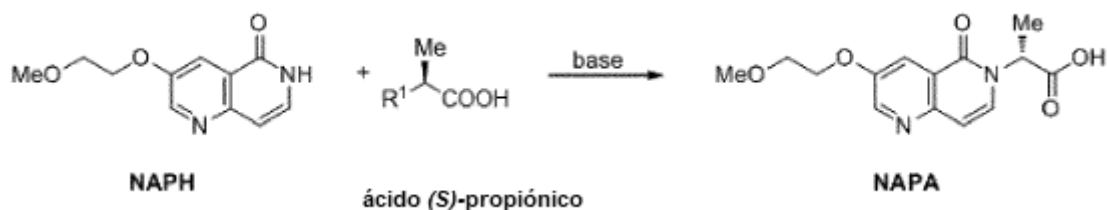
El compuesto,



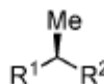
10 representa un ácido (S)-propiónico y/o éster (S)-propiónico ("ácido/éster (S)-propiónico"). Cuando



es un ácido (esto es, R^2 es COOH), NAPA se forma en una etapa:

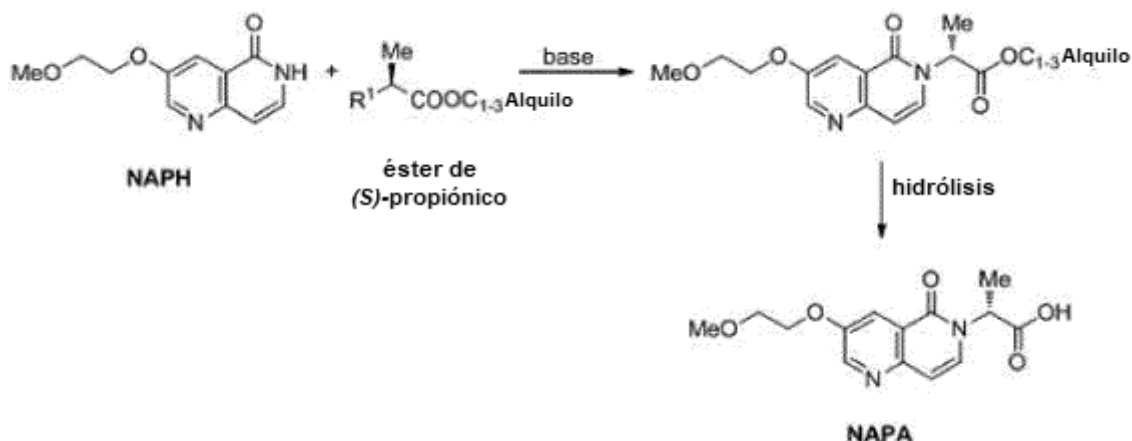


Cuando



15

es un éster (esto es, R^2 es éster alquilo C_{1-3}), entonces se forma el análogo de éster de NAPA, que se puede hidrolizar para formar NAPA.



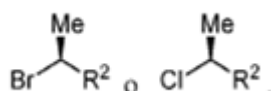
La alquilación S_N2 de NAPH para formar NAPA se produce con una inversión de la estereoquímica del material de partida de ácido/éster (S)-propiónico para formar el enantiómero R de NAPA. Por lo tanto, la síntesis de NAPA descrita en este documento es ventajosamente estereoselectiva. Sin embargo, la alquilación estereoespecífica de las naftiridinonas, tales como la NAPH, es un desafío porque las naftiridinonas tienen impedimento estérico, tienen una nucleofilicidad reducida, el material de partida y el producto son sensibles a la epimerización y tienen dos nucleófilos (los átomos de nitrógeno y oxígeno de la amida; por lo tanto, potencialmente podría ocurrir ya sea O-alquilación o N-alquilación). Por lo tanto, se describe en este documento un método para alquilar estereoespecíficamente un NAPH con buen rendimiento y con alta pureza óptica.

El grado de alquilación de una naftiridinona, así como la selectividad de alquilación N/O (N-alquilación frente a O-alquilación), puede depender de la base usada en la reacción. La base usada para la reacción de alquilación descrita en este documento puede ser una base inorgánica fuerte, por ejemplo, un tert-butoxido metálico con un catión ácido de Lewis. Como ejemplos específicos, la base puede ser KOtBu, NaOtBu, LiOtBu, Mg(OtBu)₂, Al(OtBu)₃, NaOSiMe₃, Cs₂CO₃, bis(trimetilsilil)amida de potasio ("KHMDs"), bis(trimetilsilil)amida de sodio ("NaHMDs"), bis(trimetilsilil)amida de litio ("LiHMDs"), o combinaciones de los mismos. En un aspecto, la base se pueda seleccionar entre KOtBu, NaOtBu, NaOSiMe₃, Cs₂CO₃, LiOtBu, Mg(OtBu)₂, Al(Ot-Bu)₃, o combinaciones de los mismos; en otro aspecto, la base puede ser Cs₂CO₃.

La base puede incluir magnesio. El uso de una base que incluye Mg resulta ventajosamente en una mayor reactividad y menor erosión del ee. Sin estar sujeto a ninguna teoría en particular, el magnesio es oxófilo y se une selectivamente al átomo de oxígeno de la amida en NAPA (en lugar de al átomo de nitrógeno de la amida). Como resultado, el átomo de nitrógeno en la amida de NAPA es más reactivo en la reacción de alquilación, y la reacción puede lograr una alta selectividad de N-alquilación. Además, sin estar unido a ninguna teoría en particular, el magnesio interactúa con el carboxilato del material de partida. Por lo tanto, un material de partida de ácido (S)-propiónico reacciona más rápidamente que un material de partida de éster (S)-propiónico.

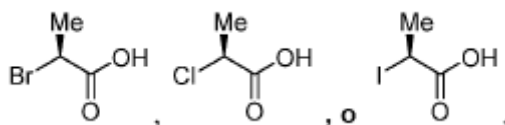
La base puede ser una combinación de NaOtBu y Mg(OtBu)₂ y/o KOtBu y Mg(OtBu)₂. Estas combinaciones, particularmente KOtBu y Mg(OtBu)₂, dan como resultado una excelente selectividad N/O y una alta pureza óptica para la reacción de alquilación S_N2 . Se ha encontrado que ciertas bases débiles están inactivas, incluida iPr₂NEt. Se ha encontrado que ciertas bases de óxido de metal dan como resultado una conversión incompleta, pureza óptica variable del producto y baja selectividad de N/O.

Con respecto al material de partida de ácido/éster (S)-propiónico, R¹ puede ser Br, Cl, I u OTf. En un aspecto, R¹ puede ser Br o Cl. Por ejemplo, el ácido/éster (S)-propiónico puede incluir

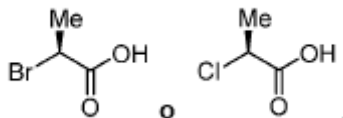


En otro aspecto, R¹ es I u OTf.

El R² del material de partida de ácido/éster (S)-propiónico puede ser COOH. En estas realizaciones, el ácido/éster (S)-propiónico puede ser

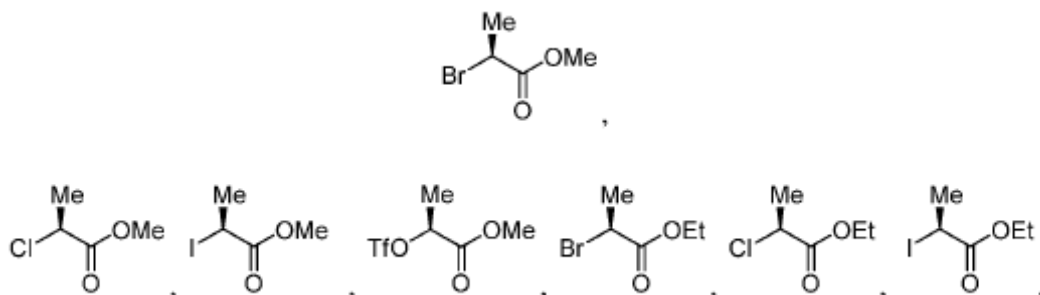


Por ejemplo, el ácido (S)-propiónico puede ser

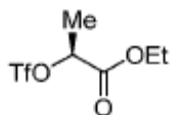


5 La forma ácida del material de partida del ácido/éster (S)-propiónico es ventajosa porque la formación de NAPA se puede realizar en una etapa, y porque el grupo carboxilo del material de partida puede interactuar con una base de magnesio.

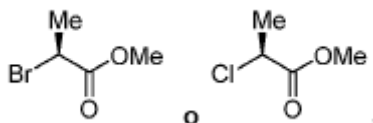
El R^2 del ácido/éster (S)-propiónico puede ser éster de alquilo C_{1-3} , tal como OMe, OEt, OPr u OiPr. En estas realizaciones, el ácido/éster (S)-propiónico puede ser



10 o



Por ejemplo, el ácido (S)-propiónico puede ser



15 Cuando se usa éster (S)-propiónico como material de partida, el producto de éster resultante se hidroliza para producir NAPA (el ácido) en una segunda etapa. La hidrólisis puede ocurrir en condiciones ácidas, tales como en presencia de HCl, AcOH o una combinación de los mismos. El acetato de alquilo se puede formar *in situ* durante el procedimiento de hidrólisis, pero se puede eliminar para lograr una buena conversión (por ejemplo, más de aproximadamente 90%).

La reacción de alquilación puede ocurrir en cualquier disolvente apropiado. El disolvente puede ser, por ejemplo, un disolvente de éter (por ejemplo, tetrahidrofurano ("THF"), 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidropirano), tolueno o acetonitrilo.

20 La reacción para formar NAPA puede ocurrir a cualquier temperatura apropiada. Por ejemplo, la reacción puede ocurrir a una temperatura en un intervalo de 20 °C a 80 °C, o de 25 °C a 60 °C, o de 25 °C a 45 °C, o de 25 °C a 35 °C. Una temperatura más baja es más óptima para disminuir la erosión de ee.

25 En general, la reacción de alquilación puede incluir la alquilación de NAPH con ácido (S)-2-bromopropiónico o ácido (S)-2-cloropropiónico en THF, usando NaOtBu/Mg(OtBu)₂ o KOtBu/Mg(OtBu)₂ como base. En estas realizaciones, la reacción de alquilación puede ocurrir dentro de los intervalos descritos anteriormente, o a una temperatura de aproximadamente 25 a 35 °C. La proporción de base de magnesio a la base de sodio o potasio puede estar en un

intervalo de aproximadamente 1.5:1 a 2.5:1, por ejemplo aproximadamente 2:1. En una clase de realizaciones, la proporción de NAPH a ácido (S)-2-cloropropiónico es aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2.5, o aproximadamente 1:1.5.

El producto NAPA de base libre se puede poner en contacto con un ácido o una base apropiados para formar una sal. Por ejemplo, la base libre se puede poner en contacto con un ácido seleccionado de HCl, HBr, un ácido sulfónico, una diisopropilamina o un catión potasio. El ácido sulfónico puede ser, por ejemplo, ácido 2-naftalenosulfónico ("NSA"), ácido 1-naftalenosulfónico o ácido m-xilenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-nitrobencenosulfónico, ácido 2,5-diclorobencenosulfónico, ácido (-)-10-canforsulfónico, ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido p-clorobencenosulfónico, ácido metanosulfónico, o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, NAPA se puede poner en contacto con ácido acuoso 2-naftalenosulfónico para formar la sal.

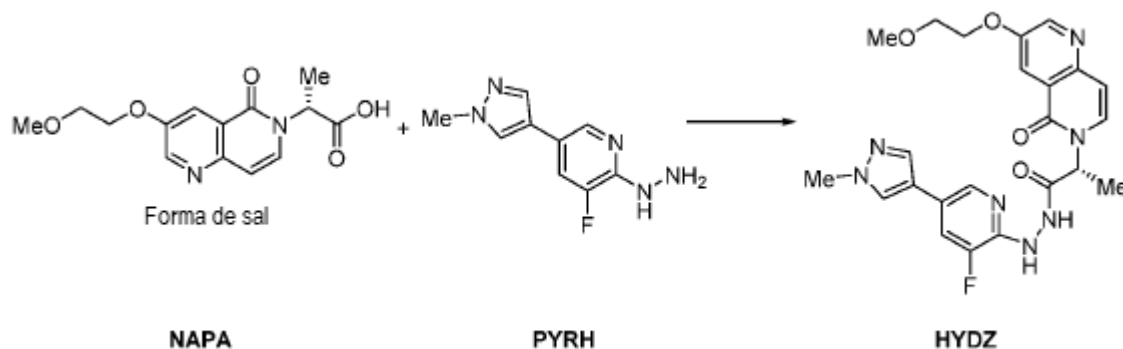
Los materiales de partida de ácido/éster (S)-propiónico son bien conocidos en la técnica y están disponibles comercialmente en alta pureza enantiomérica de varios proveedores (por ejemplo, de SigmaAldrich). El material de partida de triflato se puede preparar por reacción de lactato de metilo con piridina Tf₂O en diclorometano. El subproducto de sal de triflato de piridinio cristaliza de la solución de reacción tras la adición de metil tert-butil éter, y se puede eliminar por filtración. El filtrado resultante tiene una pureza apropiada para su uso en la reacción de alquilación. La pureza óptica del producto triflato es alta (por ejemplo, superior al 98% ee), pero puede disminuir con el tiempo.

La sal de NAPA resultante se puede purificar por cualquier método de purificación apropiado, por ejemplo por cristalización, como se describe con más detalle en la sección de ejemplos.

En vista de las enseñanzas en este documento, la alquilación de NAPH puede ser de alto rendimiento (por ejemplo, 95-97% crudo y 80-90% aislado), y el producto NAPA puede tener una excelente pureza (por ejemplo, más del 98%). Por ejemplo, la alquilación de NAPH para formar NAPA puede tener un rendimiento de al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, o al menos aproximadamente 97%. La pureza del producto de NAPA puede ser al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 99% o al menos aproximadamente 99.5%. Adicionalmente, la reacción puede dar como resultado un producto NAPA que tiene alta pureza óptica (por ejemplo, 90-97% ee). La pureza óptica de NAPA puede ser al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 99%, o al menos aproximadamente 99.5% ee.

Etapas 2: Acoplamiento de NAPA y PYRH para formar HYDZ

La segunda etapa de la preparación del compuesto A es el acoplamiento de NAPA con PYRH para formar HYDZ.



El acoplamiento de NAPA y PYRH para formar HYDZ se produce haciendo reaccionar el grupo carboxilo en NAPA con el grupo amino en PYRH a través de un agente de acoplamiento para formar un enlace amida. Los expertos en el arte conocen bien los métodos de acoplamiento de un grupo carboxilo y un grupo amino para formar un enlace amida. Véase, por ejemplo, Hermanson, Bioconjugate Techniques, 2nd ed, (2008).

De este modo, otro aspecto proporcionado en este documento es un método que comprende hacer reaccionar el ácido (R)-2-(3-(2-metoxietoxi)-5-oxo-1,6-naftiridin-6(5H)-il)propanoico o una sal del mismo ("NAPA") con 3-fluoro-2-hidrazinil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina ("PYRH") y un reactivo de acoplamiento, y en condiciones suficientes para formar HYDZ.

Se puede usar NAPA en su base libre (esto es, forma zwitteriónica) para la reacción de acoplamiento.

El NAPA se puede usar en forma de sal para la reacción de acoplamiento. La forma de sal de NAPA puede incluir HCl, HBr, un ácido sulfónico, una diisopropilamina o un catión potasio. El ácido sulfónico puede ser, por ejemplo, ácido 2-naftalenosulfónico ("NSA"), ácido 1-naftalenosulfónico o ácido m-xilenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-nitrobencenosulfónico, ácido 2,5-diclorobencenosulfónico, ácido (-)-10-canforsulfónico, ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido p-clorobencenosulfónico, ácido metanosulfónico, o combinaciones de los mismos.

En general, en la reacción de acoplamiento, NAPA puede incluir HCl o un ácido sulfónico (por ejemplo, NAPA/HCl o NAPA/ácido 2-naftalenosulfónico). Los ácidos sulfónicos (por ejemplo, ácido 2-naftalenosulfónico) dieron como resultado inesperadamente una mejora de ee durante el aislamiento de la HYDZ.

5 La reacción de acoplamiento puede continuar usando cualquier reactivo de acoplamiento de amida apropiado. Por ejemplo, el reactivo de acoplamiento puede ser un reactivo de carbodiimida, un reactivo de fosfonio, un reactivo de uronio, un reactivo de imonio, un reactivo de imidazolio, un reactivo de organofosforado, un reactivo de cloruro de ácido, un reactivo de cloroformiato o un reactivo de piridinio. Véase, por ejemplo, Han & Kim, Tetrahedron Report 60:2447-2467 (2004); Montalbetti andn Falque, Tetrahedron 61:10827-10852 (2005).

10 La carbodiimida puede ser N, N'diciclohexilcarbodimida ("DCC"), 1,3-diisopropilcarbodiimida ("DIC"), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida ("EDC"), o e isopropilcarbodimida ("CIC"), por ejemplo.

El reactivo de fosfonio puede ser hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio ("BOP") o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio ("PyBOP"), por ejemplo.

El reactivo de uronio puede ser hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido ("HATU") o hexafluorofosfato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio ("HBTU"), por ejemplo.

15 El reactivo de imidazolio puede ser 1,1'-carbonildiimidazol ("CDI"), por ejemplo.

El reactivo de cloruro de ácido puede ser cloruro de pivaloilo o cloruro de 2, 4, 6-trimetilbenzoilo, por ejemplo.

El reactivo de cloroformiato puede ser cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo, por ejemplo.

20 En un aspecto, el reactivo de acoplamiento se puede seleccionar de HATU y/o EDC. El uso de EDC es ventajoso porque no tiene problemas de racemización o rendimiento. Por ejemplo, CDI puede dar como resultado altos niveles de epimerización en el producto hidrazida; el etil y el cloroformiato, el cloroformiato de isobutilo, el cloruro de pivaloilo y el cloruro de 2, 4, 6-trimetilbenzoilo pueden dar lugar a racemización y a un rendimiento disminuido. En otro aspecto, el reactivo de acoplamiento se puede seleccionar de HBTU, BOP y/o DCC.

25 El reactivo de acoplamiento puede estar presente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 1.0 equivalente a aproximadamente 1.8 equivalentes, o aproximadamente 1.0 equivalentes a aproximadamente 1.5 equivalentes (por ejemplo, 1.1, o 1.2, o 1.3, o 1.4, o 1.5 equivalentes). En un aspecto, el reactivo de acoplamiento está presente en una cantidad de aproximadamente 1.2 equivalentes. En otro aspecto, el reactivo de acoplamiento está presente en una cantidad de aproximadamente 1.3 equivalentes.

30 La reacción de acoplamiento se puede realizar en presencia de un aditivo de acoplamiento. Los aditivos de acoplamiento son conocidos en la técnica y se puede usar uno cualquiera apropiado para la formación de HYDZ. Por ejemplo, el aditivo de acoplamiento puede ser un benzotriazol.

35 Ejemplos de aditivos de acoplamiento incluyen benzotriazoles, dicarboximidas y succinimidas. En un aspecto, los aditivos de acoplamiento incluyen uno o más de N-hidroxisuccinimida ("HOSu"), N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboximida ("HONB"), 1-hidroxibenzotriazol ("HOBt"), 6-cloro-1-hidroxibenzotriazol ("Cl-HOBt"), o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol ("HOAt"). En otro aspecto, el aditivo de acoplamiento comprende HOBt; en otro aspecto más, el aditivo de acoplamiento comprende HOSu.

40 La reacción de acoplamiento puede ocurrir opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo, una base de amina terciaria. Las bases apropiadas para reacciones de acoplamiento son bien conocidas en la técnica. En un aspecto, la base se selecciona de N,N-diisopropiletilamina ("DIEA") trietilamina ("TEA"), N-metilmorfolina ("NMM"), y combinaciones de los mismos. En una clase de realizaciones, por ejemplo cuando NAPA se usa en su forma zwitteriónica, la base puede estar ausente de la reacción de acoplamiento. En otras clases de realizaciones, se puede incluir una base en la reacción de acoplamiento.

45 La base puede estar presente en una cantidad de al menos aproximadamente 1 equivalente, por ejemplo. Ventajosamente, cuando la base está presente en una cantidad de más del 1 equivalente, la racemización se puede minimizar a menos del 1% ee. Cuando la base está presente en una cantidad de menos de 1 equivalente, se observó racemización de más del 2% ee.

La reacción de acoplamiento puede ocurrir en un disolvente aprótico, por ejemplo acetonitrilo, diclorometano, tetrahidrofurano, dimetilacetamida ("DMAc"), o una combinación de los mismos. En un aspecto, el disolvente aprótico comprende DMAc. DMAc también es ventajosamente un buen disolvente para la recristalización y el aislamiento del producto HYDZ. En otro aspecto, el disolvente aprótico comprende acetonitrilo.

50 La reacción de acoplamiento puede ocurrir a cualquier temperatura que permita que la reacción proceda con una buena conversión. Por ejemplo, la reacción de acoplamiento puede ocurrir a una temperatura en un intervalo de 10 °C a 30 °C, o 15 °C a 25 °C, o 20 °C. La reacción de acoplamiento también puede ocurrir a una temperatura en un intervalo de aproximadamente 0 °C a 10 °C, o 2 °C a 8 °C, o 5 °C.

En un tipo de realización, la reacción de acoplamiento se puede realizar usando EDC como el reactivo de acoplamiento, HOBt como el aditivo de acoplamiento, DIEA como la base y DMAc como el disolvente. El orden de adición de los reactivos puede afectar el rendimiento del producto, la pureza y la pureza óptica. De este modo, el orden de adición puede ser: (1) ácido NAPA/2-naftalenosulfónico, DMAc, HOBt; (2) DIEA, (3) PIRH, (4) EDC. En los experimentos, cuando se agregó NAPA por última vez, se demostró que la conversión era pobre debido a la reacción de EDC y PYRH. En los experimentos, cuando se agregó PYRH al final, se observó una racemización significativa. En experimentos, cuando se agregó DIEA después de PYRH, resultó una mezcla de reacción espesa. No se produjo reacción de acoplamiento en ausencia de EDC. Por lo tanto, EDC se puede agregar al final para comenzar la reacción. En estas realizaciones, el ácido NAPA/2- naftalenosulfónico, HOBt y DMAc pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 1.0 equivalente, aproximadamente 1.0 equivalente, y aproximadamente 4.6 volúmenes, respectivamente, por ejemplo. La DIEA puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1.0 equivalente a aproximadamente 1.2 equivalentes (por ejemplo, 1.05 equivalentes), por ejemplo. El PYRH puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1.1 equivalentes, por ejemplo. El EDC puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1.0, o 1.1, o 1.2, o 1.3, o 1.4, o 1.5 equivalentes, por ejemplo (por ejemplo, 1.2 o 1.3 equivalentes). El EDC se puede agregar lentamente a la mezcla de reacción (por ejemplo, 4 porciones durante 1 hora).

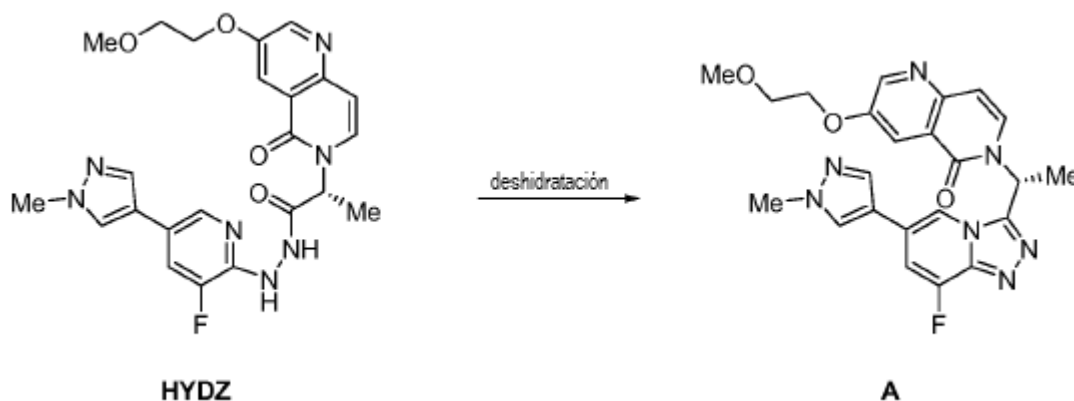
La HYDZ se puede cristalizar ventajosamente directamente de la solución de reacción tras la adición de agua con alta pureza óptica.

Adicionalmente, el producto HYDZ se puede purificar por cualquier método apropiado conocido en la técnica. Por ejemplo, el producto HYDZ se puede cristalizar en agua y DMAc, como se describe adicionalmente en la sección de ejemplos.

A la vista de las enseñanzas en este documento, la reacción de acoplamiento se puede hacer para dar como resultado un producto HYDZ estable con buen rendimiento (por ejemplo, más del 95% en bruto, y aproximadamente 78% -84% aislado). Por ejemplo, la formación de HYDZ a partir de NAPA y PYRH puede dar como resultado un rendimiento de al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95%. La pérdida del rendimiento en bruto al rendimiento aislado se debe a una cristalización incorporada que permite una mejora en ee de más del 99% a aproximadamente el 100%. Por lo tanto, la pureza óptica de HYDZ puede ser ventajosamente al menos aproximadamente 99%, al menos aproximadamente 99.5%, al menos aproximadamente 99.7%, al menos aproximadamente 99.9%, o aproximadamente 100% ee. La pureza de HYDZ que resulta del acoplamiento de NAPA y PYRH puede ser excelente (por ejemplo, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 99% al menos aproximadamente 99.5%, o aproximadamente 100%).

Etapas 3: deshidratación de HYDZ para formar el compuesto A

La tercera etapa de la preparación del compuesto A es la deshidratación de HYDZ para formar el compuesto A:



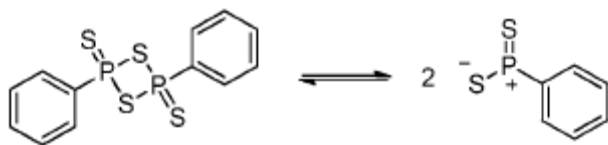
En particular, la tercera etapa de la preparación del compuesto A es la deshidratación de la hidrazina en HYDZ para formar el compuesto A, un compuesto que tiene un núcleo de bicicleta de triazolopiridina. El compuesto A se puede aislar como una forma de sal (por ejemplo, sal de HCl) o en una forma monohidratada, y es estable al aire, la humedad y la temperatura elevada.

De este modo, otro aspecto proporcionado en este documento es un método que incluye someter (R)-N'-(3-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-(3-(2-metoxietoxi)-5-oxo-1,6-naftiridin-6(5H)il)propanohidrazida ("HYDZ") a una reacción de deshidratación con ya sea un compuesto de tiofosfetano o un agente deshidratante de fósforo (V) formando así (R)-6-(1-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)-3-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona ("A").

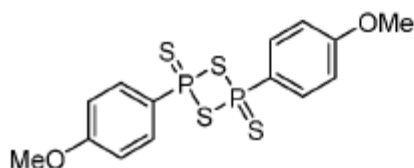
Se pueden usar un número de reactivos para la reacción de deshidratación, los métodos de las reivindicaciones implican una reacción de deshidratación con ya sea un compuesto de tiofosfetano o un agente deshidratante de fósforo (V). HYDZ tiene un centro quiral adyacente al carbono carbonílico, que es particularmente susceptible a la epimerización. Por lo tanto, retener el centro quiral de HYDZ durante la deshidratación puede ser un desafío. Se describen en este documento métodos para realizar la deshidratación de HYDZ para formar el compuesto A, mientras se retiene el centro quiral de HYDZ.

Ruta 1: deshidratación mediada por tiofosfetano

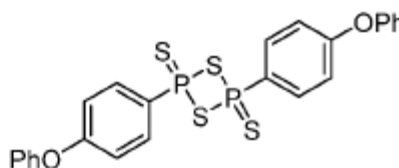
La HYDZ se puede deshidratar poniéndolo en contacto con un compuesto de tiofosfetano. El compuesto de tiofosfetano puede ser un compuesto de 2,4-bis(aril)-1,3-ditio-2,4-difosfetano 2,4-disulfuro, por ejemplo. Con calentamiento, el compuesto de tiofosfetano se puede experimentar una reacción de apertura del anillo para formar dos iluros reactivos de ditiofosfina, como se muestra en las estructuras parciales a continuación. Véase Lawson et al., Tet. Lett 41:4533-4536 (2000) y Fehrentz et al, Tet Lett 47:7591-7594 (2006)).



El compuesto de 2,4-bis(aril)-1,3-ditio-2,4-difosfetano 2,4-disulfuro puede ser el reactivo de Lawesson o el reactivo de Belleau:



Reactivo de Lawesson



Reactivo de Belleau

En un aspecto, se puede usar el reactivo de Lawesson; en otro aspecto, se puede usar el reactivo de Belleau.

La formación del compuesto A al poner en contacto HYDZ con un compuesto de tiofosfetano puede tener varias ventajas. La deshidratación puede ocurrir rápidamente, con selectividad para el producto deseado. La selectividad se debe al reactivo, reactivo oxófilo de 3 coordenadas P(III) que se forma en solución. El pH de la solución de reacción es bajo; por lo tanto, la deshidratación se produce con una erosión mínima de la pureza óptica. Adicionalmente, los subproductos de deshidratación se pueden eliminar fácilmente, y la deshidratación puede resultar ventajosamente en un alto rendimiento.

Varias condiciones de reacción pueden afectar la conversión de la reacción de deshidratación y la pureza óptica del compuesto A, por ejemplo, la temperatura de la reacción, el orden de adición de los reactivos, el método de adición y los equivalentes del compuesto de tiofosfetano.

Por ejemplo, la temperatura de la reacción de deshidratación puede estar en un intervalo de 35 °C a 70 °C, o de 40 °C a 60 °C, o de 45 °C a 55 °C. Cuando la temperatura de la reacción de deshidratación es de 45 °C a 55 °C (por ejemplo, 50 °C), no existe una lechada gomosa y se obtiene una buena pureza óptica. Por lo tanto, se puede dejar que la reacción de deshidratación envejezca a aproximadamente 45 °C a 55 °C, hasta que se consuman los intermedios reactivos, que generalmente son varias horas (por ejemplo, al menos 2 horas, al menos 3 horas o al menos 4 horas). Cuando los intermedios reactivos no se consumen lo suficiente, pueden persistir en la etapa de aislamiento y desencadenar la descomposición del compuesto A (por ejemplo, descomposición de HCl) mediante la eliminación de la cadena lateral de metoxietilo.

La reacción de deshidratación se puede realizar haciendo una suspensión del compuesto de tiofosfetano (por ejemplo, en acetonitrilo), y agregando la HYDZ a la lechada. Cuando se agrega la HYDZ a una lechada del compuesto de tiofosfetano, se produce poca o ninguna pérdida de pureza óptica del compuesto A resultante. Alternativamente, el compuesto de tiofosfetano se puede agregar a una lechada de HYDZ. Sin embargo, en un ejemplo de este tipo de realización, se encontró que la pureza óptica del compuesto A era menor.

La HYDZ se puede agregar a la lechada de tiofosftano en porciones o como una lechada por sí misma.

