(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 998 512**

(51) Int. Cl.:

C07D 495/10 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2018 PCT/EP2018/066229**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2018 WO18234299**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2018 E 18730390 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2024 EP 3642210**

(54) Título: **Métodos para la preparación de compuestos heterocíclicos de 1,3-benzodioxol**

(30) Prioridad:

20.06.2017 EP 17176767

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.02.2025

(73) Titular/es:

UNION THERAPEUTICS A/S (100.00%)
Tuborg Havnevej 18
2900 Hellerup, DK

(72) Inventor/es:

DAHL, ALLAN CARSTEN;
BAJTNER, JOHAN ERIKSSON;
OLSEN, ESBEN PAUL KROGH y
METZLER, BJØRN

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

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

Métodos para la preparación de compuestos heterocíclicos de 1,3-benzodioxol

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos métodos para la preparación de compuestos heterocíclicos de 1,3-benzodioxol. Los compuestos son útiles como inhibidores de PDE4.

Antecedentes de la invención

El documento WO 2011/160632 divulga compuestos heterocíclicos de benzodioxol y benzodioxepeno útiles como inhibidores de PDE4 así como métodos adecuados para la preparación de los mismos.

El documento WO 2008/104175 divulga compuestos heterocíclicos de benzodioxol y benzodioxepeno útiles como inhibidores de PDE4 así como métodos adecuados para la preparación de los mismos.

El documento WO 2008/077404 divulga acetofenonas sustituidas útiles como inhibidores de PDE4 así como métodos adecuados para la preparación de los mismos.

El documento WO 2015/197534 divulga métodos para la preparación de compuestos heterocíclicos de 1,3-benzodioxol.

El documento WO 2017/103058 divulga métodos adicionales para la preparación de compuestos heterocíclicos de 1,3-benzodioxol.

Zafrani et al. Tetrahedron 65, 2009, pp. 5278-5283, describe un método para la difluorometilación de fenoles y tiofenoles.

Sperry et al Org. Process Res. Dev. 15, 2011, pp 721-725,, también describe la difluorometilación de fenoles.

Frey et al. Tetrahedron 2003, 59, pp. 6363-6373 también describe la desmetilación y difluorometilación de fenoles.

Zhang et al. J. Org. Chem. 2006, 71, 9845-9848 también describe la difluorometilación de fenoles.

Zheng et al. Chem. Commun. 2007, 5149-5151 también describe la difluorometilación de fenoles.

En el desarrollo de nuevos fármacos candidatos, es muy deseable tener acceso a métodos alternativos para la preparación de los fármacos candidatos, ya que algunas síntesis eficientes a pequeña escala pueden resultar difíciles de ampliar a cantidades de escala de producción. También, las síntesis a pequeña escala pueden involucrar reactivos y solventes que no son factibles de utilizar a nivel de producción.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar métodos alternativos para la preparación de compuestos heterocíclicos de 1,3-benzodioxol del tipo divulgado en los documentos WO 2011/160632, WO 2015/197534 y WO 2017/103058, en la medida en que dichos métodos alternativos proporcionen ventajas con respecto a una o más características como el número de etapas de reacción, pureza, rendimiento, facilidad de purificación, economía del proceso, disponibilidad de materiales de partida y reactivos, seguridad, previsibilidad, etc.

En comparación con la etapa (2a) del documento WO 2017/103058 en la etapa (2a) de la presente invención, se utilizaron reactivos más económicos y solventes más respetuosos con el medio ambiente y la solución se calentó a reflujo y se agitó hasta que la conversión fue ≥98 %.

En la etapa (3), al realizar la reacción como se describe en el Ejemplo 3 del documento WO 2017/103058 (Ejemplo 5 de la presente invención), se libera dióxido de carbono en cantidades equimolares al agregarse cantidad de clorodifluoroacetato de sodio a la reacción. Con el aumento a escala la liberación de gas y el posible aumento de presión en el equipo utilizado pueden convertir el procedimiento en un posible problema de seguridad. Por lo tanto, se desarrolló un procedimiento alternativo para poder controlar la liberación de dióxido de carbono durante el tiempo.

La identificación de un subproducto en la presente etapa (3) ha dado lugar a nuevas condiciones de reacción, ya que dicho subproducto no se elimina durante el tratamiento y aislamiento regulares del compuesto. El uso de TFA (ácido trifluoroacético) o MSA (ácido metanosulfónico) en un solvente polar, a temperatura elevada y posterior eliminación mediante tratamiento con una base acuosa, tal como NaOH o KOH durante la cristalización, conduce a una pureza de >94 % del compuesto.

La identificación de una impureza en la presente etapa (4) ha dado lugar a nuevas condiciones de reacción. El uso de un solvente de DMF/tBuOH y una base de tert-BuOK suprimió la formación de impurezas al mínimo, lo

que proporcionó un rendimiento aislado del 70-73 %. Esto supera el rendimiento del 57 % obtenido mediante el método como se describe en el documento WO 2017/103058.

El rendimiento mejorado, la evitación de posibles problemas de seguridad, el uso de otras condiciones de reacción y el uso de reactivos más baratos optimizan la economía del proceso de la presente invención en comparación con el método como se describe en los documentos WO 2017/103058, WO 2011/160632 y WO 2015/197534, son bastante sorprendentes.

Resumen de la invención

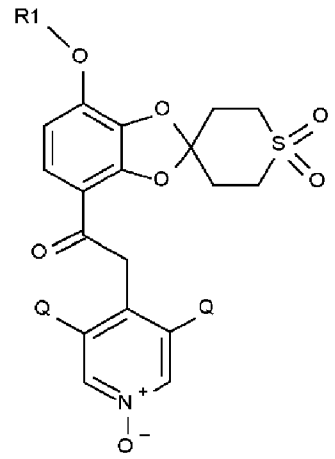
Los presentes inventores han encontrado que las etapas alternativas y el uso de reactivos alternativos divulgados en el presente documento proporcionan ventajas sobre los métodos conocidos debido a un rendimiento químico y volumétrico general mejorado, la evitación de posibles problemas de seguridad y una reducción de los costes de producción.

Por tanto, la presente invención proporciona un método para la preparación de compuestos de 1,3-benzodioxol, por ejemplo un compuesto de fórmula (I).

También se divulgan intermedios utilizados en el método anterior para preparar compuestos de fórmula (I).

Divulgación detallada de la invención

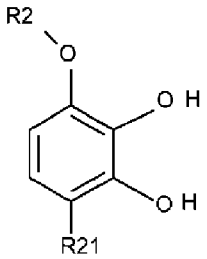
En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un método para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



(I)

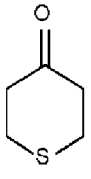
en la que R_1 es CHF_2, y Q se selecciona de cloro, bromo y flúor, que comprende cada una de las etapas:

(1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



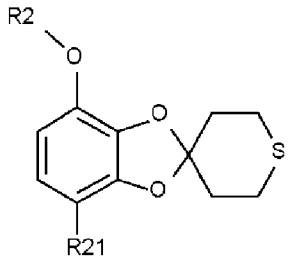
(II)

en la que R_2 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y arilalquilo, y R_{21} es $COCH_3$; con un compuesto de fórmula (III)



(III)

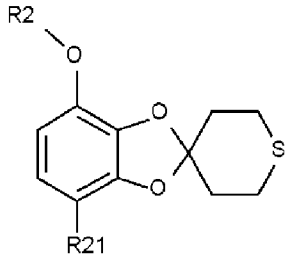
en presencia de un catalizador ácido en forma de una arcilla o una zeolita, para formar un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

en la que R_2 y R_{21} son como se definió anteriormente;

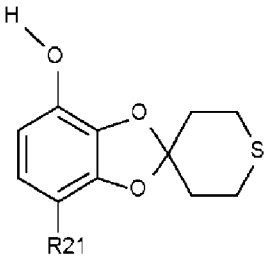
(2a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV)



(IV)

en la que R_2 y R_{21} son como se definió anteriormente con un tiol alifático o aromático en presencia de un hidróxido metálico en un solvente adecuado para obtener un compuesto de fórmula

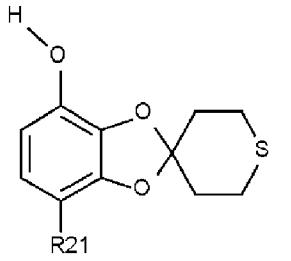
(VI)



(VI)

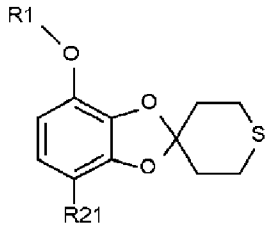
en la que R_{21} es como se definió anteriormente;

(3') hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VI),



(VI)

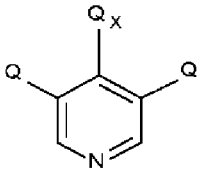
en la que R_{21} es como se definió anteriormente, mediante la adición de una solución del compuesto de fórmula (VI) y clorodifluoroacetato de sodio en DMF a una mezcla precalentada de DMF, agua y carbonato de potasio durante un período prolongado de tiempo para obtener el compuesto de fórmula (IX),



(IX)

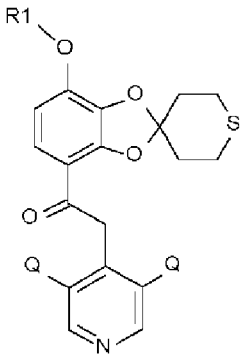
en la que R_1 y R_{21} son como se definió anteriormente;

(4) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IX) con un compuesto de piridina de fórmula (X)



(X)

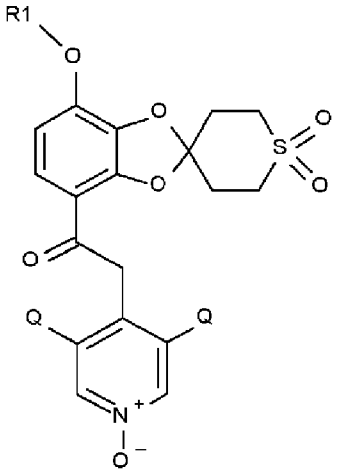
en la que Q es como se definió anteriormente y Qx se selecciona de cloro, bromo, flúor y yodo, para formar un compuesto de fórmula (XI);



(XI)

en la que R_1 y Q son como se definió anteriormente; y

(5) oxidar el compuesto resultante de fórmula (XI) para preparar el compuesto de fórmula (I)

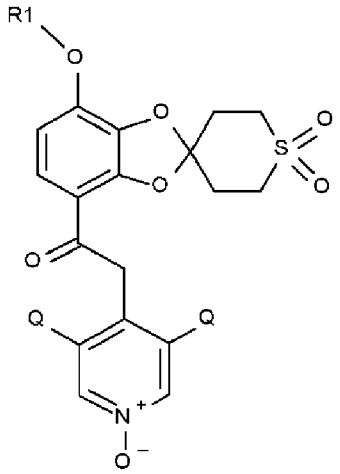


(I)

en la que R_1 y Q son como se definió anteriormente.

En el compuesto de fórmula (I), R_1 es CHF_2. Q se selecciona normalmente de cloro, bromo y flúor, preferiblemente cloro, en el que los Q son preferiblemente los mismos. En una realización, ambos Q son cloro.

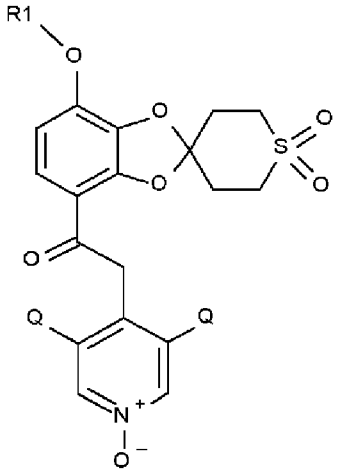
También se proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que R_1 es CHF_2, y Q se selecciona de cloro, bromo y flúor, que comprende las etapas (2a) y (3'), como se define en el primer aspecto.