- El compuesto de tiofosfetano puede estar presente en la reacción de deshidratación en una cantidad de al menos aproximadamente 0.4 equivalentes, o al menos aproximadamente 0.45 equivalentes, o al menos aproximadamente 0.5 equivalentes, por ejemplo, o una cantidad en un intervalo de aproximadamente 0.4 equivalentes a aproximadamente 0.65 equivalentes, o aproximadamente 0.45 equivalentes a aproximadamente 0.65 equivalentes, o aproximadamente 0.5 equivalentes a aproximadamente 0.55 equivalentes. Por ejemplo, el tiofosfetano puede estar presente en una cantidad de al menos aproximadamente 0.5 equivalentes, o un intervalo de aproximadamente 0.5 equivalentes a aproximadamente 0.55 equivalentes.
- Por ejemplo, la reacción de deshidratación se puede realizar haciendo una lechada de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 0.6 equivalentes del compuesto de tiofosfetano (por ejemplo, 0.52 equivalentes) en acetonitrilo a aproximadamente 20 °C, agregando HYDZ en porciones a la lechada sobre una o dos horas, y calentando la composición resultante a aproximadamente 50 °C hasta que ocurra aproximadamente un 99% de consumo de HYDZ. Por lo tanto, en un aspecto, la reacción de deshidratación se realiza haciendo una lechada del compuesto de tiofosfetano y agregándole HYDZ.
- En otro aspecto, la reacción de deshidratación se puede realizar mezclando el compuesto de tiofosfetano, HYDZ y el disolvente juntos, y luego calentando la composición resultante, sin usar una lechada.
- La forma monohidratada de base libre cristalina del compuesto A se puede aislar directamente de la solución de reacción de deshidratación. Un disolvente de cristalización rico en agua con pH 7 o mayor (por ejemplo, una solución de acetonitrilo/agua que tiene aproximadamente 80% a aproximadamente 90% de agua) puede extinguir cualquier compuesto de tiofosfeno residual, facilitar la eliminación de los subproductos del ácido tiofosfónico como una sal y facilitar la eliminación del enantiómero menor.
- Por ejemplo, la forma monohidratada de base libre del compuesto A se puede aislar concentrando la solución de reacción (por ejemplo, a aproximadamente tres volúmenes o menos), y luego agregando a la solución de reacción K_2CO_3 (por ejemplo, aproximadamente 1.1 equivalentes de un 10 % en peso de solución) junto con agua (por ejemplo, aproximadamente cuatro volúmenes). La solución resultante se puede sembrar con la forma monohidratada del compuesto A (por ejemplo, aproximadamente 1% en moles), envejecer (por ejemplo, durante aproximadamente 1 hora), introducida en agua adicional (por ejemplo, aproximadamente cuatro volúmenes) y envejecer (por ejemplo, hasta se obtiene una concentración de sobrenadante de menos de aproximadamente 8 mg/mL). Los cristales resultantes de la forma monohidratada de base libre del compuesto A cumplen ventajosamente los requisitos de pureza requeridos para uso preclínico y clínico (por ejemplo, más de aproximadamente 99.5% de pureza y más de aproximadamente 99.9% ee). Por ejemplo, la pureza puede ser al menos aproximadamente el 99.5%, o al menos aproximadamente el 99.7%, o al menos aproximadamente el 99.9%, o aproximadamente el 100%; y la pureza óptica puede ser al menos aproximadamente 99.9% o aproximadamente 100%. Por lo tanto, no necesitan ser recrystalizados. Sin embargo, los cristales se pueden recrystalizar para mejorar aún más la pureza. La formación de la forma monohidratada del compuesto A se describe adicionalmente en la sección de ejemplos.
- En otras realizaciones, el compuesto A se puede aislar como una sal, por ejemplo una sal farmacéuticamente aceptable. De este modo, en este documento se proporciona un método de preparación de una sal del compuesto A que comprende poner en contacto el compuesto A con un ácido en condiciones suficientes para formar la sal del compuesto A. El ácido puede ser cualquier ácido apropiado. Por ejemplo, el ácido se puede seleccionar del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido canforsulfónico, ácido 2-naftilsulfónico, ácido metanosulfónico, ácido benenosulfónico y derivados de los mismos, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico y ácido maleico. La sal del compuesto A se puede preparar sometiendo la solución de reacción a un tratamiento, y agregando ácido concentrado a la solución resultante, sembrando opcionalmente la solución con una sal del compuesto A, y agregando antidisolvente a la solución opcionalmente sembrada.
- La sal de HCl del compuesto A, por ejemplo, se puede preparar sometiendo la solución de reacción a un tratamiento (por ejemplo, un K_2CO_3 , como se describe anteriormente), y luego agregando HCl concentrado a la solución inactivada. La solución resultante se puede sembrar opcionalmente con la sal de HCl del compuesto A, y se puede agregar antidisolvente a la solución para iniciar la cristalización. En particular, la solución sembrada se puede envejecer a temperatura elevada (por ejemplo, 70 °C) durante un período de tiempo (por ejemplo, al menos aproximadamente 15 minutos) para garantizar que la semilla surta efecto y luego se enfría (por ejemplo, a aproximadamente 20 °C) durante un período de aproximadamente una hora, antes de agregar el antidisolvente (por ejemplo, heptano) a la solución enfriada para el envejecimiento a la temperatura enfriada. Los cristales resultantes de la sal de HCl del compuesto A se pueden aislar y secar. La formación de la sal de HCl del compuesto A se describe adicionalmente en la sección de ejemplos.
- La reacción de deshidratación de HYDZ usando un compuesto de tiofosfetano puede dar como resultado un alto rendimiento del compuesto A o una sal del mismo (por ejemplo, más del 99% en bruto y aproximadamente el 88% aislado). Por ejemplo, el rendimiento puede ser al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, o al menos aproximadamente 99%. Adicionalmente, la pureza del compuesto A o una sal puede ser al menos aproximadamente 99%, al menos aproximadamente 99.5%, o al menos aproximadamente 99.7%. Aunque HYDZ tiene un centro quiral adyacente a su carbono de carbonilo reactivo, la deshidratación de HYDZ usando un compuesto de tiofosfetano produce el compuesto A, o una sal del mismo, en alta pureza óptica. Por ejemplo,

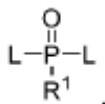
la pureza óptica del compuesto A, o una sal del mismo, puede ser al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, al menos aproximadamente 99.5%, o al menos aproximadamente 99.9% ee.

La deshidratación de tiofosfetano de HYDZ para formar el compuesto A, una sal del mismo, o la forma monohidratada se describe adicionalmente en la sección de ejemplos.

5 Ruta 2: deshidratación mediada por fósforo (V)

HYDZ se puede deshidratar poniéndolo en contacto con un agente deshidratante de fósforo (V).

El agente deshidratante puede ser, por ejemplo, un haluro de fosfinilo o un compuesto de haluro de fosforilo. El agente deshidratante puede tener una estructura:



10 en la que cada L es independientemente alquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, arilo, O-arilo, Cl, Br o I; y R¹ es Cl, Br o I.

Por ejemplo, cada L del agente deshidratante puede ser independientemente un grupo alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, Me, Et, Pr, iPr, n-Bu, s-Bu, i-Bu o t-Bu), o un grupo alquilo de O-C₁₋₄ (por ejemplo, OMe, OEt, OPr, OiPr, O-*n*-Bu, O-*s*-Bu, O-*i*-Bu, o O-*t*-Bu). Cada L también puede ser un grupo arilo, por ejemplo fenilo, o un grupo O-arilo, por ejemplo O-fenilo. Cada L también puede ser un halógeno (por ejemplo, Br, Cl, o I). En realizaciones, una L puede ser un grupo alquilo C₁₋₄, y el
15 otro L puede ser un grupo arilo. En otras realizaciones, cada L es fenilo. R¹ puede ser Cl, Br, o I. En un aspecto, R¹ es Cl. En otro aspecto, R¹ es Br. Por ejemplo, el agente deshidratante puede ser cloruro de difenilofosfinilo (Ph₂P(O)Cl); en otro ejemplo, el agente deshidratante puede ser POCl₃.

El agente deshidratante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1.5 equivalentes a aproximadamente 3.5 equivalentes, o aproximadamente 2.0 equivalentes a aproximadamente 3.0 equivalentes (por
20 ejemplo, 2.5 equivalentes).

La base puede ser cualquier base capaz de efectuar la reacción de deshidratación deseada. Se pueden usar bases de piridina. Por ejemplo, la base se puede seleccionar entre 2,4-lutidina, 2,4,6-colidina o una combinación de las mismas. La base puede estar presente en la mezcla de reacción en exceso. Por ejemplo, la base puede estar presente en una cantidad que es al menos aproximadamente 0.2 equivalentes mayor que la cantidad del agente deshidratante. La base
25 puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 4.0 equivalentes, o aproximadamente 2.5 a aproximadamente 3.5 equivalentes, por ejemplo.

El disolvente puede ser cualquier disolvente en el que la reacción de deshidratación pueda ocurrir con buena conversión y pureza óptica. Por ejemplo, el disolvente puede ser un disolvente de amida, sulfolano o nitrilo. El disolvente puede ser, por ejemplo, N-metil-2-pirrolidona ("NMP"), dimetilacetamida ("DMAc"), acetonitrilo, propionitrilo y combinaciones de los
30 mismos.

La reacción de deshidratación puede ocurrir a una temperatura elevada, tal como más de aproximadamente 60 °C, más de aproximadamente 70 °C, o más de aproximadamente 80 °C, hasta aproximadamente 90 °C. La reacción puede ocurrir a la temperatura de reflujo de la solución de reacción, por ejemplo aproximadamente 83 °C a aproximadamente 86 °C en algunas realizaciones.

35 Una vez completada la reacción, se puede inactivar (por ejemplo, con K₂CO₃/KCl), como se describe adicionalmente en la sección de ejemplos.

El compuesto A se puede aislar de la solución inactivada como una sal, como se describe en la sección anterior. La sal puede ser el ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido canforsulfónico, ácido 2-naftilsulfónico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y derivados de los mismos, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico o sal de ácido maleico, y combinaciones de los mismos, por ejemplo. En un aspecto, la sal es la sal de ácido clorhídrico. Generalmente, se puede agregar HCl concentrado a la solución inactivada que contiene el compuesto A, la solución resultante se puede sembrar con la sal de HCl del compuesto A, y se puede agregar antidisolvente a la solución para
40 iniciar la cristalización. En particular, la solución sembrada se puede envejecer a temperatura elevada (por ejemplo, 70 °C) durante un período de tiempo (por ejemplo, al menos aproximadamente 15 minutos) para garantizar que la semilla surta efecto y luego se enfría (por ejemplo, a aproximadamente 20 °C) durante un período de aproximadamente una hora, antes de agregar el antidisolvente (por ejemplo, heptano) a la solución enfriada para el envejecimiento a la temperatura enfriada. Los cristales resultantes de la sal de HCl del compuesto A se pueden aislar y secar. La formación de la sal de HCl del compuesto A se describe adicionalmente en la sección de ejemplos.

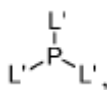
45 En vista de las enseñanzas en este documento, la reacción de deshidratación de HYDZ usando un agente deshidratante de fósforo (V) para formar el compuesto A puede ocurrir con buen rendimiento, así como el aislamiento posterior de una

sal del compuesto A, como se describe en este documento. Por ejemplo, el rendimiento de la sal del compuesto A puede ser al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, o al menos aproximadamente 99%. Adicionalmente, la pureza de la sal del compuesto A puede ser al menos aproximadamente 88%, al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95%. Usando un compuesto de haluro de fosfinilo puede producir la sal del compuesto A con una alta pureza óptica (por ejemplo, más del 99.5% ee). Por ejemplo, la pureza óptica de una sal del compuesto A puede ser al menos aproximadamente 99%, al menos aproximadamente 99.5%, al menos aproximadamente 99.8%, o al menos aproximadamente 99.9% ee.

La deshidratación de haluro de fosfinilo de HYDZ para formar una sal (por ejemplo, la sal de HCl) del compuesto A se describe adicionalmente en la sección de ejemplos.

10 Ruta 3: deshidratación mediada por Mitsunobu

En un método que no está según las reivindicaciones, HYDZ se deshidrata sometándolo a condiciones de Mitsunobu. Por ejemplo, HYDZ se puede deshidratar poniéndolo en contacto con una fosfina,



en la que cada L' independientemente es un grupo alquilo, arilo o heteroarilo; y un oxidante.

15 Por ejemplo, cada L' de la fosfina independientemente puede ser un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, Me, Et, Pr, iPr, *n*-Bu, *s*-Bu, *i*-Bu, o *t*-Bu). Cada L' también puede ser independientemente un grupo arilo, por ejemplo fenilo, o un grupo heteroarilo (por ejemplo, piridina). En realizaciones, un L' puede ser un grupo alquilo C₁₋₄, y el otro L' puede ser un grupo arilo. En otras realizaciones, cada L' es fenilo. En otras realizaciones, cada L' puede ser ya sea un grupo arilo o un heteroarilo. Por ejemplo, la fosfina puede ser trifenilo fosfina, trimetil fosfina, o difenilo-2-piridilfosfina. En un aspecto la fosfina es trifenilo fosfina. En otro aspecto, la fosfina es trimetil fosfina. En otro aspecto, la fosfina es difenilo-2-piridilfosfina.

La fosfina puede estar presente en cualquier cantidad apropiada para efectuar la reacción de deshidratación. Por ejemplo, la fosfina puede estar presente en un intervalo de aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 2 equivalentes, por ejemplo, aproximadamente 1.1 equivalentes, o aproximadamente 1.2 equivalentes, o aproximadamente 1.3 equivalentes, o aproximadamente 1.4 equivalentes, o aproximadamente 1.5 equivalentes, o aproximadamente 1.6 equivalentes, o aproximadamente 1.7 equivalentes, o aproximadamente 1.8 equivalentes, o aproximadamente 1.9 equivalentes. En un aspecto, la fosfina está presente en un intervalo de aproximadamente 1.0 equivalentes a aproximadamente 1.5 equivalentes (por ejemplo, aproximadamente 1.2 equivalentes a aproximadamente 1.4 equivalentes). En otro aspecto, la fosfina está presente en un intervalo de aproximadamente 1.5 equivalentes a 2.0 equivalentes (por ejemplo, aproximadamente 1.6 equivalente a aproximadamente 1.8 equivalentes).

El oxidante puede ser cualquier agente capaz de servir como depósito para dos átomos de hidrógeno. Los ejemplos del oxidante pueden incluir una benzoquinona (por ejemplo, 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona ("DDQ")), azodicarboxilatos, disulfuros de arilo y/o heteroarilo, hipoclorito de arilo y heteroarilo, y combinaciones de los mismos. En un aspecto el oxidante es DDQ. En otro aspecto, el oxidante es un azodicarboxilato (por ejemplo, dietil azodicarboxilato ("DEAD"), diisopropil azodicarboxilato ("DIAD"), di-(4-clorobencil)azodicarboxilato). En otro aspecto, el oxidante es un hipoclorito de arilo o heteroarilo. En otro aspecto, el oxidante es un disulfuro de arilo o heteroarilo. Por ejemplo, el oxidante puede ser un disulfuro de benzotiazilo.

El oxidante puede estar presente en cualquier cantidad apropiada para efectuar la reacción de deshidratación. Por ejemplo, el oxidante puede estar presente en un intervalo de aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 2 equivalentes, por ejemplo, aproximadamente 1.1 equivalentes, o aproximadamente 1.2 equivalentes, o aproximadamente 1.3 equivalentes, o aproximadamente 1.4 equivalentes, o aproximadamente 1.5 equivalentes, o aproximadamente 1.6 equivalentes, o aproximadamente 1.7 equivalentes, o aproximadamente 1.8 equivalentes, o aproximadamente 1.9 equivalentes. En un aspecto, el oxidante está presente en un intervalo de aproximadamente 1.0 equivalentes a aproximadamente 1.5 equivalentes (por ejemplo, aproximadamente 1.2 equivalentes a aproximadamente 1.4 equivalentes). En otro aspecto, el oxidante está presente en un intervalo de aproximadamente 1.5 equivalentes a 2.0 equivalentes (por ejemplo, aproximadamente 1.6 equivalente a aproximadamente 1.8 equivalentes). En otro aspecto, el oxidante está presente en un intervalo de aproximadamente 1.4 a aproximadamente 1.7 equivalentes.

La deshidratación puede incluir además una azida. La azida puede estar presente en cualquier cantidad apropiada para efectuar la reacción de deshidratación. Por ejemplo, la azida puede estar presente en un intervalo de aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 2 equivalentes, por ejemplo, aproximadamente 1.4 a aproximadamente 1.7 equivalentes. En un aspecto, la azida es trimetilsilil azida ("TMS azida"). En un aspecto, la reacción de deshidratación incluye una azida. En otro aspecto, la reacción de deshidratación no incluye una azida.

El disolvente puede ser cualquier disolvente apropiado, y se puede seleccionar para proporcionar una buena conversión y pureza óptica en la reacción de deshidratación. Por ejemplo, el disolvente puede ser un disolvente clorado, un disolvente de éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico) y/o acetonitrilo.

5 La reacción de deshidratación puede ocurrir a una temperatura inferior a 40 °C, por ejemplo. Por ejemplo, la reacción de deshidratación puede ocurrir a una temperatura en un intervalo de 15 °C a 35 °C, o de 20 °C a 30 °C, por ejemplo, 25 °C. En otro aspecto, la reacción de deshidratación puede ocurrir a una temperatura en un intervalo de 30 °C a 70 °C. Por ejemplo, la reacción de deshidratación puede ocurrir a una temperatura en un intervalo de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C. En un aspecto, la temperatura es de aproximadamente 50 °C.

10 Una vez completada la reacción, la reacción se puede someter a tratamiento de reacción y purificarse, por ejemplo, mediante cromatografía instantánea o cromatografía líquida de media presión, para dar como resultado el compuesto A.

En vista de las enseñanzas en este documento, la reacción de deshidratación de HYDZ usando condiciones de Mitsunobu, que no está según las reivindicaciones, puede dar como resultado una conversión excelente (por ejemplo, mayor del 99%) y selectividad del compuesto A deseado sobre el aducto de benzotiazol-2-tiol ("BtSH") (por ejemplo, aproximadamente 94:6, o aproximadamente 95:5, o aproximadamente 96:4).

15 En vista de las enseñanzas en este documento, la reacción de deshidratación de HYDZ usando condiciones de Mitsunobu, que no está según las reivindicaciones, para formar el compuesto A puede ocurrir con buen rendimiento. Por ejemplo, el rendimiento del compuesto A puede ser al menos aproximadamente 40%, o al menos aproximadamente 50%, o al menos aproximadamente 60%, o al menos aproximadamente 70%, o al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, o al menos aproximadamente 99%. Adicionalmente, la pureza del compuesto A puede ser al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 99%, o aproximadamente 100%. El uso de condiciones de Mitsunobu para deshidratar HYDZ para formar el compuesto A, que no está según las reivindicaciones, puede ocurrir con alta pureza óptica (por ejemplo, más del 95%, o más del 97%, más del 99%, o más del 99.5%, o más del 99.6%, o más del 99.9% ee).

25 El compuesto A que resulta de la deshidratación de HYDZ usando las condiciones de Mitsunobu, que no está según las reivindicaciones, se puede convertir en una sal. Por ejemplo, el compuesto A se puede convertir en un ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido canforsulfónico, ácido 2-naftilsulfónico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y derivados de los mismos, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico o ácido maleico, o combinaciones de los mismos. En un aspecto, el compuesto A que resulta de la deshidratación de HYDZ usando las condiciones de Mitsunobu se puede convertir en su sal de HCl poniéndolo en contacto con una solución de HCl concentrado a temperatura elevada, sembrado con el compuesto A-HCl y cristalizado.

30 La deshidratación de Mitsunobu de HYDZ para formar el compuesto A, que no está según las reivindicaciones, se describe adicionalmente en la sección de ejemplos.

Ruta 4: deshidratación mediada por ácido acético

35 En un método que no está según las reivindicaciones, HYDZ se deshidrata al compuesto A poniéndolo en contacto con ácido acético a una temperatura elevada, por ejemplo, al menos 100 °C, o al menos 110 °C, o al menos 120 °C, o al menos 130 °C, o más. Por ejemplo, HYDZ se puede deshidratar al compuesto A poniéndolo en contacto con ácido acético durante tres días a 110 °C o más, por ejemplo, 120 °C. La reacción de deshidratación produce material racémico. Otros ácidos, tales como el ácido trifluoroacético, el ácido acético, el ácido metanosulfónico, el ácido polifosfórico y el ácido toluenosulfónico, se pueden usar para la reacción de deshidratación. Sin embargo, estos ácidos no dieron como resultado una conversión de color café clara buena de HYDZ en el compuesto A como el ácido acético, en experimentos. El contacto de HYDZ con ácido acético produjo dos impurezas, en experimentos. La pureza óptica del compuesto A como resultado de la deshidratación mediada por ácido acético puede ser de aproximadamente 80% ee, que es una disminución de aproximadamente 15% en la pureza óptica del material de partida. La disminución de la pureza óptica probablemente se deba a las duras y ácidas condiciones de ciclación ácida.

45 Formación del monohidrato del compuesto A

La forma monohidratada del compuesto A es ventajosamente estable y robusta en un intervalo de aproximadamente 15% a aproximadamente 95% de humedad relativa, y hasta aproximadamente 50 °C. Adicionalmente, la formación de la forma monohidratada del compuesto A puede proporcionar el control del tamaño de partícula.

50 Como se describió anteriormente, la forma monohidratada del compuesto A se puede formar directamente a partir de la solución de reacción de la etapa final de la deshidratación de HYDZ al compuesto A.

La forma monohidratada del compuesto A también se puede formar a partir de la sal de HCl del compuesto A. En esta realización, la sal de HCl del compuesto A se puede descomponer y cristalizar para formar la forma monohidratada del compuesto A.

55 La sal de HCl del compuesto A se puede descomponer y cristalizar en un disolvente que incluye alcohol y agua. El alcohol puede ser, por ejemplo, metanol, etanol e isopropanol. En un aspecto, el alcohol puede incluir isopropanol. En

otro aspecto, el alcohol puede incluir etanol. En otro aspecto, el alcohol puede incluir metanol. La proporción de alcohol a agua puede estar en un intervalo de aproximadamente 1:10 o aproximadamente 10:10, por ejemplo, que incluye aproximadamente 1:1, o aproximadamente 1:2, o aproximadamente 1:3, o aproximadamente 1:4, o aproximadamente 1:5, o aproximadamente 1:6, o aproximadamente 1:9, o aproximadamente 1:8, o aproximadamente 1:9, o
 5 aproximadamente 1:10, o aproximadamente 10:1, o aproximadamente 9:1, o aproximadamente 8:1, o aproximadamente 7:1, o aproximadamente 6:1, o aproximadamente 5:1, o aproximadamente 4:1, o aproximadamente 3:1, o aproximadamente 2:1. Por ejemplo, la proporción de alcohol a agua puede ser aproximadamente 1:3, o aproximadamente 1:4, o aproximadamente 1:5, o aproximadamente 1:6, o aproximadamente 2:1.

Por ejemplo, la descomposición de la sal de HCl puede ocurrir disolviendo la sal de HCl en una solución de alcohol/agua (por ejemplo, isopropanol/agua 2: 1), agregando una solución de bicarbonato de sodio a la solución de sal de HCl a una
 10 temperatura inferior de 30 °C, luego aumentando la temperatura a aproximadamente 60 °C y filtrando la solución de reacción. En otro aspecto, la descomposición de la sal puede ocurrir a una temperatura en un intervalo de aproximadamente 50 °C.

La cristalización para formar el monohidrato del compuesto A puede proceder disolviendo el compuesto A en agua, aumentando la temperatura de la solución a aproximadamente 60 °C e introduciendo un cristal semilla del compuesto A combinándolo con una solución de alcohol/agua (por ejemplo, 20:80 de isopropanol/agua, o 20% de IPA/agua, o 30% de etanol/agua). La solución resultante, que se enjuaga opcionalmente con la solución de alcohol/agua, se puede envejecer a 55-60 °C, durante al menos aproximadamente 15 minutos, y luego se enfría (por ejemplo, a aproximadamente 20 °C). La forma monohidratada del compuesto A se puede aislar por filtración y lavarse.

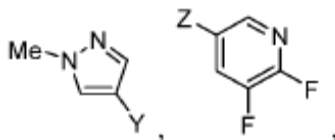
El procedimiento de cristalización puede proporcionar cristales de la forma monohidratada del compuesto A con buen rendimiento (por ejemplo, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 99% de rendimiento), y excelente pureza (por ejemplo, al menos aproximadamente 99%, al menos aproximadamente 99.5%, al menos aproximadamente 99.7%, o al menos aproximadamente 99.9%). Adicionalmente los cristales monohidrato pueden exhibir excelente pureza óptica (por ejemplo, al menos aproximadamente 99.5%, al
 25 menos aproximadamente 99.7%, o aproximadamente 100%).

La conversión de la sal de HCl del compuesto A a la forma monohidratada se describe adicionalmente en la sección de ejemplos.

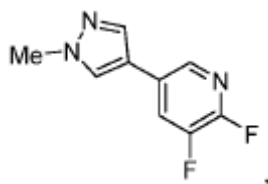
Preparación de PYRH

Como se describió anteriormente, 3-fluoro-2-hidrazinil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridina ("PYRH") es uno de los tres materiales de partida usados de preparación del compuesto A. Otro aspecto de la divulgación proporciona un método de preparación de PYRH mediante:

(i) mezcla de



y un catalizador, en condiciones suficientes para formar un intermedio:

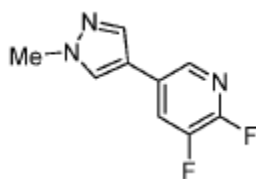


35 en la que:

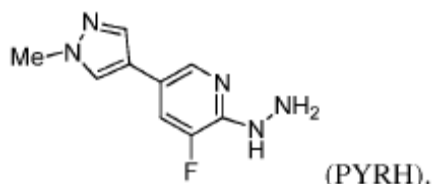
(a) Y es F, Cl, Br, I u OTf, y Z comprende ácido borónico, éster borónico, magnesio, zinc, circonio, estaño o silicio; o

(b) Y comprende ácido borónico, éster borónico, magnesio, zinc, circonio, estaño o silicio, y Z es F, Cl, Br, I u OTf; y

(ii) mezcla de

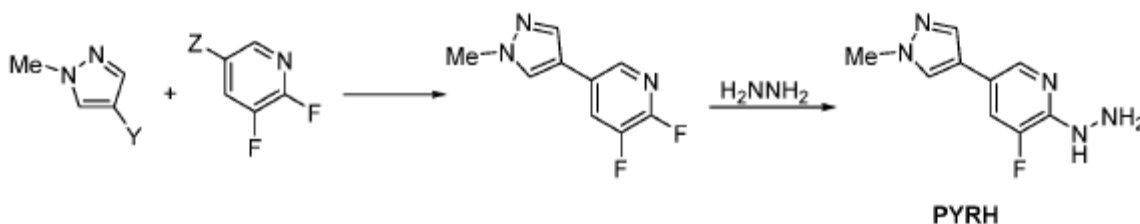


y H_2NNH_2 , en condiciones suficientes para formar PYRH:



Más específicamente, PYRH se puede preparar en dos etapas:

- 5 (1) una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metal de un compuesto de 1-metil-1H-pirazolilo y un compuesto de 2,3-difluoropiridina para formar un intermedio 2,3-difluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina, y
- (2) reacción del intermedio con hidrazina para formar PYRH:



en la que:

- 10 (a) Y es F, Cl, Br, I u OTf, y Z comprende ácido borónico, éster borónico, magnesio, zinc, circonio, estaño o silicio; o
- (b) Y comprende ácido borónico, éster borónico, magnesio, zinc, circonio, estaño o silicio, y Z es F, Cl, Br, I u OTf.

La preparación de PYRH descrita en este documento da como resultado un producto cristalino que es estable cuando se almacena a temperatura ambiente y protegido de la luz y el aire. Aunque las muestras que están expuestas al aire durante más de un mes desarrollan cierto grado de coloración, no muestran cambios en la pureza o el % en peso por HPLC.

Etapa 1: preparación del intermedio

La primera etapa en la preparación de PYRH es una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metal de un compuesto de 1-metil-1H-pirazolilo y un compuesto de 2,3-difluoropiridina para formar el intermedio, 2,3-difluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina. En particular, la primera etapa es el acoplamiento cruzado de un compuesto organometálico con un haluro o un triflato. Tal acoplamiento cruzado de compuestos organometálicos y haluros o triflatos es bien conocido en la técnica (véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 6,686,428, Clayden, Organic Chemistry pp. 1324-1332, Oxford University Press (2010)).

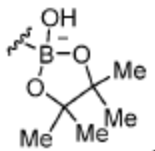
En una clase de realizaciones, el compuesto de 1-metil-1H-pirazolilo es el haluro o triflato, y el compuesto de 2,3-difluoropiridina es el compuesto organometálico. En estas realizaciones, Y es F, Cl, Br, I u OTf, y Z comprende boro (por ejemplo, ácido borónico, éster borónico o boronato), magnesio, zinc, circonio, estaño o silicio.

En otra clase de realizaciones, el compuesto 1-metil-1H-pirazolilo es el compuesto organometálico, y el compuesto 2,3-difluoropiridina es haluro o triflato. En estas realizaciones, Y comprende boro (por ejemplo, ácido borónico, éster borónico o boronato), magnesio, zinc, circonio, estaño o silicio, y Z es F, Cl, Br, I u OTf.

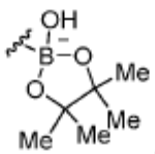
El compuesto organometálico puede comprender boro, y puede ser un ácido borónico o un éster borónico, o un boronato. Cuando el compuesto organometálico es un ácido borónico, un éster borónico o boronato, la reacción es una reacción de acoplamiento cruzado de tipo Suzuki.

En un aspecto, el ácido borónico se puede usar como un compuesto organometálico. En otro aspecto, el éster borónico se puede usar como un compuesto organometálico. Los ejemplos de ésteres borónicos incluyen pinacolborano y

catecolborano. En otros aspectos más, se pueden usar boronatos, por ejemplo 9-borabicyclo [3.3.1] nonano ("9-BBN"), un boronato de ácido N-metiliminodiacético ("boronato MIDA") y 2-hidroxi-4,4,5,5-tetrametil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,2-dioxaborolan-2-uido:



5 En un aspecto el boronato,



se usa y puede preparar según el procedimiento informado en Stewart et al., Org. Process Res. Dev. 14:849-858 (2010). Los ácidos borónicos, los ésteres borónicos y los boronatos se describen en Leenox et al. Chem Soc. Rev. 43:412 (2014).

10 El compuesto organometálico puede incluir magnesio. Cuando el compuesto organometálico incluye magnesio, la reacción es una reacción de acoplamiento cruzado de tipo Kumada.

El compuesto organometálico puede incluir zinc. Cuando el compuesto organometálico incluye zinc, la reacción es una reacción de acoplamiento cruzado de tipo Negishi.

15 El compuesto organometálico puede incluir estaño. Cuando el compuesto organometálico incluye estaño, la reacción es una reacción de acoplamiento cruzado de tipo Stille.

El compuesto organometálico puede incluir silicio. Cuando el compuesto organometálico incluye silicio, la reacción es una reacción de tipo Hiyama.

20 Las reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki, Kumada, Negishi, Stille, and Hiyama son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Nicolaou et al., Palladium Catalyzed Transformations in Organic Synthesis" Angewandte Chemie International Edition, 44(29):4442-4489 (2005).

25 Las reacciones de acoplamiento cruzado descritas en este documento pueden lograr una buena estereoespecificidad y rendimiento en presencia de un catalizador de metal de transición. Los catalizadores de metales de transición útiles para las reacciones de acoplamiento cruzado descritas en este documento incluyen paladio (0), paladio (II), níquel, cobre y hierro. Por ejemplo, en un aspecto se pueden usar catalizadores de paladio (0) y paladio (II). Los catalizadores apropiados pueden incluir Pd₂(dba)₃, Pd(PPh₃), un PEPPSI-SIPr o un palladacilo seleccionado del grupo que consiste en un DavePhos, un XPhos, un SPhos, un JohnPhos, un RuPhos, un BrettPhos, un JackiePhos, un CPhos, y combinaciones de los mismos.

30 Los ejemplos específicos de catalizadores apropiados incluyen: 2-Diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo ("DavePhos"), 2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo ("XPhos"), 2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo ("SPhos"), 2-Di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo ("tBuXPhos"), (2-Bifenil)diciclohexilfosfina ("CyJohnPhos"), (2-Bifenil)di-*tert*-butilfosfina ("JohnPhos"), hidrato 2'-diciclohexilfosfino-2,6-dimetoxi-1,1'-bifenilo-3-sulfonato de sodio ("SPhos") [agua soluble], 2-Di-*tert*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo ("Tetrametil tBuXPhos"), 2-Diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo ("Ru-Phos"), 2'-(Difenilfosfino)-*N,N'*-dimetil-(1,1'-bifenil)-2-amina, 2-difenilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo ("PhDave-Phos"), 2'-(Di-*tert*-butilfosfino)-*N,N*-dimetilbifenilo-2-amina ("t-BuDavePhos"), 2-Diciclohexilfosfino-2'-metilbifenilo, 2-Metil-2'-diciclohexilfosfinobifenilo ("MePhos"), 2-Di-*tert*-butilfosfino-2'-metilbifenilo ("tBuMePhos"), cloruro de (2-bifenil)di-*tert*-butilfosfina de oro (I) ("JohnPhos"), cloruro de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo de oro (I) ("XPhos AuCl"), 2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo de oro (I) bis(trifluorometanosulfonil)imida ("XPhos AuNTf₂"), 2-(Diciclohexilfosfino)3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo ("BrettPhos"), Cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) ("XPhos Palladacilo"), Aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio(II)-metil-*t*-butil éter ("SPhos Palladacilo"), cloruro de *t*-BuXPhos paladio(II) fenetilamina ("tBuXPhos Pd G1"), 2-[Bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)fosfino]-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo ("JackiePhos"), 2-(Di-*tert*-butilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxi-1,1'-bifenilo ("tBuBrettPhos"), Diciclohexil(2',4',6'-trimetoxi[1,1'-bifenil]-2-il)-fosfina ("Aducto BrettPhos Pd G1 Metil-*t*-Butil Éter"), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) ("Xphos Pd G2"), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) ("Sphos Pd G2"), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-

- bifenil]]paladio(II) ("RuPhos Pd G2"), cloro[(2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(*N,N*-dimetilamino)-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II) ("CPhos-Pd-G2"), [(2-Diciclohexilfosfino-2',6'-bis(*N,N*-dimetilamino)-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II) metanosulfonato ("CPhos-Pd-G3"), [(2-Di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II) metanosulfonato ("tBuXPhos-Pd-G3"), (2-Diciclohexilfosfino-2,6-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) metanosulfonato ("RuPhos-Pd-G3"), (2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) metanosulfonato ("XPhos-Pd-G3"), [(2-Di-ciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II) metanosulfonato ("BrettPhos-Pd-G3"), [(2-Bis[3,5-bis(trifluorometil)fenilo]fosfina-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) metanosulfonato ("JackiePhos-Pd-G3"), y combinaciones de los mismos.
- 10 PEPPSI-SIPr y similares también son catalizadores apropiados.
- En particular, el catalizador puede ser $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, un Xphos-palladaciclo, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y combinaciones de los mismos, por ejemplo. En un aspecto, el catalizador comprende Xphos-palladaciclo. En otro aspecto, el catalizador es $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.
- La reacción de acoplamiento cruzado puede proceder en ausencia de una base. La reacción de acoplamiento cruzado puede incluir una base apropiada (por ejemplo, K_3PO_4 , CsF y/o Cs_2CO_3). En un aspecto, la reacción de acoplamiento cruzado incluye Cs_2CO_3 . En otro aspecto, la reacción de acoplamiento cruzado incluye K_3PO_4 . La base puede estar presente en una cantidad que resulte en una buena conversión (por ejemplo, 1.5 equivalentes).
- 20 Cuando el compuesto organometálico es un ácido o éster borónico, el disolvente puede ser un disolvente aprótico anhidro. Los ejemplos de disolventes apropiados incluyen dioxano, tolueno, tetrahidrofurano ("THF"), 2-MeTHF y combinaciones de los mismos. El disolvente, 2-MeTHF, puede producir el intermedio con alto rendimiento. Aunque el 1-butanol/agua es un disolvente común para las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales, no es óptimo para la formación del intermedio descrito en este documento. En un ejemplo, el 1-butanol/agua causó la reducción de CF del producto, probablemente porque el butanol sirve como fuente de hidruro, y el acoplamiento cruzado de un segundo pirazol en la posición 2 del anillo de piridina, lo que indica que la inserción oxidativa puede ocurrir en el enlace C-F.
- 25 Cuando el compuesto organometálico incluye un ácido borónico o un éster borónico, se puede incluir un catalizador de transferencia de fase ("PTC") en la mezcla de reacción. Por ejemplo, el catalizador de transferencia de fase se puede seleccionar de sales cuaternarias (por ejemplo, cloruros, bromuros, sulfatos de hidrógeno, yoduros, sales de amonio y sales de fosfonio) y éteres corona. En un aspecto, los catalizadores de transferencia de fase pueden ser una sal de amonio o fosfonio cuaternario. En otro aspecto, el catalizador de transferencia de fase puede ser un éter corona.
- 30 Las sales de amonio cuaternario apropiados incluyen bromuro de tetrametilamonio, cloruro de tetrametilamonio, hexafluorofosfato de tetrametilamonio, hidróxido de tetrametilamonio pentahidrato, hidróxido de tetrametilamonio, hidróxido de tetrametilamonio, yoduro de tetrametilamonio, nitrato de tetrametilamonio, perclorato de tetrametilamonio, tetrafluoroborato de tetrametilamonio, cloruro de trietilmetilamonio, bromuro de tetraetilamonio, monohidrato de cloruro de tetraetilamonio, hidróxido de tetraetilamonio, hidróxido de tetraetilamonio, hidróxido de tetraetilamonio, yoduro de tetraetilamonio, nitrato de tetraetilamonio, perclorato de tetraetilamonio, tetrafluoroborato de tetraetilamonio, p-toluenosulfonato de tetraetilamonio, bromuro de (1-hexil)trimetilamonio, bromuro de feniltrimetilamonio, cloruro de feniltrimetilamonio, yoduro de feniltrimetilamonio, metosulfato de feniltrimetilamonio, bromuro de benciltrimetilamonio, cloruro de benciltrimetilamonio, hexafluorofosfato de benciltrimetilamonio, hidróxido de benciltrimetilamonio, yoduro de benciltrimetilamonio, bromuro de (1-butil)triethylamonio, bromuro de (1-octil)trimetilamonio, bromuro de tetra-n-propilamonio, cloruro de tetra-n-propilamonio, hidrógeno sulfato de tetra-n-propilamonio, hidróxido de tetra-n-propilamonio, yoduro de tetra-n-propilamonio, yoduro de feniltriethylamonio, bromuro de metiltri-n-butilamonio, cloruro de metiltri-n-butilamonio, bromuro de (1-decil) trimetilamonio, bromuro de benciltriethylamonio, cloruro de benciltriethylamonio, hidróxido de benciltriethylamonio, tetrafluoroborato de benciltriethylamonio, cloruro de (1-dodecil) trimetilamonio, bromuro de (1-dodecil) trimetilamonio, cloruro de benciltri-n-propilamonio, acetato de tetra-n-butilamonio, acetato de tetra-n-butilamonio, bromuro de tetra-n-butilamonio, cloruro de tetra-n-butilamonio, monohidrato de bromuro de tetra-n-butilamonio, cloruro de tetra-n-butilamonio, hexafluorofosfato de tetra-n-butilamonio, hidrogenosulfato de tetra-n-butilamonio, hidróxido de tetra-n-butilamonio, hidróxido de tetra-n-butilamonio, hidróxido de tetra-n-butilamonio, yoduro de tetra-n-butilamonio, nitrato de tetra-n-butilamonio, perclorato de tetra-n-butilamonio, perclorato de tetra-n-butilamonio, fosfato de tetra-n-butilamonio, sulfato de tetra-n-butilamonio, sulfato de tetra-n-butilamonio trifluorometano, bromuro de (1-tetradecil) trimetilamonio, cloruro de (1-tetradecil) trimetilamonio, bromuro de (1-hexadecil) trimetilamonio-trimetilamonio, Etil(1-hexadecil)dimetilamonio, yoduro de tetra-n-pentilamonio, bromuro de benciltri-n-butilamonio, cloruro de benciltri-n-butilamonio, yoduro de benciltri-n-butilamonio, monohidrato de bromuro de (1-hexadecil) piridinio, monohidrato de cloruro de (1-hexadecil)piridinio, bromuro de Di-n-decildimetilamonio, bromuro de tetra-n-hexilamonio, sulfato de hidrógeno de tetra-n-hexilamonio, yoduro de tetra-n-hexilamonio, perclorato de tetra-n-hexilamonio, bromuro de di-n-dodecildimetilamonio, bromuro de tetra-n-heptilamonio, yoduro de tetra-n-heptilamonio, bromuro de tetra-n-octilamonio, cloruro de dimetildiesterilamonio, yoduro de tetra-n-dodecilamonio, bromuro de tetraoctadecilamonio.
- 55

En un aspecto, se puede usar bromuro de tetrabutilamonio ("TBAB"). En otro aspecto, se puede usar fosfato de tetra-n-butilamonio. En otro aspecto más, se puede usar bromuro de di-n-decildimetilamonio.

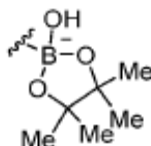
Las sales de fosonio apropiadas incluyen, pero no se limitan a, cloruro de bis (trifenilfosforanilideno)- amonio, bromuro de (1-hexadecil)tri-n-butilfosfonio, bromuro de tetra-n-butilfosfonio, bromuro de tetrafenilfosfonio, cloruro de tetrafenilfosfonio, hexafluoro-antimonato de tetrafenilfosfonio, yoduro de tetrafenilfosfonio, tetrafluoroborato de tetrafenilfosfonio, cloruro de (trifenilmetil) trifenilfosfonio.

- 5 Agregar una cantidad catalítica de un PTC a la mezcla de reacción puede aumentar constantemente el rendimiento de la reacción y puede consumir constantemente el material de partida. Por ejemplo, se puede agregar 5% en moles de TBAB a la reacción. Sin estar sujeto a ninguna teoría en particular, el PTC aumenta la solubilidad del fosfato en 2-MeTHF y, de este modo, aumenta la concentración de boronato activo, que acelera la transmetalización al paladio. El
- 10 contraíón bromuro a TBAB también podría estar jugando un papel en las condiciones de reacción mejoradas. En un ejemplo, cuando no se agrega un PTC a la mezcla de reacción, el rendimiento del producto fue inferior al 50%.

Cuando el compuesto organometálico es un boronato, el disolvente puede incluir agua y un alcohol. Los ejemplos de alcoholes apropiados incluyen 1-butanol, 2-butanol y similares. En un aspecto, el alcohol es 1-butanol. En otro aspecto, el alcohol es 2-butanol.

- 15 La temperatura puede estar por debajo de la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. Por ejemplo, la temperatura puede estar en un intervalo de aproximadamente 60 °C a 80 °C, o de 65 °C a 75 °C (por ejemplo, 70 °C). En un ejemplo, cuando la temperatura se aumentó por encima de 70 °C u 80 °C, la cantidad de catalizador que precipitó de la reacción aumentó, disminuyendo su vida útil. Los compuestos en la solución de reacción pueden ser estables a 80 °C, durante hasta aproximadamente 24 horas. Sin embargo, el calentamiento prolongado puede reducir la cantidad de material de partida de haluro o triflato a través del espacio de cabeza debido al punto de ebullición de este reactivo.

- 20 En un tipo de realización, el intermedio se puede formar mezclando 5-cloro-2,3-difluoropiridina (por ejemplo, aproximadamente 1 equivalente) con



- (por ejemplo, aproximadamente 0.9 equivalentes) en una lechada de alcohol/agua (por ejemplo, 2-BuOH/agua) a, por ejemplo, 20 °C. La lechada de boronato resultante se puede agregar lentamente a una solución que contiene un catalizador de paladio (por ejemplo, aproximadamente 0.004 equivalentes de un Xphos-palladaciclo) y un alcohol (por ejemplo, 2-BuOH) durante 1 hora a, por ejemplo, 80 °C. La adición lenta del boronato evita una exotermia. Se puede permitir que la reacción continúe hasta aproximadamente el 95% de conversión. En un ejemplo, los intentos de obtener una conversión superior al 98% dieron como resultado una mayor impureza. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se puede enjuagar con un alcohol (por ejemplo, 2-butanol).

- 30 El tratamiento de la reacción puede ocurrir por cualquier medio apropiado (por ejemplo, extracción). Cuando el tratamiento es extractivo, puede ocurrir en una solución de tolueno/2-butanol a una temperatura superior a 40 °C, por ejemplo, 50 °C, 60 °C, o 70 °C. En un ejemplo, un tratamiento de extracción a una temperatura inferior a 40 °C provocó la precipitación y la pérdida del producto. En un aspecto, el tratamiento puede incluir la adición de solución de NaHSO₃ a la mezcla de reacción. En otro aspecto, el tratamiento puede incluir el uso de ácido tioglicólico. En otro aspecto, se puede usar Celite después del tratamiento con NaHSO₃ para disminuir el contenido de paladio.

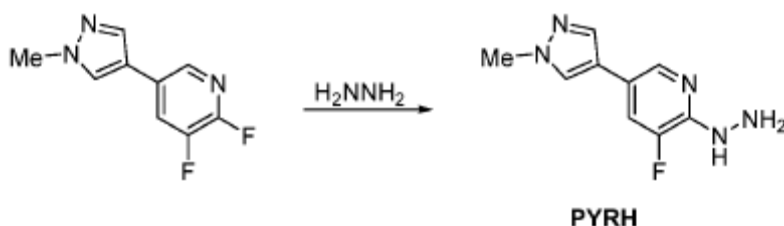
- 35 Después del tratamiento, el intermedio deseado se puede aislar por cristalización. El disolvente de tratamiento puede intercambiarse con 2-butanol, y se puede agregar heptano a la lechada a una temperatura en un intervalo de 20 °C a 50 °C, por ejemplo. La temperatura de la lechada resultante se puede aumentar (por ejemplo, en un intervalo de 90 °C a 100 °C), y la lechada se puede envejecer (por ejemplo, durante al menos 15 minutos). Una vez que se completa el envejecimiento, la lechada se puede enfriar (por ejemplo, a 20 °C) durante un período de tiempo (por ejemplo, más de 3 horas), y los cristales resultantes se pueden aislar y lavar.

- 40 A la vista de las enseñanzas en este documento, la reacción de acoplamiento cruzado puede proporcionar el intermedio deseado con buen rendimiento (por ejemplo, más del 95% en bruto, más del 87% aislado). Por ejemplo, el acoplamiento cruzado del intermedio puede dar como resultado un rendimiento de al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97% o al menos aproximadamente 99%. La reacción de acoplamiento cruzado también puede dar como resultado una pureza excelente (por ejemplo, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%).

La preparación del intermedio en la síntesis de PYRH se describe adicionalmente en la sección de ejemplos.

Etapas 2: preparación de PYRH

- 50 La segunda etapa en la preparación de PYRH es una reacción de sustitución aromática nucleófila entre el intermedio y la hidrazina.



En esta reacción, se puede usar al menos aproximadamente 1 equivalente, o al menos aproximadamente 2 equivalentes, o al menos aproximadamente 3 equivalentes, o al menos aproximadamente 4 equivalentes, o al menos aproximadamente 5 equivalentes, o al menos aproximadamente 6 equivalentes, o al menos aproximadamente 7 equivalentes, o más de hidrazina. En una clase de realizaciones, se usan al menos aproximadamente 3 equivalentes, o al menos aproximadamente 4 equivalentes, o al menos aproximadamente 5 equivalentes, o al menos aproximadamente 6 equivalentes de hidrazina.

La hidrazina sirve tanto como reactivo y como una base para el HF evolucionado. Por lo tanto, se pueden usar al menos dos equivalentes de la hidrazina. La adición de un exceso de hidrazina a la mezcla de reacción conduce a la aceleración de la velocidad de reacción. En un ejemplo, cuando se usaron 6 equivalentes de hidrazina en lugar de 3 equivalentes, el tiempo de reacción disminuyó desde 6 horas a 3 horas, sin cambios en el perfil de pureza del producto.

La temperatura de la reacción de sustitución aromática nucleófila puede ser superior a 70 °C (por ejemplo, al menos 70 °C, al menos 80 °C, al menos 90 °C, al menos 100 °C, al menos 110 °C). Una temperatura más baja puede aumentar el tiempo de reacción. En un ejemplo, la disminución de la temperatura de reacción de 100 °C a 80 °C dio como resultado un aumento en el tiempo de reacción de 4 a 10 horas. El intermedio tiene poca solubilidad en agua, lo que puede conducir a largos tiempos de reacción a temperaturas más bajas. En un ejemplo, no se produjo reacción a temperatura ambiente.

Se puede usar cualquier disolvente apropiado para la reacción de sustitución nucleofílica aromática. El disolvente puede incluir, por ejemplo, agua, alcohol y combinaciones de los mismos. El disolvente de alcohol puede incluir metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, 2-butanol y combinaciones de los mismos. En un aspecto, los disolventes se seleccionan de metanol, agua y una combinación de los mismos. Realizar la reacción en agua es práctico y seguro.

Una vez completada la reacción, la PYRH deseada puede cristalizar directamente de la mezcla de reacción. El producto PYRH resultante es estable cuando se almacena a temperatura ambiente y se protege de la luz y el aire.

El método de preparación de PYRH descrito en este documento puede proporcionar PYRH con buen rendimiento (por ejemplo, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97% de rendimiento, al menos aproximadamente 99%), y excelente pureza (por ejemplo, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 99%, al menos aproximadamente 99.5%, o a aproximadamente 100%).

La preparación de PYRH se describe adicionalmente en la sección de ejemplos. En la técnica se conocen métodos alternativos para sintetizar PYRH (véase, por ejemplo, la publicación PCT WO 2013/38362 en las páginas 78-79).

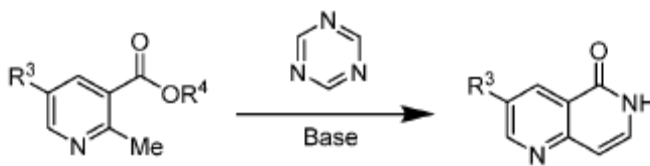
Preparación de NAPH

Otro aspecto de la divulgación proporciona métodos de preparación de 3-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin- 5(6H)-ona ("NAPH"). Como se describió anteriormente, NAPH es uno de los tres materiales de partida usados de preparación del compuesto A.

Método 1

En este documento se proporciona un método de preparación de NAPH preparado a partir de metilnicotinato (disponible comercialmente de, por ejemplo, SigmaAldrich), 1,3,5-triazina y metoxietanol en dos etapas. En primer lugar, el metilnicotinato se condensa con 1,3,5-triazina en presencia de una base para dar una naftiridinona intermedia.

Etapas 1:



en la que R³ es Cl, Br o I y R⁴ es alquilo, que incluye pero no se limita a, Me, Et, n-Pr o n-Bu.

El disolvente de la reacción de condensación puede ser cualquier disolvente apropiado. Por ejemplo, el disolvente puede incluir cualquier disolvente aprótico polar, que incluye pero no se limita a uno o más de dimetilsulfóxido y dimetilacetamida.

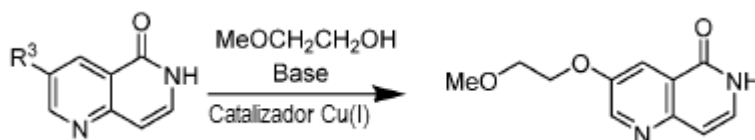
5 La base puede ser cualquier base fuerte apropiada. Por ejemplo, la base se puede seleccionar de Cs_2CO_3 , KOtBu , K_3PO_4 , K_2CO_3 y combinaciones de los mismos. La reacción de la base con el metilnicotinato y la triazina es exotérmica. El método de adición se puede usar para controlar la exotermia. Por ejemplo, una adición gradual o en porciones (por ejemplo, gota a gota) de una solución de ambos materiales de partida en una lechada de la base puede suprimir la exotermia.

10 La reacción de condensación puede ocurrir a cualquier temperatura apropiada. Por ejemplo, la reacción puede ocurrir a una temperatura en un intervalo de aproximadamente 15°C a 100°C , 20°C a 95°C , 30°C a 90°C , 40°C a 85°C , o 50°C a 80°C .

La reacción de condensación produce una naftiridinona, un compuesto ventajosamente estable, que se puede aislar como un sólido de color beige. En vista de las enseñanzas en este documento, la síntesis de la naftiridinona puede ser de alto rendimiento (por ejemplo, 80-95% aislado) con buena pureza (por ejemplo, más del 90% en peso).

15 En segundo lugar, después de que se forma la naftiridinona intermedia, se trata posteriormente con una sal de 2-metoxietanol en presencia de un catalizador para dar NAPH.

Etapas 2:



20 El disolvente de la reacción de eterificación puede ser cualquier disolvente apropiado. Por ejemplo, el disolvente será un disolvente de éter que tiene un punto de ebullición superior a aproximadamente 85°C . Por ejemplo, el disolvente se puede seleccionar del grupo que consiste en 2-metoxietanol, diglima, dioxano y combinaciones de los mismos. En un aspecto, el disolvente puede ser 2-metoxietanol puro. En otro aspecto, el disolvente puede ser dioxano.

25 La base puede ser cualquier base apropiada. Por ejemplo, la base se pueda seleccionar entre KH , NaH , LiH , KOtBu , NaOtBu , LiOtBu , BuLi , HexLi , Cs_2CO_3 , bis(trimetilsilil)amida de litio ("LiHMDS"), bis(trimetilsilil)amida de sodio ("NaHMDS"), bis(trimetilsilil)amida de potasio ("KHMDS"), diisopropilamida de litio ("LDA"), tetrametilpiperidida de litio ("LiTMP"), LiOH , NaOH , KOH , CsOH , y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, la base puede ser una base fuerte, por ejemplo uno o más de Cs_2CO_3 , LiOtBu , LiHMDS , y KOtBu .

La reacción de eterificación puede ocurrir a cualquier temperatura apropiada. Por ejemplo, la reacción puede ocurrir a una temperatura en un intervalo de aproximadamente 50°C a 130°C , 80°C a 120°C o 95°C a 115°C .

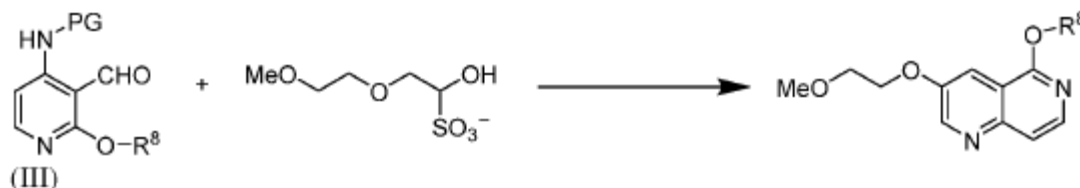
30 El catalizador de cobre (I) puede ser cualquier catalizador de cobre (I) apropiado. El catalizador de Cu (I) se puede usar con o sin un ligando. Por ejemplo, los catalizadores apropiados incluyen, pero no se limitan a CuBr , CuBr-DMS , Cu(OAc) , Cu(OTf) , y CuI . Un catalizador libre de yodo es más óptimo para mantener la estereoselectividad en la etapa de alquilación posterior (para formar NAPA). Cuando el catalizador comprende un ligando, los ligandos apropiados incluyen, pero sin limitación, 1,10-fenantrolina y 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina.

35 La reacción de eterificación produce NAPH, un compuesto ventajosamente estable, que se puede aislar como un sólido cristalino. La NAPH resultante se puede purificar por cualquier método de purificación apropiado, por ejemplo por cristalización, como se describe con más detalle en la sección de ejemplos. NAPH es térmicamente estable hasta al menos 100°C , y es estable a ácidos y bases. La síntesis de NAPH usando el método 1 anterior puede tener un rendimiento aislado de al menos aproximadamente 65%, 75%, 85% o 95%, por ejemplo. El rendimiento se puede ver afectado por las impurezas que envenenan el catalizador de Cu (I) en el Etapa 2. La pureza de NAPH puede ser de al menos aproximadamente 90%, 95% o 97%, por ejemplo. La pureza de NAPH se ve afectada por el catalizador residual de Cu (I) y el agua. El cobre residual se puede eliminar usando un secuestrante de Cu (I), por ejemplo, sal trisódica del ácido triacético de N-(2-hidroxietil)etilendiamina (HEDTA). El secuestrante de Cu (I) puede ser asistido por la presencia o introducción de una fuente de oxígeno reactivo, por ejemplo aire.

45 Método 2

La divulgación proporciona un método de preparación de NAPH a partir de una N-(3-formil-4-amino-2-alcóxi)piridina protegida y 1-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)etano-1-sulfonato en dos etapas. En primer lugar, la N-(3-formil-4-amino-2-alcóxi)piridina protegida se mezcla con 1-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)etano-1-sulfonato y una base en condiciones suficientes para formar una naftiridina de fórmula (III)

Etapa 1:

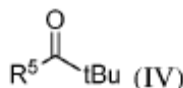


en la que R^8 es alquilo y PG es un grupo protector.

El grupo protector puede ser cualquier grupo protector apropiado, que incluye, pero no se limita a PivCl, PivBr o anhídrido Piv. R^8 puede ser cualquier alquilo tal que OR^8 es un grupo de metalación de dirección orto. Por ejemplo, R^8 puede ser cualquiera de los grupos alquilo C_{1-4} .

La *N*-(3-formil-4-amino-2-alcoxi)piridina protegida se puede preparar convirtiendo 2-alcoxi-piridin-4ilamina en una amina protegida seguida de orto-litiación dirigida en THF o MeTHF. La orto-litiación dirigida se inactiva luego, por ejemplo, con DMF o *N*-formilmorfolina para dar la correspondiente piridina sustituida con formilo. La amida se puede hidrolizar luego con un exceso de base y convertirse en el correspondiente éter de naftiridina con un aducto de bisulfito de metoxietoxilacetaldehído.

La amina protegida se puede formar mezclando 2-alcoxi-piridin-4ilamina con un grupo protector seleccionado de, por ejemplo, un compuesto de fórmula (IV) para formar una *N*-(2-alcoxipiridin-4-il)pivalamida:



en la que R^5 es Cl, Br, o $OC(O)$ alquilo y en la que alquilo es Me, Et, Pr, *i*Pr, *n*-Bu, *sec*-Bu o *t*-Bu.

El grupo protector se puede agregar a cualquier temperatura apropiada, por ejemplo, a una temperatura en un intervalo de aproximadamente $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, por ejemplo $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. El rendimiento de la aminopiridina protegida puede ser al menos aproximadamente el 85%, al menos aproximadamente el 90% o al menos aproximadamente el 95%, por ejemplo. La pureza de la aminopiridina protegida puede ser al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 80% o al menos aproximadamente 60%, por ejemplo.

De forma similar, la orto-litiación se puede realizar a cualquier temperatura apropiada. Por ejemplo, la orto-litiación puede proceder a temperaturas de $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ o menos, por ejemplo, una temperatura en un intervalo de aproximadamente $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, o de aproximadamente $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. El reactivo de litio se puede seleccionar entre *n*-hexil litio, *n*-butil litio, *s*-butil litio, bis(trimetilsilil)amida de litio ("LiHMDS"), diisopropilamida de litio ("LDA"), tetrametilpiperidina de litio (LiTMP) o combinaciones de los mismos, por ejemplo.

El enfriamiento de la orto-litiación puede proceder a cualquier temperatura apropiada para proporcionar la piridina sustituida con formilo, por ejemplo, una temperatura en un intervalo de aproximadamente $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, por ejemplo $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. El rendimiento de la piridina sustituida con formilo puede ser al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85% o al menos aproximadamente 90%, por ejemplo. La pureza de la piridina sustituida con formilo puede ser al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 60% o al menos aproximadamente 30%, por ejemplo.

Las bases apropiadas para hidrolizar y por lo tanto desproteger la amina sobre la piridina sustituida con formilo pueden ser cualquier base fuerte, por ejemplo, incluyendo, pero sin limitación, NaOH, KOH, K_3PO_4 , LiOH, CsOH y RbOH. Sin pretender limitarse a la teoría, se cree que los ácidos fuertes, tales como el HCl, serían apropiados para hidrolizar y desproteger la amina.

La mezcla de la *N*-(3-formil-4-amino-2-alcoxi)piridina protegida y el aducto de bisulfito puede ocurrir en cualquier disolvente apropiado. Los disolventes apropiados incluyen disolventes solubles en agua. Los disolventes apropiados también incluyen disolventes de base estable. Por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, 2-metoxietanol, *t*-BuOH, 2-BuOH, trifluoroetanol, agua y combinaciones de los mismos son disolventes apropiados.

El aducto de bisulfito se puede agregar a cualquier temperatura apropiada para convertir piridina sustituida con formilo en el correspondiente éter de naftiridina. Por ejemplo, las temperaturas apropiadas incluyen temperaturas en un intervalo de aproximadamente $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $90\text{ }^{\circ}\text{C}$, por ejemplo, aproximadamente $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, aproximadamente $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, aproximadamente $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, aproximadamente $70\text{ }^{\circ}\text{C}$, aproximadamente $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, o aproximadamente $90\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se puede lograr una alta conversión mediante la adición lenta del aducto de bisulfito. El aducto

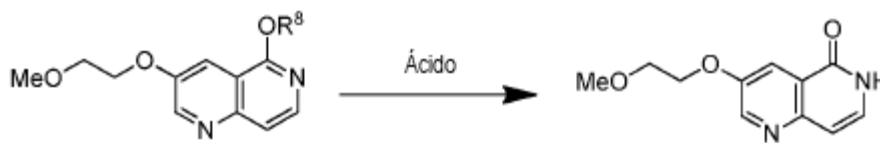
de bisulfito se proporciona en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 5 equivalentes, aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 4 equivalentes, aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 3 equivalentes, aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 2 equivalentes, o aproximadamente 1.6 equivalentes, por ejemplo.

Opcionalmente, la naftiridina de fórmula (III) se puede formar mezclando la *N*-(3-formil-4-amino-2- alcoxi)piridina protegida con 2-metoxietoxiacetaldehído en lugar del aducto de bisulfito. Sin embargo, el 2-metoxietoxiacetaldehído no es de color café claro estable como el aducto de bisulfito. Cuando se usa 2-metoxietoxiacetaldehído, se puede producir una mezcla en cualquier disolvente apropiado. Los disolventes apropiados incluyen disolventes solubles en agua. Los disolventes apropiados también incluyen disolventes de base estable. Por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol y acetonitrilo son disolventes apropiados.

El 2-metoxietoxiacetaldehído se puede agregar a cualquier temperatura apropiada para convertir piridina sustituida con formilo en el correspondiente éter de naftiridina. Por ejemplo, las temperaturas apropiadas incluyen temperaturas en un intervalo de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 90 °C, por ejemplo, aproximadamente 40 °C, aproximadamente 50 °C, aproximadamente 60 °C, aproximadamente 70 °C, aproximadamente 80 °C, o aproximadamente 90 °C. El 2-metoxietoxiacetaldehído se proporciona en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 5 equivalentes, aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 4 equivalentes, aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 3 equivalentes, o aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 2 equivalentes, o aproximadamente 1.6 equivalentes, por ejemplo.

En segundo lugar, después de que se forma la naftiridina de fórmula (III), se trata posteriormente con un ácido fuerte en condiciones suficientes para dar NAPH.

Etapas 2:



en la que R⁸ es alquilo, por ejemplo, cualquier alquilo C₁₋₄.

El ácido puede ser adecuadamente cualquier ácido fuerte. Por ejemplo, los ácidos fuertes pueden incluir ácidos inorgánicos, que incluyen, pero no se limitan a, HCl, HBr y H₂SO₄, y ácidos orgánicos, que incluyen, pero no se limitan a, ácidos metanosulfónicos (por ejemplo, ácido trifluorometanosulfónico), ácido trifluoroacético y ácidos tolúicos. El ácido se puede agregar en cualquier cantidad apropiada para convertir la naftiridina de fórmula (III) en NAPH. Por ejemplo, el ácido puede proporcionarse en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 10 equivalentes, aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 8 equivalentes, aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 6 equivalentes, aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 4 equivalentes, aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 3 equivalentes, aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 2 equivalentes, aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 1.5 equivalentes, o aproximadamente 1.2 equivalentes.

La temperatura de acidificación puede ser cualquier temperatura apropiada para convertir la naftiridina de fórmula (III) en NAPH. Por ejemplo, la temperatura puede estar en un intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 100 °C, o aproximadamente 50 °C a aproximadamente 80 °C, o aproximadamente 55 °C a aproximadamente 75 °C, o aproximadamente 65 °C.

El NAPH resultante se puede purificar por cualquier método de purificación apropiado, por ejemplo, por cristalización, como se describe con más detalle en la sección de ejemplos. Por ejemplo, el NAPH se puede cristalizar con una base. Las bases apropiadas incluyen bases inorgánicas, que incluyen pero no se limitan a, NaOH, KOH, K₂CO₃ y NaHCO₃, y bases orgánicas, que incluyen pero no se limitan a Et₃N.

A la vista de las enseñanzas en este documento, la síntesis de NAPH por el método 2 puede tener un rendimiento aislado de al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95%, por ejemplo. La pureza de NAPH puede ser al menos aproximadamente al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 30%, o al menos aproximadamente 10%, por ejemplo.

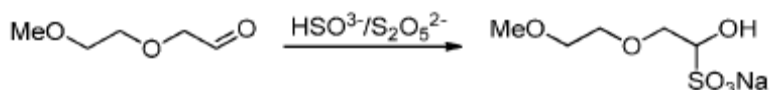
El método 2 puede ser ventajoso por una o más razones y puede evitar una o más de las desventajas del método 1. Por ejemplo, puede haber una o más de las siguientes ventajas: El método 2 puede producir NAPH altamente puro, puede ser sin contaminación por metales pesados, el NAPH puede tener <0.3% de impurezas orgánicas, el NAPH puede ser fácil de secar (el NAPH seco es crítico para la síntesis de NAPA aguas abajo), los materiales de partida están fácilmente

disponibles de fuentes comerciales, no puede haber material altamente tóxico implicado en el procedimiento, y el procedimiento puede ser muy robusto y se ha ampliado a más de 80 kg por lote.

La preparación de NAPH se describe adicionalmente en la sección de ejemplos. También, los métodos para sintetizar NAPH son conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Fang et al., J Am Chem Soc 132(44):15525-7 (2010); WO 2009/091375).