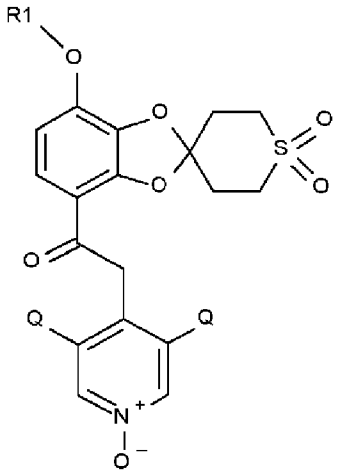
También se proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que R_1 es CHF_2, y Q se selecciona de cloro, bromo y flúor, que comprende la etapa (3'), como se define en el primer aspecto.

También se proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (I)

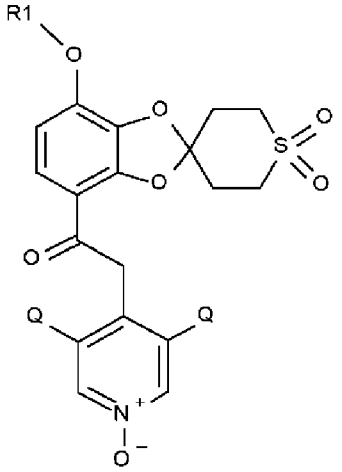


(I)

en la que R_1 es CHF_2, y Q se selecciona de cloro, bromo y flúor, que comprende las etapas (3') y (4), como se define en el primer aspecto, en el que la reacción en la etapa (4) se lleva a cabo en un solvente de DMF/tBuOH y una base de tert-BuOK,

opcionalmente en el que el solvente de DMF/tBuOH es una mezcla 30/70 v/v.

También se proporciona, un método para preparar un compuesto de fórmula (I)

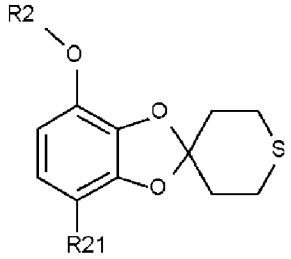


(I)

en la que R_1 es CHF_2, y Q se selecciona de cloro, bromo y flúor, que comprende cada una de las etapas: (2a), (3') y (4), y posteriormente oxidar el compuesto resultante,

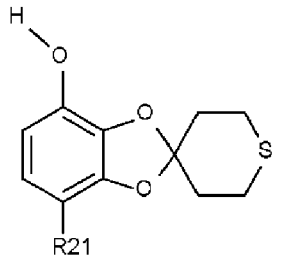
en el que:

la etapa (2a) comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV)



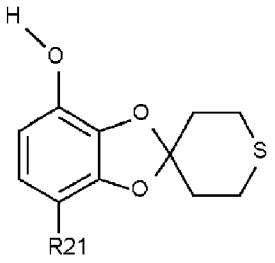
(IV)

en la que R_2 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y arilalquilo, y R_{21} es $COCH_3$; con un tiol alifático o aromático en presencia de un hidróxido metálico en un solvente adecuado para obtener un compuesto de fórmula (VI)



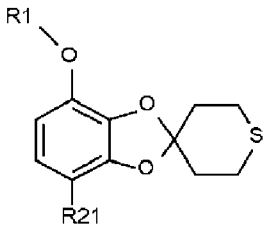
(VI);

la etapa (3') comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VI),



(VI)

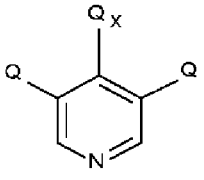
mediante la adición de una solución del compuesto de fórmula (VI) y clorodifluoroacetato de sodio en DMF a una mezcla precalentada de DMF, agua y carbonato de potasio durante un período prolongado de tiempo para obtener el compuesto de fórmula (IX),



(IX)

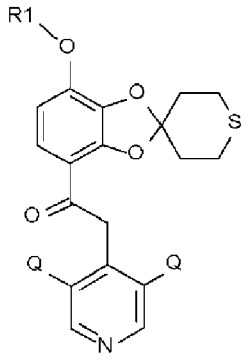
; y

la etapa (4) comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IX) con un compuesto de piridina de fórmula (X).



(X)

en la que Q_x se selecciona de cloro, bromo, flúor y yodo, para formar un compuesto de fórmula (XI);



(XI).

Definiciones

El término “alquilo C_{1-6}” se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada, lineal o ramificada que tiene desde uno hasta seis átomos de carbono, que incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo, isopentilo, neopentilo, pentilo terciario, hexilo e isohexilo. En algunas realizaciones, “alquilo C_{1-6}” es un grupo alquilo C_{1-4}, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario y butilo terciario. En consecuencia, “alquilo C_{1-3}” incluye metilo, etilo, propilo e isopropilo.

El término “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. En una realización, el término “halógeno” designa flúor o cloro. En otra realización, el término “halógeno” designa cloro.

El término “arilo” se refiere a un sistema de anillo aromático carbocíclico derivado de un hidrocarburo aromático mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno. El arilo incluye además sistemas de anillos bi-, tri- y policíclicos. Los ejemplos de fracciones de arilo preferidas incluyen fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, fluorenilo, y bifenilo. El “arilo” preferido es fenilo, naftilo o indanilo, en particular fenilo, a menos que se indique lo contrario.

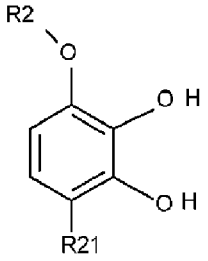
El término “arilalquilo” se refiere a un radical arilo como se definió anteriormente unido covalentemente a un grupo alquilo, por ejemplo bencilo.

Métodos de preparación

Parece que el método proporciona ventajas sobre los métodos conocidos al basarse en materiales de partida baratos, la facilidad del método de producción y el aumento de los rendimientos en las reacciones.

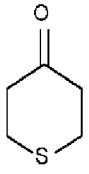
Etapa (1)

El método para la preparación de un compuesto de fórmula (I) incluye la formación de un compuesto de fórmula (IV) que se obtiene al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



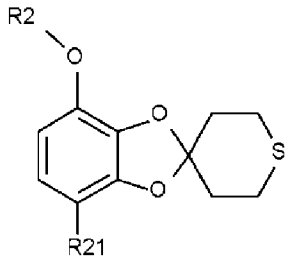
(II)

en la que R_2 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y arilalquilo, R_{21} es $COCH_3$; con un compuesto de fórmula (III)



(III),

en presencia de un catalizador ácido en forma de una arcilla o una zeolita, para formar un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

en la que R_2 y R_{21} son como se definió anteriormente.

El catalizador ácido está en la forma de una arcilla o una zeolita. Una zeolita normalmente se selecciona de CBV 720, CBV 760, CBV 780, HSZ-390HUA. Normalmente se selecciona una arcilla de Montmorillonita K10, Taiko Classic, Taiko Omega, Actol-10, Actol-20, Actol-20X, Tonsil Supreme 116 FF o Tonsil Supreme 115 FF. En una realización, se selecciona una arcilla de Montmorillonita K10, Tonsil Supreme 116 FF o Tonsil Supreme 115 FF. En otra realización, la arcilla es Montmorillonita K10.

La relación entre la zeolita o la arcilla y el compuesto de fórmula (II) puede tener influencia en la conversión y el tiempo de filtración. Por lo tanto, normalmente se prefiere tener una cantidad de zeolita o arcilla del 10 % p/p y el 500 % p/p en comparación con el compuesto de fórmula (II). En particular, la cantidad de mineral debe ser del 25 % p/p al 75 % p/p, preferiblemente en el rango del 45 % p/p al 55 % p/p.

La reacción normalmente se lleva a cabo en tolueno, benceno, 2-metil-THF (2-metiltetrahidrofurano), EtOAc (acetato de etilo), xilenos, heptano, octano, clorobenceno y diclorobenceno. En una realización, el solvente es tolueno o xilenos. En otra realización, el solvente es tolueno.

La reacción normalmente se lleva a cabo a una temperatura superior a 80 °C para promover la reacción. Por lo tanto, normalmente se prefiere que la temperatura esté en el rango de 80-200 °C, tal como en el rango de 100-160 °C, especialmente a 105-115 °C o 135-145 °C. En una realización, la reacción se realiza a reflujo de la mezcla de reacción. Normalmente se deja que la reacción continúe durante 4-96 horas, tal como 24-84 horas, especialmente 48-84 horas.

El compuesto resultante de fórmula (IV) se puede recuperar por medios convencionales, conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante tratamiento acuoso seguido de extracción y finalmente precipitación y filtración.

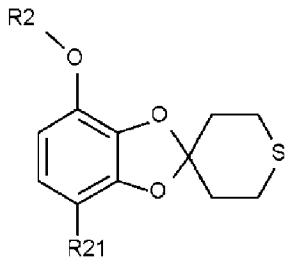
En una realización de la invención, el compuesto de fórmula (II) es en la que R_2 se selecciona de hidrógeno o metilo y R_{21} es $COCH_3$. En otra realización, el compuesto de fórmula (II) es 1-(2,3-dihidroxi-4-metoxifenil)etanona.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula (III) es tetrahidrotiopiran-4-ona.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula (IV) es en la que R_2 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario o bencilo, y R_{21} es $COCH_3$. En otra realización, el compuesto de fórmula (IV) es en la que R_2 es metilo y R_{21} es $COCH_3$.

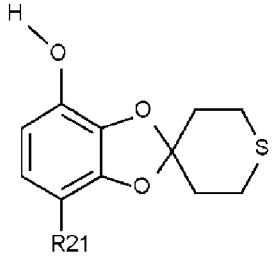
Etapa (2a)

El compuesto de fórmula (IV)



(IV)

en la que R_2 y R_{21} son como se definió anteriormente, se convierte a un compuesto de fórmula (VI)



(VI)

en la que R_{21} se definió anteriormente al desproteger la fracción fenólica.

Esto se hace al hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con un tiol aromático o alifático en presencia de un hidróxido metálico en un solvente adecuado.

El tiol aromático puede ser por ejemplo, pero no se limita a, bencenotiol, 4-metilbenceno-tiol, 3,5-dimetilbencenotiol, 2,5-dimetilbencenotiol, 4-isopropilbencenotiol o 5-tert-butil-2-metil-bencenotiol. En una realización, el tiol aromático es 5-tert-butil-2-metil-bencenotiol.

El tiol alifático puede ser por ejemplo, pero no se limita a, 1-dodecanotiol, 1-tetra-decanotiol, 1-hexadecanotiol o tert-dodecanotiol. En una realización, el tiol alifático es 1-dodecanotiol.

La desprotección del grupo fenol en la etapa (2a) se puede llevar a cabo utilizando diversos solventes por ejemplo seleccionados de DMF (N,N-dimetilformamida), NMP (N-metilpirrolidona), DMSO (sulfóxido de dimetilo), metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol y mezclas de los mismos. En una realización, el solvente es DMF. En otra realización, el solvente es una mezcla de DMF y metanol. En otra realización el solvente es etanol. En todavía otra realización, el solvente es 1-propanol.

La desprotección del grupo fenol se realiza en presencia de una base, por ejemplo seleccionada de K_2CO_3, Na_2CO_3, $KHCO_3$, $NaHCO_3$, $CsCO_3$, TEA (trietilamina), un hidróxido metálico, por ejemplo seleccionado de NaOH, KOH y LiOH; y tert-butóxido de potasio, tert-BuOLi (tert-butóxido de litio), metóxido de sodio, etóxido de sodio y DIPEA (N,N-diisopropiletilamina). En una realización, la base es un hidróxido metálico. En otra realización la base es NaOH.

La reacción se lleva a cabo normalmente a una temperatura en el rango de 50-120 °C, tal como en el rango de 70-100 °C. La reacción se deja transcurrir normalmente durante 2-36 horas, tal como de 3-24 horas. Normalmente se deja que la reacción continúe hasta que la conversión sea ≥98 %.