Preparación del aducto de bisulfito

Otro aspecto de la divulgación proporciona un método de preparación de 1-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)etano-1-sulfonato a partir de 2-(2-metoxietoxi)acetaldehído con HSO_3^- , $\text{S}_2\text{O}_5^{2-}$, o una combinación de los mismos en condiciones suficientes para formar el 1-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)etano-1-sulfonato.



El 1-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)etano-1-sulfonato aislado es ventajosamente estable. Por ejemplo, en contraste con el material de partida de 2-(2-metoxietoxi)acetaldehído que es altamente inestable, las muestras del 1-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)etano-1-sulfonato se pueden dejar expuestas a la atmósfera durante al menos 2 años sin descomponerse. Adicionalmente, las materias primas usadas para producir el 1-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)etano-1-sulfonato están fácilmente disponibles y el rendimiento es mayor que para otros métodos de preparación de 1-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)etano-1-sulfonato.

El 2-(2-metoxietoxi)acetaldehído se puede hacer reaccionar con HSO_3^- , $\text{S}_2\text{O}_5^{2-}$, o una combinación de los mismos. El anión HSO_3^- y $\text{S}_2\text{O}_5^{2-}$ se puede proporcionar en cualquier forma, por ejemplo, teniendo un contraión seleccionado entre Li^+ , K^+ , Na^+ , Me_4N^+ , Et_4N^+ , Bu_4N^+ , o combinaciones de los mismos.

La adición del HSO_3^- y/o $\text{S}_2\text{O}_5^{2-}$ al 2-(2-metoxietoxi)acetaldehído se puede realizar a cualquier temperatura apropiada. Por ejemplo, la adición de HSO_3^- y/o $\text{S}_2\text{O}_5^{2-}$ se puede realizar a una temperatura en un intervalo de aproximadamente -10°C a 50°C .

Los disolventes apropiados para la adición de HSO_3^- y/o $\text{S}_2\text{O}_5^{2-}$ al 2-(2-metoxietoxi)acetaldehído incluyen, por ejemplo, metoxietanol, agua, metanol, etanol y combinaciones de los mismos (por ejemplo, metoxietanol, agua/metanol y agua/etanol).

En vista de las enseñanzas en este documento, el rendimiento de la producción de 1-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)etano-1-sulfonato puede ser al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, o al menos aproximadamente 80%, por ejemplo. El 1-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)etano-1-sulfonato formado por este método puede tener una pureza de al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, o al menos aproximadamente 60% como una solución en H_2O , con agua que constituye la mayor parte del peso restante.

En realizaciones de la divulgación, el 2-(2-metoxietoxi)acetaldehído se puede formar oxidando 2-(2-metoxietoxi)-1-etanol con un agente oxidante.

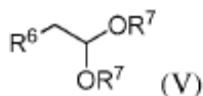
El agente oxidante se puede seleccionar de cloruro de oxalilo, clorocromato de piridinio ("PCC"), dicromato de piridinio ("PDC") o dimetil sulfóxido ("DMSO") activado con un complejo de trióxido de azufre piridina, por ejemplo. La oxidación puede tener lugar a través de una oxidación de Swern, por ejemplo con cloruro de oxalilo, DMSO y una base orgánica. La oxidación de Swern es bien conocida en la técnica.

Cuando la oxidación incluye además una base, por ejemplo, una oxidación de Swern, la base se puede seleccionar de bases orgánicas, que incluyen, pero no se limitan a, trietilamina, N, N-diisopropiletilamina (DIPEA), N-metilmorfolina y combinaciones de los mismos.

Los disolventes apropiados para la oxidación incluyen, pero no se limitan a, disolventes de alto punto de ebullición (por ejemplo, punto de ebullición $> 100^\circ\text{C}$), por ejemplo metoxietanol.

Usando el método de oxidación, el rendimiento de 2-(2-metoxietoxi)acetaldehído puede ser al menos aproximadamente 50%, o al menos aproximadamente 60%, o al menos aproximadamente 70%, o al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, o al menos aproximadamente 99%. Adicionalmente, la pureza de 2-(2-metoxietoxi)acetaldehído puede ser al menos aproximadamente 50%, o al menos aproximadamente 60%, o al menos aproximadamente 70%, o al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%.

En realizaciones de la divulgación, el 2-(2-metoxietoxi)acetaldehído se puede formar mediante: (i) la mezcla de metoxietanol con un compuesto de fórmula (V):



- 5 y una base fuerte, seguida de hidrólisis para formar el 2-(2-metoxietoxi)acetaldehído; en el que R^6 se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br, I y grupos protectores de diol cíclicos, por ejemplo, etilenglicol y 1,3-propanodiol, y R^7 es alquilo C_{1-4} , y cada R^7 , independientemente, es CH_3 , CH_2CH_3 o $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

La reacción procede a través de un mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$. Este método es ventajoso porque proporciona un rendimiento mayor que el procedimiento de oxidación y no requiere equipo para soportar procedimientos criogénicos, como lo hace la oxidación de Swern.

- 10 La base fuerte puede estar presente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 1.5 equivalentes, o aproximadamente 1.2 equivalentes, por ejemplo. Se puede usar cualquier base fuerte apropiada, por ejemplo, uno o más de NaH, LiH, LiOt-Bu, BuLi, hexLi, NaOt-Bu, KOt-Bu, KH y LiOH.

- 15 La mezcla puede ocurrir a cualquier temperatura apropiada para promover la reacción $\text{S}_{\text{N}}2$. Las temperaturas apropiadas pueden estar en un intervalo de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 120 °C, o aproximadamente 110 °C, por ejemplo.

La hidrólisis para formar el 2-(2-metoxietoxi)acetaldehído se produce en condiciones ácidas. Los ácidos apropiados incluyen, pero no se limitan a, ácidos fuertes, que incluyen ácidos inorgánicos, que incluyen pero no se limitan a HCl, HBr y H_2SO_4 , y ácidos orgánicos, que incluyen pero no se limitan a, ácidos metanosulfónicos y ácidos tolílicos.

- 20 Usando el método $\text{S}_{\text{N}}2$, el rendimiento de 2-(2-metoxietoxi)acetaldehído puede ser al menos aproximadamente 40%, o al menos aproximadamente 50%, o al menos aproximadamente 60%, o al menos aproximadamente 70%, o al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%. Adicionalmente, la pureza de 2-(2-metoxietoxi)acetaldehído puede ser al menos aproximadamente 80%, o al menos aproximadamente 85%, o al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95%, o al menos aproximadamente 97%, o al menos aproximadamente 99%.

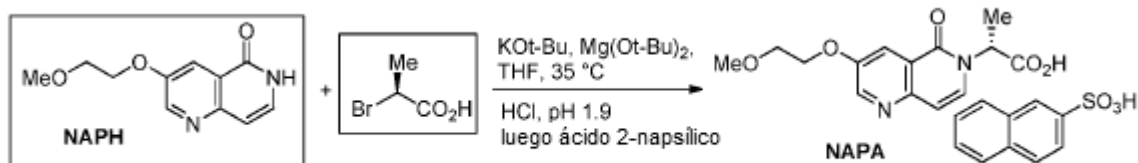
- 25 La preparación del aducto de bisulfito se describe adicionalmente en la sección de ejemplos.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustración y no pretenden limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1

Síntesis de naftaleno- 2-sulfonato del ácido (R)-2-(3-(2-metoxietoxi)-5-oxo-1,6-naftiridin-6(5H)-il)propanoico (NAPA)



- 30 **Esquema 1: Síntesis del ácido naftiridinona 2-napsilato (NAPA)**

- 35 NAPA se sintetizó según el esquema 1 mediante el siguiente procedimiento. Se cargó un reactor de camisa (60 L) con 3000 g (1.0 equivalente) de 3-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona y 4646 g (2.0 equivalentes) de tert-butoxido de magnesio. Se agregaron 12 L (4.0 vol) de tetrahidrofurano al reactor y se inició un barrido con N_2 y agitación. Se agregaron 2213 g (1.5 equivalentes) de ácido S-2-bromopropiónico durante al menos 30 minutos, controlando la adición de modo que la temperatura del lote no se elevara por encima de 30 °C. El puerto de carga se enjuagó con tetrahidrofurano (0.5 vol) después de la adición. Luego el lote se envejeció durante al menos 5 minutos a 25 °C. Se agregaron al reactor 1600 g (1.05 equivalentes) de tert-butoxido de potasio en cuatro porciones (aproximadamente iguales) de modo que la temperatura del lote no se elevó por encima de 30 °C. El puerto de carga se enjuagó nuevamente con tetrahidrofurano (1.5 L, 0.5 vol). La temperatura del lote se ajustó a 35 ± 5 °C y el lote se envejeció durante al menos 12 h.

Se cargó un reactor separado de 100 L con 6 L de 2-Metotetrahidrofurano (2-MeTHF) (2.0 vol), 8.4 L de agua (1.5 vol) y 9.08 L (4.0 equivalentes) de HCl 6 N. La mezcla del reactor de 60 L se bombeó al reactor de 100 L, mientras se mantenía la temperatura del lote a menos de 45 °C.

La temperatura del lote se ajustó luego a 20 ± 5 °C. El pH del lote se ajustó con solución de HCl 6N (o NaOH 2N) hasta que el pH fue de 1.4 a 1.9. La capa acuosa se separó de la capa orgánica que contiene el producto. La capa acuosa se extrajo con 2-MeTHF (2 vol), y el 2-MeTHF se combinó con la corriente del producto en el reactor. La corriente orgánica combinada se lavó con salmuera al 20% (1 vol). La capa orgánica se filtró a través de un filtro de ≤ 10 μ m en un recipiente limpio.

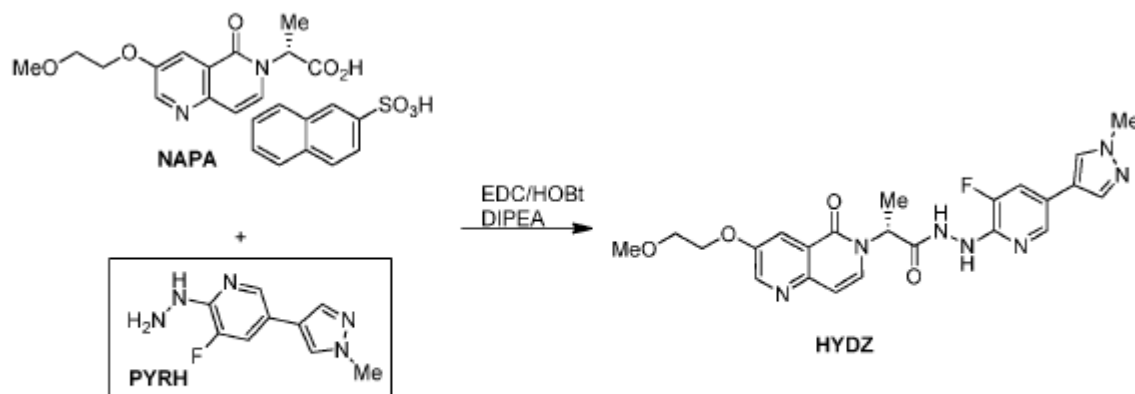
En un recipiente separado, se disolvieron 1.1 equivalentes de hidrato de ácido 2-naftalenosulfónico en THF (2 vol). La solución se filtró por pulido antes de su uso. La solución de THF de hidrato de ácido 2-naftalenosulfónico se agregó a la solución orgánica del producto en el recipiente durante al menos 2 h a 25 ± 5 °C. La temperatura del lote se ajustó a 60 ± 5 °C y el lote se envejeció durante 1 ± 0.5 h. La temperatura del lote se ajustó a 20 ± 5 °C, durante al menos 2 h. El lote se filtró para recoger el producto. La torta del filtro recogida se lavó con THF (5.0 vol) por desplazamiento. La torta del producto se secó sobre una frita al vacío/corriente de nitrógeno hasta que el contenido de agua fue $\leq 1\%$ en peso por LOD.

El rendimiento del producto naftaleno- 2-sulfonato del ácido (R)-2-(3-(2-metoxietoxi)-5-oxo-1,6-naftiridin-6(5H)-il)propanoico fue 87 %. La pureza quiral se determinó usando HPLC quiral y se encontró que era 98-99% ee. La pureza se determinó usando HPLC, y se encontró que era $\geq 98\%$.

De este modo, el ejemplo 1 muestra la síntesis de NAPA según la divulgación.

Ejemplo 2

Síntesis de (R)-N'-(3-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-(3-(2-metoxietoxi)-5-oxo-1,6-naftiridin-6(5H)-il)propanohidrazida (HYDZ)



Esquema 2: Síntesis de (R)-N'-(3-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-(3-(2-metoxietoxi)-5-oxo-1,6-naftiridin-6(5H)-il)propanohidrazida

Se sintetizó HYDZ según el esquema 2 mediante el siguiente procedimiento. Se cargó un reactor de camisa de 60 L con 2805.0 g (1.0 equivalentes) del 2-napsilato del ácido (R)-2-(3-(2-metoxietoxi)-5-oxo-1,6-naftiridin-6(5H)-il)propanoico (NAPA) y *N,N*-dimetilacetamida (DMAC) (4.6 mL DMAC por gramo de NAPA). Se inició la agitación y un barrido con N_2 . Se agregaron 1.05 equivalentes de *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) mientras se mantenía la temperatura del lote a menos de 35 °C. Inicialmente, el NAPA se disuelve. Se formó un precipitado de color blanco durante el envejecimiento, pero el precipitado no tuvo impacto en el rendimiento de la reacción. Se agregaron al lote 2197 g (1.10 equivalentes) de 3-fluoro-2-hidrazinil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina (PYRH). La temperatura del lote se ajustó a 10 ± 5 °C. Se agregaron 2208 g (1.2 equivalentes) de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (EDC) en cuatro porciones (aproximadamente iguales) durante al menos 1 h (intervalo de aproximadamente 20 minutos por porción) a 10 ± 5 °C.

El lote se envejeció hasta que se alcanzó el objetivo de conversión de amida. Si no se alcanzó el objetivo de conversión de amida en 2 h, se agregó EDC adicional hasta que se alcanzó el objetivo de conversión. Una vez que se alcanzó el objetivo, el lote se calentó a 55 °C hasta que la solución fue homogénea. El lote se filtró a través de un filtro en línea de ≤ 20 μ m en un reactor. El recipiente y el filtro se enjuagaron con DMAC (0.2 mL de DMAC/g de NAPA). La temperatura del lote se ajustó a 45 ± 5 °C.

El reactor se cargó con una lechada de semillas de (R)-N'-(3-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-(3-(2-metoxietoxi)-5-oxo-1,6-naftiridin-6(5H)-il)propanohidrazida (HYDZ) (0.01 equivalentes) en agua (0.3 mL/g).

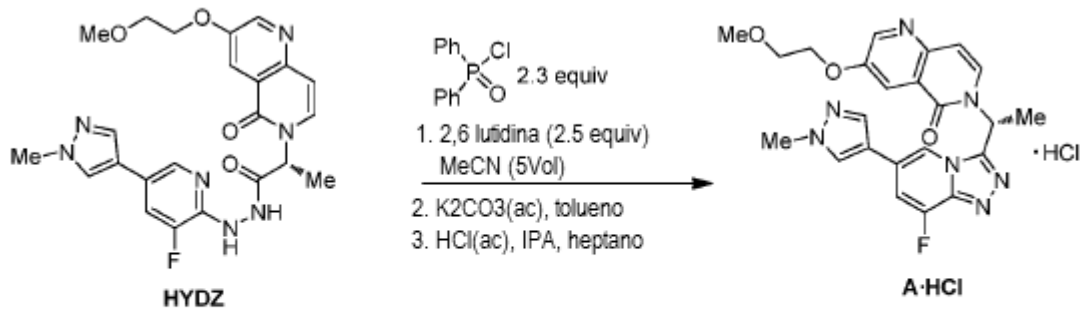
El lote se envejeció a 50 ± 5 °C, durante al menos 30 min. La temperatura del lote se ajustó a 20 ± 5 °C, durante al menos 2 h. El lote se envejeció a 20 ± 5 °C, durante al menos 30 min. Se agregaron 2.90 mL de agua por g a 25 ± 5 °C, durante al menos 2 h. El lote se envejeció a 20 ± 5 °C, durante al menos 1 h. La lechada del lote se filtró para recoger el producto.

El producto se lavó con 30% de DMAC/H₂O (0.5 vol) por desplazamiento. La torta del producto se lavó con agua (3 vol) por desplazamiento. La torta del producto se secó sobre la frita al vacío/corriente de nitrógeno hasta que el contenido de agua fue $\leq 0.2\%$ en peso según lo determinado por la titulación de Karl Fischer (KF). El producto era un sólido de color blanco cristalino. El rendimiento fue de aproximadamente 83-84%. El ee se midió por HPLC y se encontró que era $> 99.8\%$ ee. La pureza se determinó por HPLC y se encontró que era ≥ 99.8 LCAP (pureza por porcentaje de área de LC).

De este modo, el ejemplo 2 demuestra la síntesis de HYDZ según la divulgación.

Ejemplo 3

Síntesis de sal clorhidrato de (R)-6-(1-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)-3-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (compuesto AHCL)- Ruta 1



Esquema 3 Ruta 1 Síntesis de clorhidrato de (R)-6-(1-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)-3-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona

10

Se sintetizó la sal clorhidrato de (R)-6-(1-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)-3-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (compuesto A·HCl) según el esquema 3, ruta 1 mediante el siguiente procedimiento. Un reactor de 15 L, reactor 1, se cargó con 750 g de HYDZ y la temperatura de la camisa del reactor se ajustó a 20 ± 5 °C. Se inició un barrido con nitrógeno en el reactor 1 y se inició el refrigerante del condensador (a 5 ± 5 °C). Se agregó acetonitrilo (3.4 L, 4.5 vol) al reactor 1 y se inició la agitación. Se agregaron 420 g (2.5 equivalentes) de 2,6-lutidina al reactor.

15

Se preparó una solución de cloruro de difenilfosfínico Ph₂P(O)(Cl) combinando 850 g (2.3 equivalentes) de Ph₂P(O)(Cl) y 300 g de acetonitrilo en un recipiente apropiado. Los contenidos de la solución de Ph₂P(O)(Cl) se agregaron al reactor 1. La temperatura de la camisa se ajustó durante 60 ± 30 min hasta que se alcanzó la temperatura de reflujo del lote (aproximadamente 85 °C). La reacción se agitó durante 14 ± 6 h. La temperatura del lote se redujo a 75 ± 5 °C y el lote se muestreó para análisis IPT. El resultado esperado fue $\leq 2\%$ de HYDZ restante. Si no se alcanzó el objetivo, el calentamiento a temperatura de reflujo continuó durante 9 ± 6 h. El muestreo, el análisis y el calentamiento se repitieron hasta que se obtuvo un resultado de ensayo de conversión satisfactorio ($< 10\%$ de HYDZ se consideró satisfactorio, $< 1\%$ se logró realmente). La muestra final se analizó para determinar la pureza óptica por HPLC, y se encontró que era $> 99.5\%$ ee.

20

25

Se preparó previamente una solución de inactivación de K₂CO₃/KCl (5.0 vol) combinando 555 g (3.1 equivalentes) de carbonato de potasio con 335 g (2.9 equivalentes) de cloruro de potasio y 3450 g de agua en un recipiente apropiado. La solución de inactivación se agregó al reactor 1, durante al menos 15 minutos, manteniendo la temperatura del lote a 60 ± 5 °C. Como la base acuosa reaccionó con un exceso de ácido, se produjo un burbujeo (CO₂). Se agregaron 3.0 L (4.0 vol) de tolueno al reactor 1 a 65 ± 5 °C. Se tomó una muestra del lote para el análisis de IPT. La fase inferior (acuosa) de la muestra se analizó mediante una sonda de pH (electrodo de vidrio). El pH fue aceptable si estaba en el intervalo de pH 8-11. La fase superior (orgánica) de la muestra se analizó por HPLC.

30

El lote se agitó durante 20 ± 10 minutos a 65 ± 5 °C. Se detuvo la agitación y se permitió que la suspensión se asentara durante al menos 20 min. La fase acuosa se drenó del reactor 1 mediante una transferencia cerrada a un recipiente inerte apropiado. La fase orgánica restante se drenó del reactor 1 a través de una transferencia cerrada a un recipiente inerte apropiado. La fase acuosa se transfirió nuevamente al reactor 1.

35

Se preparó previamente un lavado de corte acuoso combinando 2.3 L (3.0 vol) de acetonitrilo y 2.3 L (3.0 vol) de tolueno en un recipiente apropiado. El lavado de corte acuoso se agregó al reactor 1. El lote se agitó durante 20 ± 10 minutos a 65 ± 5 °C. La agitación se detuvo y la suspensión se dejó sedimentar durante al menos 20 min. La fase inferior (acuosa) se drenó del reactor 1 a través de una transferencia cerrada a un recipiente inerte apropiado. La fase orgánica se drenó

40

del reactor 1 mediante una transferencia cerrada al recipiente inerte que contenía el primer corte orgánico. Se midió la masa combinada de los dos cortes orgánicos y los cortes orgánicos se transfirieron nuevamente al reactor 1. Se inició la agitación y la temperatura del lote se ajustó a 60 ± 10 °C. Se tomó una muestra del lote y se analizó para determinar el contenido del compuesto A por HPLC. Los contenidos del reactor 1 se destilaron al vacío (aproximadamente 300-450 mmHg) a aproximadamente 8 volúmenes mientras se mantenía una temperatura de lote de 60 ± 10 °C y una temperatura de la camisa de menos de 85 °C. El volumen final fue de entre 8 y 12 volúmenes.

Se reanudó el barrido con nitrógeno en el reactor 1 y la temperatura del lote se ajustó a 70 ± 5 °C. Se tomó una muestra del lote para determinar el contenido de tolueno por GC. Si el resultado no estaba dentro del área de 0-10%, la destilación se continuó y concomitantemente se agregó un volumen igual de 2-propanol, hasta 5 volúmenes, para mantener un volumen de lote constante. El muestreo, el análisis y la destilación se repitieron hasta que el contenido de tolueno estuvo dentro de la ventana del área 0-10%. Una vez completada la destilación, se agregaron 540 g (450 mL, 3.5 equivalentes) de ácido clorhídrico al reactor 1, durante 45 ± 15 minutos mientras se mantenía la temperatura del lote a 75 ± 5 °C.

Se preparó previamente una suspensión de semillas del compuesto A-HCl combinando 7.5 g del compuesto A-HCl y 380 mL (0.5 vol) de propanol en un recipiente apropiado. La suspensión de semillas se agregó al reactor 1 a 75 ± 5 °C. El lote se agitó durante 60 ± 30 min a 75 ± 5 °C. El lote se enfrió a 20 ± 5 °C, durante 3 ± 1 h. El lote se agitó durante 30 ± 15 minutos a 20 ± 5 °C. Se agregaron 2.6 L (3.5 vol) de heptano al lote durante 2 ± 1 h. El lote se agitó luego durante 60 ± 30 min a 20 ± 5 °C. Se tomó una muestra del lote y se filtró para el análisis de IPT. El filtrado se analizó para determinar el compuesto A-HCl. Si la cantidad del compuesto A-HCl en el filtrado fue superior a 5.0 mg/mL, el lote se mantuvo a 20 °C, durante al menos 4 h antes de la filtración. Si la cantidad del compuesto A-HCl en el filtrado estaba en el intervalo de 2-5 mg/mL, los contenidos del reactor 1 se filtraron a través de una tela filtrante de PTFE o PP de ≤ 25 μ m, enviando el filtrado a un recipiente apropiado.

Se preparó previamente un primer lavado de torta combinando 1.5 L (2.0 vol) de 2-propanol y 1.5 L (2.0 vol) de heptano en un recipiente apropiado. El primer lavado de torta se agregó al reactor 1 y los contenidos se agitaron durante aproximadamente 5 minutos a 20 ± 5 °C. Los contenidos del reactor 1 se transfirieron a la torta y al filtro. Se agregó un segundo lavado de torta de 3.0 L (4.0 vol) de heptano al reactor 1 y los contenidos se agitaron durante aproximadamente 5 minutos a 20 ± 5 °C. Los contenidos del reactor 1 se transfirieron a la torta y al filtro. La torta húmeda se secó bajo un flujo de nitrógeno y vacío hasta que el contenido de heptano fue inferior al 0.5% en peso según lo determinado por GC. El rendimiento seco fue de 701 g, 85% como un polvo de color amarillo. El material seco se analizó para determinar la pureza química y la potencia mediante HPLC y el contenido de disolvente residual mediante GC. El producto aislado era 88.8% del compuesto A-HCl, que tenía 99.8% de ee y 0.6% de agua.

De este modo, el ejemplo 3 muestra la síntesis del compuesto A-HCL según la divulgación.

Ejemplo 4

Síntesis de sal clorhidrato de (R)-6-(1-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)-3-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (compuesto AHCL)- Ruta 2



Esquema 4 Ruta 2 Síntesis de clorhidrato de (R)-6-(1-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)-3-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona

Se sintetizó la sal clorhidrato de (R)-6-(1-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)-3-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona según el esquema 4, ruta 2, mediante el siguiente procedimiento. Un reactor limpio y seco de 60 L se equipó con un condensador de reflujo, entrada de nitrógeno y se ventiló a un depurador (reactor 1). La temperatura de la camisa del reactor 1 se ajustó a 20 °C. Se instaló un depurador en el respiradero del reactor 1, y se

5 cargó una solución acuosa de blanqueador en el depurador. Se inició la bomba de circulación (comercial 5.25% de NaOCl). La bomba del depurador se encendió y se inició el barrido con N₂ en el reactor 1. El reactor 1 se cargó con 2597 g (0.52 equivalentes) del reactivo de Lawesson. El reactor 1 se cargó luego con 6000 g (1.0 equivalentes) de HYDZ y 30 L (5.0 vol) de acetonitrilo (MeCN). Se inició la agitación del reactor 1. El reactor se calentó a 50±5 °C y se envejeció hasta que un ensayo de LC mostró el consumo de HYDZ (conversión ≥ 99%).

La temperatura de la camisa de un segundo reactor limpio y seco, reactor 2, se ajustó a 50 °C. Los contenidos del reactor 1 se transfirieron al reactor 2 a través de un filtro en línea de 5 micrómetros. El reactor 1 se enjuagó con MeCN y el enjuague se transfirió a través del filtro en línea al reactor 2. El reactor 2 se cargó con tolueno. (31.7 kg)

10 En un recipiente separador se preparó una solución de 16.7% de K₂CO₃ agregando 7200 g de K₂CO₃ y 36 L de agua al recipiente y agitando bien el recipiente hasta que se disolvió todo el sólido. La mitad del contenido de la solución de K₂CO₃ se agregó al reactor 2 durante al menos 10 minutos. La temperatura del lote del reactor 2 se ajustó a 50±5 °C. El lote en el reactor 2 se agitó a 50±5 °C, durante al menos 1 h. La agitación se detuvo y el lote en el reactor 2 se dejó separar en fase. La fase acuosa se eliminó. Los contenidos restante de la solución de K₂CO₃ se agregó al reactor 2 durante al menos 10 minutos. La temperatura del lote en el reactor 2 se ajustó a 50±5 °C. El lote en el reactor 2 se agitó a 50±5 °C, durante al menos 1 h. La agitación se detuvo y el lote en el reactor 2 se dejó separar en fase. La fase acuosa se eliminó.

20 La temperatura de la camisa de un reactor limpio y seco, reactor 3, se ajustó a 50 °C. Los contenidos del reactor 2 se transfirieron al reactor 3 a través de un filtro en línea de 5 micrómetros. Los contenidos del reactor 3 se destilaron a presión reducida. Se cargó alcohol isopropílico (IPA, 23.9 kg) al reactor 3 y luego se destiló el lote. Se agregó nuevamente IPA (23.2 kg) al reactor 3. Se repitió el ciclo de carga/destilación/carga. La temperatura del lote en el reactor 3 se ajustó a 70±15 °C. El reactor 3 se cargó luego con agua DI (1.8 L). Se agregó HCl concentrado (1015 mL) al reactor 3 durante al menos 15 minutos a 70±15 °C.

25 Se preparó una semilla del compuesto A-HCl combinando una semilla e IPA en un recipiente separado. La semilla del compuesto A-HCl se agregó al reactor 3 como una lechada. El lote en el reactor 3 se envejeció a 70±15 °C, durante al menos 15 minutos para asegurar que la semilla se mantuviera. El lote en el reactor 3 se enfrió a 20±5 °C, durante al menos 1 h. Se agregó heptano (24.5 kg) al reactor 3 a 20±5 °C, durante al menos 1 h. El lote se envejeció a 20±5 °C, durante al menos 15 min. Los contenidos del reactor 3 se filtraron a través de un filtro Aurora equipado con una tela filtrante de PTFE o PP de ≤ 25 µm. Las aguas madres se usaron para enjuagar el reactor 3.

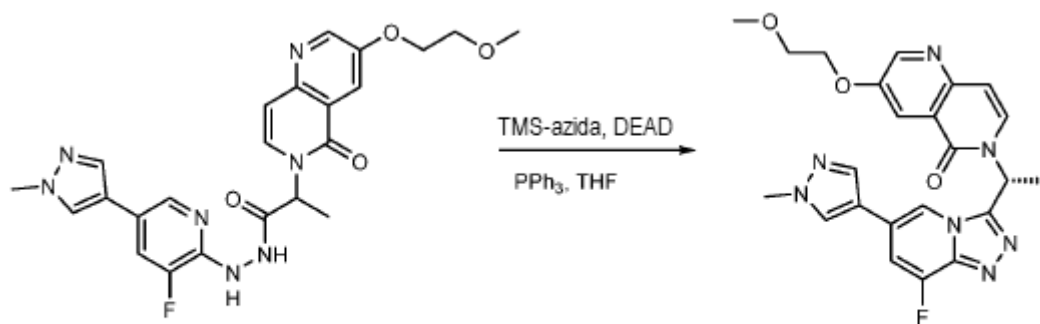
30 Se preparó previamente una solución de IPA/heptano al 50% v/v, en un recipiente separador agregando el IPA y heptano al recipiente y agitando. La torta del filtro del reactor 3 se lavó con la solución de 50% de IPA/heptano. Si es necesario, la mezcla de IPA/heptano, o heptano solo, se puede agregar al reactor 3 antes de filtrar el contenido a través del filtro Aurora. La torta se lavó con heptano. La torta se secó bajo nitrógeno y vacío hasta que hubo aproximadamente ≤ 0.5% en peso de heptano por análisis GC. El producto se analizó para determinar la pureza y el % en peso mediante HPLC quiral, para el % en peso mediante QNMR, para el contenido de agua mediante KF, para la forma mediante XRD, para la pureza quiral mediante HPLC quiral y para el contenido de K y P mediante análisis elemental ICP.

35 El compuesto A-HCl tenía una pureza de 99.56% de área y 88.3% en peso de ensayo por un HPLC quiral, y 89.9% en peso por QNMR. Los contenidos de agua fue 0.99% en peso según lo determinado por KF. La pureza quiral fue del 99.9% ee según lo determinado por HPLC quiral. Se encontró que el contenido de P y K era 171 ppm y 1356 ppm, respectivamente, según lo determinado por el análisis elemental de ICP.

40 De este modo, el ejemplo 4 muestra la síntesis del compuesto A-HCl según la divulgación.

Ejemplo comparativo 5

Síntesis de la (R)-6-(1-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)-3-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (compuesto A)- Ruta 3



Esquema 5: Ruta 3 - Síntesis de (R)-6-(1-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)-3-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (compuesto A)

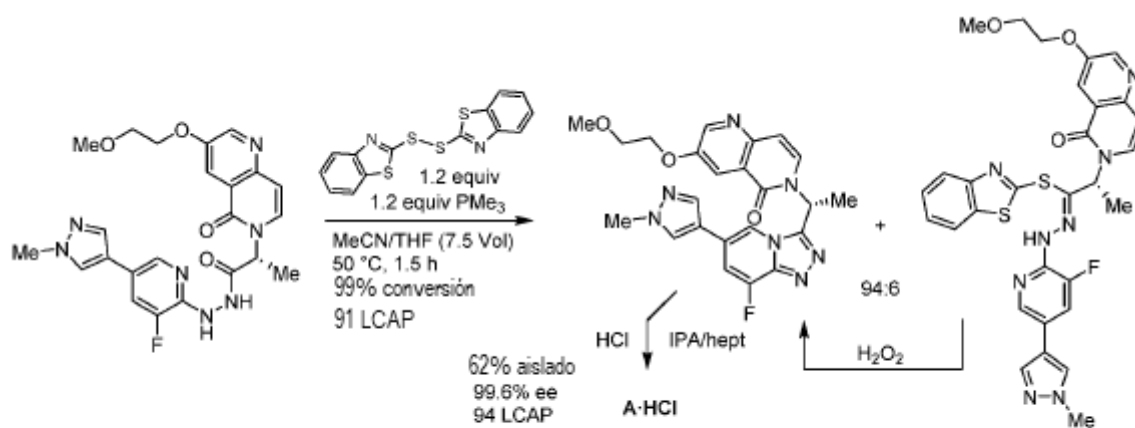
Se sintetizó (R)-6-(1-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)-3-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona según el esquema 5, ruta 3, mediante el siguiente procedimiento. Se recogieron 0.760 g (1.6 mmol) de N-(3-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-(3-(2-metoxietoxi)-5-oxo-1,6-naftiridin-6(5H)-il)propanohidrazida (HYDZ) y 0.62 g (2.4 mmol) de trifenilofosfina en 16 mL de THF. Se agregaron 0.31 mL (2.4 mmol) de trimetilsilil (TMS)-azida, seguido de la adición de 0.37 mL (2.4 mmol) de DEAD, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 33 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío.