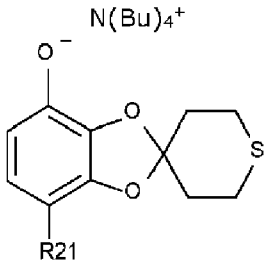
En una realización específica de la presente invención, una mezcla del compuesto de fórmula (IV), un hidróxido metálico, 1-dodecanotiol y un alcohol se calientan a reflujo y se agitan. En otra realización específica de la presente invención el hidróxido metálico es NaOH y el alcohol es EtOH. En otra realización específica de la presente invención, el hidróxido metálico es NaOH y el alcohol es 1-propanol.

El compuesto resultante de fórmula (VI) se puede recuperar por medios convencionales, conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante tratamiento acuoso seguido de extracción y finalmente precipitación y filtración.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula (VI) es en la que R_{21} es $C(O)CH_3$. En otra realización, el compuesto de fórmula (VI) es 1-(7-hidroxiespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il)etanona.

Etapa (2b)

En la etapa (2b) el compuesto de fórmula (VI) se hace reaccionar con $N(Bu)_4^+OH^-$ acuoso para formar un compuesto de fórmula (VII)



(VII)

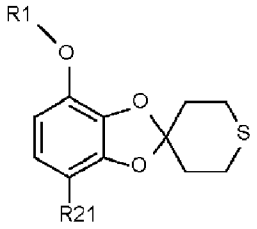
en la que R_{21} es como se definió anteriormente.

La mezcla normalmente se calienta a una temperatura en el rango de 20-80 °C, tal como 55-65 °C, hasta que todo se haya disuelto.

La solución resultante se lava normalmente con una solución de cloruro de sodio en agua mediante agitación a una temperatura en el rango de 20-80 °C, tal como 55-65 °C durante ≥20 min. Posteriormente, la adición de una mezcla de agua y cloruro de sodio seguida del enfriamiento de la mezcla desde ≥35 °C hasta 0-20 °C, por ejemplo 5 °C durante un período de 1-24 horas, tal como 1-4 horas, hace que se precipite la sal de TBA (tetrabutilamonio). La sal de TBA se aísla por ejemplo mediante filtración y se seca.

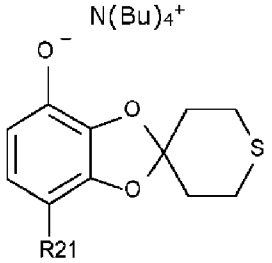
Etapa (3)

El compuesto de fórmula (IX)



(IX)

en la que R_1 y R_{21} son como se definió anteriormente, se puede obtener al alquilar el compuesto resultante de fórmula (VII)



(VII)

en la que R_{21} es como se definió anteriormente, al hacer reaccionar con un reactivo de hidroclorofluorocarbono,

$$R_1\text{-Cl} \qquad \text{(VIII)}$$

en el que R_1 es como se definió anteriormente.

La alquilación se puede llevar a cabo utilizando uno de varios reactivos posibles, tal como varios gases de hidroclorofluorocarbono. En una divulgación, la reacción de alquilación se lleva a cabo utilizando clorodifluorometano en un solvente polar aprótico, por ejemplo seleccionado de DMF (N,N-dimetilformamida), NMP (N-metilpirolidona), DMI (1,3-dimetil-2-imidazolidinona), DMSO (sulfóxido de dimetilo), EtOAc (acetato de etilo), MeCN (acetonitrilo) y THF (tetrahidrofurano), y mezclas de los mismos. En una divulgación preferida, el solvente aprótico se selecciona de DMF y NMP. En una divulgación particular, la reacción se lleva a cabo utilizando clorodifluorometano en DMF.

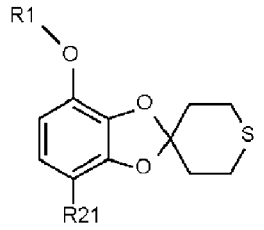
La reacción se lleva a cabo normalmente a una temperatura en el rango de 40-120 °C, tal como en el rango de 50-70 °C. Normalmente se permite que la reacción continúe hasta que quede ≤4 % del fenol en la mezcla de reacción.

El compuesto resultante de fórmula (IX) se puede recuperar por medios convencionales, conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante tratamiento acuoso seguido de precipitación y posteriormente filtración.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula (IX) es 1-[7-(difluorometoxi)espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il]etanona.

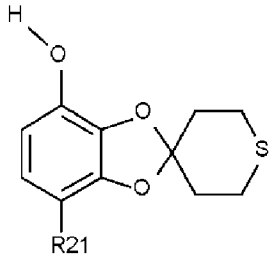
Etapa alternativa (2b+3)

Alternativamente, el compuesto de fórmula (IX),



(IX)

en la que R_1 y R_{21} son como se definió anteriormente, se puede obtener a partir del compuesto de fórmula (VI),



(VI)

en la que R_{21} se definió anteriormente, sin formar la sal intermedia de fórmula (VII), al utilizar un reactivo de difluorometilación en un solvente polar en presencia de una base.

El reactivo de difluorometilación se selecciona de por ejemplo, pero no se limita a, clorodifluoroacetato de sodio, bromodifluoroacetato de sodio, bromodifluorometilfosfonato de dietilo, clorodifluorometilfenilsulfona y 2-cloro-2,2-difluoroaceto-fenona. Los expertos en la técnica pueden elegir fácilmente otro análogo adecuado del reactivo de difluorometilación mencionado.

En una realización, el reactivo de difluorometilación es clorodifluoroacetato de sodio. En una divulgación, el reactivo de difluorometilación es bromodifluorometilfosfonato de dietilo.

La reacción se realiza en un solvente seleccionado de, por ejemplo, DMF (N,N-dimetilformamida), NMP (N-metilpirolidona), DMI (1,3-dimetil-2-imidazolidinona), DMSO (sulfóxido de dimetilo), EtOAc (acetato de etilo), MeCN (acetonitrilo), THF (tetrahidrofurano), etanol, metanol, agua, y mezclas de los mismos. En una realización, el solvente es una mezcla de agua y DMF. En una divulgación, el solvente es una mezcla de agua y acetonitrilo.

La reacción se realiza en presencia de una base seleccionada por ejemplo de K_2CO_3, Na_2CO_3, $KHCO_3$, $NaHCO_3$, $CsCO_3$, TEA (trietilamina), tert-BuOLi (tert-butóxido de litio), metóxido de sodio, etóxido de sodio, DIPEA (N,N-diisopropiletilamina), KOH, NaOH, LiOH. En una realización, la base es K_2CO_3. En una divulgación, la base es NaOH.

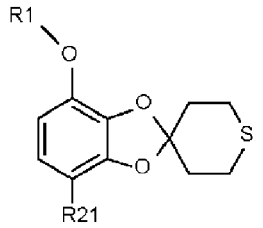
La reacción se lleva a cabo normalmente a una temperatura en el rango de 0-120 °C, tal como 6-115 °C. En una divulgación, la reacción se realiza a 6-20 °C utilizando bromodifluorometilfosfonato de dietilo como reactivo de difluorometilación. En otra realización, la reacción se realiza a temperatura ambiente hasta 111 °C utilizando clorodifluoroacetato de sodio como reactivo de difluorometilación.

Al realizar la reacción anterior como se describe en el presente Ejemplo 5, se libera dióxido de carbono en cantidades equimolares al agregarse la cantidad de clorodifluoroacetato de sodio a la reacción. Al aumentar la escala de liberación de gas y el posible aumento de presión en el equipo utilizado el procedimiento se puede convertir en un posible problema de seguridad.

Por lo tanto, se desarrolló un procedimiento alternativo para poder controlar la liberación de dióxido de carbono durante el tiempo de la reacción.

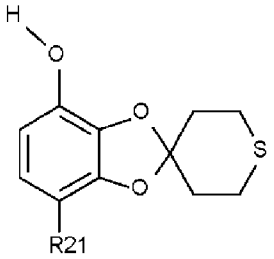
Etapa alternativa (2b+3')

Alternativamente, el compuesto de fórmula (IX),



(IX)

en la que R_1 y R_{21} son como se definió anteriormente, se obtiene a partir del compuesto de fórmula (VI),



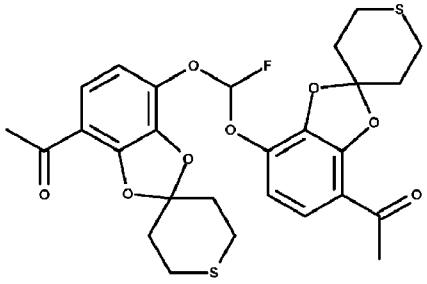
(VI)

en la que R_{21} se definió anteriormente, mediante la adición de una solución del compuesto de fórmula (VI) y clorodifluoroacetato de sodio en DMF a una mezcla precalentada de DMF, agua y carbonato de potasio durante un período de tiempo prolongado; como se describe en el presente Ejemplo 8.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula (IX) es 1-[7-(difluorometoxi)espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il]etanona.

El compuesto resultante de fórmula (IX), en la que R_1 y R_{21} son como se definió anteriormente, se puede recuperar por medios convencionales, conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante tratamiento acuoso seguido por precipitación y posterior filtración.

Durante la reacción de formación del compuesto de fórmula (IX), se forma un subproducto de fórmula (IXb) en cantidades considerables.

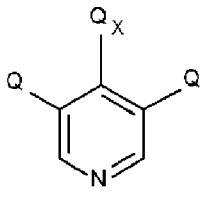


(IXb)

El subproducto se hidroliza al fenol correspondiente cuyo compuesto luego se purga del producto mediante tratamiento con TFA o MSA en un solvente polar, tal como DMF, a temperatura elevada, y posterior eliminación mediante tratamiento con una base acuosa tal como NaOH o KOH durante la cristalización del compuesto de fórmula (IX).

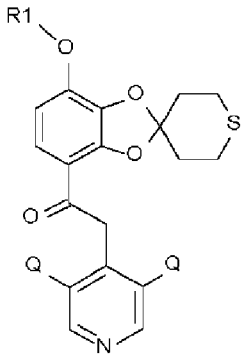
Etapa (4)

En la etapa (4), el compuesto de fórmula (IX) se hace reaccionar con un compuesto de piridina de fórmula (X).



(X)

en la que Q es como se definió anteriormente y Qx se selecciona de cloro, bromo, flúor y yodo para formar un compuesto de fórmula (XI)



(XI)

en la que R_1 y Q son como se definió anteriormente.

El acoplamiento de piridina en la etapa (4), se lleva a cabo normalmente en un solvente polar, por ejemplo seleccionado de DMF (N,N-dimetilformamida), NMP (N-metilpirrolidona), DMI (1,3-dimetil-2-imidazolidinona), DMSO (sulfóxido de dimetilo), MeCN (acetonitrilo), THF (tetrahidrofurano), tBuOH (tert-butilalcohol) y mezclas de los mismos, en presencia de una base, por ejemplo seleccionada de tert-BuOK (tert-butóxido de potasio), tert-BuOLi (tert-butóxido de litio), tert-BuONa (tert-butóxido de sodio), metóxido de sodio o potasio, etóxido de sodio o potasio, K_2CO_3, Na_2CO_3, $KHCO_3$, $NaHCO_3$, Et_3N (trietilamina) y DIPEA (N,N-diisopropiletilamina). En una realización, el solvente es DMF y la base es tert-BuOK.

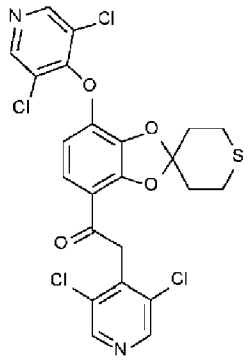
Usualmente se utilizan dos equivalentes o más de la base en relación con el compuesto de la fórmula (IX), tal como cuando la relación molar (base)/(fórmula IX) es desde 5:1 hasta 2:1, por ejemplo desde 3:1 hasta 2:1, especialmente desde 2.4:1 hasta 2.7:1.

La reacción en la etapa (4) normalmente se lleva a cabo a una temperatura de 0-40 °C, tal como 5-25 °C.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula (X) es 3,4,5-tricloropiridina.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula (XI) es 2-(3,5-dicloro-4-piridil)-1-[7-(difluorometoxi)espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il]etanona.

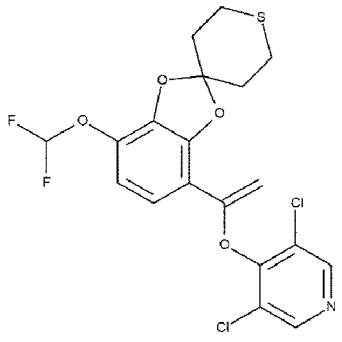
Durante la reacción se forma una impureza de fórmula (XII) en cantidades considerables.



(XII)

Esta impureza se purga del producto al cristalizarlo en un solvente seleccionado por ejemplo de dimetilformamida (DMF), etanol, metanol, acetato de etilo, hexano, heptano, y mezclas de los mismos. En una realización de la invención, el solvente es una mezcla de acetato de etilo y etanol.

Durante un estudio detallado de la reacción, se ha aislado una impureza de fórmula (XIIb) en una cantidad significativa.



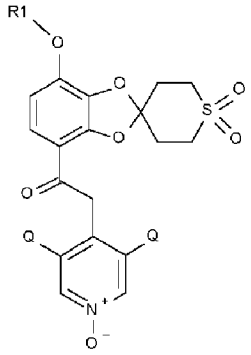
(XIIb)

La identificación de la impureza (XIIb) ha dado lugar a nuevas condiciones de reacción, como se describe a continuación.

En la Etapa (4), el solvente utilizado fue una mezcla de DMF/tBuOH 30/70 v/v y la base fue tert-BuOK. En estas condiciones, la formación de impurezas (XIIb) se redujo al mínimo, mientras que la duración de la reacción fue normalmente de 3-24 horas. El rango de temperatura fue de 20-30 °C. El nuevo proceso proporcionó un rendimiento aislado del 70-73 %, superando el rendimiento del 57 % obtenido por el método como se describe en el documento WO 2017/103058.

Etapa (5)

La oxidación del compuesto resultante de fórmula (XI) se lleva a cabo para formar el compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que R_1 y Q son como se definieron anteriormente, al hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (XI) con un reactivo de oxidación.

El reactivo de oxidación se selecciona normalmente de PAA (ácido peracético) en AcOH (ácido acético) y H_2O_2 (ac.) en ácido fórmico o ácido acético. En una realización preferida, el reactivo de oxidación es PAA en AcOH. En una realización, la cantidad de PAA utilizada en relación con (XI) (relación molar) es normalmente de 3 a 6, tal como de 3.8 a 4.2. El reactivo de oxidación normalmente se agrega lentamente durante un período de 1-8 horas, tal como de 3-5 horas, manteniendo la temperatura en el rango de 15-100 °C, tal como en el rango de 15-50 °C, especialmente en el rango de 15-40 °C.

La reacción normalmente se lleva a cabo a una temperatura en el rango de 30-70 °C, tal como 40-60 °C, especialmente 48-55 °C, y se agita durante 3-48 horas, tal como 16-24 horas.

Purificación del compuesto de fórmula (I)

El producto crudo resultante de fórmula (I) se puede purificar ventajosamente mediante cristalización, precipitación, cromatografía o similares.

En una realización, el producto crudo resultante de fórmula (I) se cristaliza a partir de una mezcla de agua y EtOH (etanol), se aísla por filtración y se seca.

En otra realización, se omite la primera cristalización a partir de agua, y el compuesto de fórmula (I) se cristaliza (forma E) directamente a partir de la mezcla de reacción concentrada.

La forma cristalina E de 2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-[7-(difluorometoxi)-1',1'-dioxo-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tiano]-4-il]etanona tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo como aparece en el Gráfico 1.

Experimentales

Métodos y reactivos

Todos los productos químicos y reactivos utilizados estaban disponibles en fuentes comerciales.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) ^1H se registraron en el campo magnético indicado y los valores de desplazamiento químico (δ, en ppm) se expresan en el solvente especificado en relación con el tetrametilsilano (δ = 0.00).

HPLC: Columna: Aeris Peptide 3.6 µm XB-C18, 100 x 4.6 mm, el eluyente fue un gradiente de A: 10 % de MeCN; 90 % de H_2O; 0.1 % de TFA y B: 90 % de MeCN; 10 % de H_2O; 0.1 % de TFA, temperatura de la columna: 35 °C, detección UV a 220 nm, caudal: 1.5 ml/min. Se utilizaron los siguientes gradientes de eluyentes:

Etapas de gradiente 2a, 2b, 3 y 5

Tiempo (min)	% de A	% de B
0	85	15
8	20	80
10	20	80
10	85	15
12.2	85	15

Etapa de Gradiente 4

Tiempo (min)	% de A	% de B
0	75	25
5	20	80
12.2	20	80
12.2	75	25
13.2	75	25

Ejemplo 1

Etapa (1): Preparación de 1-(7-metoxiespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran1-4-il)etanona

Se cargó un reactor con 1-(2,3-dihidroxi-4-metoxi-fenil)etanona (60.0 kg, 329 mol), tetrahidrotiopiran-4-ona (37.2 kg, 320 mol), Montmorillonita K 10 (30.0 kg) y tolueno (720.0 l). La mezcla se agitó con calentamiento a reflujo, aplicando una temperatura de camisa de 140-150 °C durante 84 horas. La mezcla se enfrió a 86-90 °C y se filtró a través de un lecho de coadyuvante de filtración. El reactor se enjuagó con tolueno caliente (86-90 °C) (120 l) y luego el tolueno caliente se utilizó para lavar el lecho del coadyuvante de filtración. El enjuague del reactor y el siguiente lavado del lecho de coadyuvante de filtración se repitió dos veces con tolueno caliente (120 l) y una vez con acetato de etilo caliente (70 °C) (60 l). Todos los filtrados de tolueno y acetato de etilo se combinaron y se enfriaron a 2-6 °C durante aproximadamente 6 horas. La mezcla se agitó a 2-6 °C durante aproximadamente media hora.

El material de partida no convertido se recolectó por filtración y se secó *in vacuo* a 43-47 °C. Rendimiento 32.0 kg.

El filtrado del aislamiento del material de partida no convertido se enfrió a 10-16 °C con agitación y se agregó una mezcla de hidróxido de sodio (26.40 kg) y agua (162.0 l) a 10-16 °C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente media hora a 10-16 °C, luego se detuvo la agitación y se dejó que se sedimentaran las fases. Se descartó la fase acuosa inferior y luego se agregó una mezcla de hidróxido de sodio (26.40 kg) y agua (162 l) con agitación a 10-16 °C. La mezcla se agitó durante aproximadamente una hora,

luego se detuvo la agitación y se dejaron sedimentar las fases. Se descartó la fase acuosa inferior y la fase orgánica se transfirió a un recipiente. El reactor se enjuagó con tolueno y luego la fase orgánica se transfirió nuevamente al reactor a través de un filtro de Cartucho.

La solución se concentró lo máximo posible *in vacuo* aplicando una temperatura de ≤70 °C. Se agregó etanol (90.0 l), y la mezcla se calentó a 47-53 °C, y se agitó a esa temperatura durante 10-15 minutos. Luego se concentró la mezcla lo máximo posible *in vacuo* a una temperatura ≤55 °C. Se agregó etanol (120.0 l) al reactor, la mezcla se calentó a reflujo con agitación y se agregó agua (90.0 l) con calentamiento, manteniendo la mezcla a reflujo. La mezcla se enfrió a 2-8 °C durante aproximadamente 10 horas y se agitó a esa temperatura durante aproximadamente media hora.

El producto se aisló por filtración, se lavó con una mezcla de etanol (30.0 l) y agua (22.8 l) y se secó *in vacuo* a 43-47 °C. Rendimiento 21.80 kg (24 % pero 51 % si se corrige el material de partida recuperado). RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d6) δ 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.91 - 2.84 (m, 2H), 2.84 - 2.77 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.30 - 2.22 (m, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 2H).

La etapa (1) se repitió según fue necesario para producir la cantidad necesaria de 1-(7-metoxiespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il)etanona.

Se utilizaron otros catalizadores en el proceso; la siguiente tabla resume el rendimiento de la reacción y la cantidad de material de partida recuperado cuando el procedimiento anterior se realizó con una serie de arcillas y zeolitas.

Catalizador	Proveedor	Material de partida de entrada	% de rendimiento	% de SM recuperado
HSZ-390HUA	Tosoh Corp.	20 g	15	63
CBV 720	Zeolyst Int.	20 g	17	56
CBV 760	Zeolyst Int.	150 g	18	57
CBV 780	Zeolyst Int.	50 g	16	48
Taiko Classic	Taiko Clay Group	10 g	9	61
Taiko Omega	Taiko Clay Group	10 g	18	63
Actol-10	Ashapura Perfoclay ltd	20	20	55
Actol-20	Ashapura Perfoclay ltd	20 g	20	56
Actol-20X	Ashapura Perfoclay ltd	150 g	20	57
Tonsil Supreme 116 FF	Clariant Produkte GmbH	150 g	41	33
Tonsil Supreme 115 FF	Clariant Produkte GmbH	100 g	31	41

Etapa (2a): Preparación de 1-(7-hidroxiespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidro-tiopiran]-4-il)etanona

Se cargó un reactor con 1-(7-metoxiespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il)etanona (26.0 kg, 92.7 mol), carbonato de potasio (14 kg, 101 mol), dimetilformamida (104 l) y 5-tert-butil-2-metil-bencenotiol (26.8 kg, 149 mol). La mezcla se calentó con agitación a 85-92 °C hasta que se logró una conversión de ≥98 %, según lo indicado por HPLC. Luego, la mezcla se enfrió a 25 °C, se agregó agua (104 l) e hidróxido de sodio (28 % en agua, 21.4 kg) y se agitó durante ≥10 minutos. Si el pH de la mezcla era menor que 12, se agregaba más hidróxido de sodio (28 % en agua). Luego se agregó tolueno (65 l) y se continuó agitando durante ≥15 minutos. Se detuvo la agitación y se dejó que se sedimentaran las fases. Se separaron las fases y se descartó la fase orgánica. Las dos fases acuosas inferiores se agitaron con tolueno (65 l) y la mezcla se agitó durante ≥15 minutos. Se detuvo la agitación, para permitir que se sedimentaran las fases. Se separaron las fases y se descartó la fase orgánica. Las dos fases acuosas se devolvieron al reactor y se agregó lentamente ácido clorhídrico (18 % en agua, 67.6 kg) con agitación para controlar el desprendimiento de gas. La mezcla resultante se agitó durante ≥10 minutos. Se agregó más ácido clorhídrico (18 % en agua, 10.2 kg) para lograr un pH ≤6.

La temperatura de la mezcla se ajustó a 35-45 °C y se mantuvo allí durante las siguientes extracciones. Se agregó acetato de etilo (156 l) y la mezcla se agitó durante ≥30 minutos. Se detuvo la agitación y se dejó que se sedimentaran las fases. Las fases se separaron. La fase acuosa se agitó con acetato de etilo (78 l) durante ≥30 minutos. Se detuvo la agitación y se dejó que se sedimentaran las fases. Se descartó la fase acuosa. Las dos fases de acetato de etilo se combinaron en el reactor y se agitaron con agua (78 l) durante ≥15 minutos. Se detuvo la agitación y se dejó que las fases se separaran. Se descartó la fase acuosa.

Las fases orgánicas se concentraron lo máximo posible con una temperatura de camisa de 50-60 °C y aplicando un vacío. Luego se agregó heptano (39 l) y la mezcla resultante se enfrió a ≤5 °C con una velocidad de ≤10 °C/h, y se mantuvo a esa temperatura durante ≥3 horas. El compuesto del título se aisló por filtración, se lavó con una mezcla fría (≤5 °C) de acetato de etilo (10 l) y heptano (10 l) y se secó *in vacuo* a 40-50 °C. Rendimiento 19.75 kg (80 %). RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d6) δ 10.51 (s, 1H), 7.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 2H), 2.84 - 2.78 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.31 - 2.23 (m, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 2H).