El material en bruto se recogió en diclorometano y se cargó sobre gel de sílice. El material en bruto se purificó mediante cromatografía líquida de media presión usando un sistema de disolvente DCM: MeOH: NH₄OH 90: 10: 1. 350 mg, (48% de rendimiento) de (R)-6-(1-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)-3-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona se recogió como un sólido de color café claro. El isómero (S) también se recogió. El producto tenía una pureza del 97% por HPLC.

De este modo, el ejemplo 5 muestra la síntesis del compuesto A enantioméricamente puro.

Ejemplo comparativo 6

Síntesis de (R)-6-(1-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)-3-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (compuesto A) y la sal clorhidrato-Ruta 3



Esquema 6: Ruta 3 - Síntesis de (R)-6-(1-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)-3-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (compuesto A) y la sal clorhidrato

Se sintetizó la (R)-6-(1-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)-3-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona según el esquema 6, ruta 3, mediante el siguiente procedimiento. Se agregaron disulfuro de benzotiazilo (3.31 g, 9.97 mmol), HYDZ (4.0 g, 8.31 mmol), y una barra de agitación a un matraz de 3 bocas de 50 mL equipado con un condensador de reflujo cubierto con una entrada de nitrógeno, un termopar y un tabique. El espacio de cabeza del matraz se purgó con nitrógeno, y los sólidos se suspendieron en MeCN (20.00 mL, 5 mL/g) en condiciones ambientales. Los contenidos del matraz se calentaron a 50 °C sobre una manta calefactora. Finalmente, se agregó gota a gota solución de trimetilfosfina en THF (9.97 mL, 9.97 mmol) mediante una bomba de jeringa con agitación durante 1 h. Se colocó una bolsa de hielo al costado del matraz en lugar de un condensador de reflujo. Después de

aproximadamente 0.5 h desde la adición, la suspensión resultante se muestreó y analizó, mostrando aproximadamente el 99% de conversión del penúltimo, y aproximadamente el 94% del compuesto A frente a la selectividad de aducto de benzotiazol-2-tiol ("BtSH").

5 baño de hielo y se agregó peróxido de hidrógeno al 30% en agua (2.037 mL, 19.94 mmol) gota a gota durante 2 horas. La solución de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche.

La suspensión se calentó a 30 °C, se mantuvo a esa temperatura durante 3 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. Después de que se completó el enfriamiento, se filtró una alícuota y el filtrado se analizó por cromatografía líquida, mostrando un 99% del compuesto A frente a aducto de BtSH (91% de pureza para el compuesto A en general).

10 Se colocó una almohadilla de filtración de Celite de aproximadamente 0.5" de espesor sobre una frita de filtro
desechable de 50 mL y se humedeció con tolueno (32.0 mL, 8 mL/g). La suspensión de reacción se transfirió a la
almohadilla de Celite y se filtró para eliminar subproductos relacionados con BtSH, se lavó con MeCN (2.000 mL, 0.5
mL/g). El filtrado se transfirió a un matraz de fondo redondo de 100 mL y se trató con 30 mL (7.5 vol) de una solución
acuosa de inactivación que consiste en bicarbonato de sodio (7.5 mL, 8.93 mmol) y tiosulfato de sodio (3.75 mL, 4.74
15 mmol) en total aproximadamente 5% en peso de sal. La suspensión se agitó durante aproximadamente 15 minutos y
luego se dejó que las capas se separaran. Una vez que se cortaron las capas, se analizó la corriente de residuos
acuosa por LC, que muestra una pérdida del 8%. La corriente orgánica se analizó de manera similar, mostrando un
rendimiento del ensayo del 71%, lo que implica aproximadamente un 20% de pérdida en la torta residual.

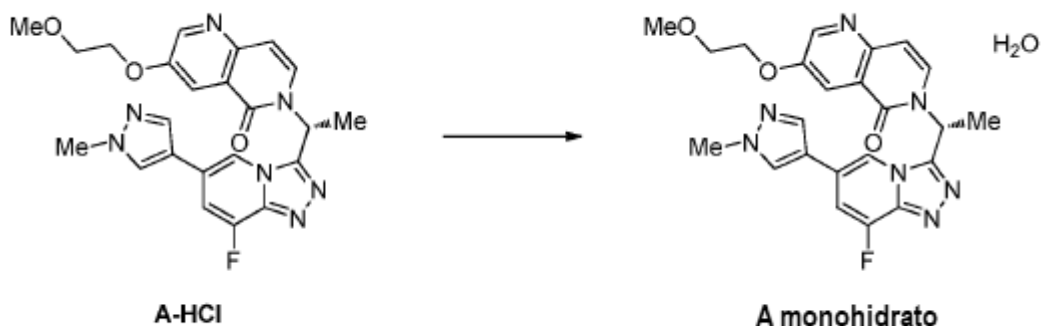
El corte orgánico se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 mL y 3 bocas con barra de agitación magnética, termopar y un cabezal de destilación de corto recorrido con un matraz receptor enfriado con hielo. Los contenidos del matraz de ebullición se destilaron a 55 °C y 300 torr de presión. El volumen se redujo a 17 mL. La destilación continuó a volumen constante con infusión concomitante de IPA (aproximadamente 75 mL). La suspensión delgada resultante se filtró en un matraz tibio y se agregó agua (0.8 mL). La solución se calentó a 80 °C. Después de alcanzar esta temperatura, se agregó ácido clorhídrico, concentrado al 37% (0.512 mL, 6.23 mmol), y la solución se sembró con aproximadamente 30 mg (aproximadamente 1% en peso) de sal HCl del compuesto A. La semilla se mantuvo durante 15 min. A continuación, la suspensión se enfrió a 20 °C, durante 2 h. Finalmente, se agregó heptano (17 mL, 6 vol) durante 2 h mediante una bomba de jeringa. La suspensión se dejó agitar bajo condiciones ambientales durante la noche.

30 El sólido de color amarillo-verde se filtró en una frita de filtro de vidrio de porosidad M. La torta húmeda se lavó con heptano/IPA 1: 1 (2 vol, 5.5 mL) y luego con heptano adicional de 2 vol (5.5 mL). La torta se secó por paso de aire. La torta seca (3.06 g, 78.5% en peso, 94 LC % de área del compuesto A, 62% de rendimiento) se analizó por LC quiral que muestra una pureza óptica de 99.6% ee.

De este modo, el ejemplo 6 muestra la síntesis del compuesto A enantioméricamente puro y la sal clorhídrica del mismo.

Ejemplo 7

35 Recristalización del compuesto A



Esquema 7: Recristalización del compuesto A

El compuesto A-HCl se recristalizó en el compuesto A. Un reactor con camisa (60 L), reactor 1, con una temperatura de camisa de 20 °C se cargó con 5291 g, 1.0 equivalente del compuesto A-HCl. Se agregaron 2 vol (10.6 L) de IPA y 1 vol (5.3 L) de agua al reactor 1 y se inició la agitación del reactor 1.

40 Se preparó previamente una solución acuosa de NaHCO_3 cargando NaHCO_3 (1112 g) y agua (15.87 L, 3 vol) en un recipiente apropiado y agitando bien hasta que se disolvieron todos los sólidos. La solución de NaHCO_3 preparada se

agregó al reactor 1, durante al menos 30 minutos, manteniendo la temperatura del lote por debajo de 30 °C. La temperatura del lote se ajustó luego a aproximadamente 60 °C. La solución de reacción se filtró transfiriendo el contenido del reactor 1 a través de un filtro en línea a un segundo reactor, el reactor 2, que tenía una temperatura de la camisa de 60±5 °C. El reactor 2 se cargó con agua (21.16 L) durante al menos 30 minutos a través de un filtro en línea, manteniendo la temperatura del lote a aproximadamente 60 °C. Después de la adición, la temperatura del lote se ajustó a aproximadamente 60 °C.

Se preparó una semilla combinando la semilla del compuesto A (0.01 equivalentes) e IPA/agua (20:80) en un recipiente apropiado, en una cantidad suficiente para obtener una suspensión. La etapa de preparación de semillas se realizó previamente. El reactor 2 se cargó con la lechada de semillas. El lote se envejeció a 55-60 °C, durante al menos 15 min. El lote se enfrió a 20±5 °C, durante al menos 1 h. El lote del reactor 2 se recirculó a través de un molino húmedo durante al menos 1 h, por ejemplo, usando 1 estator de rotor fino a 60 Hz, que tenía una velocidad de flujo de 4 L/min, durante aproximadamente 150 min.

La mezcla de reacción se muestreó para la distribución del tamaño de partícula durante la operación de molienda. Los sólidos se analizaron por distribución de tamaño de partícula Malvern (PSD) e imágenes microscópicas. Al final de la operación de molienda, se analizó nuevamente una muestra de la mezcla de reacción. La concentración del sobrenadante se analizó por HPLC, y los sólidos se analizaron por Malvern PSD e imágenes microscópicas para visualizar los cristales resultantes.

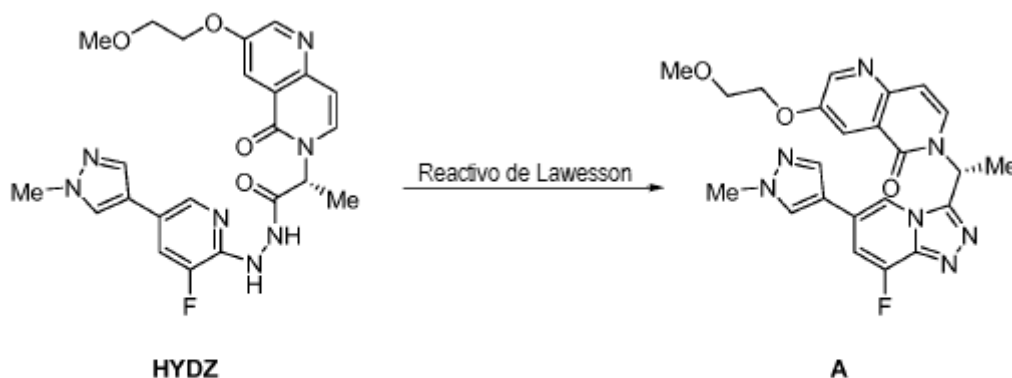
La temperatura del lote se ajustó a 35±5 °C y el lote se envejeció durante al menos 1 h. El lote se enfrió a 20±5 °C, durante al menos 2 h. La mezcla de reacción se muestreó para determinar la cantidad de producto restante en el sobrenadante. La concentración de sobrenadante se analizó por HPLC para el objetivo de ≤ 5 mg/mL del compuesto A en el sobrenadante. Los contenidos del reactor 2 se filtraron a través de un filtro Aurora equipado con una tela filtrante de PTFE o PP de ≤ 25 µm.

Se preparó una solución de 20% v/v de IPA/agua y la torta del filtro del reactor 2 se lavó con la solución de 20% de IPA/agua. Luego se lavó la torta con agua. Si es necesario, la solución de IPA/agua, o agua sola, se puede agregar al reactor 2 antes de filtrar para enjuagar los contenidos del reactor. La torta se secó bajo nitrógeno húmedo y se hizo vacío hasta que se alcanzaron los niveles de IPA y agua residual diana. El producto tenía 3.2-4.2% de agua por análisis KF. El producto fue analizado por GC para determinar el IPA residual (aceptable aproximadamente menos de o igual a aproximadamente 5000 ppm). Se determinó que el rendimiento y la pureza eran del 100% y del 99.69% (por HPLC), respectivamente.

De este modo, el ejemplo 7 muestra la recristalización del compuesto A a partir de sal de HCl, el compuesto A-HCl, según la divulgación.

Ejemplo 8

Síntesis de (R)-6-(1-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)-3-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (compuesto A)



Esquema 8 Síntesis de (R)-6-(1-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)-3-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona

Se sintetizó la (R)-6-(1-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)-3-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona según el esquema 8 mediante el siguiente procedimiento. Un reactor limpio y seco de 60 L se equipó con un condensador de reflujo, entrada de nitrógeno y se ventiló a un depurador (reactor 1). La temperatura de la camisa del reactor 1 se ajustó a 20 °C. Se instaló un depurador en el respiradero del reactor 1 y se cargó una solución

acuosa de blanqueador en el depurador. Se inició la bomba de circulación (NaOCl comercial al 5.25%). La bomba del depurador se encendió y se inició el barrido con N₂ en el reactor 1. El reactor 1 se cargó con 1599.5 g (0.52 equivalentes) del reactivo de Lawesson. El reactor 1 se cargó luego con 24.4 L de acetonitrilo (MeCN). Se inició la agitación del reactor 1. Se agregaron 3664.7 g (1.0 equivalentes) de HYDZ al reactor en porciones durante 1±0.5 h, usando acetonitrilo (5 L) como enjuague. El reactor se calentó a 50±5 °C y se envejeció hasta que un ensayo de LC muestra el consumo de HYDZ (≥ 99% de conversión).

El reactor se enfrió a 20 °C y la reacción se analizó por HPLC para el compuesto A. El ensayo mostró un rendimiento en bruto del 99% del compuesto A.

Los contenidos del reactor 1 se transfirieron al segundo reactor, reactor 2, a través de un filtro en línea de 1 micra. El reactor 2 se cargó con 2 L de agua. El reactor 2 se conectó a un concentrador discontinuo y se destiló al vacío hasta un volumen final de aproximadamente 10 L. La temperatura de la camisa fue de 50 °C, durante la destilación y la temperatura del recipiente se mantuvo por debajo de 50 °C. El lote se enfrió luego a 20 °C.

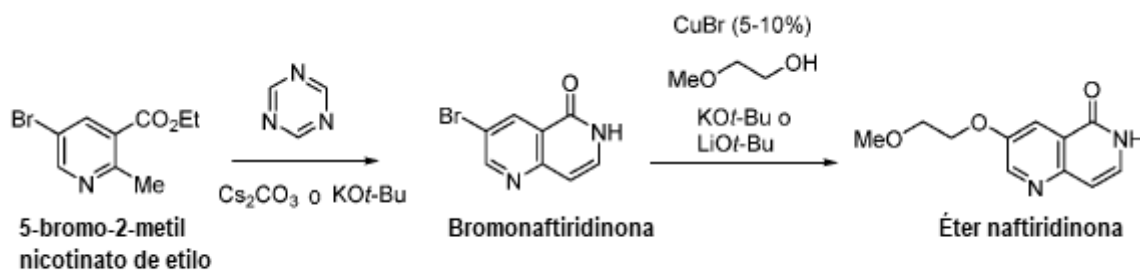
En un recipiente separador se preparó una solución de K₂CO₃ al 10% agregando 1160 g de K₂CO₃ y 10450 mL de agua al recipiente y agitando bien el recipiente hasta que se disolvió todo el sólido. La solución de K₂CO₃ se agregó al reactor 2 a través de un filtro en línea (5 µm). Se agregaron 13 kg de agua purificada al reactor a través del filtro en línea (5 µm).

Se agregó una semilla del compuesto A al reactor a través de un puerto de adición. La lechada resultante se envejeció durante una hora durante la cual se observó cristalización. El reactor se colocó al vacío y se cargó con 16 L de agua. La lechada resultante se envejeció a 20 °C, durante la noche. La lechada del producto se filtró a través de una tela filtrante de 25 µm y se lavó con 10 L de una solución de MeCN al 10% en agua, seguido de 12 L de agua. El producto se secó sobre una frita bajo una corriente de aire filtrado con humedad ambiental.

El compuesto A se aisló como un sólido cristalino monohidratado que se deshidrata reversiblemente a < 11% de RH. Después de secar, había 3.9% en peso de agua presente en peso constante sólido determinado por KF. Se aislaron 3.317 kg, 89% de rendimiento, del compuesto A como un sólido de color amarillo pálido. El producto tenía una pureza del 99.4% en peso según lo determinado por LCAP.

Ejemplo 9

Síntesis de NAPH - Ruta 1



Esquema 9: Síntesis de NAPH - Ruta 1

El material de partida de NAPH para la síntesis del compuesto A se sintetizó según el esquema 9, ruta 1 mediante el siguiente procedimiento. La temperatura de la camisa de un reactor con camisa de 6 L, reactor 1, se ajustó a 22 °C. Se agregaron 2409 g (1.0 equiv.) de 5-bromo-2-metilnicotinato de etilo, 824 g (1.0 equivalentes) de triazina y 3.6 L de dimetilsulfóxido (DMSO) al reactor. La temperatura de la camisa se ajustó a 45 °C. El reactor se agitó hasta que resultó una solución homogénea. Una vez que se ha producido la disolución completa (visualmente), la camisa del reactor 1 se enfrió a 22 °C.

Se preparó un segundo reactor de 60 mL, reactor 2. Se cargaron 8.0 L de agua a un depurador. Se agregaron 4.0 L de hidróxido de sodio 10 N al depurador y el depurador se conectó al reactor 2. Se inició el condensador de enfriamiento. Se agregaron 6411.2 g de carbonato de cesio y 12.0 L de DMSO al reactor 2. Se inició la agitación del reactor 2. La temperatura del lote del reactor 2 se ajustó a 80 °C. La solución del reactor 1 se agregó lentamente durante 1 hora a 80 °C, mientras se controlaba la temperatura interna. Se agregaron 1.2 L de DMSO al reactor 1 como enjuague. El enjuague de DMSO se transfirió del reactor 1 al reactor 2 durante 6 min. El reactor 2 se agitó durante más de 1 h y la conversión a 3-bromo-1,6-naftiridin-5(6H)-ona se controló por HPLC hasta que quedó ≤ 1.0% de 5-bromo-2-metilnicotinato de etilo. Cuando se completó la reacción, la temperatura del lote se ajustó a 60°C. Se agregaron 24.0 L (10 V) de agua al reactor 2 durante 2 h, manteniendo una temperatura de reacción de 60±5 °C, usando una bomba peristáltica a 192 mL/min. El reactor 2 se enfrió a 22 °C, durante 1 h 10 min. La agitación continuó a 22±5 °C hasta que el sobrenadante ensayó menos de 3 mg/mL de 3-bromo-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (analizada por HPLC). El producto

5 cristalizado se filtró a través de un filtro Aurora equipado con una tela filtrante de polipropileno de 25 µm. El reactor y la torta del filtro se lavaron con una solución de 75% en peso de H₂O/DMSO (3 vol. a partir de 1.6 L de DMSO y 5.6 L de agua), seguido de agua (7.2 L, 3 vol), y finalmente tolueno (7.2 L, 3 vol). La torta del producto se secó en el filtro de aurora al vacío con una corriente de nitrógeno a temperatura ambiente. Se determinó que el producto estaba seco cuando el KF era <2.0% en peso de agua. Se aislaron 2194 g de 3-bromo-1,6-naftiridin-5(6H)-ona como un sólido de color beige. La pureza química fue del 99.73%. El rendimiento ajustado fue de 2031.6 g (91.9%).

10 La temperatura de la camisa de un reactor de 100 L, reactor 3, se ajustó a 15±5 °C. Se agregaron 6.45 L de 2-metoxietanol al reactor y se inició la agitación. (8107 g) de tert-butoxido de litio se agregó en porciones al reactor, manteniendo la temperatura del reactor en un intervalo de 15 °C a 24 °C. Se agregaron 3795 g de 3-bromo-1,6-naftiridin-5(6H)-ona al reactor. Se agregaron 4 mL de 2-metoxietanol para enjuagar los sólidos en la pared del reactor. Los contenidos del reactor se agitaron durante al menos 5 min. La mezcla de reacción se calentó a destilación para eliminar t-BuOH y agua, bajo 1 atm de nitrógeno (temperatura de la camisa 145 °C). La destilación continuó hasta que la temperatura del recipiente alcanzó 122±3 °C. Los contenidos del reactor fueron muestreados y analizados para determinar el contenido de agua por KF. La mezcla de reacción se enfrió a menos de 35°C. Se agregaron 243 g de CuBr al reactor. La mezcla de reacción se desgasificó aplicando vacío a 50 torr y rellenando con nitrógeno tres veces. El lote se calentó a 120±5 °C, mientras se mantenía la temperatura de la camisa por debajo de 150 °C. El lote se agitó (174 RPM) durante 15.5 h. Se tomó una muestra de la reacción y el progreso de la reacción se controló por HPLC. 15 Cuando la 3-bromo-1,6-naftiridin-5 (6H)-ona restante era inferior al 1%, la temperatura de la camisa se enfrió a 25 °C.

20 Se equipó un filtro Aurora con una tela de PTFE de 25 µm y se cargó con Celite®. El contenido del reactor se transfirió a la tela filtrante y el filtrado se recogió en el reactor. Se agregaron 800 mL de 2-metoxietanol al reactor y se agitó. Los contenidos del reactor se transfirieron al filtro y el filtrado se recogió en el reactor. Se agregaron 5.6 L de ácido acético al reactor para ajustar el pH a 6.5, mientras se mantenía la temperatura a menos de 32 °C. El lote se calentó luego a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró a 3.0±5 vol (aproximadamente 12 L) a 80±5 °C mediante destilación al vacío.

25 En un recipiente separador etiquetado como solución de HEDTA, se mezclaron 589.9 g de hidrato de sal trisódica del ácido *N*-(2-hidroxietil)etilendiaminatriacético y 7660 mL de agua para preparar una solución transparente. La solución de HEDTA se agregó lentamente al reactor mientras se mantenía la temperatura del lote a aproximadamente 80-82 °C. El lote se enfrió luego a 72 °C.

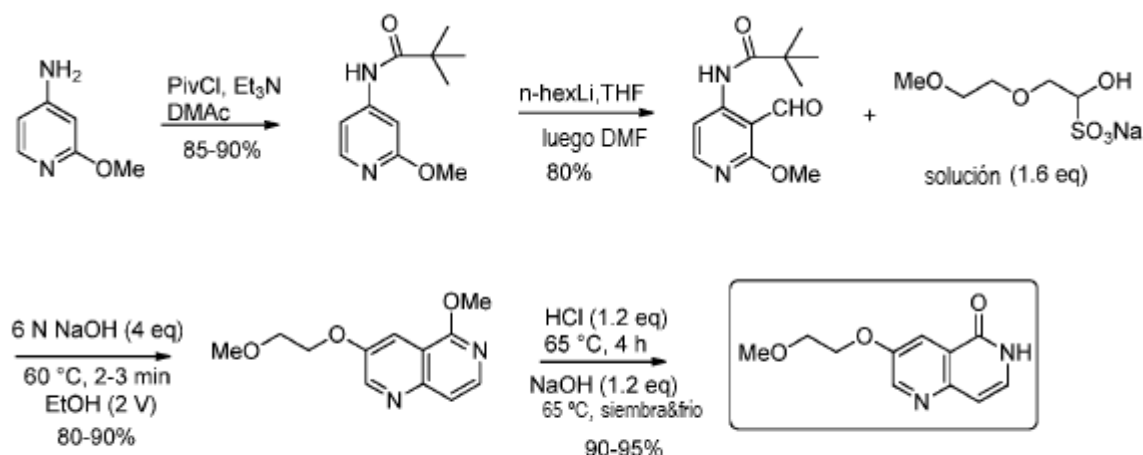
30 Se agregó una lechada acuosa de semillas de NAPH (31.3 g) en 200 mL de agua al reactor. La lechada se envejeció durante 30±10 min. Se agregaron lentamente 20 L de agua al reactor para mantener la temperatura a 65±5 °C. El lote se envejeció a 65±5 °C, durante 30 min. El lote se enfrió a 20 °C, durante 1 h. Los contenidos del reactor se purgaron con aire comprimido durante 1 h, y luego el lote se enfrió adicionalmente a -15 °C y se envejeció durante 12.5 h. El lote se filtró a través de una centrifuga equipada con tela de filtro de PTFE de 25 µm. Se recogieron 5.31 kg de torta húmeda (60-62% en peso). La torta húmeda se volvió a suspender en 6 V de solución de HEDTA y se filtró a través de la centrifuga. La torta húmeda recogida se secó en la centrifuga y se transfirió a un filtro Aurora para continuar secando.

35 Se recogieron 2.82 kg (76% de rendimiento aislado) de NAPH con un contenido de agua del 2.7% por KF.

De este modo, el ejemplo 9 muestra la síntesis de NAPH de acuerdo con los ejemplos.

Ejemplo 10

Síntesis de NAPH - Ruta 2



Esquema 10: Síntesis de NAPH mediante Ruta 2

El material de partida de NAPH para la síntesis del compuesto A se sintetizó según el esquema 10, ruta 2, mediante el siguiente procedimiento.

Preparación de 2-metoxi-piridin-4ilamina protegida. Se enjuagó un reactor de 1600 L con nitrógeno y se cargó con 120 L de N, N-dimetilacetamida, 100.0 kg de 2-metoxi-piridin-4-ilamina y 89.6 kg de trietilamina, manteniendo la temperatura del reactor a menos de 20 °C. En un recipiente separado, se disolvieron 103.0 kg de cloruro de pivaloilo en 15.0 L de N,N-dimetilacetamida y se enfrió a menos de 10 °C. La solución de cloruro de pivaloilo se agregó al reactor usando un embudo de adición durante 3.2 horas mientras se mantenía la temperatura del reactor entre 5 °C y 25 °C. El embudo de adición se lavó con 15.0 L de N,N-dimetilacetamida, que se agregó al reactor. La reacción se agitó durante 2.3 horas a 20-25 °C. Se tomó una muestra de la reacción y se analizó para 2-metoxi-piridin-4ilamina por TLC. No quedó 2-metoxi-piridin-4ilamina en la solución y la reacción se envejeció a 20-25 °C bajo nitrógeno durante la noche. Se agregaron 1200 L de agua desionizada a la reacción durante 2 horas mientras se mantenía la reacción a 5-15 °C. La mezcla resultante se agitó a 15 °C, durante 2 horas y luego se enfrió a 5 °C. La reacción se centrifugó a 700-900 rpm en 3 lotes. Cada lote se lavó 3 veces con agua desionizada (3x 167 L) a 800 rpm. Los sólidos húmedos obtenidos se secaron al vacío a 55 °C, durante 18 horas en 2 lotes, se tamizaron y se secaron nuevamente al vacío a 55 °C, durante 21 horas hasta que el contenido de agua fue $\leq 0.2\%$ según lo determinado por KF. Se recogieron 80.4 kg (rendimiento del 89.7%) de la 2-metoxi-piridin-4ilamina protegida como un sólido de color blanco.

Preparación de 3-formil-4-amino-2-metoxipiridina protegida. Se enjuagó un reactor de 1600 L con nitrógeno y se cargó con 1000 L de THF y 70.5 kg de la 2-metoxi-piridin-4ilamina protegida. La reacción se agitó durante 10 min a 15-25 °C. La reacción se enfrió a -5 °C y se agregaron 236.5 kg de n-hexilitio (solución en hexano) durante 11.5 horas mientras se mantenía la temperatura de la reacción a ≤ -4 °C. La reacción se mantuvo a ≤ -4 °C, durante 2 horas. Una muestra de la reacción se inactivó con D₂O y la extensión de la orto-litaci3n se determinó por ¹H RMN (98.2% de conversión). Se agregaron 61.9 kg de dimetilformamida (DMF) a ≤ -4 °C, durante 3.2 h. Después de agitar 7.5 horas a ≤ -4 °C, se analizó para determinar la conversión de una muestra de la reacción por HPLC (conversión del 98.5%).

Un reactor de 1600 L, reactor 2, se enjuagó con nitrógeno y se cargó con 145 L de THF y 203.4 kg de ácido acético. La solución resultante se enfrió a -5 °C. El contenido del primer reactor se transfirió al reactor 2, durante 2.5 horas a 0 °C. El primer reactor se lavó con 50 L de THF y el lavado se transfirió al reactor 2. Se agregaron 353 L de agua desionizada al reactor 2 mientras se mantenía la temperatura a menos de 5 °C. Después de 15 minutos de decantación, la capa acuosa se retiró y la capa orgánica se concentró a presión atmosférica durante 5 horas hasta que el volumen fue 337 L. Se agregó isopropanol (350 L + 355 L) y la reacción se concentró nuevamente a presión atmosférica hasta que el volumen fuera 337 L. Se detuvo la destilación y se agregaron 90 L de isopropanol al reactor a 75-94 °C. Se agregaron 350 L de agua desionizada al reactor a 60-80 °C, durante 1 h (la temperatura era de aproximadamente 60-65 °C al final de la adición). La reacción se enfrió a 0-5 °C. Después de 1 hora, la suspensión resultante se filtró. El reactor 2 se lavó dos veces con agua desionizada (2x 140 L). Los lavados se usaron para enjuagar el sólido en el filtro. El sólido húmedo se secó al vacío a 50 °C, durante 15 h. Se produjeron 71.0 kg (80% de rendimiento) de la 3-formil-4-amino-2-metoxipiridina protegida. Se encontró que la pureza de la piridina sustituida con formilo era del 92.7% por LCAP.

Un reactor de 1600 L, reactor 3, se enjuagó con nitrógeno y se cargó sucesivamente con 190 L de etanol, 128.7 kg de 3-formil-4-amino-2-metoxipiridina protegida, 144 L de agua desionizada y 278.2 kg de hidróxido de sodio. El lote se calentó a 60-65 °C y se agregaron 329.8 kg del aducto de bisulfito, durante 1 h. Después de 1 h de agitación, se tomó una muestra para análisis por HPLC que mostró una conversión del 100%. El lote se envejeció 2 horas a 60-65 °C, luego se dejó enfriar lentamente a 20-25 °C. El lote se envejeció 12 h a 20-25 °C. El lote se filtró y el reactor se lavó con

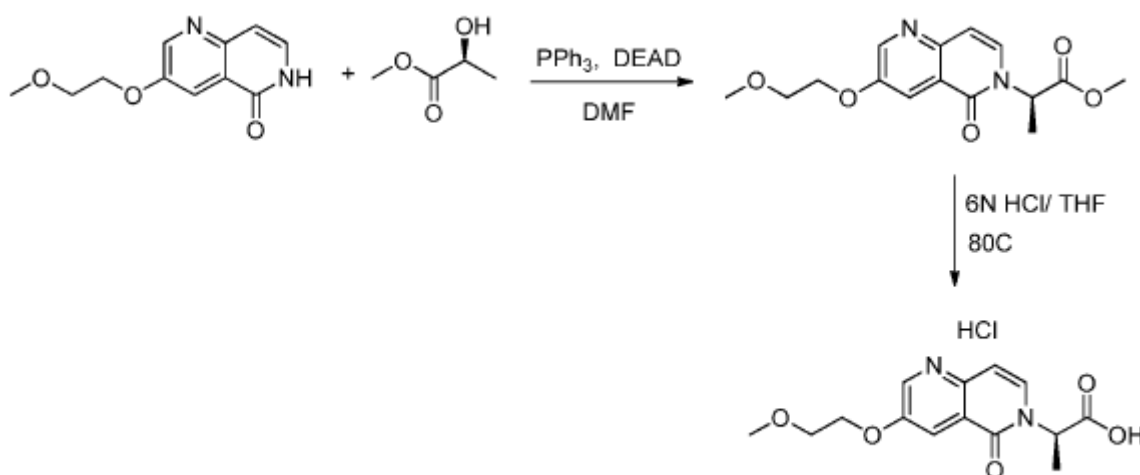
agua (2x 125 L). Los lavados se usaron para enjuagar el sólido en el filtro. El sólido húmedo se transfirió al reactor con 500 L de agua desionizada y se calentó a 45-50 °C, durante 1 h. Se permitió que el lote volviera a 20-25 °C (24 h). El sólido se filtró y el reactor se lavó con agua desionizada (2x 250 L). Los lavados se usaron para enjuagar el sólido en el filtro. Se obtuvieron 112.5 kg de sólido de color blanco húmedo (que contenía 85.1 kg (seco) de la naftiridina, 72.3% de rendimiento, más del 97% de pureza determinada por HPLC). El producto húmedo se usó directamente en la siguiente etapa, sin secado.