Etapa (2b): 7-Acetilspiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidro-tiopiran]-4-olato de tetrabutilamonio

Se cargó 1-(7-hidroxiespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il)etanona (19.75 kg, 74.16 mol) en un reactor adecuado seguido de hidróxido de tetrabutilamonio (solución al 40 % en agua, 53.0 kg, 81.7 mol). La temperatura de la camisa se ajustó a 60 °C y la mezcla se agitó hasta que todo se disolvió. Se agregó una solución saturada de cloruro de sodio en agua (59.2 kg) y se continuó agitando con una temperatura de camisa de 60 °C durante ≥20 minutos. Se detuvo la agitación, permitiendo que las fases se separaran. Se descartó la fase acuosa inferior. La mezcla en el reactor se volvió a agitar con una temperatura de camisa de 60 °C. Se agregó una solución saturada de cloruro de sodio en agua (29.6 kg) y luego agua (25 l). La mezcla se agitó durante ≥15 minutos a una temperatura ≥35 °C en la mezcla. La mezcla se enfrió a 0-5 °C a una velocidad de aproximadamente 20 °C/h, la mezcla se sembró a 40 °C y nuevamente a 35 °C. La mezcla se agitó a 0-5 °C durante ≥2 horas y luego el compuesto del título se aisló por filtración y se secó *in vacuo* a 40-50 °C. Rendimiento 32.9 kg (87 %). RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d6) δ 6.94 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.23 - 3.07 (m, 8H), 2.87 - 2.72 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.16 - 2.07 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.62 - 1.51 (m, 8H), 1.30 (h, J = 7.4 Hz, 8H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 12H).

Etapa (3): 1-[7-(difluorometoxi)espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il]etanona

Se agregaron 7-acetilspiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-olato de tetrabutilamonio (32.93 kg, 64.85 mol) y dimetilformamida (198 l) a un reactor. La mezcla se removió hasta que todo se disolvió. Se agregó clorodifluorometano (39.5 kg, 457 mol) a la solución a través de un tubo de inmersión en el reactor. La mezcla de reacción se calentó a 50-55 °C y se agitó hasta que quedó ≤4 % del material de partida como se indicó por HPLC. La mezcla de reacción se enfrió a 20-25 °C y se transfirió a un recipiente a través de un filtro. El reactor y el sólido en el filtro se lavaron con dimetilformamida (10 l) que también se agregó al recipiente.

Se cargaron en el reactor agua (198 l) e hidróxido de sodio (28 % en agua, 11.0 kg) y se calentaron a 45-55 °C. La mezcla de reacción del recipiente se agregó lentamente al reactor con agitación, manteniendo la temperatura a 45-55 °C. A continuación, la mezcla se enfrió a 5-10 °C y se agitó a esa temperatura durante ≥2 horas. El producto se aisló por filtración, se lavó con agua (82 l) y se secó *in vacuo* a 45-55 °C con purga de nitrógeno. Rendimiento 19.08 kg (94 %). RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d6) δ 7.34 (t, J = 73.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.92 - 2.80 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.34 - 2.27 (m, 2H), 2.27 - 2.19 (m, 2H).

Etapa (4) 2-(3,5-dicloro-4-piridil)-1-[7-(difluorometoxi)espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il]etanona

Se cargó dimetilformamida (96 l) en un reactor adecuado y luego se agregó tert-butóxido de potasio (17.60 kg, 156.8 mol). La transferencia de tert-butóxido de potasio se aseguró con un enjuague de dimetilformamida (3 l), y la mezcla se agitó hasta que se había disuelto el tert-butóxido de potasio. La solución se transfirió del reactor a un recipiente, el reactor se enjuagó con dimetilformamida (6 l), que también se transfirió al recipiente.

El reactor se cargó con 1-[7-(difluorometoxi)espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il]etanona (19.08 kg, 60.32 mol), 3,4,5-tricloropiridina (14.30 kg, 78.38 mol) y dimetilformamida (96 l). La mezcla se agitó y se enfrió a 10-15 °C, y luego se agregó lentamente la solución de tert-butóxido de potasio en dimetilformamida, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción a 5-25 °C. La transferencia de la solución de tert-butóxido de potasio se aseguró con un enjuague de dimetilformamida (6 l). La mezcla se calentó a 20-25 °C y se agitó hasta que la conversión fue ≥98 % como se indicó por HPLC.

Se agregó agua (96 l) lentamente con enfriamiento a la mezcla de reacción manteniendo la temperatura entre 20-30 °C. A continuación se agregó cloruro de sodio saturado en agua (115.2 kg) y acetato de etilo (134 l). La mezcla se agitó durante 20-60 minutos y luego se detuvo la agitación, permitiendo que se sedimentaran las fases. Se separaron las fases y la fase acuosa se devolvió al reactor. Se agregó acetato de etilo (96 l) y la mezcla se agitó durante 20-60 minutos. Se detuvo la agitación para permitir que se sedimentaran las fases. Las fases se separaron. Las fases orgánicas se combinaron en el reactor y se agitaron con agua (48 l) y cloruro de sodio saturado en agua (57.8 kg) durante ≥20 minutos. Se detuvo la agitación para permitir que se sedimentaran las fases. Se descartó la fase acuosa inferior y se agregaron agua (48 l) y cloruro de sodio saturado (57.6 kg). La mezcla se agitó durante 20-60 minutos y luego se detuvo la agitación, permitiendo que se sedimentaran las fases. Se descartó la fase acuosa inferior y se agregaron agua (84 l) e hidróxido de sodio (28 % en agua, 14.0 kg). La mezcla se agitó durante 20-60 minutos y luego se detuvo la agitación, permitiendo que se sedimentaran las fases. Se descartó la fase acuosa inferior.

La fase orgánica en el reactor se concentró mediante el uso de vacío y calentamiento con una temperatura de camisa de 50-65 °C hasta un volumen residual de aproximadamente 40 l. Se cargó etanol (57 l) al reactor y la mezcla se calentó a reflujo hasta que se obtuvo una solución transparente. La mezcla se enfrió a 5 °C durante ≥5 horas y se agitó a esa temperatura durante ≥3 horas. El producto fue aislado por filtración, la transferencia se aseguró con un enjuague de etanol (10 l). El producto se lavó con etanol frío (≤5°) (48 l) y se secó *in vacuo* a 45-55 °C. Rendimiento 15.57 kg (56 %). RMN ^{1}H (600 MHz, Cloroformo-d) δ 8.52 (s, 2H), 7.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 73.3 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.01 - 2.85 (m, 4H), 2.47 - 2.30 (m, 4H). HPLC: Pureza: 97.8 %.

Etapa (5): 2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-[7-(difluorometoxi)-1',1'-dioxo-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tiano]-4-il]etanona

Se cargó un reactor con 2-(3,5-dicloro-4-piridil)-1-[7-(difluorometoxi)-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il]etanona (15.6 kg, 33.7 mol) y ácido acético glacial (78.0 kg) y la mezcla se enfrió a 13-20 °C. Se agregó lentamente ácido peracético (36-40 % en ácido acético, 6.52 kg, 32.6 mol) manteniendo la temperatura por debajo de 40 °C. La mezcla se calentó a 40-50 °C y se agitó durante 10-25 minutos. La mezcla se enfrió a 13-20 °C y se agregó lentamente una segunda porción de ácido peracético (36-40 % en ácido acético, 6.51 kg, 32.5 mol) manteniendo la temperatura por debajo de 40 °C. La mezcla se calentó a 40-50 °C y se agitó durante 10-25 minutos. La mezcla se enfrió a 20-30 °C y se agregó lentamente una tercera porción de ácido peracético (36-40 % en ácido acético, 14.3 kg, 71.5 mol). La mezcla se calentó a 48-55 °C y se agitó hasta que la conversión fue ≥98.5 %. La mezcla se enfrió a 20-25 °C y se agregó lentamente una mezcla de metabisulfito de sodio (7.21 kg, 37.9 mol) y agua (46 l) manteniendo la temperatura por debajo de 35 °C.

Se agregó 2-propanol (78 l) y la mezcla se calentó a 60-65 °C y se filtró en caliente. Se limpió el reactor y la mezcla de reacción filtrada se devolvió al reactor. La mezcla se calentó a 60-65 °C y se agregó lentamente agua (234 l) manteniendo la temperatura por encima de 55 °C. La mezcla se agitó durante 30-60 minutos a 60-65 °C, se enfrió lentamente a 5 °C durante 12 horas y se agitó a 0-10 °C durante ≥2 horas. El producto crudo se aisló por filtración, se lavó con agua (27 l) y se secó *in vacuo* durante aproximadamente dos horas.

El sólido se devolvió al reactor y se calentó a reflujo con etanol (390 l). Luego la mezcla se enfrió a 68-72 °C y se sembró. La mezcla se enfrió a 5 °C durante 13 horas y se agitó a 0-10 °C durante ≥2 horas. El producto se aisló por filtración, se lavó con una mezcla fría (0-10 °C) de agua (4 l) y etanol (39 l) y se secó *in vacuo* a 45-55 °C con purga de nitrógeno. Rendimiento 14.6 kg (85 %). RMN ^{1}H (600 MHz, Cloroformo-d) δ 8.23 (s, 2H), 7.52 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 72.3 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.47 - 3.38 (m, 2H), 3.33 - 3.24 (m, 2H), 2.83 - 2.75 (m, 2H), 2.75 - 2.68 (m 2H). HPLC: pureza 98.6 %.

Ejemplo 2

1-(7-hidroxiespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il)etanona

Se agregó metóxido de sodio en metanol (30 %, 64.2 ml, 0.34 mol) a una solución de 1-(7-metoxiespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il)etanona (50.0 g, 0.178 mol) en dimetilformamida (250 ml) a 25-30 °C. A continuación, se agregó 1-dodecano-tiol (64.88 ml, 0.271 mol) a 25-30 °C y la mezcla se calentó a 95-100 °C durante tres horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25-30 °C y se agregaron hidróxido de sodio (28 % en agua, 50 ml) y agua (250 ml). La mezcla resultante se agitó durante media hora y luego se extrajo con tolueno (250 ml) tres veces. La solución acuosa se acidificó con ácido clorhídrico (6 M) a pH aproximadamente 6 y se extrajo con acetato de etilo (250 ml) cuatro veces. Los extractos de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con solución salina (250 ml) cuatro veces y se concentraron hasta aproximadamente 50 ml utilizando un evaporador rotatorio. Se agregó heptano (300 ml) y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. El producto se aisló por filtración, se lavó con heptano (100 ml) y se secó. Rendimiento 44.3 g (93 %). El RMN coincidió con el RMN del producto de la etapa (2a) del Ejemplo 1.

Ejemplo 3

1-(7-hidroxiespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il)etanona

Se agregó hidróxido de sodio (31.4 g, 0.785 mol) a una solución de 1-(7-metoxi-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il)etanona (15.0 g, 53.5 mmol) en EtOH (500 ml) a 25-30 °C. A continuación, se agregó 1-dodecano-tiol (197 ml, 0.87 mol) a 25-30 °C y la mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante veinticuatro horas. A partir de la mezcla de reacción luego se extrajeron 300 ml de solvente bajo vacío. A la suspensión restante se agregó luego agua (500 ml). Luego la solución obtenida se extrajo con tolueno (500 ml). Luego se descartó la fase orgánica y la fase acuosa restante se acidificó con ácido clorhídrico (1 M) a un pH de aproximadamente 3-5. El producto se aisló por filtración, se lavó con agua (2x100 ml) y se secó bajo vacío a 60 °C. Rendimiento 93.0 g (98 %). El RMN coincidió con el RMN del producto de la etapa (2a) del Ejemplo 1.