Un reactor de 1600 L se enjuagó con nitrógeno y se cargó con 417 L de agua desionizada y 112.5 kg de la naftiridina húmeda. El depurador se llenó con 700 L de agua y 92.2 kg de monoetanolamina. Se agregó una solución de ácido clorhídrico (46.6 kg diluido en 34 L de agua desionizada) al reactor a 15-20 °C, durante 10 minutos. El lote se calentó a 60-65 °C, durante 3 h. Se tomó una muestra del lote y no contenía material de partida restante según lo determinado por TLC. Se agregó una solución de hidróxido de sodio concentrado (58.2 kg en 31 L de agua desionizada) al reactor a 60-65 °C. Se agregó el 65% de la solución durante 15 minutos y luego el lote se sembró con NAPH cristalizado. Se observó cristalización después de 2.5 h y luego se agregó el 35% restante de la solución de hidróxido de sodio (pH = 11.1). El lote se enfrió a 25-30 °C y se agregó una solución de fosfato de sodio monobásico (1.8 kg en 2.9 L de agua desionizada, durante 25 minutos a 25-30 °C) (pH = 6.75). El lote se agitó a 15-20 °C, durante 12 horas y se filtró. El reactor se lavó dos veces con agua desionizada (2x 176 L). Los lavados se usaron para enjuagar el sólido en el filtro. El sólido húmedo se secó al vacío a 50 °C hasta que el contenido de agua fue < 5% (por KF), para dar 78.1 kg (73.8% de rendimiento, ≥ 95%) de NAPH como un polvo de color beige.

De este modo, el ejemplo 10 muestra la síntesis de NAPH según la divulgación.

Ejemplo 11

Síntesis del naftaleno- 2-sulfonato del ácido (R)-2-(3-(2-metoxietoxi)-5-oxo-1,6-naftiridin-6(5H)-il) propanoico (NAPA)



Esquema 11: Síntesis de NAPA, Ruta 3

NAPA se sintetizó según el esquema 11, ruta 3 por el siguiente procedimiento. Se suspendieron 4.75 g de 3-(2-Metoxietoxi)- 1,6-naftiridin-5(6H)-ona en 45 mL de DMF. Se agregaron a la suspensión 2.58 mL de lactato de (s)-metilo y 9.05 g de trifenilofosfina. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se agregaron gota a gota 5.12 mL de azodicarboxilato de dietilo (DEAD) mediante una jeringa. La mezcla se agitó a 0 °C, durante 1 h. Se tomó una muestra de la reacción y se determinó que la reacción se completaba por LCMS. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar material en bruto como un aceite de color amarillo.

Se cargó 1 g del material en bruto en diclorometano en una precolumna de gel de sílica. La muestra se purificó utilizando el Sistema Isco Combi-Flash; columna 40 g, sistema disolvente hexano/acetato de etilo, gradiente 0-100% de acetato de etilo, durante 15 minutos. Producto eluido al 100% de acetato de etilo. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío. Se recogieron 256 mg de (R)-metil 2-(3-(2-metoxietoxi)-5-oxo-1,6-naftiridin-6(5H)-il)propanoato como un aceite de color amarillo pálido.

El residuo restante se repartió entre benceno y ácido clorhídrico acuoso 6N (35.9 mL). La capa ácida se extrajo con benceno (3x), éter dietílico (2x), acetato de etilo (2x) y diclorometano (1x). La capa de diclorometano se volvió a extraer con ácido clorhídrico ac. 6N (2x). La capa acuosa se diluyó con THF (80 mL). La mezcla se calentó a 80 °C, durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el THF. La capa de agua ácida restante se extrajo con acetato de etilo y diclorometano. La capa acuosa se concentró al vacío. El sólido restante se trituró con metanol. La mezcla se filtró para

eliminar el sólido (naftiridona). La capa de metanol se concentró al vacío. El sólido restante se secó durante la noche en un liofilizador. Se recogieron 10.2 g de material como un sólido de color amarillo. NAPA constituía el 72% del material según lo determinado por HPLC.

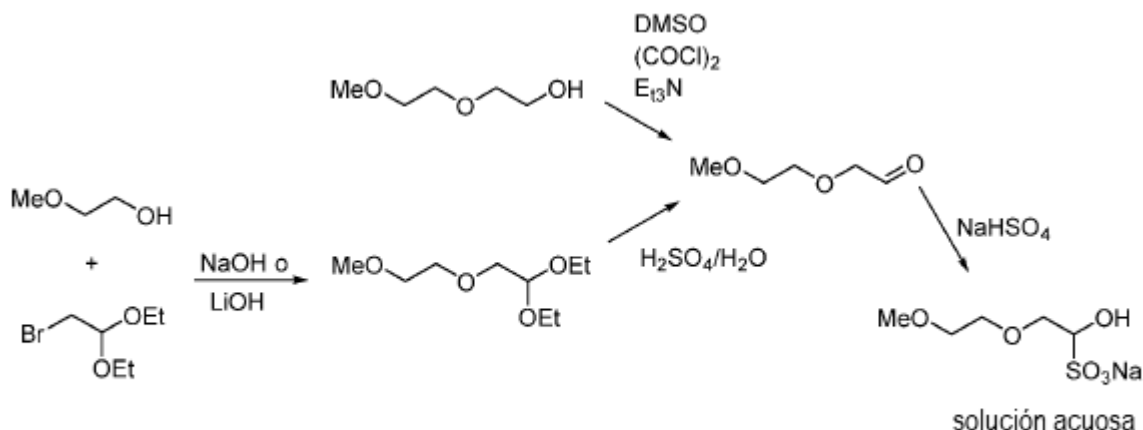
1.0 g del material en bruto se disolvió en iPrOH caliente mínimo, luego se filtró y se enfrió a RT. La cristalización no ocurrió; por lo tanto, la solución se enfrió en el congelador durante la noche. Se formó un precipitado de color amarillo. El sólido se recogió en una frita de vidrio y se lavó con un iPrOH mínimo. Se recogieron 171 mg de sólido de color amarillo, que era NAPA con una pequeña cantidad de naftiridona por LC-MS y ^1H RMN.

Extracción ácido-base. Aproximadamente 1 g del material en bruto se disolvió en bicarbonato de sodio acuoso saturado. El material en bruto se extrajo con diclorometano. El pH de la capa acuosa se ajustó a 6-7 con ácido acético y luego se extrajo con diclorometano. Se aislaron 11 mg del producto; la mayoría del producto permaneció en la capa acuosa. El pH se redujo a aproximadamente 4-5 con ácido acético adicional. La capa acuosa se extrajo con diclorometano, acetato de etilo y metanol/diclorometano al 15%. Las capas orgánicas se concentraron al vacío para producir 260 mg de NAPA como la base libre, según lo determinado por LC-MS.

De este modo, el ejemplo 11 muestra la síntesis de NAPA según la divulgación.

Ejemplo 12

Síntesis de aducto de bisulfito



Esquema 12: Síntesis de aducto de bisulfito

Método 1

El aducto de bisulfito se sintetizó según el método 1 del esquema 12 mediante el siguiente procedimiento. Se purgó un matraz de fondo redondo de 2 litros (RBF) con nitrógeno y se cargó con 73.1 mL de cloruro de oxalilo de grado reactivo y 693 mL de cloruro de metileno. El lote se enfrió a menos de -40 °C. Se agregaron 88 mL de dimetilsulfóxido al matraz mediante un embudo de adición a menos de -40 °C. Después de la adición, el lote se agitó durante 10 a -60 °C. Se agregaron 97 mL de dietilenglicol monometil éter al matraz a menos de -50 °C, durante 10 minutos. La lechada de color blanco resultante se agitó a -60 °C, durante 30 minutos. Se agregaron 229 mL de trietilamina al matraz a través de un embudo de adición a menos de -30 °C, durante 1 h. El lote se calentó a RT. Se agregaron 300 mL de MTBE al matraz y el lote se agitó durante 15 minutos. La lechada se filtró a través de un embudo fritado y la torta se lavó con 300 mL de MTBE. El filtrado se concentró a 350-400 g y luego se filtró nuevamente para eliminar la sal HCl de trietilamina, y el sólido se enjuagó con MTBE, dando como resultado 357.7 g de una solución de filtrado ligeramente de color amarillo. La solución se analizó mediante QNMR y comprendía el 19% en peso (68 g) del aldehído deseado (70% de rendimiento en bruto). La solución se concentró a 150.2 g.

Se cargó un RBF de 500 mL con 60.0 g de bisulfito de sodio y 150 mL de agua para dar una solución transparente. La solución concentrada de aldehído se agregó a la solución acuosa de bisulfito durante 5 minutos. Se observó un aumento exotérmico de la temperatura hasta 60 °C desde 18 °C. La solución se enjuagó con 15 mL de agua. La solución de color amarillo resultante se enfrió a RT y se agitó bajo un barrido con nitrógeno durante la noche. Se realizó una QNMR de la solución. La solución contenía 43% en peso del aducto de bisulfito (300 g, 70% de rendimiento).

Método 2

El aducto de bisulfito se sintetizó según el método 2 del esquema 12 mediante el siguiente procedimiento. Se enjuagó un reactor de 2500 L con nitrógeno y se cargó con 657.5 L de 2-metoxietanol. Se agregaron 62.6 kg de monohidrato de hidróxido de litio al reactor mientras se mantenía la temperatura a menos de 30 °C. El reactor se calentó a 113±7 °C. Se

destilaron 270 L de disolvente durante 1 hora y luego la temperatura del reactor se ajustó a 110 °C. Se agregaron 269.4 kg de bromoacetaldehído dietil acetal durante 16 minutos, manteniendo la temperatura entre 110 y 120 °C. La reacción se calentó a reflujo (115-127 °C) durante 13 horas. Se analizó una muestra de la reacción y se encontró que la conversión a 2-(2-metoxietoxi)acetaldehído era del 98.3%. La reacción se enfrió a 15-20 °C y se agregaron al reactor 1305 L de metil tert-butil éter (MTBE) y 132 L de agua desionizada. La reacción se agitó durante 20 minutos y luego se decantó. La capa acuosa se transfirió a un reactor de 1600 L y la capa orgánica se mantuvo en el primer reactor. La capa acuosa se extrajo con 260 L de MTBE durante 10 min. Después de 10 minutos de decantación, la capa acuosa se eliminó y la capa orgánica se transfirió al primer reactor. Las capas orgánicas mezcladas se lavaron dos veces, 15 minutos cada una, con una mezcla de solución concentrada de hidróxido de sodio (2x 17.3 kg) diluida en agua desionizada (2x 120 L). Las capas acuosas se eliminaron y la capa orgánica se concentró a presión atmosférica a 60-65 °C hasta que el volumen fue de 540 L. La capa orgánica se enfrió a 15-20 °C para dar 2-(2-metoxietoxi)acetaldehído como una solución líquida de color naranja (417.4 kg) que contiene 215.2 kg de producto puro (87.3% de rendimiento) según lo determinado por ¹H RMN y ensayo de HPLC.

Un reactor de 1600 L, reactor 3, se enjuagó con nitrógeno y se cargó con 595 L de agua desionizada seguido de 37.8 kg de ácido sulfúrico durante 25 minutos a través del embudo de adición, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 25 °C. El embudo de adición se lavó con 124 L de agua desionizada y el lavado se agregó al reactor 3.

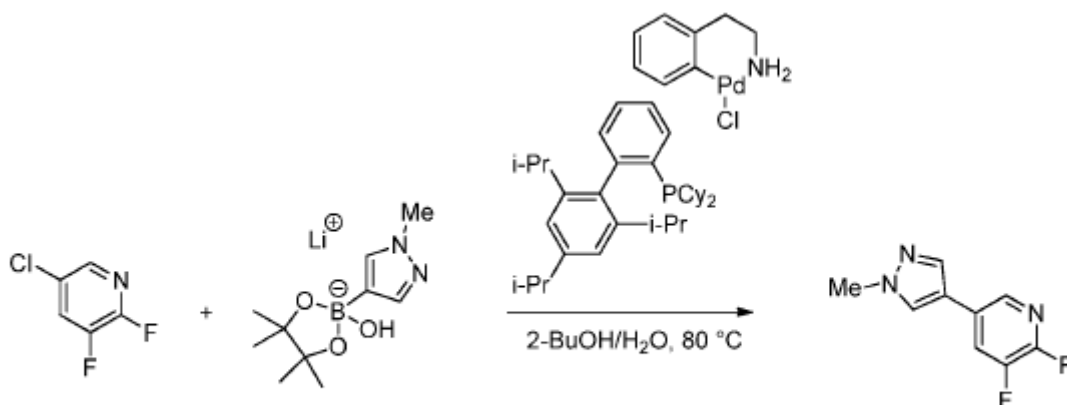
Se enjuagó un reactor de 2500 L, reactor 4, con nitrógeno y se cargó con 417.4 kg de la solución del 2-(2-metoxietoxi)acetaldehído. El contenido del reactor 3 se transfirió al reactor 4 durante 25 minutos mientras se mantenía la temperatura del reactor 4 por debajo de 35 °C. El lote se envejeció a 30-35 °C, durante 3 horas. Se tomó una muestra del lote y se analizó el 2-(2-metoxietoxi)acetaldehído. No quedó 2-(2-metoxietoxi)acetaldehído. El lote se envejeció 5 h, luego se enfrió a 15-20 °C.

Se preparó una solución de carbonato de sodio (39.2 kg) en agua desionizada (196 L) en el reactor 3. La solución de carbonato de sodio se transfirió al reactor 4 durante 25 minutos mientras se mantenía la temperatura del reactor 4 por debajo de 30 °C. El pH de la mezcla resultante fue pH 5-6. Se agregó 1.0 kg de carbonato de sodio por porción hasta que el pH fue de aproximadamente 7-8. Se preparó una solución de bisulfito de sodio (116.5 kg) en agua desionizada (218 L) en el reactor 3. La solución de bisulfito de sodio se transfirió al reactor 4 durante 20 minutos mientras se mantenía la temperatura del reactor 4 por debajo de 30 °C. El reactor 3 se lavó con agua desionizada (15 L) y el lavado se agregó al reactor 4. El lote se agitó durante 1.2 horas. Se agregaron 23.3 kg de bisulfito de sodio al reactor 4 y el lote se envejeció durante la noche. El lote se concentró al vacío a 30-50 °C, durante 6.5 horas hasta que se observó precipitación. El lote se enfrió a 0-10 °C a presión atmosférica. Después de 30 minutos a 0-10 °C, la suspensión se filtró en 2 filtros. El reactor 4 se lavó con agua desionizada (2x 23 L). El primer lavado se usó para enjuagar el sólido en el primer filtro y el segundo lavado se usó para enjuagar el sólido en el segundo filtro. Los filtrados se unieron para dar 473.9 kg de una solución acuosa del aducto de bisulfito (202.5 kg de producto puro, 76.3% de rendimiento) como un líquido de color amarillo.

De este modo, el ejemplo 12 muestra la síntesis del aducto de bisulfito según la invención.

Ejemplo 13

Síntesis de 2,3-difluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina



Esquema 13: Síntesis de 2,3-difluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina, precursor para PYRH

Se sintetizó 2,3-Difluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina según el esquema 13 mediante el siguiente procedimiento. Se preparó una lechada de complejo borónico-ato en un primer matraz de fondo redondo de 3 cuellos-2-L (RBF #1). El RBF #1 se cargó con 141 g (66.4% en peso, 0.9 equivalentes a base de éster borónico) 2-hidroxi-4,4,5,5-tetrametil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,2-dioxaborolan-2-uido de litio. Se agregaron 120 mL (1.6 vol en proporción con 5-cloro-2,3-

difluoropiridina) de 2-BuOH rociado con nitrógeno (2 h) y 120 mL (1.6 vol) de agua rociada con nitrógeno (2 h) a RBF #1. Se iniciaron la agitación y el barrido con N₂. La reacción se envejeció a 20 °C, durante al menos 30 minutos (las reacciones envejecidas a 24 h también fueron exitosas).

Un segundo matraz de fondo redondo de 3 cuellos-2-L (RBF #2) se cargó con 1.48 g (0.004 equivalentes) de Xphospalladacilo y 450 mL (6 vol en proporción con 5-cloro-2,3-difluoropiridina) de 2-BuOH rociado con nitrógeno (2 h). Barrido con N₂/vacío se sometió a un ciclo de RBF #2 tres veces para inertizar el RBF con N₂. El lote en RBF #2 se calentó a 80 °C. Se agregaron 75 g (1.0 equivalentes) de 5-cloro-2,3-difluoropiridina a RBF #2.

La lechada del complejo boronic-ato se transfirió desde RBF #1 a un embudo de goteo de 500 mL. El RBF #1 se enjuagó con 30 mL (0.4 vol.) de 2-BuOH. Usando el embudo de goteo, la lechada del complejo boronic-ato se agregó durante 1 hora a la mezcla de solución caliente en RBF #2. Después de 1 h, se observó una conversión del 95%. Si no se observó una conversión superior al 90%, se agregó una lechada de complejo boronic-ato adicional (0.1 equivalentes a la vez con 1.6 vol de 1: 1 2-BuOH/agua en proporción con el complejo boronic-ato). Una vez completada la conversión, el lote se enfrió a 50 °C. Mientras se enfriaba, se agregaron 600 mL (8 vol) de tolueno a RBF #2. Se agregaron 300 mL (4 vol) de NaHSO₃ al 20% p/v en agua a RBF #2 y el lote se agitó a 50 °C, durante al menos 1 h. El lote se filtró con un filtro Whatman de 5 micrómetros a 50 °C en un reactor Atlas de 2 L. El RBF #2 se enjuagó con 30 mL (4.0 vol) de una solución 1: 1 de 2-BuOH: tolueno. La temperatura del lote se ajustó a 50 °C en el reactor Atlas mientras se agitaba. La agitación se detuvo y las fases se dejaron sedimentar durante al menos 15 minutos mientras se mantenía el lote a 50 °C. La capa acuosa inferior se separó del lote. El reactor Atlas se cargó con 300 mL (4 vol) de una solución de NaHSO₃ al 20% p/v y el lote se agitó a 50 °C, durante 1 h. La agitación se detuvo y las fases se dejaron sedimentar durante al menos 15 minutos a 50 °C. La capa acuosa inferior se eliminó. Se inició la agitación y se cargó el reactor Atlas con 200 mL (4 vol.) de KF 0.5 M mientras se mantenía el lote a 50 °C, durante al menos 30 minutos. La agitación se detuvo y las fases se dejaron sedimentar durante al menos 15 minutos a 50 °C. La capa acuosa inferior se eliminó. Se inició la agitación y el reactor se cargó con 300 mL (4 vol) de agua. El lote se envejeció a 50 °C, durante al menos 30 min. Se detuvo la agitación y se permitió que las fases se asentaran durante al menos 15 minutos a 50 °C. La capa acuosa inferior se eliminó después.

La fase orgánica se concentró por destilación a presión reducida (180 torr, temperatura de la camisa 70 °C, temperatura interna de aproximadamente 50 °C) a un volumen de agitación mínimo (aproximadamente 225 mL). Se agregaron 525 mL (7 vol) de 2-BuOH al reactor Atlas. El lote orgánico se concentró nuevamente usando presión reducida (85-95 torr, temperatura de la camisa 75 °C, temperatura interna de aproximadamente 55 °C) a un volumen mínimo de agitación (aproximadamente 125 mL). El volumen total del lote se ajustó a 250 mL con 2-BuOH.

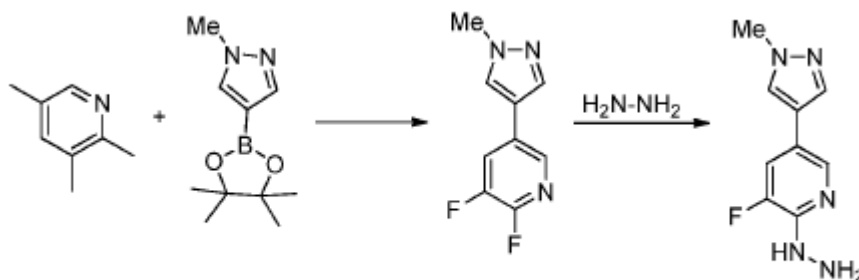
Se agregaron 525 mL (7 vol) de heptano a la mezcla de lechada en el reactor Atlas. La temperatura de la camisa se ajustó a 100 °C y el lote se envejeció durante más de 15 minutos, hasta que el lote se volvió homogéneo. El lote se enfrió a 20 °C, durante al menos 3 h. Se tomó una muestra de la mezcla y se analizó el sobrenadante para determinar la 2,3-difluoro-5-(1- metil-1H-pirazol-4-il)piridina. Si la concentración fue superior a 10 mg/mL, el envejecimiento continuó durante al menos 1 h hasta que la concentración del sobrenadante fue inferior a 10 mg/mL. El lote se filtró usando una frita mediana. La torta del filtro se lavó con 150 mL (2 vol) de solución de 2-BuOH/heptano al 30%, seguido de 150 mL (2 vol) de heptano. La torta del filtro se secó bajo N₂/vacío. Se aislaron 76.64 g de 2,3-difluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina como un sólido de color blanco (87% de rendimiento).

Se ajustó un reactor con camisa de 60 L con un condensador de reflujo. El enfriamiento del condensador se inició a 0±5 °C. El reactor se cargó con 2612 g (1 equivalente) de 2,3-difluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina y se colocó en una atmósfera de nitrógeno. Se agregaron 31.7 L (12.2 vol) de agua al reactor y la lechada resultante se purgó con nitrógeno durante 1 h con agitación. Se agregaron 7221 mL (6 equivalentes) de hidrazina (35% en peso en agua) al reactor bajo una atmósfera de nitrógeno. El reactor se calentó a 100 °C, durante 2±2 h hasta que la reacción se completó mediante análisis por HPLC. El reactor se enfrió a 20 °C, durante 2±1 h a una velocidad de 40 °C/h. Los contenidos del reactor se agitaron durante 10±9 horas hasta el ensayo de sobrenadante deseado (<2 mg/mL de PYRH en aguas madres). Los contenidos del reactor se filtraron a través de un filtro Aurora equipado con una tela filtrante de polipropileno de 25 µm. La torta del filtro recogida se lavó con 12.0 L (4.6 vol) de agua en tres porciones. La torta del filtro se secó en el filtro Aurora durante 4-24 h a 22±5 °C, o hasta que el producto contenía menos del 0.5% de agua según lo determinado por KF. El producto seco se recogió. Se recogieron 2.69 kg (rendimiento del 97%) 2,3-Difluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina como un sólido cristalino de color blanco. El sólido tenía un contenido de agua de 12 ppm según lo determinado por KF.

De este modo, el ejemplo 13 muestra la síntesis de 2,3-Difluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina, un precursor para PYRH, según la divulgación.

Ejemplo 14

Síntesis de PYRH - Ruta 2



Esquema 14: Síntesis de 3-fluoro-2-hidrazinil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridina (PYRH)

Se sintetizó 3-fluoro-2-hidrazinil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridina según el esquema 14 mediante el siguiente procedimiento. Un reactor con camisa de 60 L se equipó con un embudo de adición de 5 L y la temperatura de la camisa se ajustó a 20±5 °C. Se agregaron 36.0 L (15 vol) de 2-metiltetrahidrofurano al reactor a través de un filtro en línea de 20 µm con vacío usando líneas de transferencia de polipropileno. La solución se roció burbujeando nitrógeno a través de una tira reactiva en la solución durante 1±0.5 h con agitación. Después de 1 h, se retiró la tira reactiva pero continuó el barrido con nitrógeno. Se eliminaron 1.55 kg de 2-MeTHF rociado para usar como volúmenes de enjuague. Se agregaron al reactor 36.7 g de Pd₂dba₃, 75.6 g de X-Phos, 259 g de bromuro de tetrabutilamonio y 7397 g de fosfato de potasio tribásico. La boca de acceso se enjuagó con 0.125 kg de 2-MeTHF rociado. El reactor se agitó y el barrido con nitrógeno continuó durante 1±0.5 h. Luego se detuvo el barrido con nitrógeno y la reacción se dejó bajo una presión positiva de nitrógeno.

Se prepararon previamente 3.6 L (1.5 vol) de agua rociada burbujeando nitrógeno a través de una botella de agua de 4 L durante 1±0.5 h. El agua rociada con nitrógeno se transfirió al embudo de adición de 5 L a través de un filtro en línea de 20 µm con vacío usando líneas de transferencia de polipropileno, luego se agregó lentamente a la reacción mientras se mantenía la temperatura interna a 20±5 °C. El embudo de adición de 5 L fue reemplazado por un embudo de adición de 2 L. Se agregaron 2412 g de 5-cloro-2,3-difluoropiridina al embudo de adición de 2 L. La 5-cloro-2,3-difluoropiridina se agregó luego a la reacción a través del embudo de adición de 2 L. El embudo de adición de 2 litros se enjuagó con 0.060 kg de 2-MeTHF rociado. Se agregaron 83.8 g (1.15 equivalentes) del ácido 1-metilpirazol-4-borónico, éster de pinacol al reactor, el reactor se barrió con nitrógeno durante 1±0.5 h, luego se dejó bajo una presión positiva de nitrógeno. La temperatura interna del reactor se ajustó a 70±5 °C. El lote se agitó a 70±5 °C, durante al menos 4 horas después de que se agregó el reactivo final. Se tomó una muestra de la reacción y se analizó el progreso de la reacción para la conversión. El progreso de la reacción se verificó cada 2 horas hasta que se completó la reacción (por ejemplo, más del 99% de conversión). El lote se enfrió a 20±5 °C.

Se preparó una solución de bisulfito de sodio al 20% p/v (12.0 L, 5 vol) cargando 12.0 L de agua y luego 2411 g de bisulfito de sodio en un recipiente apropiado y agitando hasta homogeneidad. La solución de bisulfito de sodio al 20% se transfirió al reactor y se agitó durante 30 minutos. Se detuvo la agitación, se dejaron sedimentar las fases y se eliminó la fase acuosa. Se preparó una solución de fluoruro de potasio 0.5 M (12.0 L, 5 vol) cargando 12.0 L de agua y 348 g de fluoruro de potasio en un recipiente apropiado y agitando hasta que sea homogéneo. La solución de fluoruro de potasio 0.5 M se transfirió al reactor y se agitó durante 30 minutos. La agitación se detuvo, las fases se dejaron sedimentar y la fase acuosa se eliminó. Se preparó una solución de cloruro de sodio al 25% p/v (12.0 L, 5 vol) cargando un recipiente apropiado con 12.0 L de agua y 2999 g de cloruro de sodio y agitando hasta homogeneidad. La solución de cloruro de sodio al 25% se transfirió al reactor y se agitó durante 30 minutos. La agitación se detuvo, las fases se dejaron sedimentar y la fase acuosa se retiró del reactor.

La fase orgánica se destiló a volumen constante (36 L, 15 vol) mientras se mantenía la temperatura interna del reactor a 50±5 °C ajustando la presión de vacío hasta que no quedara más del 0.3% de agua. Se agregó 2-metiltetrahidrofurano al reactor según sea necesario para mantener un volumen constante. El lote se enfrió a 20 °C y se transfirió a tambores. El lote se transfirió usando un filtro de pulido (usando un filtro en línea de 5 µm) a un reactor con camisa de 60 L con un concentrador por lotes conectado. Se usaron 1.2 L de 2-MeTHF para enjuagar los tambores. El lote se concentró a aproximadamente 9 vol mientras se mantenía la temperatura interna del recipiente a 50±5 °C ajustando la presión de vacío. El lote se destiló luego a volumen constante (22.0 L, 9 vol) mientras se mantenía la temperatura interna del recipiente a 50±5 °C ajustando la presión de vacío. Se agregó heptano con vacío residual hasta que se obtuvo una mezcla de sobrenadante de 2-MeTHF: heptano al 15%. La presión se llevó a la presión atmosférica bajo nitrógeno. El reactor se enfrió a 20±5 °C, durante 2±2 h. El lote se agitó a 20±5 °C hasta que un ensayo del sobrenadante indicó que la cantidad de producto era 7 mg/mL de 2,3-difluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina.

Se preparó una solución de lavado al 10% de 2-MeTHF: heptano (7.2 L, 3 vol) mezclando 720 mL de 2-MeTHF y 6.5 L de heptano. La lechada discontinua se filtró a través de un filtro Aurora equipado con una tela filtrante de polipropileno de 25 µm, dando como resultado cristales pesados que requirieron bombear con una bomba de diafragma usando líneas de transferencia de polipropileno a través de la parte superior del reactor mientras se agitaba. Las aguas madres se reciclaron para completar la transferencia. El reactor y la torta del filtro se lavaron con dos porciones de la solución de

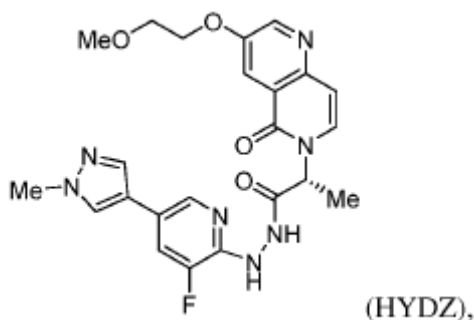
lavado al 10% de 2-MeTHF: heptano (3.6 L cada una). La torta del producto se secó sobre una frita bajo una corriente de nitrógeno a temperatura ambiente. Se determinó que la 2,3-difluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina estaba seca cuando el ensayo de ^1H RMN fue $\leq 0.05 \pm 0.05$. Se aislaron 2.635 kg como un sólido cristalino de color blanco crema (85% de rendimiento).

- 5 Se ajustó un reactor con camisa de 60 L con un condensador de reflujo. El enfriamiento del condensador se inició a 0 ± 5 °C. El reactor se cargó con 2612 g (1 equivalente) de 2,3-difluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina y se colocó en una atmósfera de nitrógeno. Se agregaron 31.7 L (12.2 vol) de agua al reactor y la lechada resultante se purgó con nitrógeno rociado durante 1 h con agitación. Se agregaron 7221 mL (6 equivalentes) de hidrazina (35% en peso en agua) al reactor bajo una atmósfera de nitrógeno. El reactor se calentó a 100 °C, durante 2 ± 2 h hasta que la reacción se completó mediante análisis por HPLC. El reactor se enfrió a 20 °C, durante 2 ± 1 h a una velocidad de 40 °C/h. Los contenidos del reactor se agitaron durante 10 ± 9 horas hasta que se alcanzó el ensayo de sobrenadante deseado (< 2 mg/mL de PYRH en aguas madres). Los contenidos del reactor se filtraron a través de un filtro Aurora equipado con una tela filtrante de polipropileno de 25 μm . La torta del filtro recogida se lavó con 12.0 L (4.6 V) de agua en tres porciones. La torta del filtro se secó en el filtro Aurora durante 4-24 h a 22 ± 5 °C, o hasta que el producto contenía menos del 0.5% de agua según lo determinado por KF. El producto seco se recogió. Se aislaron 2.69 kg como un sólido cristalino de color blanco (97% de rendimiento). Se determinó que el contenido de agua era de 12 ppm por KF.

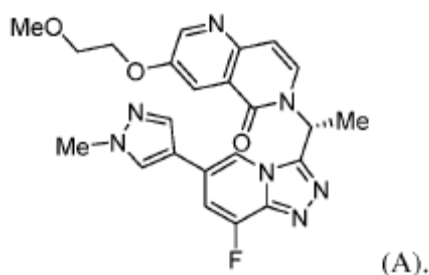
De este modo, el ejemplo 14 muestra la síntesis de PYRH según la divulgación.

Aspectos particulares y realizaciones se describen en los siguientes párrafos.

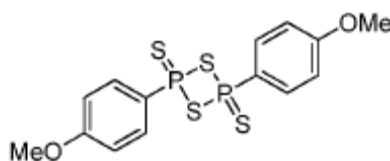
- 20 En un aspecto, la presente divulgación proporciona un método que comprende hacer reaccionar (*R*)-*N'*-(3-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-(3-(2-metoxietoxi)-5-oxo-1,6-naftiridin-6(5H)il)propanohidrazida ("HYDZ"):



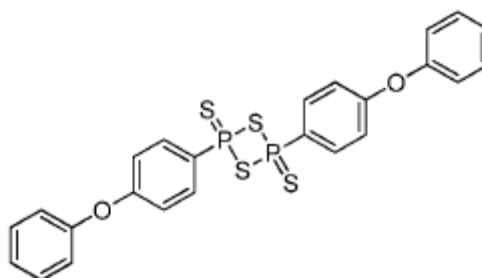
en condiciones suficientes para formar (*R*)-6-(1-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)-3-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona ("A"):



- 25 En un aspecto, la reacción comprende poner en contacto la HYDZ con un compuesto de tiofosfetano. El compuesto de tiofosfetano puede ser un compuesto 2,4-bis(aril)-1,3-ditio-2,4-difosfetano 2,4-disulfuro. En un aspecto adicional, el compuesto 2,4-bis(aril)-1,3-ditio-2,4-difosfetano 2,4-disulfuro es:



En otro aspecto, el compuesto 2,4-bis(aril)-1,3-ditio-2,4-difosfetano 2,4-disulfuro es:

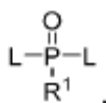


La presente divulgación proporciona además que el compuesto de tiofosfetano puede estar presente en una cantidad de al menos aproximadamente 0.4 equivalentes, o al menos aproximadamente 0.45 equivalentes, o al menos aproximadamente 0.5 equivalentes; o en un intervalo de aproximadamente 0.4 equivalentes a aproximadamente 0.65 equivalentes, o aproximadamente 0.45 equivalentes a aproximadamente 0.65 equivalentes, o aproximadamente 0.5 equivalentes a aproximadamente 0.55 equivalentes, o aproximadamente 0.52 equivalentes.