Ejemplo 4

1-(7-hidroxiespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il)etanona

Se agregó hidróxido de sodio (4.7 g, 117.7 mmol) a una solución de 1-(7-metoxi-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il)etanona (100.0 g, 0.357 mol) en 1-propanol (75 ml) a 25-30 °C. A continuación, se agregó 1-dodecano-tiol (29.5 ml, 123.1 mmol) a 25-30 °C y la mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante seis horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C. Luego se agregó agua (75 ml) a la mezcla de reacción y luego se extrajo dos veces con tolueno (2x75 ml). Luego se descartaron las fases orgánicas y la fase acuosa restante se acidificó con ácido clorhídrico (1 M) a un pH aproximado de 3-5. El producto se aisló por filtración, se lavó con agua (2x50 ml) y se secó bajo vacío a 60 °C. Rendimiento 11.3 g (79 %). El RMN coincidió con el RMN del producto de la etapa (2a) del Ejemplo 1.

Ejemplo de referencia 5

1-[7-(difluorometoxi)espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il]-etanona

Una mezcla de 1-(7-hidroxiespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il)etanona (221.6 g, 0.8322 mol), carbonato de potasio (161.3 g, 1.167 mol), clorodifluoroacetato de sodio (292.0 g, 1.915 mol), dimetilformamida (1.50 l) y agua (500 ml) se agitó en un matraz de reacción de 5 litros y se calentó lentamente a 106-111 °C; se observó desprendimiento de gas a aproximadamente 78 °C. La mezcla de reacción se agitó a 106-111 °C hasta que cesó el desprendimiento de gas, aproximadamente dos horas. La mezcla se enfrió con un baño de agua helada y se agregó lentamente agua (1.00 l) a 30-32 °C. La suspensión resultante se enfrió aún más a 6 °C bajo agitación. El producto crudo se aisló por filtración y se lavó con agua.

El producto crudo húmedo se agitó con acetato de etilo (1.66 l) e hidróxido de sodio (1 M, 560 ml) durante aproximadamente 20 minutos y luego las fases se separaron en un embudo de decantación. La fase acuosa inferior se descartó y la fase orgánica se lavó dos veces con agua (dos veces 560 ml). La fase orgánica se concentró utilizando un evaporador rotatorio (*in vacuo* con 60 °C en el baño de agua) hasta aproximadamente 450 ml. Se agregó acetato de etilo (1.56 l) y la mezcla se concentró nuevamente utilizando un evaporador rotatorio como se indicó anteriormente hasta aproximadamente 450 ml. Se agregó acetato de etilo (1.44 l) y la solución no transparente se filtró, transfiriéndose y lavando con una porción fresca de acetato de etilo (100 ml). Los filtrados combinados se filtraron a través de un tapón de carbón activado (6.0 g), transfiriéndose y lavando con acetato de etilo (200 ml). Los filtrados combinados se concentraron en un evaporador rotatorio como se indicó anteriormente hasta aproximadamente 450 ml. La solución caliente resultante (aproximadamente 60 °C) se agitó a temperatura ambiente mientras se agregaba heptano (2.00 l) lentamente durante aproximadamente media hora. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas.

La mezcla se agitó en un baño de agua helada durante aproximadamente 2.5 horas, la temperatura de la mezcla fue entonces de 4 °C. El producto se aisló por filtración, se lavó con una mezcla helada de heptano y acetato de etilo (10:1, 200 ml) y se secó *in vacuo* a 50 °C con purga de aire. Rendimiento 201 g (76 %). El RMN coincidió con el RMN del producto de la etapa 3 del Ejemplo 1.

Ejemplo de referencia 6

1-[7-(difluorometoxi)espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il]-etanona

Se disolvió hidróxido de sodio (6.16 g, 154 mmol) en agua (40 ml) y la solución se agitó con enfriamiento en un baño de agua helada. Se agregaron 1-(7-hidroxiespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il)etanona (2.00 g, 7.51 mmol) y acetonitrilo (20 ml) y se continuó agitando con enfriamiento. Se agregó bromodifluorometilfosfonato de dietilo (2.67 ml, 15.0 mmol) en una sola porción a 6 °C y se continuó agitando con enfriamiento durante aproximadamente 20 minutos. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó durante aproximadamente 21 horas a temperatura ambiente.

Las fases se separaron utilizando un embudo de decantación y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y luego con solución salina (20 ml). La fase orgánica se concentró hasta sequedad utilizando un evaporador rotatorio. Se agregó acetato de etilo (20 ml) al residuo y la mezcla se concentró hasta sequedad una vez más utilizando el evaporador rotatorio.

El residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y se filtró, transfiriendo y lavando con acetato de etilo (20 ml). Los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad utilizando un evaporador rotatorio como se indicó anteriormente, obteniéndose el compuesto del título como un sólido amarillento. Rendimiento 2.14 g (90 %). El RMN coincidió con el RMN del producto de la etapa 3 del Ejemplo 1.

Ejemplo de referencia 7

1-[7-(difluorometoxi)espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il]-etanona

Se agitó hidróxido de sodio (301 g, 7.52 mol) con agua (2.0 l) y la solución resultante se enfrió con un baño de agua helada. Se agregaron 1-(7-hidroxiespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il)etanona (100.1 g, 0.3757 mol) y acetonitrilo (1.0 l). Se agregó lentamente bromodifluorofosfonato de dietilo (150.5 g, 0.5637 mol)

durante aproximadamente 40 minutos a una temperatura de 15-20 °C en la mezcla de reacción. Se continuó agitando durante aproximadamente dos horas más a 15-20 °C. Se separaron las fases.

Se agregó lentamente agua (920 ml) a la fase orgánica con agitación y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 horas. El producto se aisló por filtración, se lavó con una mezcla 1:1 de acetonitrilo y agua (120 ml) y se secó *in vacuo* a 50 °C con purga de aire. Rendimiento 108 g (91 %). El RMN coincidió con el RMN del producto de la etapa 3 del Ejemplo 1.

Ejemplo 8

1-[7-(difluorometoxi)espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il]-etanona

A una mezcla de carbonato de potasio (1.45 g, 10.5 mmol) en DMF (8.2 ml) y agua (3.6 ml) a una temperatura de reacción de 110 °C se agregó lentamente una solución de 1-(7-hidroxiespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il)etanona (2.0 g, 7.51 mmol) y clorodifluoroacetato de sodio (2.86 g, 18.8 mmol) en DMF (6.2 ml) durante un período de 2-4 h. Una vez finalizada la adición la mezcla de reacción se agitó durante otros 60 min. Luego, la temperatura de reacción se redujo a 70 °C, cuando se agregó una solución acuosa de NaOH 0.5 M (10 ml) a la mezcla de reacción.

La suspensión de reacción obtenida se enfrió lentamente a 10-20 °C. El producto se aisló por filtración, se lavó con agua (40 ml) y se secó bajo vacío a 60 °C. Rendimiento 1.73 g (73 %). El RMN coincidió con el RMN del producto de la etapa (3) del Ejemplo 1.

Ejemplo 9

2-(3,5-dicloro-4-piridil)-1-[7-(difluorometoxi)espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il]etanona

Se cargaron dimetilformamida (128 ml) y tert-butanol (298 ml) en un reactor adecuado, seguido de la adición de tert-butóxido de potasio (81.4 g, 726 mmol). La mezcla se agitó hasta que se disolvió el tert-butóxido de potasio.

Se cargó un segundo reactor con 1-[7-(difluorometoxi)espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il]etanona (85.0 g, 269 mmol), 3,4,5-tricloropiridina (58.8 g, 322 mmol), dimetilformamida (76.5 ml) y tert-butanol (179 ml). La mezcla se agitó a 22-25 °C, cuando se agregó lentamente la solución de tert-butóxido de potasio en dimetilformamida y tert-butanol, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción <30 °C. La mezcla de reacción se agitó a 22-25 °C hasta que la conversión fue ≥98 % según lo indicado por HPLC.

Se agregó lentamente agua (340 ml) a la mezcla de reacción manteniendo la temperatura <30 °C. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se diluyó con acetato de etilo (850 ml). Se descartó la fase acuosa inferior. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 M, 500 ml) y se descartó la fase acuosa inferior. La fase orgánica se lavó con agua (340 ml) y se descartó la fase acuosa inferior. La fase orgánica se transfirió a un reactor adecuado y se concentró bajo presión reducida (100 mbar) a 50 °C (temperatura de camisa) hasta que la temperatura del vapor alcanzó 39 °C. Luego se agregó etanol (255 ml) y la suspensión se calentó a reflujo (90 °C) y se agitó durante una hora. Luego la solución se enfrió lentamente a 5 °C. El producto se aisló por filtración, se aseguró la transferencia con un enjuague de etanol (20 ml). El producto se lavó con etanol frío (≤5 °C) (150 ml) y se secó *in vacuo* a 45-55 °C. Rendimiento 91.0 g (73.2 %). RMN ^{1}H (600 MHz, Cloroformo-d) δ 8.52 (s, 2H), 7.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 73.3 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.01 - 2.85 (m, 4H), 2.47 - 2.30 (m, 4H). HPLC: Pureza: 97 %.

Ejemplo 10

Preparación de 1-(7-hidroxiespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il)etanona

Un recipiente de reacción adecuado se lavó con nitrógeno. El flujo de nitrógeno se detuvo temporalmente y se cargó 1-(7-metoxiespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il)etanona (1.00 kg, 3.57 mol) al recipiente de reacción seguido de etanol (2.5 l), hidróxido de sodio (314 g, 7.85 mol, 2.2 eq) y 1-dodecanotiol (1.66 kg, 8.2 mol, 2.3 eq). La mezcla de reacción se calentó a condiciones de reflujo mientras se agitaba, y esta temperatura se mantuvo durante 22-24 horas.

La IPC (Cromatografía de Pares Iónicos) se preparó en etanol para el análisis por HPLC (220 nm). Si el material de partida estaba presente en menos del 2 % del área, la mezcla de reacción se enfrió a 20-25 °C.

Después de esto, se cargó agua (5 l) a la mezcla de reacción bajo agitación. Posteriormente se agregó tolueno (1.5 l) y la mezcla se agitó durante al menos 15 minutos. Se detuvo la agitación y se dejó que las fases se separaran.

La fase acuosa se lavó dos veces con tolueno (2x1.5 l).

Se agregó agua (1 l) seguido de la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico (18 %, 1.5-1.6 kg, 2.1-2.2 eq).

El precipitado se filtró y se lavó dos veces con agua (2x2 l) y con heptano (2 l). El sólido húmedo se transfirió al recipiente de reacción y se agregó heptano (5 l). La suspensión se agitó y se calentó a condiciones de reflujo, con agua que se eliminó azeotrópicamente.

La mezcla se enfrió a 20-25 °C y el sólido se filtró y se secó en vacío. Rendimiento: 80-90 %. El RMN coincidió con el RMN del producto de la etapa (2a) del Ejemplo 1.

Preparación de 1-[7-(difluorometoxi)espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il]etanona

Se agregó carbonato de potasio (3.12 kg, 22.6 mol, 1.4 eq) y DMF (15.8 kg) a un recipiente de reacción adecuado (# 1). La suspensión se agitó a 20-25 °C y el recipiente y la mezcla se enjuagaron con nitrógeno durante al menos 1 hora a 20-25 °C.

En un recipiente de reacción separado (#2) equipado con un tubo de burbujas de nitrógeno se colocó 1-(7-hidroxiespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il)etanona (4.3 kg, 16.2 mol, 1 eq), clorodifluoroacetato de sodio (6.16 kg, 40.4 mol, 2.5 eq) y DMF (12 kg). La suspensión se agitó a 20-25 °C y el recipiente y la mezcla se enjuagaron con nitrógeno durante al menos 1 hora a 20-25 °C.

La suspensión en el recipiente (#1) se calentó a 115 °C y el contenido del recipiente (#2) se transfirió al recipiente (#1) en el transcurso de 7-8 h.

Se preparó una IPC en acetonitrilo para análisis por HPLC (220 nm), el criterio para mayor avance es: <5 % de área de 1-(7-hidroxiespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]4-il)etanona.