En un aspecto, el contacto se produce a una temperatura en un intervalo de 35 °C a 70 °C, o de 40 °C a 60 °C, o de 45 °C a 55 °C. En otro aspecto, el contacto se produce mediante un procedimiento que comprende agregar la HYDZ a una suspensión que comprende el compuesto de tiofosfetano. En un aspecto adicional, la HYDZ se agrega a la lechada en porciones. En otro aspecto, la lechada comprende acetonitrilo. En otro aspecto adicional, el método puede comprender además poner en contacto el compuesto A con un ácido en condiciones suficientes para formar una sal del compuesto A. El ácido se puede seleccionar del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido canforsulfónico, ácido 2-naftilsulfónico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y derivados de los mismos, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico y combinaciones de los mismos. En un aspecto, el ácido comprende ácido clorhídrico. La presente divulgación proporciona que el rendimiento de la sal del compuesto A es al menos aproximadamente 80%, o al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95%, o al menos aproximadamente 99%. La pureza de la sal del compuesto A puede ser al menos aproximadamente 99%, o al menos aproximadamente 99.5%, o al menos aproximadamente 99.7%. Adicionalmente, la pureza óptica de la sal del compuesto A puede ser al menos aproximadamente 98%, o al menos aproximadamente 99%, o al menos aproximadamente 99.5%, o al menos aproximadamente 99.9% ee.

En otro aspecto, los métodos de la presente divulgación pueden comprender además poner en contacto el compuesto A con un disolvente rico en agua que tiene un pH de al menos 7 en condiciones suficientes para formar la forma monohidratada del compuesto A. En un aspecto, el disolvente comprende agua y acetonitrilo, y en el que el agua puede estar presente en una cantidad de al menos 80% en peso. Se contempla que la forma monohidratada del compuesto A tenga una pureza de al menos aproximadamente el 99.5%, o al menos aproximadamente el 99.7%, o al menos aproximadamente el 99.9%, o aproximadamente el 100%. En un aspecto, la forma monohidratada del compuesto A tiene una pureza óptica de al menos aproximadamente 99.9% o aproximadamente 100%.

La presente divulgación proporciona además un método en el que la reacción comprende poner en contacto la HYDZ con un agente deshidratante de fósforo (V). En un aspecto, el agente deshidratante comprende un compuesto que tiene una estructura:

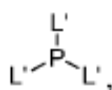


en la que cada L independientemente es alquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, arilo, O-arilo, Br, Cl o I; y R¹ es Cl, Br o I. En otro aspecto adicional, cada L se selecciona del grupo que consiste en Me, Et, Pr, *i*Pr, *n*-Bu, *s*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, O-Me, O-Et, O-Pr, O-*i*Pr, O-*n*-Bu, O-*s*-Bu, O-*i*-Bu, O-*t*-Bu, fenilo, O-fenilo, Br, y Cl. En todavía un aspecto adicional, cada L se selecciona del grupo que consiste en Me, Et, *t*-Bu, O-Me, O-Et, O-*t*-Bu, fenilo, O-fenilo, Br, y Cl. En un aspecto, R¹ puede ser Cl o Br. Se contempla que el agente deshidratante puede comprender cloruro de difenilofosfinilo, POCl₃, o una combinación de los mismos. En un aspecto, el agente deshidratante está presente en una cantidad de aproximadamente 1.8 equivalentes a aproximadamente 3 equivalentes. En un aspecto adicional, el agente deshidratante está presente en una cantidad de aproximadamente 2.3 a aproximadamente 2.5 equivalentes. En un aspecto de la presente divulgación, el contacto se produce en presencia de una base. En un aspecto adicional, la base es una piridina. En un aspecto, la base comprende 2,4-lutidina, 2,4,6-colidina, y una combinación de los mismos. En un aspecto de la presente divulgación, la base está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 0.2 equivalentes más de la cantidad del agente deshidratante. En otro aspecto, la base está presente en una cantidad de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 4.0 equivalentes. En un aspecto adicional, la base está presente en una cantidad de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 3.5 equivalentes.

La presente divulgación proporciona además un método en el que el contacto se produce en un disolvente de amida, sulfolano o nitrilo. En un aspecto, el disolvente comprende N-metil-2-pirrolidona ("NMP"), dimetilacetamida ("DMAc"),

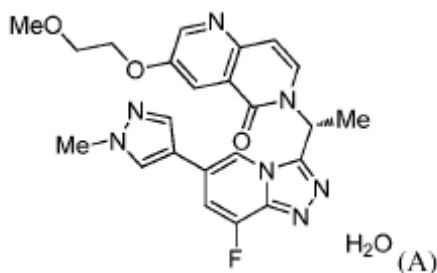
acetonitrilo, propionitrilo y combinaciones de los mismos. En un aspecto, el contacto se produce a una temperatura en un intervalo de 60 °C a 90 °C. En otro aspecto, la temperatura está en un intervalo de 83 °C a 86 °C. Los métodos de la presente divulgación pueden comprender además poner en contacto el compuesto A con un ácido en condiciones suficientes para formar una sal del compuesto A. El ácido se puede seleccionar del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido canforsulfónico, ácido 2-naftilsulfónico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y derivados de los mismos, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, y combinaciones de los mismos. En un aspecto, el ácido comprende ácido clorhídrico. En el método descrito anteriormente, el rendimiento de la sal del compuesto A puede ser al menos aproximadamente 85%, o al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95%, o al menos aproximadamente 99%. La pureza de la sal del compuesto A es al menos aproximadamente 88%, o al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95%. La pureza óptica de la sal del compuesto A es al menos aproximadamente 99%, o al menos aproximadamente 99.5%, o al menos aproximadamente 99.8%, o al menos aproximadamente 99.9% ee.

La presente divulgación proporciona además un método en el que la reacción comprende poner en contacto la HYDZ con una fosfina:



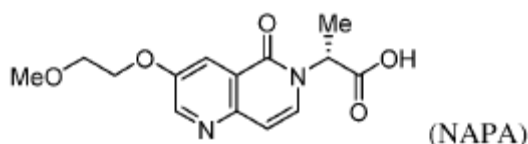
en la que cada L' independientemente es un grupo alquilo, arilo o heteroarilo; y un oxidante. En un aspecto, cada L' es un grupo alquilo C₁₋₆. En otro aspecto, cada L' es un grupo alquilo C₁₋₄. En un aspecto adicional, cada L' se selecciona del grupo que consiste en Me, Et, Pr, iPr, *n*-Bu, *s*-Bu, *i*-Bu, y *t*-Bu. En un aspecto la fosfina es trimetil fosfina. En un aspecto, cada L' es un grupo arilo o un grupo heteroarilo. En otro aspecto, cada L' es fenilo o piridina. En un aspecto adicional, la fosfina es trifenilo fosfina o difenilo-2-piridilfosfina. En un aspecto, la fosfina está presente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 2 equivalentes. En otro aspecto, la fosfina está presente en una cantidad de aproximadamente 1.1 equivalentes, o aproximadamente 1.2 equivalentes, o aproximadamente 1.3 equivalentes, o aproximadamente 1.4 equivalentes, o aproximadamente 1.5 equivalentes, o aproximadamente 1.6 equivalentes, o aproximadamente 1.7 equivalentes, o aproximadamente 1.8 equivalentes, o aproximadamente 1.9 equivalentes. En un aspecto, el oxidante se selecciona del grupo que consiste en benzoquinona, azodicarboxilato, arilo y/o heteroarilo disulfuro, arilo y/o heteroarilo hipoclorito, y combinaciones de los mismos. En un aspecto adicional, la benzoquinona comprende 2,3- dicloro-5,6- dicianobenzoquinona ("DDQ"). En un aspecto adicional, el azodicarboxilato comprende dietil azodicarboxilato ("DEAD"), diisopropil azodicarboxilato ("DIAD"), o di-(4-clorobencil)azodicarboxilato. En un aspecto adicional, el arilo y heteroarilo disulfuro comprende un disulfuro de benzotiazilo. En un aspecto, el oxidante está presente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 2 equivalentes. En otro aspecto, el oxidante está presente en una cantidad de aproximadamente 1.1 equivalentes, o aproximadamente 1.2 equivalentes, o aproximadamente 1.3 equivalentes, o aproximadamente 1.4 equivalentes, o aproximadamente 1.5 equivalentes, o aproximadamente 1.6 equivalentes, o aproximadamente 1.7 equivalentes, o aproximadamente 1.8 equivalentes, o aproximadamente 1.9 equivalentes. En un aspecto, el deshidratante comprende además una azida. En un aspecto adicional, la azida es trimetilsilil azida ("TMS azida"). En un aspecto, el contacto se produce a una temperatura en un intervalo de 15 °C a 35 °C, o 20 °C a 30 °C, o 30 °C a 70 °C, o 40 °C a 60 °C. En un aspecto, el contacto se produce en un disolvente seleccionado entre un disolvente clorado, un disolvente éter, acetonitrilo, y combinaciones de los mismos. En un aspecto adicional, el disolvente éter comprende tetrahidrofurano, éter dietílico, o una combinación de los mismos. En un aspecto, la reacción que comprende además poner en contacto el compuesto A con un ácido en condiciones suficientes para formar una sal del compuesto A. En un aspecto adicional, el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido canforsulfónico, ácido 2-naftilsulfónico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y derivados de los mismos, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, y combinaciones de los mismos. En un aspecto adicional, el ácido comprende ácido clorhídrico.

La presente divulgación comprende además cristalizar el compuesto A en una solución que comprende alcohol y agua, en condiciones suficientes para formar una forma monohidratada del compuesto A:

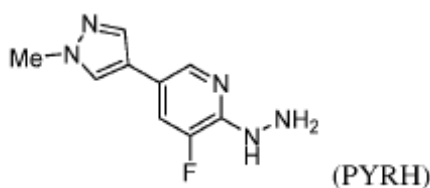


monohidrato

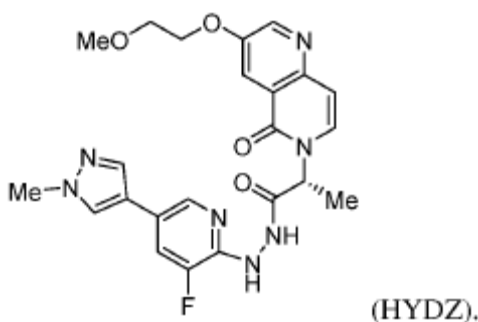
- El alcohol incluye metanol, etanol, isopropanol o combinaciones de los mismos. En un aspecto, el alcohol comprende etanol. En otro aspecto, el alcohol comprende isopropanol. La proporción de alcohol a agua puede estar en un intervalo de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1, o aproximadamente 1:1, o aproximadamente 1:2, o aproximadamente 1:3, o aproximadamente 1:4, o aproximadamente 1:5, o aproximadamente 1:6, o aproximadamente 1:9, o aproximadamente 1:8, o aproximadamente 1:9, o aproximadamente 1:10, o aproximadamente 10:1, o aproximadamente 9:1, o aproximadamente 8:1, o aproximadamente 7:1, o aproximadamente 6:1, o aproximadamente 5:1, o aproximadamente 4:1, o aproximadamente 3:1, o aproximadamente 2:1. En un aspecto, la proporción de alcohol a agua es aproximadamente 1:3, o aproximadamente 1:4, o aproximadamente 1:5, o aproximadamente 1:6, o aproximadamente 2:1. En un aspecto adicional de la presente divulgación, el rendimiento de la forma monohidratada del compuesto A es al menos aproximadamente 95%, o al menos aproximadamente 97%, o al menos aproximadamente 99%. La pureza de la forma monohidratada del compuesto A puede ser al menos aproximadamente 99%, o al menos aproximadamente 99.5%, o al menos aproximadamente 99.7, o al menos aproximadamente 99.9%. La pureza óptica de la forma monohidratada del compuesto A puede ser al menos aproximadamente 99.5%, o al menos aproximadamente 99.7%, o aproximadamente 100% ee.
- Los métodos de la presente divulgación proporcionan que la HYDZ se puede formar haciendo reaccionar (*R*)-2-(3-(2-metoxietoxi)-5-oxo-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)propanoico ácido ("NAPA"):



con 3-fluoro-2-hidrazinil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridina ("PYRH"):



- y un reactivo de acoplamiento, y en condiciones suficientes para formar HYDZ:



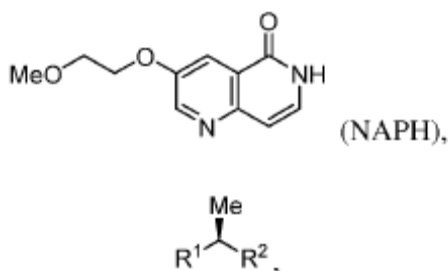
- En un aspecto, NAPA puede ser un zwitterion. En otro aspecto, NAPA puede ser una sal. La sal contemplada en este documento comprende HCl, HBr, un ácido sulfónico, o diisopropilamina, o catión potasio. En un aspecto, la sal comprende HCl. En un aspecto adicional, la sal de ácido sulfónico se puede seleccionar del grupo que consiste en ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 1-naftalenosulfónico, ácido m-xilenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido 2-nitrobenzenosulfónico, ácido 2,5 diclorobenzenosulfónico, ácido (-)-10-canforsulfónico, ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido p-clorobenzenosulfónico, ácido metanosulfónico y combinaciones de los mismos. En otro aspecto adicional, la sal comprende ácido 2-naftalenosulfónico.
- La presente divulgación proporciona que el reactivo de acoplamiento puede incluir un reactivo seleccionado del grupo que consiste en un reactivo de carbodiimida, un reactivo de fosfonio, un reactivo de uronio, un reactivo de imonio, un reactivo de imidazolio, un reactivo organofosforado, un reactivo de cloruro de ácido, un reactivo de cloroformiato, un reactivo de piridinio y combinaciones de los mismos. En un aspecto, el reactivo de carbodiimida se puede seleccionar del grupo que consiste en *N,N*-diciclohexilcarbodiimida ("DCC"), 1,3-diisopropilcarbodiimida ("DIC"), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida ("EDC"), isopropilcarbodiimida ("CIC"), y combinaciones de los mismos. En otro aspecto, el reactivo de fosfonio comprende hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio ("BOP") o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio ("PyBOP"). En otro aspecto, el reactivo de uronio 1-

[Bis(dimetilamino)metileno]- 1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato ("HATU") o O-(Benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato ("HBTU"). En otro aspecto, el reactivo de imidazolio comprende 1,1'-carbonildiimidazol ("CDI"). El reactivo de cloruro de ácido puede comprender cloruro de pivaloilo o cloruro de 2, 4, 6-trimetilbenzoilo. El reactivo de cloroformiato comprende cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo.

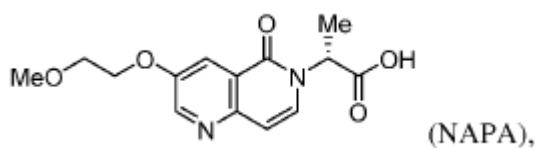
5 En el método descrito anteriormente, la reacción se puede realizar en presencia de un aditivo de acoplamiento. En un aspecto, el aditivo de acoplamiento puede ser un benzotriazol, una dicarboximida, una succinimida, o una combinación de los mismos. En un aspecto, el aditivo de acoplamiento se puede seleccionar del grupo que consiste en *N*-hidroxisuccinimida ("HOSu"), *N*-hidroxi- 5-norborneno-2,3-dicarboximida ("HONB"), 1-hidroxibenzotriazol ("HOBt"), 6-cloro-1-hidroxibenzotriazol ("Cl- HOBt"), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol ("HOAt"), y combinaciones de los mismos. En un aspecto adicional, el aditivo de acoplamiento comprende HOBt.

10 En un aspecto, la reacción puede ocurrir en presencia de una base. En un aspecto, la base comprende una amina terciaria. La amina terciaria se puede seleccionar del grupo que consiste en *N,N*-diisopropiletilamina ("DIEA"), trietilamina ("TEA"), *N*-metilmorfolina ("NMM"), base Hünig, y combinaciones de los mismos. En un aspecto, la base puede estar presente en una cantidad de al menos aproximadamente 1 equivalente. En un aspecto adicional, la reacción puede ocurrir en un disolvente aprótico. El disolvente aprótico se puede seleccionar del grupo que consiste en acetonitrilo, diclorometano, tetrahidrofurano, dimetilacetamida ("DMAc"), y combinaciones de los mismos. En un aspecto, el disolvente aprótico puede ser DMAc. El rendimiento de HYDZ puede ser al menos aproximadamente 75%, o al menos aproximadamente 85%, o al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95%. La pureza de HYDZ puede ser al menos aproximadamente 95%, o al menos aproximadamente 97%, o al menos aproximadamente 99%, o al menos aproximadamente 99.5%, o aproximadamente 100%. La pureza óptica de HYDZ es al menos aproximadamente 99%, o al menos aproximadamente 99.5%, o al menos aproximadamente 99.7%, o al menos aproximadamente 99.9% ee.

La presente divulgación proporciona los métodos en los que el NAPA se forma mezclando 3-(2-metoxietoxi)- 1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona ("NAPH"):



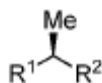
y una base, en condiciones suficientes para formar NAPA:



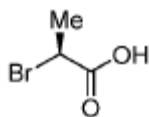
en la que R^1 es Br, Cl, I, u OTf y

R^2 es COOH o éster de alquilo C_{1-3} , y

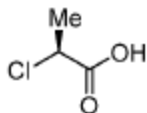
30 cuando R^2 es éster de alquilo C_{1-3} , el método de formación de NAPA comprende además hidrolizar el éster de alquilo C_{1-3} para formar un ácido. En un aspecto, R^1 puede ser Cl. En otro aspecto, R^1 puede ser Br. En un aspecto adicional, R^1 puede ser I. En un aspecto adicional, R^1 puede ser OTf. En un aspecto de la presente divulgación R^2 puede ser COOH. En un aspecto,



35 puede ser



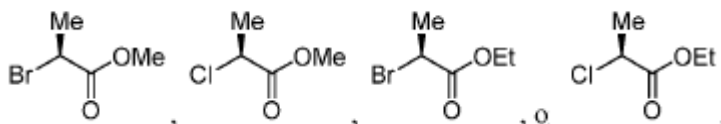
o



5 En un aspecto, R^2 puede ser éster de alquilo C_{1-3} . En un aspecto, R^2 puede ser $COOCH_3$ o $COOCH_2CH_3$. En un aspecto,



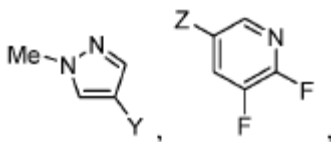
puede ser



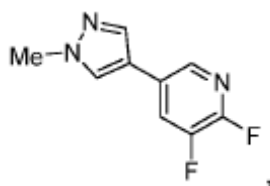
10 La base puede comprender una base inorgánica fuerte. En un aspecto, la base se puede seleccionar del grupo que consiste en $KOtBu$, $NaOtBu$, $LiOtBu$, $Mg(OtBu)_2$, $Al(OtBu)_3$, $NaOSiMe_3$, Cs_2CO_3 , bis(trimetilsilil)amida de potasio ("KHMDs"), bis(trimetilsilil)amida de sodio ("NaHMDs"), bis(trimetilsilil)amida de litio ("LiHMDs"), y combinaciones de los mismos. En un aspecto, la base comprende $Mg(OtBu)_2$ y uno o ambos de $NaOtBu$ y $KOtBu$. En otro aspecto, la base comprende $Mg(OtBu)_2$ y uno de $NaOtBu$ y $KOtBu$. La proporción de $Mg(OtBu)_2$ a $NaOtBu$ o $KOtBu$ puede estar en un intervalo de aproximadamente 1.5:1 a aproximadamente 2.5:1, o aproximadamente 2:1. La mezcla puede ocurrir a una temperatura en un intervalo de 20 °C a 80 °C, o 25 °C a 60 °C, o 25 °C a 45 °C, o 25 °C a 35 °C. En un aspecto, la hidrólisis se produce en condiciones ácidas. El rendimiento de NAPA puede ser al menos aproximadamente 80%, o al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95%, o al menos aproximadamente 97%. La pureza de NAPA puede ser al menos aproximadamente 95%, o al menos aproximadamente 97%, o al menos aproximadamente 99%, o al menos aproximadamente 99.5%, o aproximadamente 100%. La pureza óptica de NAPA es al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95%, o al menos aproximadamente 97%, o al menos aproximadamente 99%, o al menos aproximadamente 99.5% ee.

La presente divulgación proporciona los métodos en los que la PYRH está formada por

(i) mezcla de

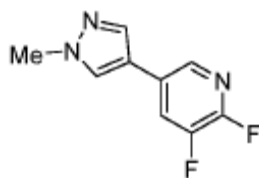


25 y un catalizador, en condiciones suficientes para formar un intermedio:

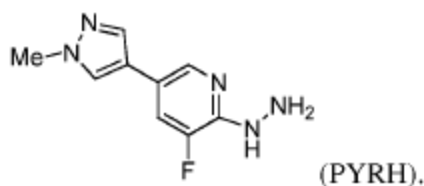


en la que:

- (a) Y es F, Cl, Br, I u OTf, y Z comprende ácido borónico, éster borónico, magnesio, zinc, circonio, estaño o silicio; o
 (b) Y comprende ácido borónico, éster borónico, magnesio, zinc, circonio, estaño o silicio, y Z es F, Cl, Br, I u OTf; y
 (ii) mezcla de

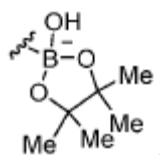


- 5 y H_2NNH_2 , en condiciones suficientes para formar PYRH:

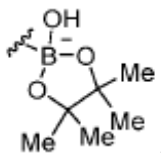


- 10 En un aspecto, el catalizador comprende paladio (0), paladio (II), níquel, cobre o hierro. En un aspecto adicional, el catalizador comprende paladio (0) o paladio (II). En otro aspecto, el catalizador comprende $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, un catalizador de Pd que tiene al menos un ligando de fosfina, PEPPSI-SIPr o un palladaciclo seleccionado del grupo que consiste en un DavePhos, un XPhos, un SPhos, un JohnPhos, un RuPhos, un BrettPhos, un JackiePhos, un CPhos y combinaciones de los mismos. En un aspecto, el catalizador comprende un X-Phos palladaciclo. Los métodos proporcionan además que la

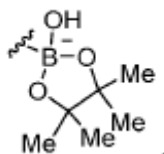
- 15 mezcla en la etapa (i) puede ocurrir en la presencia de una base. En un aspecto, la base se selecciona del grupo que consiste en K_3PO_4 , CsF, Cs_2CO_3 , y combinaciones de los mismos. En el método descrito anteriormente, Y puede ser Cl, Br, I, u OTf, y Z puede comprender boro, magnesio, zinc, circonio, estaño, o silicio. En un aspecto, Y puede ser Cl. En otro aspecto, Y puede ser Br. En un aspecto adicional, Y puede ser I. En otro aspecto, Y puede ser OTf. Z puede comprender ácido borónico, éster borónico o boronato. En un aspecto, Z es un ácido borónico. En otro aspecto, Z es un éster borónico seleccionado de pinacolborano y catecolborano. En un aspecto adicional, Z es un boronato seleccionado del grupo que consiste en 9-borabicyclo[3.3.1]nonano ("9-BBN"), un boronato del ácido *N*-metiliminodiacético ("MIDA boronato"), y 2-hidroxi-4,4,5,5-tetrametil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,2-dioxaborolan-2-uido:



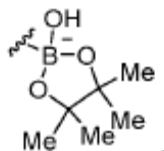
En un aspecto, Z es



- 25 Z puede comprender magnesio, zinc, circonio, estaño, o silicio. Y puede comprender boro, magnesio, zinc, circonio, estaño, o silicio, y Z es Cl, Br, I, u OTf. En un aspecto, Z puede ser Cl. En otro aspecto, Z puede ser Br. En otro aspecto, Z puede ser I. En un aspecto adicional, Z es OTf. Y puede comprender ácido borónico, éster borónico o boronato. En un aspecto, Y es un ácido borónico. En otro aspecto, Y es un éster borónico seleccionado de pinacolborano y catecolborano. En un aspecto adicional, Y es un boronato seleccionado del grupo que consiste en 9-borabicyclo[3.3.1]nonano ("9-BBN"), un boronato del ácido *N*-metiliminodiacético ("MIDA boronato"), y 2-hidroxi-4,4,5,5-tetrametil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,2-dioxaborolan-2-uido:



En un aspecto, Y es



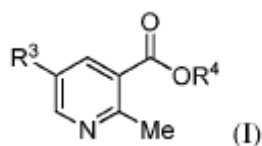
En un aspecto, Y puede comprender magnesio, zinc, circonio, estaño, o silicio.

- 5 La presente divulgación describe que la etapa de mezcla en (i) se produce en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en dioxano, agua, tolueno, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, n-heptano y combinaciones de los mismos. En un aspecto, el disolvente comprende 2-metiltetrahidrofurano. En un aspecto, la mezcla en la etapa (i) se produce en presencia de un catalizador de transferencia de fase. El catalizador de transferencia de fase puede comprender, por ejemplo, una sal de amonio cuaternario. En otro aspecto, el catalizador de transferencia de fase comprende bromuro de tetrabutilamonio ("TBAB"). En un aspecto, la mezcla en la etapa (i) puede ocurrir en un disolvente que comprende alcohol y agua. El alcohol se puede seleccionar del grupo que consiste en 1-butanol, 2-butanol y combinaciones de los mismos. En un aspecto, la mezcla en la etapa (i) se produce a una temperatura en un intervalo de 60 °C a 80 °C, o de 65 °C a 75 °C. El rendimiento del intermedio puede ser al menos aproximadamente 80%, o al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95%, o al menos aproximadamente 97%. La pureza del intermedio es al menos aproximadamente 97%, o al menos aproximadamente 98%, o al menos aproximadamente 99%. En un aspecto, la hidrazina puede estar presente en una cantidad de al menos aproximadamente 1 equivalente, o al menos aproximadamente 2 equivalentes, o al menos aproximadamente 3 equivalentes, o al menos aproximadamente 4 equivalentes, o al menos aproximadamente 5 equivalentes. En otro aspecto, la hidrazina puede estar presente en una cantidad de al menos aproximadamente 3 equivalentes, o al menos aproximadamente 4 equivalentes, o al menos aproximadamente 5 equivalentes, o al menos aproximadamente 6 equivalentes.

En un aspecto, la mezcla en la etapa (ii) puede ocurrir a una temperatura de al menos 70 °C, o al menos 80 °C, o al menos 90 °C, o al menos 100 °C, o al menos 110 °C. Se proporciona que la mezcla en la etapa (ii) puede ocurrir en un disolvente que comprende agua y alcohol. El alcohol se puede seleccionar del grupo que consiste en metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, 2-butanol y combinaciones de los mismos. En un aspecto, el disolvente comprende agua y metanol. El rendimiento de PYRH es al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95%, o al menos aproximadamente 97%, o al menos aproximadamente 99%. En un aspecto, la pureza de PYRH puede ser al menos aproximadamente 97%, o al menos aproximadamente 99%, o al menos aproximadamente 99.5%, o aproximadamente 100%.

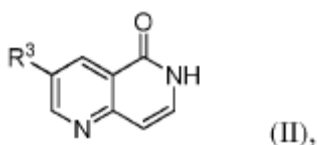
30 La presente divulgación proporciona métodos en los que el NAPH está formado por

(i) mezcla de un metilnicotinato de fórmula (I):



en la que R³ es Cl, Br o I, y R⁴ es alquilo;

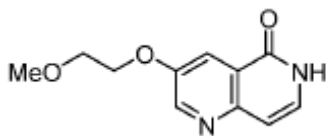
con 1,3,5-triazina y una base, en condiciones suficientes para formar una naftiridinona de fórmula (II):



35

y

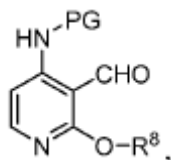
(ii) mezcla de la naftiridinona de fórmula (II) con metoxietanol, una base y un catalizador de cobre (I), en condiciones suficientes para formar NAPH:



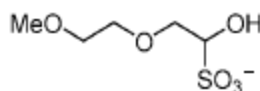
En un aspecto, R^3 se puede seleccionar del grupo que consiste en Br, Cl, y I. En un aspecto, R^4 puede ser un alquilo C_{1-4} . Por ejemplo, R^4 se puede seleccionar del grupo que consiste en Me, Et, *n*-Pr, y *n*-Bu. En un aspecto adicional de la presente divulgación, el catalizador de cobre (I) se puede seleccionar del grupo que consiste en CuBr, CuBr-DMS, Cu(OAc), Cu(OTf) y combinaciones de los mismos. En un aspecto, el catalizador de cobre (I) comprende además un ligando. En un aspecto, el ligando se selecciona del grupo que consiste en uno o ambos de 1,10-fenantrolina y 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina. En un aspecto adicional de la presente divulgación, la base en la etapa (i) se puede seleccionar del grupo que consiste en CS_2CO_3 , KOtBu, K_3PO_4 , K_2CO_3 , y combinaciones de los mismos. En un aspecto, la base es CS_2CO_3 o KOtBu. En un aspecto adicional de la presente divulgación, la mezcla en la etapa (i) puede ocurrir en un disolvente polar aprótico. En un aspecto, el disolvente puede comprender dimetilsulfóxido o dimetilacetamida. La presente divulgación proporciona que la mezcla en la etapa (i) puede ocurrir a una temperatura en un intervalo de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 100 °C, o aproximadamente 80 °C. En un aspecto, la base en la etapa (ii) se puede seleccionar del grupo que consiste en KH, NaH, LiH, KOtBu, NaOtBu, LiOtBu, BuLi, HexLi, CS_2CO_3 , bis(trimetilsilil)amida de litio ("LiHMDS"), bis(trimetilsilil)amida de sodio ("NaHMDS"), bis(trimetilsilil)amida de potasio ("KHMDS"), diisopropilamida de litio ("LDA"), tetrametilpiperidina de litio ("LiTMP"), LiOH, NaOH, KOH, CsOH, y combinaciones de los mismos. En un aspecto, la base en la etapa (ii) se puede seleccionar del grupo que consiste en CS_2CO_3 , LiOtBu, LiHMDS, KOtBu, y combinaciones de los mismos. En un aspecto, la mezcla en la etapa (ii) puede ocurrir en un disolvente éter que tiene un punto de ebullición por encima aproximadamente 85 °C. En un aspecto, el disolvente se puede seleccionar del grupo que consiste en 2-metoxietanol puro, diglima, dioxano, y combinaciones de los mismos. La mezcla en la etapa (ii) puede ocurrir a una temperatura en un intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 130 °C, aproximadamente 80 °C a aproximadamente 120 °C, o aproximadamente 114 °C. El rendimiento de NAPH puede ser al menos aproximadamente 56%, 75%, 85%, o 95%. NAPH tiene una pureza de al menos aproximadamente 90%, 95%, o 97%.

La presente divulgación proporciona los métodos, en los que el NAPH está formado por:

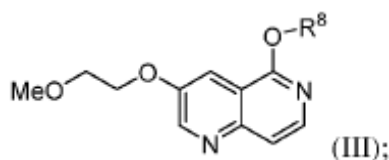
(i) mezcla de *N*-(3-formil-4-amino-2-alcóxido)piridina protegida:



en la que PG es un grupo protector y R^8 es alquilo, con 1-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)etano-1-sulfonato:

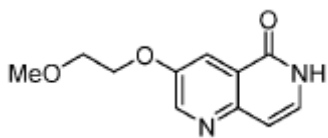


y base, en condiciones suficientes para formar una naftiridina de fórmula (III):

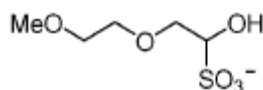


y

(ii) acidificar la naftiridina de fórmula (III), en condiciones suficientes para formar NAPH:

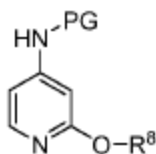


En un aspecto, PG se selecciona del grupo que consiste en PivCl, PivBr y anhídrido Piv. En un aspecto, R⁸ es un alquilo C₁₋₄. R⁸ puede ser CH₃. En otro aspecto,

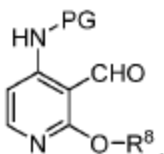


5 puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 5 equivalentes, o aproximadamente 1.2 equivalentes. En un aspecto adicional, la base se selecciona del grupo que consiste en NaOH, KOH, K₃PO₄, LiOH, CsOH, y RbOH, y una combinación de los mismos. En un aspecto, la mezcla se produce en un disolvente soluble en agua seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, 2-metoxietanol, t-BuOH, 2-BuOH, trifluoroetanol, agua y mezclas de los mismos. La mezcla
10 puede ocurrir a una temperatura en un intervalo de aproximadamente 40 °C a 90 °C, o aproximadamente 60 °C. En un aspecto, las condiciones suficientes para formar NAPH en la etapa (ii) comprenden condiciones ácidas. Las condiciones ácidas pueden comprender un ácido seleccionado de HCl, HBr, H₂SO₄, CH₃SO₃H, H₃PO₄, ácido trifluorometanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido tosílico y combinaciones de los mismos. En un aspecto, el ácido puede estar presente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 10
15 equivalentes, o aproximadamente 1.2 equivalentes. La acidificación puede ocurrir a una temperatura en un intervalo de 50 °C a 100 °C, o aproximadamente 65 °C. El rendimiento de NAPH puede ser al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95%. La pureza de NAPH es al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 30%, o al menos aproximadamente 10%.