La mezcla de reacción se enfrió a 20-25 °C y se agregó una solución acuosa de KOH (0.75 M, 18.8 kg) a la reacción.

El precipitado se filtró y se lavó con solución de KOH (0.75 M, 9 kg) seguido por agua (86 kg).

El material húmedo se disolvió en DMF (16 kg) y se calentó a 40-45 °C. Se agregó MSA (ácido metanosulfónico) (3.44 kg, 35.8 mol, 2.2 eq) manteniendo la temperatura entre 45 y 50 °C.

Se preparó una IPC en acetonitrilo para análisis por HPLC (272 nm), el criterio para mayor avance es: <4 % de área de subproducto químico de fórmula (IXb).

La mezcla de reacción se enfrió a 35-40 °C y se agregó una solución acuosa de KOH (3.25 M, 18.7 kg) a la mezcla. Después de completar la adición, la mezcla se enfrió a 20-25 °C. El criterio para seguir avanzando fue un valor de pH de la solución de 10-12.

El sólido se filtró y se lavó con una solución de KOH (0.75 M, 9 kg) seguido de agua (86 kg). El sólido se secó en vacío a una temperatura de 60 °C.

Rendimiento: >85 % (>93 % pureza). El RMN coincidió con el RMN del producto de la etapa (3) del Ejemplo 1.

Alternativamente, se puede utilizar TFA para el tratamiento en lugar de MSA. El material húmedo después del primer aislamiento se disolvió en DMF (100 ml). Se agregó TFA (ácido trifluoroacético) (13.4 g, 116.4 mmol, 1.5-3 eq) junto con agua (21 ml), la reacción se realizó a 60-70 °C.

La mezcla de reacción se enfrió a 44-50 °C y se agregó una solución acuosa de NaOH (1.25 M, 140 ml) a la mezcla. Después de completar la adición, la mezcla se agitó durante 1 h.

El sólido se aisló por filtración y se lavó con NaOH 0.5 M y luego con agua (480 ml). El sólido se secó bajo vacío a una temperatura de 50 °C. Rendimiento: >90 % (>94 % de pureza). El RMN coincidió con el RMN del producto de la etapa (3) del Ejemplo 1.

Preparación de 3,4,5-tricloropiridina

Etapa 1: Una solución agitada de 4-piridinol (1.0 eq.) en acetonitrilo (15.0 vol.) y agua (0.1 vol.) se calentó a 40 °C y luego se agregó N-cloro succinamida (2.2 eq.) en porciones a 40-55 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 6-8 h a 45-55 °C y el progreso de la reacción se monitorizó mediante HPLC. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió y se agitó durante 3-4 h. El sólido se filtró y se lavó con acetonitrilo (1x2.0 vol.) y agua (5.0 vol + 2.0 vol.). El producto se secó en horno hasta peso constante.

Etapa 2: A una suspensión agitada de 3,5-dicloro-4-piridinol (1.0 eq.) en acetonitrilo (5.0 vol.) se agregó $POCl_3$ (2.0 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 50-55 °C y se agitó durante 24 horas. El progreso de la reacción se monitorizó mediante HPLC. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió. A continuación, la mezcla de reacción se vertió lentamente en agua (5.0 vol.) a 2-10 °C. La mezcla se agitó durante 20-30 minutos y el

pH se ajustó a 9-10 con $NaOH_{(ac.)}$ al 50 %. La temperatura se elevó a 25 - 30 °C y la mezcla se extrajo con n-heptano (1x18.0 vol., 2x10.0 vol.). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1x5.0 vol.) y luego se agregó carbón (15 % p/p) y se agitó durante 1 - 2 horas. La fase orgánica se filtró a través de un lecho hyflo y la torta de filtro se lavó con heptano (2.0 vol). La fase orgánica recolectada se concentró bajo vacío a 40 °C o menos hasta alcanzar 1.0 vol. La mezcla se enfrió a 25-30 °C y se agregó agua (2.0 vol). La mezcla se concentró nuevamente bajo vacío para eliminar más heptano. La concentración se detuvo cuando hubo menos de 2.0 vol. Se agregó agua (5.0 vol) y la mezcla se agitó durante 2-3 h. El sólido se aisló por filtración y se lavó con agua (2.0 vol). Se secó en estufa de vacío a 40 – 45 °C hasta peso constante. RMN 1H (600 MHz, Cloroformo-d) δ 8.52 (s, 2H)

Preparación de 2-(3,5-dicloro-4-piridil)-1-[7-(difluorometoxi)espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il]etanona

Se agregó DMF (5 l) a un recipiente de reacción y, posteriormente, se agregó tert-butóxido de potasio (0.92 l, 0.8 mol, 2.6 eq) en porciones con agitación eficiente. La mezcla se agitó a 20-25 °C bajo atmósfera inerte durante la noche.

Se agregaron 1-[7-(difluorometoxi)espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il]etanona (1 kg, 3.16 mol, 1 eq) y 3,4,5-tricloropiridina (0.73 kg, 4.1 mol, 1.3 eq) a un recipiente de reacción (# 2) seguido por DMF (4.5 l). La agitación se inició a una velocidad que garantiza una buena mezcla de los reactivos.

Se agregó la solución de tert-butóxido de potasio al recipiente (# 2).

Cuando la 1-[7-(difluorometoxi)espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il]etanona era <2 %, la mezcla de reacción se enfrió y se agregó agua (1 l) y acetato de etilo (10 l).

Se agregó agua (19 l) y se agitó la mezcla. Se detuvo la agitación y se dejó que se separaran las fases. La temperatura se mantuvo a 35-45 °C.

Se descartó la fase acuosa inferior. Se agregó acetato de etilo (5 l) seguido por agua (20 l). Se agitó la mezcla y después de la agitación se dejó que se separaran las fases.

Se descartó la fase acuosa inferior. La fase orgánica se calentó a condiciones de reflujo luego de agitación. Mientras estaba en reflujo, se cargó etanol (15 l) a la mezcla, a una velocidad que permite mantener las condiciones de reflujo. La mezcla de solventes azeotrópicos se destiló hasta que la temperatura del vapor fue de 74-76 °C.

Se enfrió la mezcla y se filtró el producto y se lavó dos veces con etanol frío (2x2.5 l).

El producto se secó bajo vacío a 40-50 °C. Rendimiento: 45-80 %. El RMN coincidió con el RMN del producto de la etapa (4) del Ejemplo 1.

Preparación de 2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-[7-(difluorometoxi)-1',1'-dioxo-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tiano]-4-il]etanona

En un recipiente de reacción se colocó 2-(3,5-dicloro-4-piridil)-1-[7-(difluorometoxi)-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il]etanona (16.1 kg, 34.8 mol, 1 eq) y ácido acético glacial (33.8 kg). La suspensión se enfrió a 15-20 °C. Se agregó a la mezcla en porciones ácido peracético (36-40 %, 20.5 kg, 104.7 mol, 3.01 eq). La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 12-24 horas.

Se preparó una IPC en acetonitrilo para análisis por HPLC (220 nm). La reacción se realizó cuando 2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-[7-(difluorometoxi)-1',1'-dioxo-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tiano]-4-il]etanona >98.5 % de área.

Se agregó ácido acético (36 kg) y metabisulfito de sodio (2.415 kg, 12.7, 0.36 eq) a la mezcla de reacción. La mezcla se calentó a 40-45 °C durante al menos 3 horas.

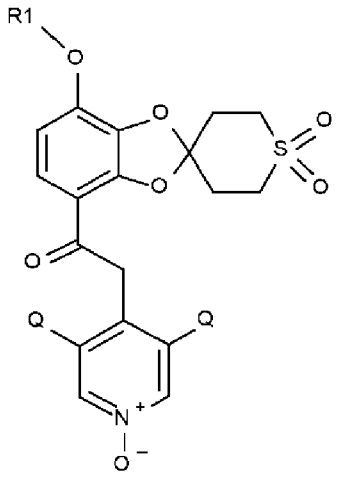
Se eliminó el ácido acético por evaporación en vacío y luego se agregó etanol (386 l) bajo agitación, seguido de agua (16 l).

Se agregó el compuesto del título (141 g, Forma E) a la mezcla y luego la mezcla se calentó a reflujo.

El sólido se filtró, se lavó con etanol (39 l) y se secó bajo vacío a 50 °C. Rendimiento: 80-90 %). El RMN coincidió con el RMN del producto de la etapa (5) del Ejemplo 1. El patrón de difracción de rayos X en polvo aparece en el Gráfico 1.

REIVINDICACIONES

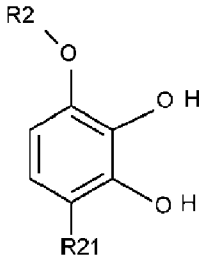
1. Un método para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



(I)

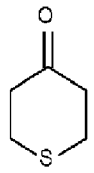
en la que R_1 es CHF_2, y Q se selecciona de cloro, bromo y flúor, que comprende cada una de las etapas:

(1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



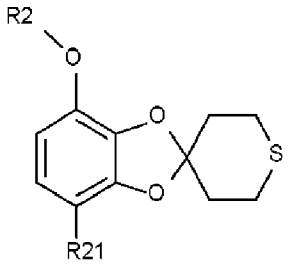
(II)

en la que R_2 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y arilalquilo, y R_{21} es $COCH_3$; con un compuesto de fórmula (III)



(III)

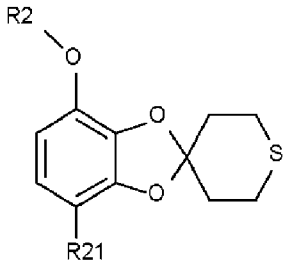
en presencia de un catalizador ácido en la forma de una arcilla o una zeolita, para formar un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

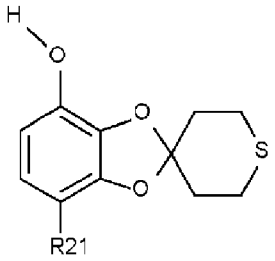
en la que R_2 y R_{21} son como se definió anteriormente;

(2a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV)



(IV)

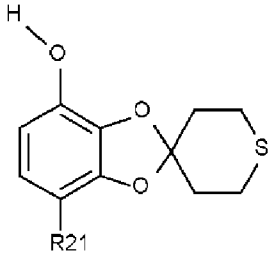
en la que R_2 y R_{21} son como se definió anteriormente con un tiol alifático o aromático en presencia de un hidróxido metálico en un solvente adecuado para obtener un compuesto de fórmula (VI)



(VI)

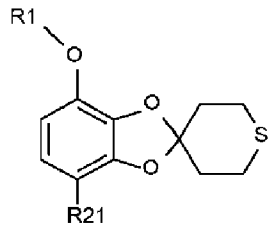
en la que R_{21} es como se definió anteriormente;

(3') hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VI),



(VI)

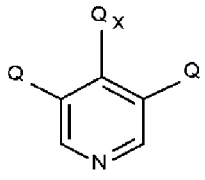
en la que R_{21} es como se definió anteriormente, mediante la adición de una solución del compuesto de fórmula (VI) y clorodifluoroacetato de sodio en DMF a una mezcla precalentada de DMF, agua y carbonato de potasio durante un período prolongado de tiempo para obtener el compuesto de fórmula (IX),



(IX)

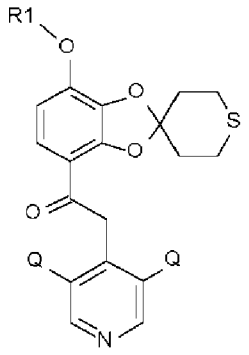
en la que R_1 y R_{21} son como se definió anteriormente;

(4) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IX) con un compuesto de piridina de fórmula (X)



(X)

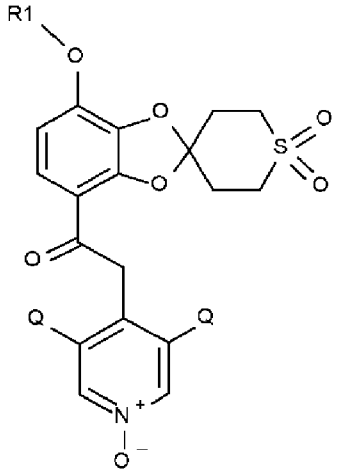
en la que Q es como se definió anteriormente y Qx se selecciona de cloro, bromo, flúor y yodo, para formar un compuesto de fórmula (XI);



(XI)

en la que R_1 y Q son como se definió anteriormente; y

(5) oxidar el compuesto resultante de fórmula (XI) para preparar el compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que R_1 y Q son como se definió anteriormente.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el hidróxido metálico en la etapa (2a) es NaOH.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en el que la reacción en la etapa (2a) se realiza utilizando:

(i) NaOH, 1-dodecanotiol y etanol; o

(ii) NaOH, 1-dodecanotiol y 1-propanol.

4. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en la etapa (3') el compuesto de fórmula (IX) se trata con TFA o MSA en DMF, a temperatura elevada y posterior eliminación mediante tratamiento con NaOH o KOH acuoso durante la cristalización del compuesto de fórmula (IX).

5. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la reacción en la etapa (4) se lleva a cabo en un solvente de DMF/tBuOH y utilizando tert-BuOK como base,

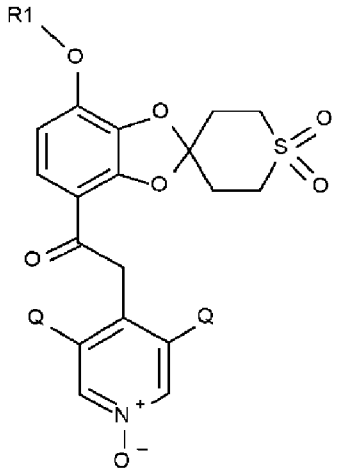
opcionalmente en el que el solvente de DMF/tBuOH es una mezcla 30/70 v/v.

6. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que en la etapa (5) el compuesto de fórmula (I) se cristaliza directamente a partir de la mezcla de reacción concentrada.

7. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que cada Q y cada Q_x son cloro.

8. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que en la etapa (1) el catalizador ácido es el material de silicato Montmorillonita K10.

9. Un método para preparar un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que R_1 es CHF_2, y Q se selecciona de cloro, bromo y flúor, que comprende las etapas (2a) y (3'), como se define en la reivindicación 1.

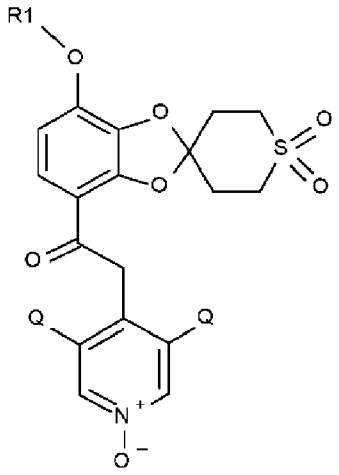
10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, en el que:

(i) el hidróxido metálico en la etapa (2a) es NaOH; o

(ii) la reacción de la etapa (2a) se realiza utilizando NaOH, 1-dodecanotiol y etanol; o

(iii) la reacción de la etapa (2a) se realiza utilizando NaOH, 1-dodecanotiol y 1-propanol.

11. Un método para preparar un compuesto de fórmula (I)

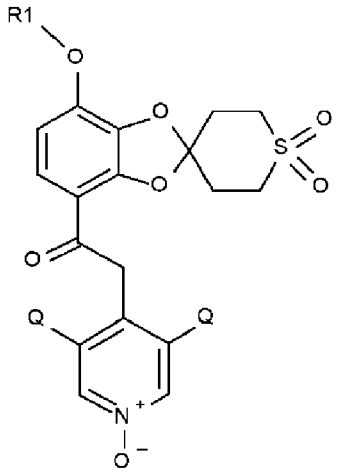


(I)

en la que R_1 es CHF_2, y Q se selecciona de cloro, bromo y flúor, que comprende la etapa (3'), como se define en la reivindicación 1.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el compuesto de fórmula (IX) en la etapa (3') se trata con TFA o MSA en DMF, a temperatura elevada y posterior eliminación mediante tratamiento con KOH o NaOH acuoso durante la cristalización del compuesto de fórmula (IX).

13. Un método para preparar un compuesto de fórmula (I)



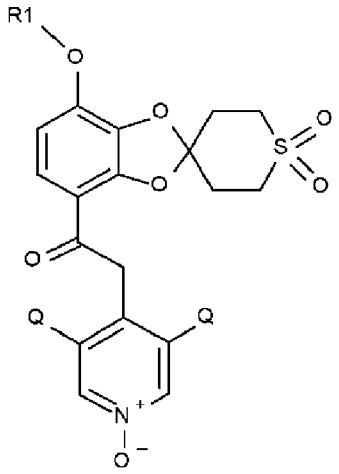
(I)

en la que R_1 es CHF_2, y Q se selecciona de cloro, bromo y flúor, que comprende las etapas (3') y (4), como se define en la reivindicación 1, en la que la reacción en la etapa (4) se lleva a cabo en un solvente de DMF/tBuOH y una base de tert-BuOK,

opcionalmente en el que el solvente de DMF/tBuOH es una mezcla 30/70 v/v.

14. El método de acuerdo con las reivindicaciones 9 o 13, en el que el compuesto de fórmula (IX) en la etapa (3') se trata con TFA o MSA en DMF, a temperatura elevada y posterior eliminación mediante tratamiento con KOH o NaOH acuoso durante la cristalización del compuesto de fórmula (IX).

15. Un método para preparar un compuesto de fórmula (I)

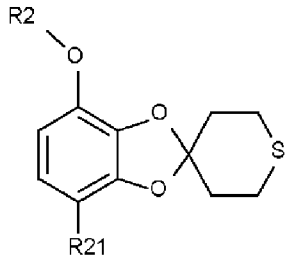


(I)

en la que R_1 es CHF_2, y Q se selecciona de cloro, bromo y flúor, que comprende cada una de las etapas: (2a), (3') y (4), y posteriormente oxidar el compuesto resultante,

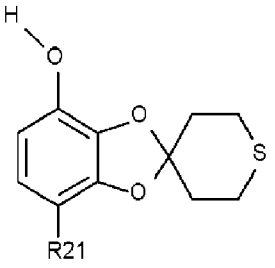
en el que:

la etapa (2a) comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV)



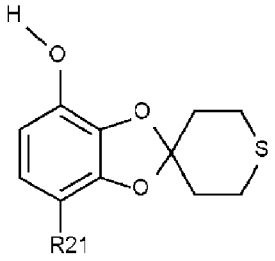
(IV)

en la que R_2 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y arilalquilo, y R_{21} es $COCH_3$; con un tiol alifático o aromático en presencia de un hidróxido metálico en un solvente adecuado para obtener un compuesto de fórmula (VI)



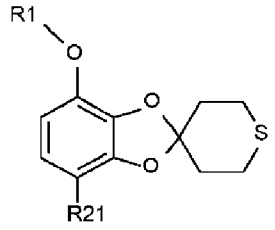
(VI)

la etapa (3') comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VI),



(VI)

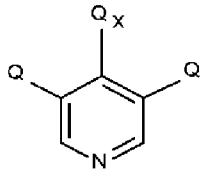
mediante la adición de una solución del compuesto de fórmula (VI) y clorodifluoroacetato de sodio en DMF a una mezcla precalentada de DMF, agua y carbonato de potasio durante un período prolongado de tiempo para obtener el compuesto de fórmula (IX),



(IX)

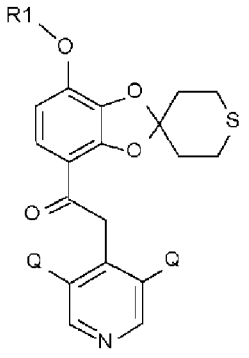
; y

la etapa (4) comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IX) con un compuesto de piridina de fórmula (X)



(X)

en la que Qx se selecciona de cloro, bromo, flúor y yodo, para formar un compuesto de fórmula (XI);



(XI).

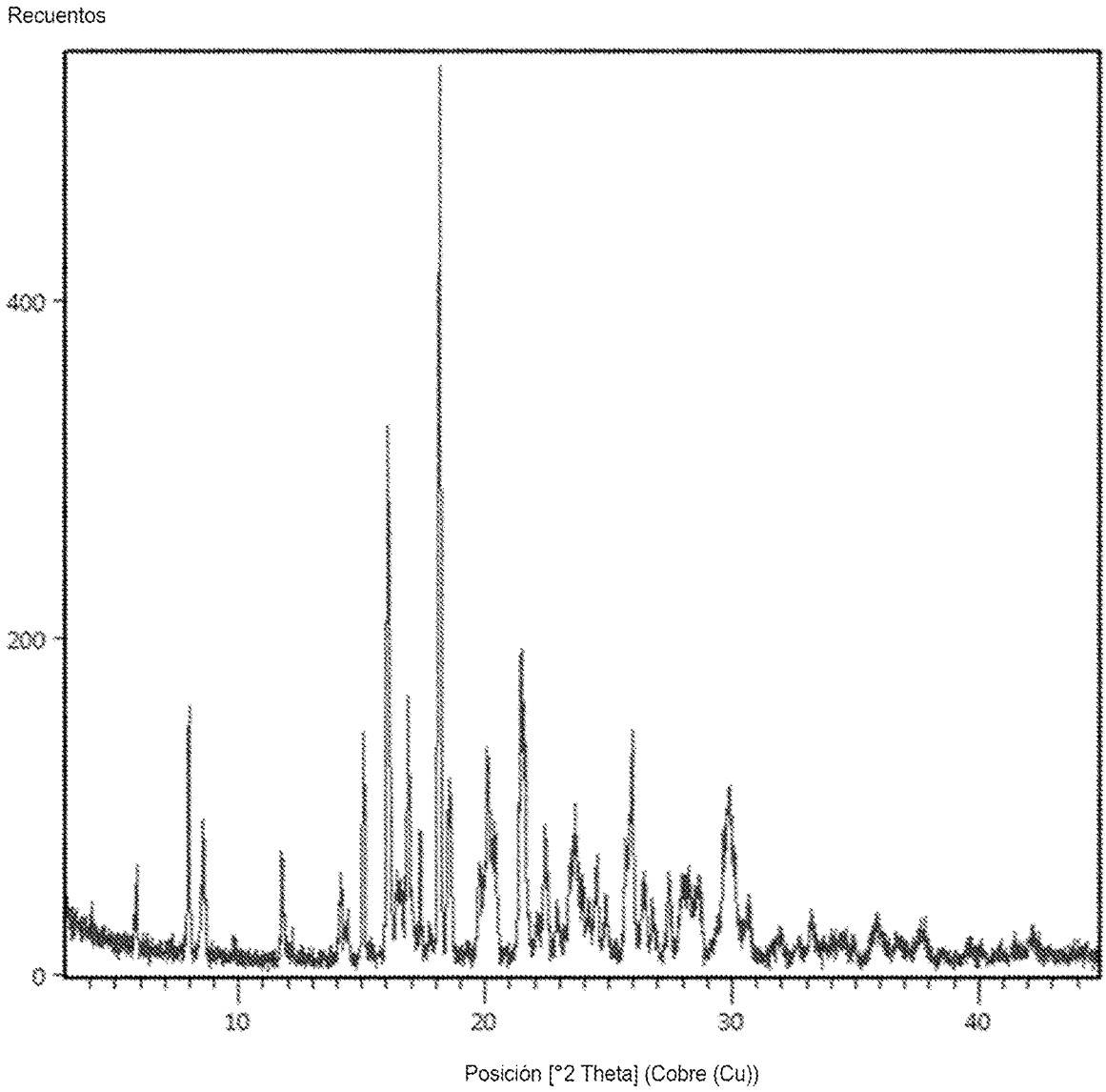


Gráfico 1. Patrón de XRPD de la forma cristalina (E) de 2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-[7-(difluorometoxi)-1',1'-dioxo-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tiano]-4-il]etanona

Figura 1