20 En un aspecto, la *N*-(3-formil-4-amino-2-alcoxi)piridina protegida se forma mezclando una *N*-(4-amino-2-alcoxi)piridina protegida:

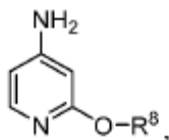


con un reactivo de litio, en condiciones suficientes para formar la *N*-(3-formil-4-amino-2-alcoxi)piridina protegida:

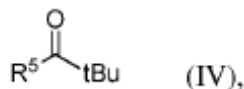


25 En un aspecto, el reactivo de litio se puede seleccionar del grupo que consiste en n-hexil litio, n-butil litio, s-butil litio, bis(trimetilsilil)amida de litio ("LiHMDS"), diisopropil amida de litio ("LDA"), tetrametilpiperidina de litio (LiTMP), y combinaciones de los mismos. En un aspecto, el reactivo de litio comprende uno o ambos de n-hexil litio y n-butil litio. La mezcla puede ocurrir a una temperatura en un intervalo de aproximadamente -50 °C a 25 °C, o aproximadamente -30 °C a -10 °C. El rendimiento de la *N*-(3-formil-4-amino-2-alcoxi)piridina protegida puede ser al menos aproximadamente 80% o al menos aproximadamente 85% o al menos aproximadamente 90%. La pureza de la *N*-(3-formil-4-amino-2-alcoxi)piridina protegida puede ser al menos aproximadamente 95%, o al menos aproximadamente 60%, o al menos
30 aproximadamente 30%.

En un aspecto, la *N*-(4-amino-2-alcoxi)piridina protegida se forma mezclando 2-alcoxi-piridin-4ilamina:

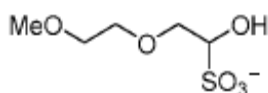


con base y un compuesto de pivaloilo de fórmula (IV):

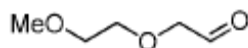


en condiciones suficientes para formar *N*-(4-amino-2-alcóxi)piridina protegida, en la que R^5 es Cl, Br u OC(O)alquilo. En un aspecto, R^5 se puede seleccionar del grupo que consiste en Cl, Br, y OC(O)alquilo. En un aspecto adicional, alquilo se puede seleccionar del grupo que consiste en Me, Et, Pr, *i*Pr, *n*-Bu, *sec*-Bu, y *tert*-Bu. La mezcla puede ocurrir a una temperatura en un intervalo de aproximadamente -30 °C a 50 °C, o aproximadamente 0 °C. El rendimiento de la *N*-(4-amino-2-alcóxi)piridina protegida es al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95%. En un aspecto, la *N*-(4-amino-2-alcóxi)piridina tiene una pureza de al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 80%, o al menos aproximadamente 60%.

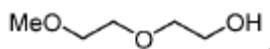
En un aspecto de la presente descripción, el 1-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)etano-1-sulfonato:



se forma poniendo en contacto 2- (2-metoxietoxi) acetaldehído:



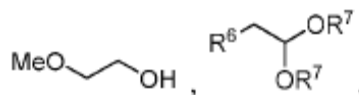
con HSO_3^- , $\text{S}_2\text{O}_5^{2-}$, o una combinación de los mismos, en condiciones suficientes para formar el 1-hidroxi-2-(2-metoxietoxi) etano-1-sulfonato. En un aspecto, el HSO_3^- y $\text{S}_2\text{O}_5^{2-}$ tienen un contraión seleccionado del grupo que consiste en Li^+ , K^+ , Na^+ , Me_4N^+ , Et_4N^+ , Bu_4N^+ , y combinaciones de los mismos. En un aspecto adicional, el 2-(2-metoxietoxi)acetaldehído se forma oxidando el 2-(2-metoxietoxi)-1-etanol:



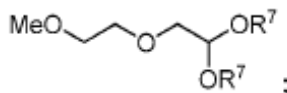
con un agente oxidante El agente oxidante se puede seleccionar del grupo que consiste en cloruro de oxalilo, clorocromato de piridinio ("PCC"), dicromato de piridinio ("PDC"), dimetilsulfóxido ("DMSO") activado con un complejo de trióxido de azufre piridina y combinaciones de los mismos. La oxidación puede ocurrir en presencia de una base o ejemplo. La base se puede seleccionar del grupo que consiste en trietilamina, DIPEA, *N*-metilmoflina y combinaciones de los mismos. En un aspecto, la base puede comprender trietilamina. La oxidación se puede producir en un disolvente que comprende metoxietanol.

En un aspecto, el 2-(2-metoxietoxi)acetaldehído está formado mediante:

(i) mezcla de

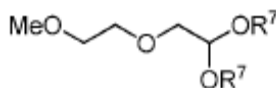


y una base fuerte para formar

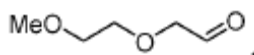


en la que R^6 es Cl, Br, I o grupos protectores de diol cíclicos; y R^7 es alquilo C_{1-4} ; e

(ii) hidrolizar



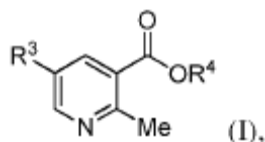
para formar el 2-(2-metoxietoxi)acetaldehído:



En un aspecto de la presente descripción, R^6 se puede seleccionar del grupo que consiste en Cl, Br, I, etilenglicol y 1,3-propanodiol. Adicionalmente, cada R^7 , independientemente, se puede seleccionar del grupo que consiste en CH_3 , CH_2CH_3 y $CH_2CH_2CH_3$. En un aspecto, R^7 puede ser CH_2CH_3 . En un aspecto, la base fuerte puede estar presente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 1.5 equivalentes. En un aspecto, la base fuerte está presente en una cantidad de aproximadamente 1.2 equivalentes. En un aspecto, la base fuerte se selecciona del grupo que consiste en NaH, LiH, LiOt-Bu, BuLi, hexLi, NaOt-Bu, KOt-Bu, KH, LiOH, y combinaciones de los mismos. La mezcla puede ocurrir en un intervalo de temperatura de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 120 °C, o aproximadamente 110 °C. La hidrólisis puede ocurrir en condiciones ácidas. El rendimiento del sulfonato puede ser al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, o al menos aproximadamente 80%. Se contempla que el sulfonato tiene una pureza de al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, o al menos aproximadamente 60%.

La presente divulgación proporciona un método que comprende:

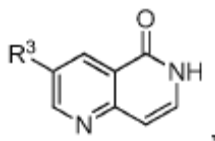
(i) mezcla de un metilnicotinato de fórmula (I):



15

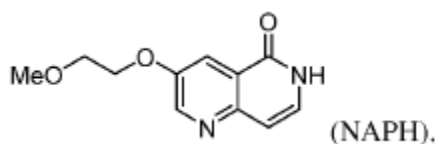
en la que R^3 es Cl, Br o I, y R^4 es alquilo;

con 1,3,5-triazina y una base, en condiciones suficientes para formar una naftiridinona de fórmula (II):

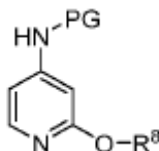


y

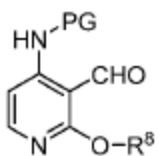
(ii) mezcla de la naftiridinona de fórmula (II) con metoxietanol, una base y un catalizador de cobre (I), en condiciones suficientes para formar 3-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona ("NAPH"):



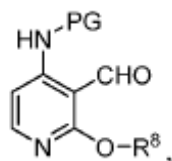
La presente divulgación proporciona un método que comprende mezcla de *N*-(4-amino-2-alcoxi)piridina protegida:



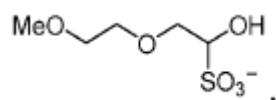
con un reactivo de litio, en condiciones suficientes para formar *N*-(3-formil-4-amino-2-alcoxi)piridina protegida:



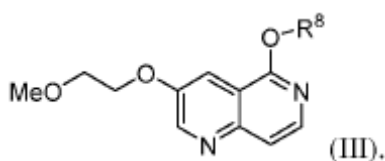
La presente divulgación proporciona un método que comprende mezcla de *N*-(3-formil-4-amino-2-alcoxi)piridina protegida:



con 1-hidroxi-2- (2-metoxietoxi) etano-1-sulfonato:

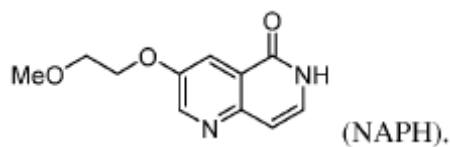


y base, en condiciones suficientes para formar una naftiridina de fórmula (III):



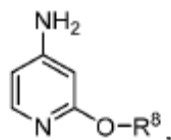
5

En un aspecto, el método comprende además acidificar la naftiridina de fórmula (III), en condiciones suficientes para formar 3-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona ("NAPH"):



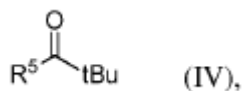
En un aspecto, la presente divulgación proporciona un método que comprende:

10 (i) mezcla de 4-amino-2-alcoxipiridina:



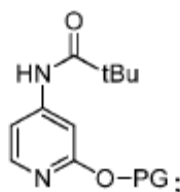
En la que R⁸ es un grupo alquilo,

con un compuesto de pivaloilo de fórmula (IV):

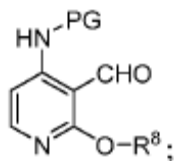


15 en la que R⁵ es Cl, Br u OC(O)alquilo, y

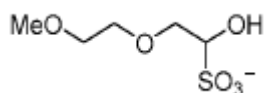
base, en condiciones suficientes para formar *N*-(2-alcoxipiridin-4-il)pivalamida:



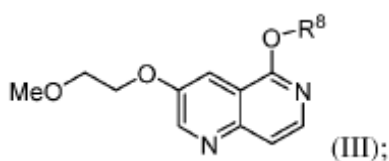
(ii) mezcla de *N*-(2-alcoxipiridin-4-il)pivalamida con un reactivo de litio, en condiciones suficientes para formar la *N*-(3-formil-4-amino-2-alcoxi)piridina protegida:



(iii) mezcla de la *N*-(3-formil-4-amino-2-alcóxi)piridina protegida con 1-hidroxi-2-(2-metoxietóxi)etano-1- sulfonato:



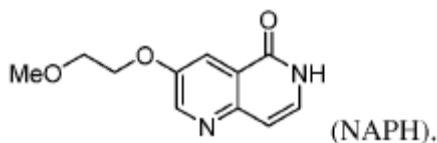
y base, en condiciones suficientes para formar una naftiridina de fórmula (III):



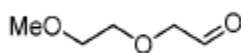
5

y

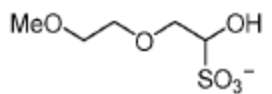
(iv) acidificar la naftiridina de fórmula (III), en condiciones suficientes para formar la 3-(2-metoxietóxi)-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona ("NAPH"):



10 La presente divulgación proporciona además un método que comprende poner en contacto 2-(2-metoxietóxi)acetaldehído:

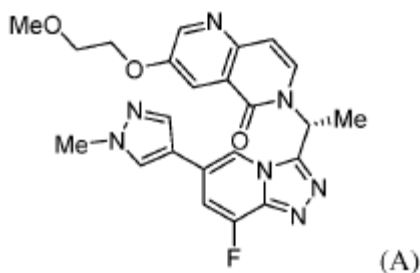


con HSO₃⁻, S₂O₅²⁻, o una combinación de los mismos, en condiciones suficientes para formar 1-hidroxi-2-(2-metoxietóxi)etano- 1-sulfonato:

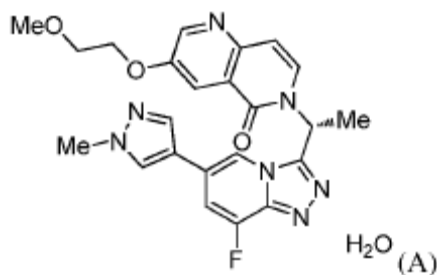


15

En una realización, el método comprende además cristalizar el compuesto A:



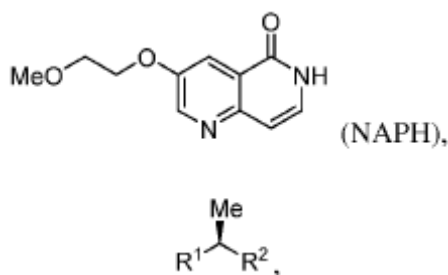
en una solución de alcohol y agua, en condiciones suficientes para formar una forma monohidratada del compuesto A:



monohidrato

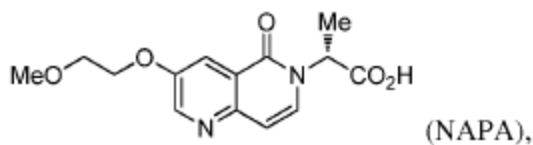
La presente divulgación proporciona un método que comprende:

(i) mezcla de 3-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona ("NAPH"):



5

y una base, en condiciones suficientes para formar NAPA:

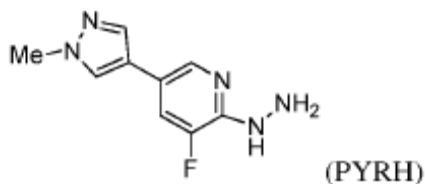


en la que R¹ es Br, Cl, I, u OTf, y

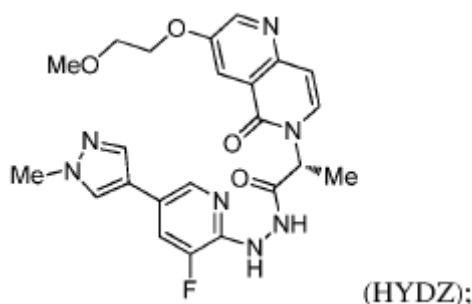
R² es COOH o éster de alquilo C₁₋₃, y

10 cuando R² es éster de alquilo C₁₋₃, el método de formación de NAPA comprende además hidrolizar el éster de alquilo C₁₋₃ para formar un ácido;

(ii) mezcla de NAPA con 3-fluoro-2-hidrazinil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina ("PYRH"):

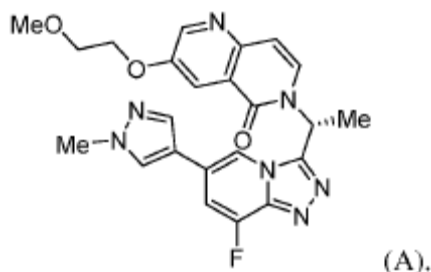


15 y un reactivo de acoplamiento, y en condiciones suficientes para formar la (R)-N'-(3-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-(3-(2-metoxietoxi)-5-oxo-1,6-naftiridin-6(5H)il)propanohidrazida ("HYDZ"):



y

(iii) hacer reaccionar la HYDZ con un tiofosfetano o un agente deshidratante de fósforo (V) en condiciones suficientes para formar la (R)-6-(1-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)-3-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona ("A"):



En un aspecto, la reacción comprende poner en contacto la HYDZ con un compuesto de tiofosfetano. En otro aspecto, la reacción comprende poner en contacto la HYDZ con un agente deshidratante de fósforo (V).

La descripción anterior se da solo para claridad de comprensión, y no deben entenderse limitaciones innecesarias a partir de la misma, ya que las modificaciones dentro del alcance de la invención pueden ser evidentes para los expertos en el arte.

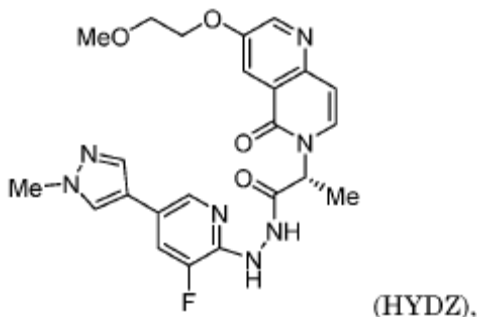
A lo largo de esta especificación y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera lo contrario, la palabra "comprender" y variaciones tales como "comprende" y "que comprende" se entenderá que implican la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas, pero no la exclusión de ningún otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

A lo largo de la especificación, donde las composiciones se describen como componentes o materiales incluidos, se contempla que las composiciones también pueden consistir esencialmente en, o consistir en, cualquier combinación de los componentes o materiales mencionados, a menos que se describa lo contrario. Del mismo modo, cuando se describe que los métodos incluyen etapas particulares, se contempla que los métodos también pueden consistir esencialmente en, o consistir, en cualquier combinación de las etapas mencionadas, a menos que se describa lo contrario. La invención descrita de manera ilustrativa en este documento se puede practicar adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o etapa que no se describa específicamente en este documento.

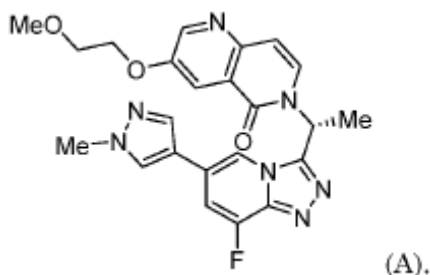
La práctica de un método descrito en este documento, y las etapas individuales del mismo, se pueden realizar manualmente y/o con la ayuda o la automatización proporcionada por un equipo electrónico. Aunque los procedimientos se han descrito con referencia a realizaciones particulares, un experto en el arte apreciará fácilmente que se pueden usar otras formas de realizar los actos asociados con los métodos. Por ejemplo, el orden de diversos de las etapas se puede cambiar sin apartarse del alcance del método, a menos que se describa lo contrario. Además, algunas de las etapas individuales se pueden combinar, omitir o subdividir además en etapas adicionales.

REIVINDICACIONES

1. Un método que comprende someter la (*R*)-*N'*-(3-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-(3-(2-metoxietoxi)- 5-oxo-1,6-naftiridin-6(5H)il)propanohidrazida ("HYDZ"):



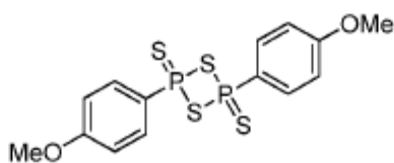
5 a una reacción de deshidratación con ya sea un compuesto de tiofosfetano o un agente deshidratante de fósforo (V) formando así la (*R*)-6-(1-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)-3-(2-metoxietoxi)- 1,6-naftiridin-5(6H)-ona ("A"):



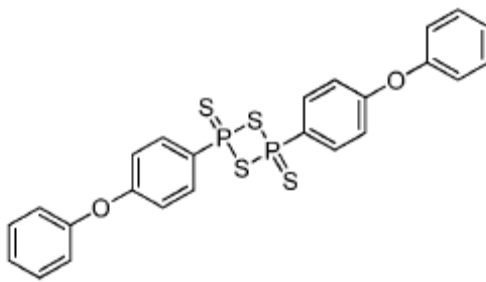
10 2. El método de la reivindicación 1, en el que la reacción de deshidratación comprende poner en contacto la HYDZ con un compuesto de tiofosfetano.

3. El método de la reivindicación 2, en el que

- el compuesto de tiofosfetano comprende un compuesto 2,4-bis(aril)-1,3-ditio-2,4-difosfetano 2,4-disulfuro, en el que el compuesto 2,4-bis(aril)-1,3-ditio-2,4-difosfetano 2,4-disulfuro es:



15 o



- y en el que el método comprende además poner en contacto el compuesto A con un disolvente rico en agua que tiene un pH de al menos 7 en condiciones suficientes para formar la forma monohidratada del compuesto A.

20 4. El método de la reivindicación 1, en el que la reacción de deshidratación comprende poner en contacto la HYDZ con un agente deshidratante de fósforo (V).

5. El método de la reivindicación 4, en el que el agente deshidratante comprende un compuesto que tiene una estructura:

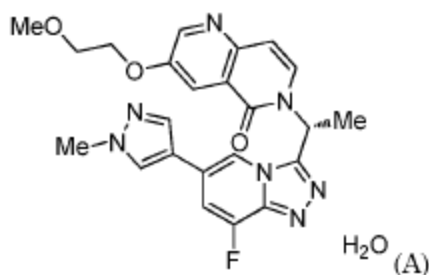


en la que cada L se selecciona del grupo que consiste en Me, Et, t-Bu, O-Me, O-Et, Ot-Bu, fenilo, O-fenilo, Br y Cl, y en la que R¹ es Cl, Br o I.

6. El método de la reivindicación 1,

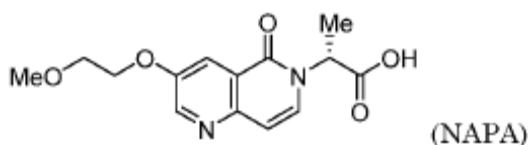
- que comprende además poner en contacto el compuesto A con un ácido en condiciones suficientes para formar una sal del compuesto A, en el que el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido canforsulfónico, ácido 2-naftilsulfónico, ácido metanosulfónico, ácido benenosulfónico y derivados de los mismos, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico y combinaciones de los mismos;

- y en el que el método comprende además cristalizar el compuesto A en una solución que comprende alcohol y agua, en condiciones suficientes para formar una forma monohidratada del compuesto A:

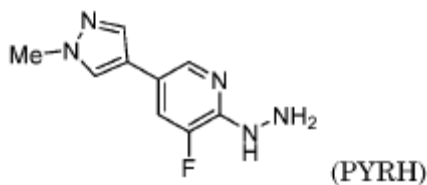


monohidrato.

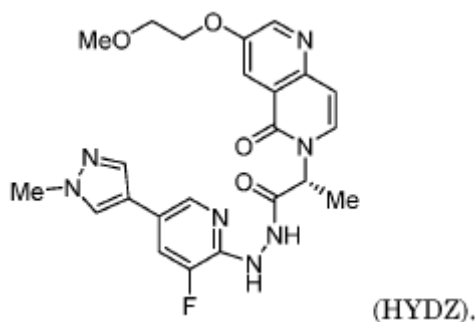
7. El método de la reivindicación 1, en el que la HYDZ se forma haciendo reaccionar el ácido (*R*)-2-(3-(2-metoxietoxi)-5-oxo-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)propanoico ("NAPA"):



con 3-fluoro-2-hidrazinil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridina ("PYRH"):



y un reactivo de acoplamiento, y en condiciones suficientes para formar HYDZ:

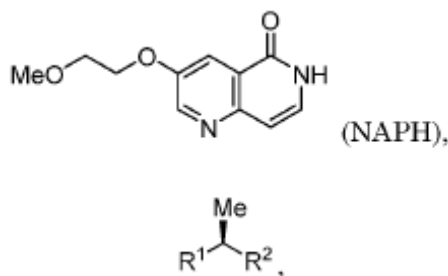


8. El método de la reivindicación 7, en el que NAPA es una sal que comprende HCl, HBr, un ácido sulfónico, diisopropilamina o potasio, en el que la sal de ácido sulfónico se selecciona del grupo que consiste en ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 1-naftalenosulfónico, ácido m-xilenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-nitrobencenosulfónico, ácido 2,5-diclorobencenosulfónico, ácido (-)-10-canforsulfónico, ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido p-clorobencenosulfónico, ácido metanosulfónico y combinaciones de los mismos.

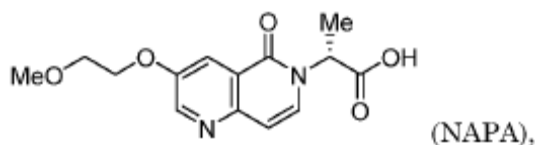
9. El método de la reivindicación 7, en el que el reactivo de acoplamiento comprende un reactivo seleccionado del grupo que consiste en un reactivo de carbodiimida, un reactivo de fosfonio, un reactivo de uronio, un reactivo de imonio, un reactivo de imidazolio, un reactivo organofosforado, un reactivo de cloruro de ácido, un reactivo de cloroformiato, un reactivo de piridinio y combinaciones de los mismos;

y en el que la reacción se produce en presencia de una base de amina terciaria seleccionada del grupo que consiste en N, N-diisopropiletilamina ("DIEA"), trietilamina ("TEA"), N-metilmorfolina ("NMM") y combinaciones de las mismas.

10. El método de la reivindicación 7, en el que el NAPA se forma mezclando la 3-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona ("NAPH"):



y una base, en condiciones suficientes para formar NAPA:



en el que R^1 es Br, Cl, I u OTf y

R^2 es COOH o éster de alquilo C_{1-3} , y

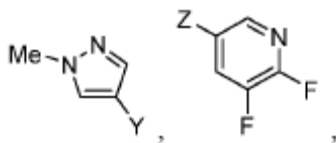
cuando R^2 es éster de alquilo C_{1-3} , el método para formar el NAPA comprende además hidrolizar el éster de alquilo C_{1-3} para formar un ácido.

11. El método de la reivindicación 10, en el que R^2 es COOH,

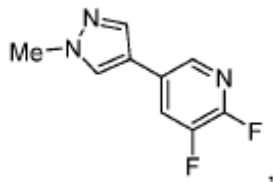
y en el que la base se selecciona del grupo que consiste en KOtBu, NaOtBu, LiOtBu, Mg(OtBu)₂, Al(OtBu)₃, NaOSiMe₃, Cs₂CO₃, bis(trimetilsilil)amida de potasio ("KHMDS"), bis(trimetilsilil)amida de sodio ("NaHMDS"), bis(trimetilsilil)amida de litio ("LiHMDS"), y combinaciones de los mismos.

12. El método de la reivindicación 7, en el que la PYRH está formada por

(i) mezcla de

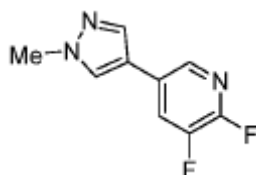


y un catalizador, en condiciones suficientes para formar un intermedio:

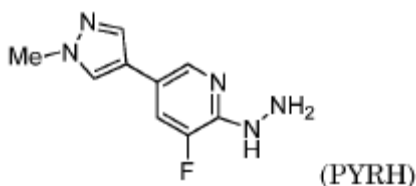


en la que:

- 5 (a) Y es F, Cl, Br, I u OTf, y Z comprende ácido borónico, éster borónico, magnesio, zinc, circonio, estaño o silicio; o
(b) Y comprende ácido borónico, éster borónico, magnesio, zinc, circonio, estaño o silicio, y Z es F, Cl, Br, I u OTf; y
(ii) mezcla de



y H_2NNH_2 , en condiciones suficientes para formar PYRH:



10

en el que preferiblemente

el catalizador comprende paladio (0), paladio (II), níquel, cobre, hierro, o combinaciones de los mismos

y en el que la mezcla en la etapa (i) se produce en presencia de una base y en el que Y es Cl, Br, I u OTf, y Z es ácido borónico;

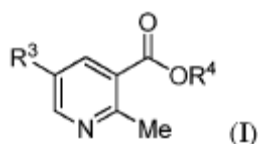
- 15 o en el que Z es Cl, Br, I u OTf, e Y comprende ácido borónico, éster borónico o boronato;

y en el que la mezcla en la etapa (i) se produce en presencia de un catalizador de transferencia de fase.

13. El método de la reivindicación 10,

en el que el NAPH está formado por

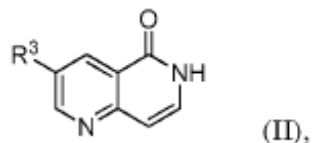
(i) mezcla de un metilnicotinato de fórmula (I):



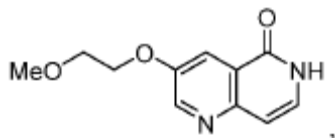
20

en el que R^3 es Cl, Br o I, y R^4 es alquilo;

con 1,3,5-triazina y una base, en condiciones suficientes para formar una naftiridinona de fórmula (II):



(ii) y mezcla de la naftiridinona de fórmula (II) con metoxietanol, una base y un catalizador de cobre (I), en condiciones suficientes para formar NAPH:



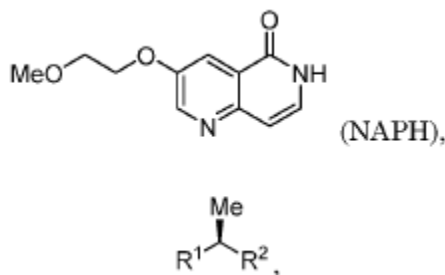
5

en la que

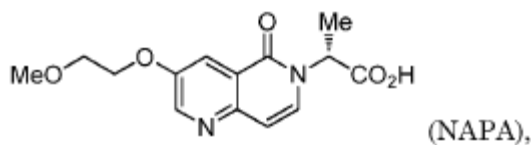
el catalizador de cobre (I) se selecciona del grupo que consiste en CuBr, CuBr-DMS, Cu(OAc), Cu(OTf) y combinaciones de los mismos y/o en el que la base en la etapa (i) se selecciona del grupo que consiste en Cs₂CO₃, KOtBu, K₃PO₄, K₂CO₃, y combinaciones de los mismos.

10 14. Un método que comprende:

(i) mezcla de 3-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona ("NAPH"):



y una base, en condiciones suficientes para formar NAPA:

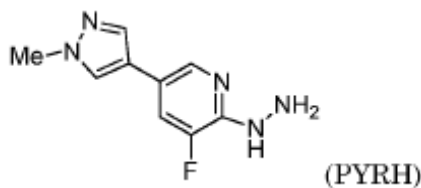


15 en el que R¹ es Br, Cl, I u OTf, y

R² es COOH o éster de alquilo C₁-₃, y

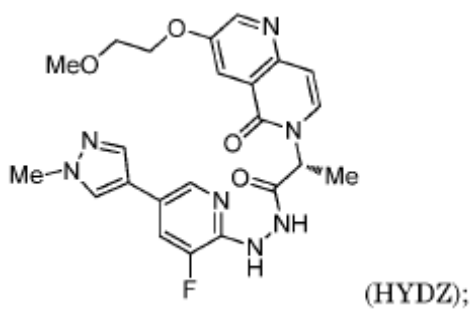
cuando R² es éster de alquilo C₁-₃, el método de formación de NAPA comprende además hidrolizar el éster de alquilo C₁-₃ para formar un ácido;

(ii) mezcla de NAPA con 3-fluoro-2-hidrazinil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il) piridina ("PYRH"):



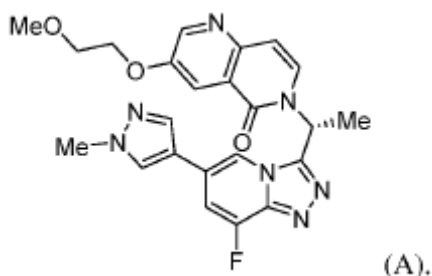
20

y un reactivo de acoplamiento, y en condiciones suficientes para formar la (R)-N'-(3-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-(3-(2-metoxietoxi)-5-oxo-1,6-naftiridin-6(5H)il)propanohidrazida ("HYDZ"):



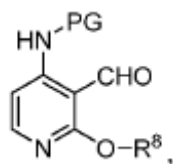
y

(iii) hacer reaccionar la HYDZ con un tiofosfetano o un agente deshidratante de fósforo (V) en condiciones suficientes para formar la (R)-6-(1-(8-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)-3-(2-metoxietoxi)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona ("A"):

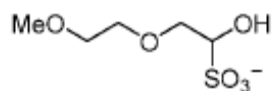


15. El método de la reivindicación 10, en el que el NAPH está formado por:

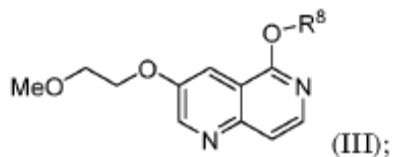
(i) mezcla del N-(3-formil-4-amino-2-alcoxi)piridina protegida:



10 en la que PG es un grupo protector y R⁸ es alquilo, con 1-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)etano-1-sulfonato:



y base, en condiciones suficientes para formar una naftiridina de fórmula (III):



y

15 (ii) acidificar la naftiridina de fórmula (III), en condiciones suficientes para formar NAPH:

