



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 961 237**

⑮ Int. Cl.:
C07D 495/10
(2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.12.2016 PCT/EP2016/081368**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **22.06.2017 WO17103058**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2016 E 16816653 (6)**

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2023 EP 3390407**

④ Título: **Métodos para la preparación de compuestos heterocílicos de 1,3-benzodioxol**

⑩ Prioridad:

18.12.2015 EP 15201053

④ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.03.2024

⑦ Titular/es:

**UNION THERAPEUTICS A/S (100.0%)
Tuborg Havnevej 18
2900 Hellerup, DK**

⑦ Inventor/es:

**DAHL, ALLAN CARSTEN;
JENSEN, GITTE HOLM y
DUUS, TINE MARIANNE**

⑦ Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 961 237 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

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

5 Campo de la invención

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

10 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 su preparación.

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

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

20 El documento PCT/EP2015/063942, fecha de prioridad más temprana: 23 de junio de 2014, divulga métodos para la preparación de compuestos heterocíclicos de 1,3-benzodioxol.

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

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

30 Frey et al. Tetraedro 2003, 59, págs. 6363-6373 también describe la desmetilación y difluorometilación de fenoles.

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

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

35 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 llevar a cantidades a escala de producción. Además, las síntesis a pequeña escala pueden implicar reactivos y disolventes que no son viables de utilizar a nivel de escala de producción.

40 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 el documento WO 2011/160632 y el documento PCT/EP2015/063942, 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.

45 Sorprendentemente, en la etapa (2a) de la presente invención, el rendimiento es $\geq 80\%$, lo que supera con creces el rendimiento del 32 % obtenido en la desprotección del grupo fenol en el método descrito en el documento WO 2011/160632. Además, el método descrito en el documento WO 2011/160632 se basa en la cromatografía para la purificación del producto, mientras que el presente método permite purificar el producto mediante operaciones unitarias simples y fácilmente escalables en una planta de producción.

55 Además, sorprendentemente, en la etapa (3) de la presente invención, el grupo difluorometilo ahora se puede introducir con un rendimiento de $\geq 76\%$ con o sin aislar una sal intermedia. Esto supera el rendimiento del 52 % obtenido mediante el método descrito en el documento WO 2011/160632. Además, el método descrito en el documento WO 2011/160632 se basa en la cromatografía para la purificación del producto, mientras que el presente método permite purificar el producto mediante operaciones unitarias muy simples y fácilmente escalables en una planta de producción.

60 El rendimiento mejorado y la fácil ampliación del proceso de la presente invención en comparación con el método descrito en el documento WO 2011/160632, son bastante sorprendentes.

65 Resumen de la invención

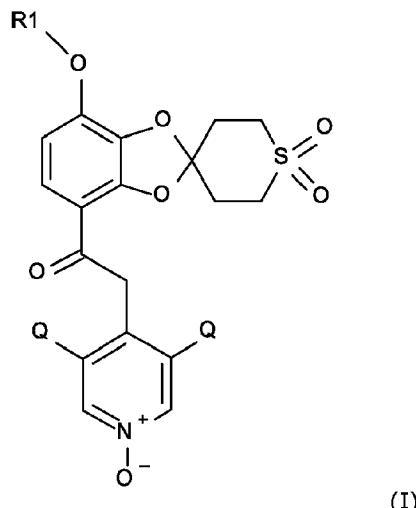
Los presentes inventores han descubierto que el método alternativo descrito en el presente documento proporciona ventajas sobre los métodos conocidos mediante un número reducido de etapas, un rendimiento químico y volumétrico global mejorado y un coste reducido de producción.

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

5 También están dentro del alcance de la invención los intermedios utilizados en el método anterior para preparar compuestos de fórmula (I).

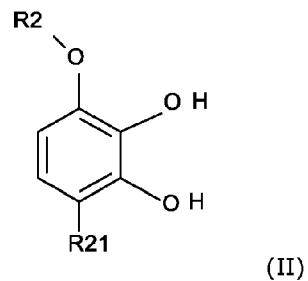
Divulgación detallada de la invención

10 En un primer aspecto, en el presente documento se proporciona un método para la preparación de un compuesto de fórmula (I)

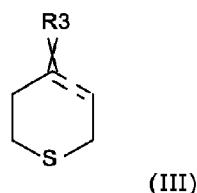


15 en el que R_1 se selecciona de CHF_2 y CF_3 , Q se selecciona entre cloro, bromo y flúor, cada uno de las siguientes etapas comprende:

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

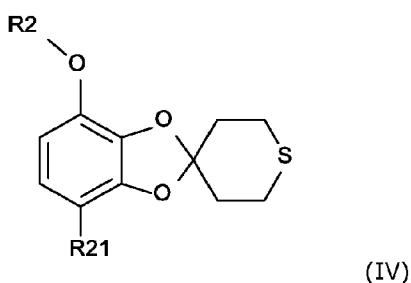


20 en el que R_2 se selecciona de alquilo C_{1-6} y arilalquilo, y R_{21} es $COCH_3$; con un compuesto de fórmula (III)



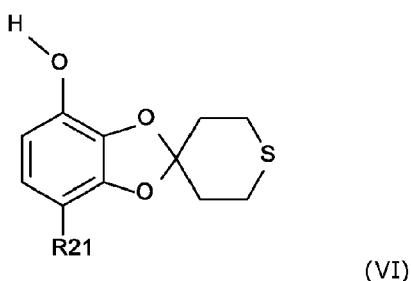
25 en el que "—>—" representa un enlace simple, un enlace doble o dos enlaces simples, y cuando "—><—" representa un enlace doble o dos enlaces simples, "—=—" es un enlace simple y cuando "—><—" representa un enlace simple, "—=—" es un enlace doble; R_3 representa oxígeno cuando "—>—" representa un doble enlace y R_3 representa alquilo OC_{1-6} cuando "—><—" representa un enlace simple o dos enlaces simples; en presencia de un catalizador ácido para formar un compuesto de fórmula (IV)

30



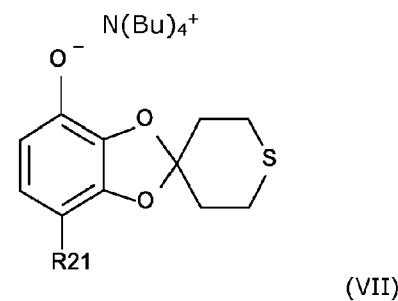
en el que R_2 y R_{21} es como se definió anteriormente;

- 5 (2a) hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (IV) con un tiol aromático o alifático para formar un compuesto de fórmula (VI)



- 10 en el que R_{21} se definió anteriormente;

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

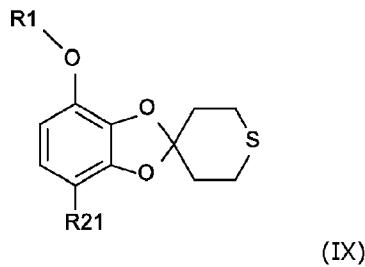


- 15 en el que R_{21} es como se definió anteriormente;

(3) alquilar el compuesto resultante de fórmula (VII) con un reactivo de hidroclorofluorocarbono,

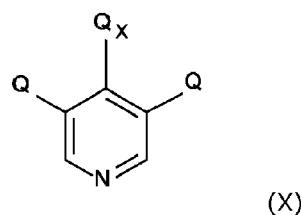
20 R₁-Cl (VIII)

en el que R_1 es como se definió anteriormente, para formar un compuesto de fórmula (IX)



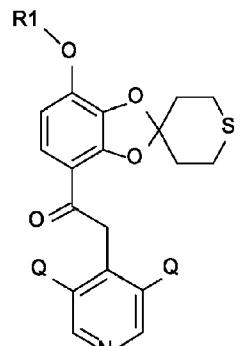
- 25 en el que R_1 y R_{21} son como se definieron anteriormente;

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



en el que Q es como se definió anteriormente y Q_X se selecciona entre cloro, bromo, fluoro y yodo para formar un compuesto de fórmula (XI);

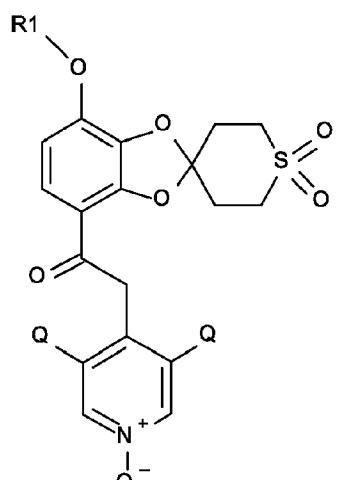
5



(XI)

en el que R₁ y Q son como se definieron anteriormente; y

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

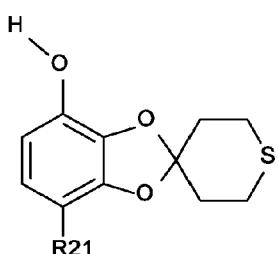


(I)

en el que R₁ y Q son como se definieron anteriormente.

15

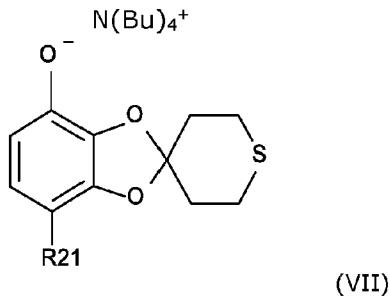
También se proporciona en el presente documento un compuesto intermedio de fórmula (VI)



(VI)

en el que R₂₁ es COCH₃.

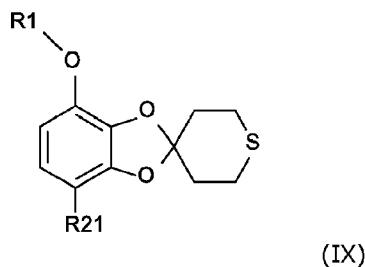
También se proporciona en el presente documento un compuesto intermedio de fórmula (VII)



en el que R₂₁ es COCH₃.

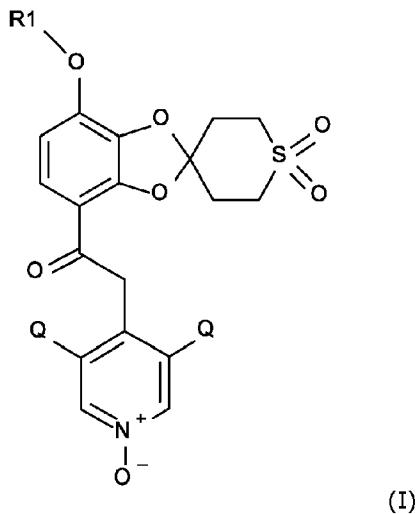
También se proporciona en el presente documento un compuesto intermedio de fórmula (IX)

10



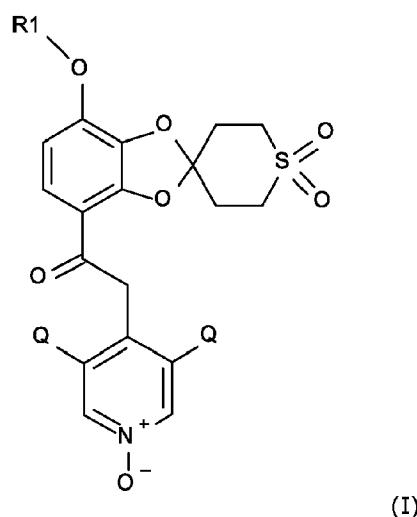
en el que R₁ se selecciona de CHF₂ y CF₃ y R₂₁ es COCH₃.

15 También se proporciona en el presente documento un método para preparar un compuesto de fórmula (I)



20 en el que R₁ se selecciona de CHF₂ y CF₃ y Q se selecciona entre cloro, bromo y fluoro, que comprende cada una de las etapas (2a), (2b), (3) y (4) como se definen en el presente documento, y posteriormente la oxidación del compuesto resultante.

También se proporciona en el presente documento un método para preparar un compuesto de fórmula (I)



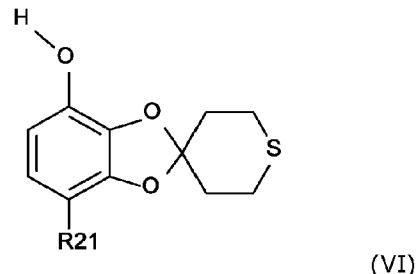
en el que R_1 se selecciona de CHF_2 y CF_3 , y Q se selecciona entre cloro, bromo y fluoro, que comprende cada una de las etapas: (2a), (2b+3) y (4), y posteriormente oxidación del compuesto resultante,

5

en el que:

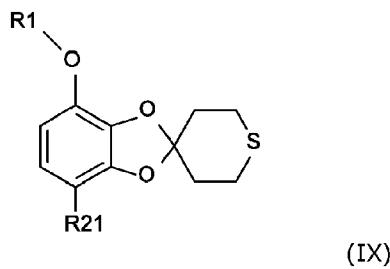
la etapa (2a) comprende hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (IV) con un tiol aromático o alifático para formar un compuesto de fórmula (VI)

10



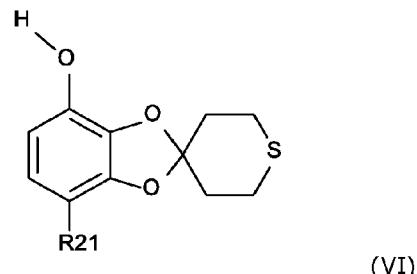
en el que R_{21} es $COCH_3$;

15 la etapa (2b+3) comprende obtener el compuesto de fórmula (IX),



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

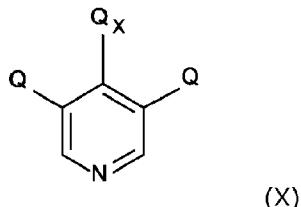
20



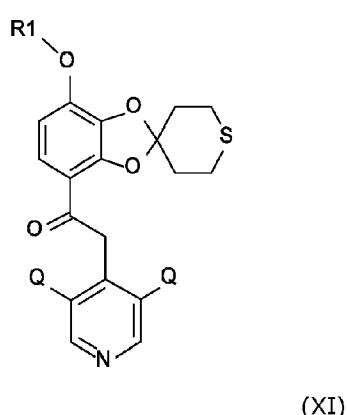
en el que R_{21} se definió anteriormente, sin formar la sal intermedia de fórmula (VII), al utilizar una fuente de difluorocarbeno en un disolvente polar en presencia de una base,

5 opcionalmente en el que la fuente de difluorocarbeno se selecciona entre clorodifluoroacetato de sodio, bromodifluorometilfosfonato de dietilo, clorodifluorometilfenilsulfona y 2-cloro-2,2-difluoroacetofenona; y

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

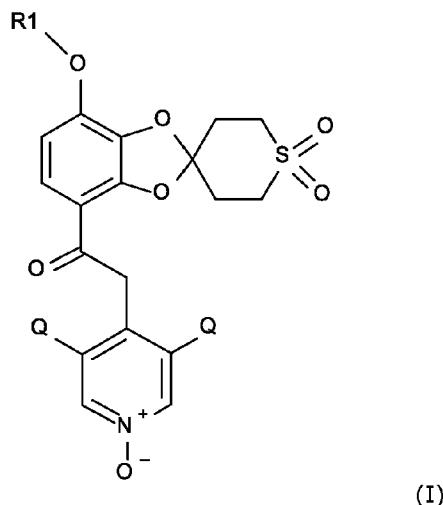


10 en el que Q es como se definió anteriormente y Q_x se selecciona entre cloro, bromo, fluoro y yodo para formar un compuesto de fórmula (XI);



15 en el que R_1 y Q son como se definieron anteriormente.

También se divulga un método para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



20 en el que R_1 se selecciona de CHF_2 y CF_3 y Q se selecciona entre cloro, bromo y flúor.

25 En el compuesto de fórmula (I), R_1 normalmente es CHF_2 . Q se selecciona típicamente entre cloro, bromo y fluoro, preferiblemente cloro, en el que las Q son preferiblemente las mismas. En una realización, ambas Q son cloro.

La invención está definida por las reivindicaciones. Cualquier tema que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona únicamente con fines informativos.

Definiciones

5 El término "alquilo C₁₋₆" pretende significar una cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono, incluyendo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo, isopentilo, neopentilo, pentilo terciario, hexilo e isohexilo. En algunas realizaciones, "alquilo C₁₋₆" es un grupo alquilo C₁₋₄, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario y butilo terciario. De acuerdo con lo anterior, "alquilo C₁₋₃" incluye metilo, etilo, propilo e isopropilo.

10 El término "halógeno" pretende significar uno de fluoro, cloro, bromo y yodo. En una realización, el término "halógeno" designa fluoro o cloro. En otra realización, el término "halógeno" designa cloro.

15 El término "arilo" pretende significar un sistema de anillos aromáticos carbocíclicos derivado de un hidrocarburo aromático mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno. Arilo incluye además sistemas de anillos bi, tri y policíclicos. Ejemplos de fracciones arilo preferidos incluyen fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, fluorenilo y bifenilo. Arilo preferido es fenilo, naftilo o indanilo, en particular fenilo, a menos que se indique lo contrario.

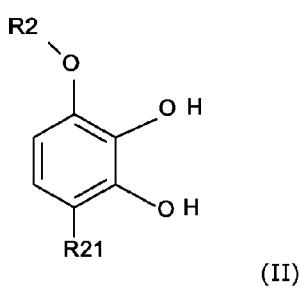
20 El término "arilalquilo" pretende significar un radical arilo como se definió anteriormente unido covalentemente a un grupo alquilo, por ejemplo bencilo.

25 Métodos de preparación

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

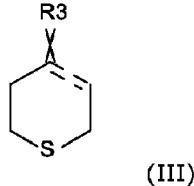
25 Etapa 1)

30 También se divulga, el método para la preparación de un compuesto de fórmula (I) incluye la formación de un compuesto de fórmula (IV) que se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II)

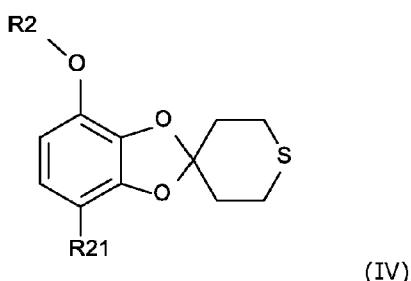


en el que R₂ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y arilalquilo, R₂₁ se selecciona entre hidrógeno y C(O)R₂₂ y R₂₂ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆; con un compuesto de fórmula (III)

35

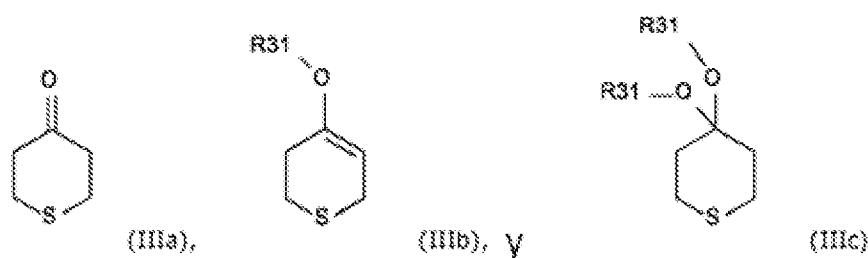


40 en el que "=<" representa un enlace simple, un enlace doble o dos enlaces simples, y cuando "><" representa un enlace doble o dos enlaces simples, " = " es un enlace simple y cuando "><" representa un enlace simple, " = " es un enlace doble; R₃ representa oxígeno cuando "><" representa un doble enlace y R₃ representa alquilo OC₁₋₆ cuando "><" representa un enlace simple o dos enlaces simples; en presencia de un catalizador ácido para formar un compuesto de fórmula (IV)



en el que R₂ y R₂₁ es como se definió anteriormente.

- 5 El catalizador ácido suele estar en forma de un mineral de silicato. El mineral de silicato se selecciona típicamente entre Montmorillonita K10, Montmorillonita K30, Montmorillonita KSF, Zeolita HSZ-341NHA, Zeolita HSZ-331NHA, Zeolita HSZ-350HUA y Zeolita HSZ-360HUA. En una realización, el mineral de silicato se selecciona entre Montmorillonita K10 y Zeolita HSZ-360HUA. En otra realización, el mineral de silicato es Montmorillonita K10.
- 10 El compuesto de fórmula (III) normalmente se selecciona de



- 15 en el que R₃₁ representa alquilo C₁₋₆. En una realización, el compuesto de fórmula (III) se selecciona entre los compuestos de fórmula (IIIa) y fórmula (IIIb), en la que R₃₁ representa metilo. En otra realización, el compuesto de fórmula (III) es tetrahidrotiopiran-4-ona.

- 20 La relación entre el mineral de silicato y el compuesto de fórmula (II) puede influir en la conversión y el tiempo de filtración. Por lo tanto, normalmente se prefiere tener una cantidad del mineral del 25 % p/p al 500 % p/p en comparación con el compuesto de fórmula (II). En particular, la cantidad de mineral debería ser del 25 % p/p al 75 % p/p, preferentemente en el intervalo de 45 % p/p a 55 % p/p.

- 25 La reacción normalmente se lleva a cabo en tolueno, benceno, 2-metil-THF (2-metiltetrahidrofurano), EtOAc (acetato de etilo), xileno, heptano, octano, clorobenceno y diclorbenceno. En una realización, el disolvente es tolueno.

- 30 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 intervalo de 80-200 °C, tal como en el intervalo de 100-160 °C, especialmente a 105-115 °C. En una realización, la reacción se realiza a reflujo de la mezcla de reacción. Normalmente se deja que la reacción transcurra durante 4-96 horas, tales como 24-84 horas, especialmente 48-84 horas.

- 35 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.

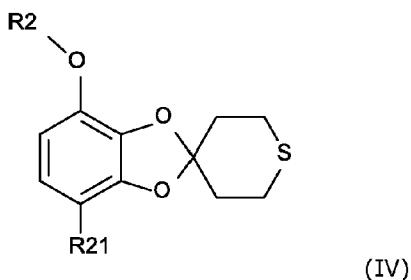
- 40 También se divulga, el compuesto de fórmula (II) es en el que R₂ se selecciona entre hidrógeno o metilo y R₂₁ se selecciona entre hidrógeno, COCH₃ o COOH. En otra realización, el compuesto de fórmula (II) es 1-(2,3-dihidroxi-4-metoxifenil)etanona.

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

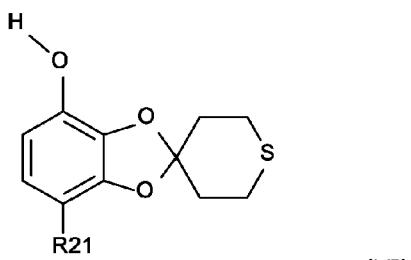
- 45 También se divulga, el compuesto de fórmula (IV) es en el que R₂ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario o bencilo, y R₂₁ se selecciona entre hidrógeno, COCH₃ o COOH. En otra realización, el compuesto de fórmula (IV) es en la que R₂ es metilo y R₂₁ es COCH₃.

Etapa (2a)

- 45 El compuesto de fórmula (IV)



en el que R₂ y R₂₁ es como se definió anteriormente, se convierte en un compuesto de fórmula (VI)



- 5 en el que R₂₁ se definió anteriormente desprotegiendo la fracción fenol.
- 10 Esto se puede hacer haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con un tiol aromático o alifático en combinación con una base.

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

- 20 15 El tiol alifático puede ser, por ejemplo, pero sin limitación, 1-dodecanotiol, 1-tetra-decanotiol, 1-hexadecanotiol o terc-dodecanotiol. En una realización, el tiol alifático es 1-dodecanotiol.

25 20 La desprotección del grupo fenol en la etapa (2a) se puede realizar usando diversos disolventes, por ejemplo seleccionados entre DMF (N,N-dimetilformamida), NMP (N-metilpirrolidona), DMSO (dimetilsulfóxido), metanol o etanol y mezclas de los mismos. En una realización, el disolvente es DMF. En otra realización, el disolvente es una mezcla de DMF y metanol.

30 25 La desprotección del grupo fenol se realiza en presencia de una base, por ejemplo seleccionada de K₂CO₃, Na₂CO₃, KHCO₃, NaHCO₃, CsCO₃, TEA (triethylamina), terc-butóxido de potasio, terc-BuOLi (terc-butóxido de litio), metóxido de sodio, etóxido de sodio y DIPEA (N,N-diisopropiletilamina). En una realización, la base es K₂CO₃. En otra realización, la base es metóxido de sodio.

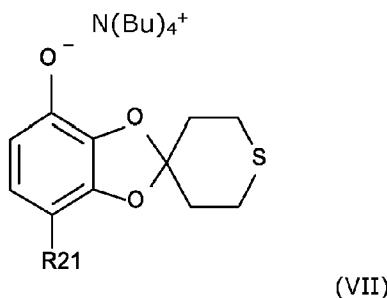
35 30 La reacción normalmente se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 50 a 120 °C, tal como en el intervalo de 70 a 100 °C. Normalmente se deja que la reacción transcurra durante 2-36 horas, tal como 3-24 horas. Normalmente se deja que la reacción avance hasta que la conversión sea ≥ 98 %.

40 35 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.

También se divulga, el compuesto de fórmula (VI) es en el que R₂₁ es C(O)R₂₂ y R₂₂ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆. En otra realización, el compuesto de fórmula (VI) es 1-(7-hidroxiespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il)etanona.

40 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)



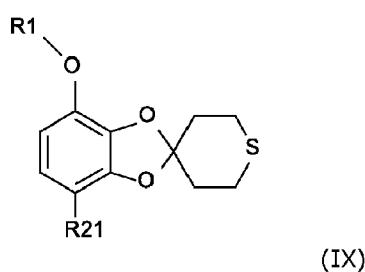
en el que R_{21} es como se definió anteriormente.

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

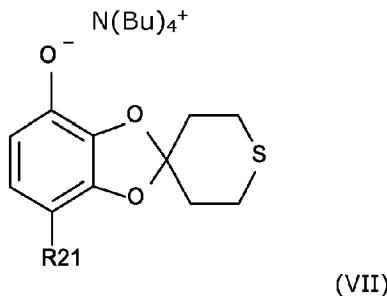
10 La solución resultante normalmente se lava con una solución de cloruro de sodio en agua agitando a una temperatura en el intervalo de 20-80 °C, tal como 55-65 °C durante ≥ 20 min. Posteriormente, la adición de una mezcla de agua y cloruro de sodio seguido del enfriamiento de la mezcla desde ≥ 35 °C a 0-20 °C, por ejemplo 5 °C durante un período de 1-24 horas, tal como 1-4 horas, provoca la sal (tetrabutilamonio) TBA, para precipitar. La sal de TBA se aísla, por ejemplo, por filtración y secado.

Etapa 3)

- 15 El compuesto de fórmula (IX)



- 20 en el que R_1 y R_{21} son como se definieron anteriormente, se pueden obtener alquilando el compuesto resultante de fórmula (VII)



- 25 en el que R_{21} es como se definió anteriormente, haciendo reaccionar con un reactivo de hidroclorofluorocarbono,



en el que R_1 es como se definió anteriormente.

- 30 La alquilación se puede realizar usando uno de varios reactivos posibles, tales como diversos gases de hidroclorofluorocarbonos. En una realización, la reacción de alquilación se lleva a cabo usando clorodifluorometano en un disolvente polar aprótico, por ejemplo, seleccionado entre DMF (N,N-dimetilformamida), NMP (N-metilpirrolidona), DMI (1,3-dimetil-2-imidazolidinona), DMSO (dimetilsulfóxido), EtOAc (acetato de etilo), MeCN (acetonitrilo) y THF (tetrahidrofurano), y mezclas de los mismos. En una realización preferida, el disolvente aprótico se selecciona entre DMF y NMP. En una realización particular, la reacción se lleva a cabo usando clorodifluorometano en DMF.

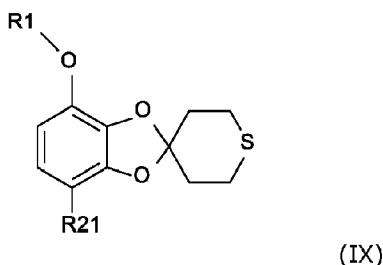
La reacción normalmente se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 40 a 120 °C, tal como en el intervalo de 50 a 70 °C. Normalmente se deja que la reacción avance hasta que quede ≤ 4 % del fenol en la mezcla de reacción.

5 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.

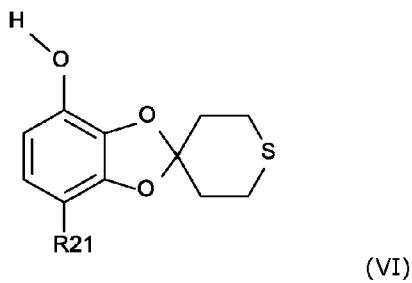
En una realización de la invención, el compuesto de fórmula (IX) es 1-[7-(difluorometoxi)espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il]etanona.

10 Etapa alternativa (2b+3)

Alternativamente, el compuesto de fórmula (IX),



15 en el que R₁ y R₂₁ son como se definieron anteriormente, pueden obtenerse a partir del compuesto de fórmula (VI),



20 en el que R₂₁ se definió anteriormente, sin formar la sal intermedia de fórmula (VII), al utilizar una fuente de difluorocarbeno en un disolvente polar en presencia de una base.

25 La fuente de difluorocarbeno se selecciona entre, por ejemplo, clorodifluoroacetato de sodio, bromodifluorometilfosfonato de dietilo, clorodifluorometifenilsulfona y 2-cloro-2,2-difluoroacetofenona. Los expertos en la técnica pueden elegir fácilmente otros análogos adecuados de las fuentes de difluorocarbeno mencionadas. En una realización, la fuente de difluorocarbeno es clorodifluoroacetato de sodio. En otra realización, la fuente de difluorocarbeno es bromodifluorometilfosfonato de dietilo.

30 La reacción se realiza en un disolvente seleccionado entre, por ejemplo, NMP (N-metilpirrolidona), DMI (1,3-dimetil-2-imidazolidinona), DMSO (dimetilsulfóxido), EtOAc (acetato de etilo), MeCN (acetonitrilo), THF (tetrahidrofurano), etanol, metanol, agua y mezclas de los mismos. En una realización, el disolvente es una mezcla de agua y DMF. En otra realización, el disolvente es una mezcla de agua y acetonitrilo.

35 La reacción se realiza en presencia de una base seleccionada de, por ejemplo, K₂CO₃, Na₂CO₃, KHCO₃, NaHCO₃, CsCO₃, TEA (trietilamina), terc-BuOLi (terc-butóxido de litio), metóxido de sodio, etóxido de sodio, DIPEA (N,N-diisopropiletilamina), KOH, NaOH, LiOH. En una realización, la base es K₂CO₃. En otra realización, la base es NaOH.

40 La reacción normalmente se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 0-120 °C, tal como 6-115 °C. En una realización, la reacción se realiza a 6-20 °C usando bromodifluorometilfosfonato de dietilo como fuente de difluorocarbeno. En otra realización, la reacción se realiza a temperatura ambiente hasta 111 °C usando clorodifluoroacetato de sodio como fuente de difluorocarbeno.

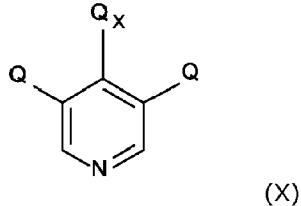
En una realización de la invención, el compuesto de fórmula (IX) es 1-[7-(difluorometoxi)espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il]etanona.

45 El compuesto resultante de fórmula (IX), en la que R₁ y R₂₁ son como se definieron anteriormente, pueden recuperarse por medios convencionales, conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo mediante tratamiento acuoso seguido de precipitación y posteriormente filtración.

Etapa (4)

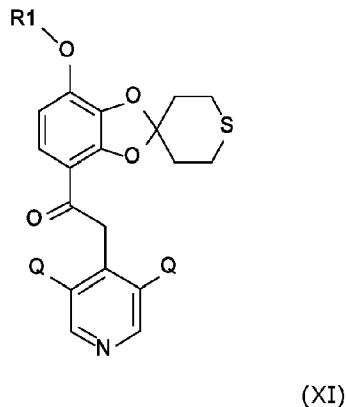
En la etapa (4), el compuesto de fórmula (IX) se hace reaccionar con un compuesto de piridina de fórmula (X).

5



en el que Q es como se definió anteriormente y Q_X se selecciona entre cloro, bromo, fluoro y yodo para formar un compuesto de fórmula (XI)

10



en el que R₁ y Q son como se definieron anteriormente.

15 El acoplamiento de piridina en la etapa (4) se realiza normalmente en un disolvente polar, por ejemplo seleccionado entre DMF (N,N-dimetilformamida), NMP (N-metilpirrolidona), DMI (1,3-dimetil-2-imidazolidinona), DMSO (dimetilsulfóxido), MeCN (acetonitrilo) y THF (tetrahidrofurano), y mezclas de los mismos, en presencia de una base, por ejemplo seleccionada entre terc-BuOK (terc-butóxido de potasio), terc-BuOLi (terc-butóxido de litio), terc-BuONa (terc-butóxido de sodio), metóxido de sodio o potasio, etóxido de sodio o potasio, K₂CO₃, Na₂CO₃, KHCO₃, NaHCO₃, y Et₃N (trietilamina) y DIPEA (N,N-diisopropiletilamina). En una realización, el disolvente es DMF y la base es terc-BuOK.

20 Normalmente se usan dos equivalentes o más de la base con respecto al compuesto de fórmula (IX), tal como cuando la relación molar (base)/(fórmula IX) es de 5:1 a 2:1, por ejemplo de 3:1 a 2:1, especialmente de 2.4:1 a 2.7:1.

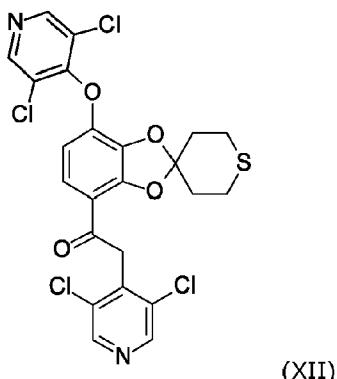
25

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.

30 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'-tetrahidrofuran]-4-il]etanona.

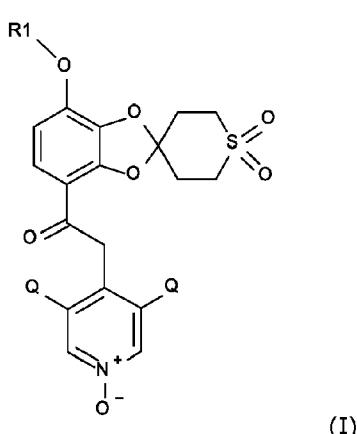
Durante la reacción, se forma una impureza de fórmula (XII) en cantidades considerables.



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

10 Etapa 5

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



15 en el que R₁ y Q son como se definieron anteriormente, haciendo reaccionar dicho compuesto de fórmula (XI) con un reactivo de oxidación.

15 El reactivo de oxidación se selecciona típicamente entre PAA (ácido peracético) en AcOH (ácido acético) y H₂O₂ (aq) 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 con respecto a (XI) (relación molar) es normalmente de 3 a 6, tal como de 3.8 a 4.2. El reactivo de oxidación normalmente se añade lentamente durante un período de 1 a 8 horas, tal como 3 a 5 horas, manteniendo la temperatura en el intervalo de 15 a 100 °C, tal como en el intervalo de 15 a 50 °C, especialmente en el rango de 15-40 °C.

20 La reacción normalmente se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 30-70 °C, tal como 40-60 °C, especialmente 48-52 °C, y se agita durante 3-48 horas, tal como 16-24 horas.

25 Purificación del compuesto de fórmula (I)

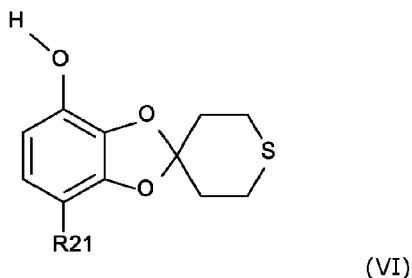
30 El producto bruto resultante de fórmula (I) puede purificarse ventajosamente mediante cristalización, precipitación, cromatografía o similares.

35 En una realización, el producto bruto resultante de fórmula (I) se cristaliza en una mezcla de agua y EtOH (etanol), se aísla mediante filtración y se seca.

Los intermedios

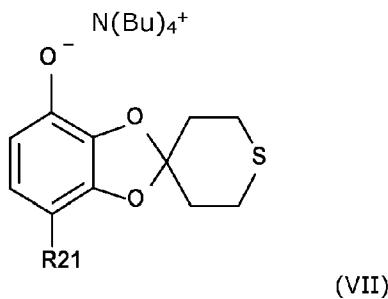
35 En otro aspecto, la presente invención se refiere a intermedios que son útiles en las preparaciones de un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ se selecciona de CHF₂ y CF₃ y Q se selecciona entre cloro, bromo y flúor.

También se divulga el compuesto intermedio de fórmula (VI)



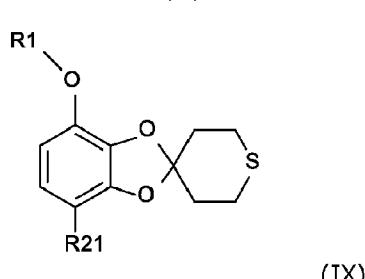
5 en el que R₂₁ se selecciona entre hidrógeno y C(O)R₂₂ y R₂₂ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆. En otra realización, el compuesto intermedio de fórmula (VI) es 1-(7-hidroxiespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il)etanona.

También se divulga el compuesto intermedio de fórmula (VII)



10 en el que R₂₁ se selecciona entre hidrógeno y C(O)R₂₂ y R₂₂ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆. En otra realización, el compuesto intermedio de fórmula (VII) es 7-acetilespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-olato de tetrabutilamonio.

15 También se divulga el compuesto intermedio de fórmula (IX)



20 en el que R₁ se selecciona de CHF₂ y CF₃ y R₂₁ se selecciona entre hidrógeno y C(O)R₂₂ y R₂₂ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆.

25 También se divulga, R₁ representa CHF₂ y R₂₁ es C(O)R₂₂ y R₂₂ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆. En otra realización, el compuesto intermedio de fórmula (IX) es 1-[7-(difluorometoxi)espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il]etanona.

Experimentales

Métodos y reactivos

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

35 Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹H se registraron en el campo magnético indicado y los valores de desplazamiento químico (δ , en ppm) se citan en el disolvente especificado en relación con el tetrametilsilano ($\delta = 0.00$).

HPLC: Columna: Aeris Peptide 3.6 μ m XB-C18, 100 x 4.6 mm, el eluyente fue un gradiente de A: 10 % MeCN; 90 % H₂O; 0.1 % TFA y B: 90 % MeCN; 10 % H₂O; 0.1 % 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)	% A	% B
0	85	15
8	20	80
10	20	80
10	85	15
12.2	85	15

5 Etapa 4 del gradiente

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

Ejemplo 1

10 Etapa 1): Preparación de 1-(7-metoxiespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-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 calentando a reflujo, aplicando una temperatura de la 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 después el tolueno caliente se usó para lavar el lecho de coadyuvante de filtración. El enjuague del reactor y el siguiente lavado del lecho de coadyuvante de filtración se repitieron 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.

20 El material de partida no convertido se recogió por filtración y se secó al vacío 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 añadió una mezcla de hidróxido de sodio (26.40 kg) y agua (162.0 l) a 10-16 °C. Luego se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente media hora a 10-16 °C, luego se detuvo la agitación y se dejó que las fases se sedimentaran. Se descartó la fase acuosa inferior y luego se añadió 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 dejó que las fases se sedimentaran. La fase acuosa inferior se descartó y la fase orgánica se transfirió a un recipiente. El reactor se enjuagó con tolueno y luego la fase orgánica se transfirió de nuevo al reactor a través de un filtro de cartucho.

30 La solución se concentró lo más posible. al vacío aplicando una temperatura de ≤ 70 °C. Se añadió etanol (90.0 l), la mezcla se calentó a 47-53 °C y se agitó a esa temperatura durante 10-15 minutos. Luego la mezcla se concentró lo más posible una temperatura ≤ 55 °C. Se añadió etanol (120.0 l) al reactor, la mezcla se calentó a reflujo con agitación y se añadió 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.

35 El producto se aisló por filtración, se lavó con una mezcla de etanol (30.0 l) y agua (22.8 l) y se secó al vacío a 43-47 °C. Rendimiento 21.80 kg (24 % pero 51 % si se corrige por material de partida recuperado). RMN ¹H (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).

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

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

Se cargó un reactor con 1-(7-metoxiespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrofuran]-4-il)etanona (26.0 kg, 92.7 mol), carbonato potásico (14 kg, 101 mol), dimetilformamida (104 L) y 5-terc-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 %, como lo indica la HPLC. Luego se enfrió la mezcla a 25 °C, se añadió 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 estaba por debajo de 12, se añadió más hidróxido de sodio (28 % en agua). Luego se añadió tolueno (65 L) y se continuó agitando durante ≥ 15 minutos. Se detuvo la agitación y se dejó que las fases se asentaran. 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, permitiendo que las fases se asentaran. Se separaron las fases y se descartó la fase orgánica. Las dos fases acuosas se devolvieron al reactor y se añadió 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 añadió más ácido clorhídrico (18 % en agua, 10.2 kg) para alcanzar un pH ≤ 6.

La temperatura de la mezcla se ajustó a 35-45 °C y se mantuvo allí durante las siguientes extracciones. Se añadió acetato de etilo (156 L) y la mezcla se agitó durante ≥ 30 minutos. Se detuvo la agitación y se dejó que las fases se sedimentaran. Se separaron las fases. La fase acuosa se agitó con acetato de etilo (78 L) durante ≥ 30 minutos. Se detuvo la agitación y se dejó que las fases se asentaran. 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. La fase acuosa se descartó.

Las fases orgánicas se concentraron tanto como fue posible con una temperatura de la camisa de 50-60 °C y aplicando vacío. Luego se añadió 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 al vacío a 40-50 °C. Rendimiento 19.75 kg (80 %). RMN ¹H (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-acetilespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrofuran]-4-olato de tetrabutilamonio

Se cargó 1-(7-hidroxiespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrofuran]-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 moles). La temperatura de la camisa se ajustó a 60 °C y la mezcla se agitó hasta que todo se hubo disuelto. Se añadió una solución saturada de cloruro de sodio en agua (59.2 kg) y se continuó la agitación con una temperatura de la camisa de 60 °C durante ≥ 20 minutos. Se detuvo la agitación, permitiendo que las fases se separaran. La fase acuosa inferior se descartó. La mezcla en el reactor se agitó nuevamente con una temperatura de la camisa de 60 °C. Se añadió 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 al vacío a 40-50 °C. Rendimiento 32.9 kg (87 %). RMN ¹H (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'-tetrahidrofuran]-4-il]etanona

Se añadieron a un reactor 7-acetilespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrofuran]-4-olato de tetrabutilamonio (32.93 kg, 64.85 mol) y dimetilformamida (198 L). La mezcla se agitó hasta que todo se hubo disuelto. Se añadió clorodifluorometano (39.5 kg, 457 moles) 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 indica por HPLC. La mezcla de reacción se enfrió a 20-25 °C y se transfirió a un recipiente mediante un filtro. El reactor y el sólido en el filtro se lavaron con dimetilformamida (10 L) que también se añadió 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 en el recipiente se añadió lentamente al reactor con agitación, manteniendo la temperatura a 45-55 °C. Luego se enfrió la mezcla 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 al vacío a 45-55 °C con purga de nitrógeno. Rendimiento 19.08 kg (94 %). RMN ¹H (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'-tetrahidrofuran]-4-il]etanona

Se cargó dimetilformamida (96 L) en un reactor adecuado seguido de la adición de potasio terc-butóxido (17.60 kg, 156.8 mol). Transferencia de potasio terc-butóxido se aseguró con un enjuague de dimetilformamida (3 L), y la mezcla se agitó hasta que se obtuvo potasio terc-butóxido se había disuelto. La solución se transfirió del reactor a un recipiente, el reactor se lavó 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 añadió lentamente la solución terc-butóxido de potasio en dimetilformamida, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción a 5-25 °C. La transferencia de la solución de terc-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 indica por HPLC. Contenido de impureza de fórmula (XII) en la mezcla de reacción: 12 %

5 Se añadió agua (96 l) lentamente con enfriamiento a la mezcla de reacción manteniendo la temperatura entre 20-30 °C. A esto le siguió la adición de cloruro sódico 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 las fases se sedimentaran. Se separaron las fases y la fase acuosa se devolvió al reactor. Se añadió acetato de etilo (96 l) y la mezcla se agitó durante 20-60 minutos. Se detuvo la agitación, permitiendo que las fases se asentaran. Se separaron las fases. 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 permitiendo que las fases se asentaran. Se descartó la fase acuosa inferior y se añadieron 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 las fases se sedimentaran. Se descartó la fase acuosa inferior y se añadieron 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 las fases se sedimentaran. La fase acuosa inferior se descartó.

10 20 La fase orgánica en el reactor se concentró mediante el uso de vacío y calentamiento con una temperatura de la camisa de 50-65 °C hasta un volumen residual de aproximadamente 40 litros. Se cargó etanol (57 litros) en el reactor y la mezcla se calentó hasta reflujo hasta obtener una solución transparente. La mezcla se enfrió a 5 °C durante ≥ 5 horas y se agitó a esa temperatura durante ≥ 3 horas. El producto se aisló 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 al vacío a 45-55 °C. 15 Rendimiento 15.57 kg (56 %). RMN ¹H (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 %, contenido de la impureza de fórmula (XII): 1.0 %.

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

35 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 moles) y ácido acético glacial (78.0 kg) y la mezcla se enfrió a 13-20 °C. Se añadió 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 añadió lentamente una segunda porción de ácido peracético (36-40 % en ácido acético, 6.51 kg, 32.5 moles) 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 añadió 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 añadió 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.

40 45 Se añadió 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 añadió agua (234 l) lentamente 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 bruto se aisló por filtración, se lavó con agua (27 l) y se secó al vacío durante aproximadamente dos horas.

50 55 El sólido se devolvió al reactor y se calentó a reflujo con etanol (390 l). Luego se enfrió la mezcla 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 al vacío a 45-55 °C con purga de nitrógeno. Rendimiento 14.6 kg (85 %). RMN ¹H (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

60 65 Se añadió 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. Luego se añadió 1-dodecanotiol (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 añadieron hidróxido de sodio (28 % en agua, 50 ml) y agua (250 ml). La mezcla resultante se agitó durante media hora y luego la mezcla se extrajo con tolueno (250 ml) tres veces. La solución acuosa se aciduló con ácido clorhídrico (6 M) hasta aproximadamente pH 6 y se extrajo con acetato de etilo (250 ml) cuatro veces. Los extractos de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con salmuera (250 ml) cuatro veces y se

concentraron hasta aproximadamente 50 ml usando un evaporador rotatorio. Se añadió 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 %). La RMN cumplió con la RMN del producto de la etapa (2a) en el Ejemplo 1.

5 Ejemplo 3

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

10 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 agitaron en un matraz de reacción de 5 litros y se calentó lentamente a 106 - 111 °C, se observó desprendimiento de gas desde 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 añadió agua (1.00 l) lentamente a 30 - 32 °C. La suspensión resultante se enfrió más hasta 6 °C con agitación. El producto bruto se aisló por filtración y se lavó con agua.

20 El producto bruto 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 con 560 ml). La fase orgánica se concentró usando un evaporador rotatorio (al vacío con 60 °C en el baño de agua) hasta aproximadamente 450 mL. Se añadió acetato de etilo (1.56 l) y la mezcla se concentró de nuevo usando un evaporador rotatorio como anteriormente hasta aproximadamente 450 ml. Se añadió acetato de etilo (1.44 l) y la solución poco clara se filtró, se transfirió y se lavó con una porción nueva de acetato de etilo (100 ml). Los filtrados combinados se filtraron a través de un lecho de carbón activado (6.0 g), se transfirieron y se lavaron con acetato de etilo (200 ml). Los filtrados combinados se concentraron en un evaporador rotatorio como anteriormente hasta aproximadamente 450 ml. La solución caliente resultante (aproximadamente 60 °C) se agitó a temperatura ambiente mientras se añadía heptano (2.00 l) lentamente durante aproximadamente media hora. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas.

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

35 Ejemplo 4

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

40 Se disolvió hidróxido de sodio (6.16 g, 154 mmol) en agua (40 ml) y la solución se agitó enfriando en un baño de agua helada. Se añadieron 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 añadió bromodifluorometilfosfonato de dietilo (2.67 ml, 15.0 mmol) en una 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.

45 Las fases se separaron usando 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 salmuera (20 ml). La fase orgánica se concentró hasta sequedad usando un rotavapor como en el ejemplo 3. Se añadió acetato de etilo (20 ml) al residuo y la mezcla se concentró hasta sequedad una vez más usando el rotavapor.

50 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 usando un evaporador rotatorio como anteriormente, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillento. Rendimiento 2.14 g (90 %). La RMN cumplió con la RMN del producto de la etapa 3 en el ejemplo 1.

55 Ejemplo 5

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

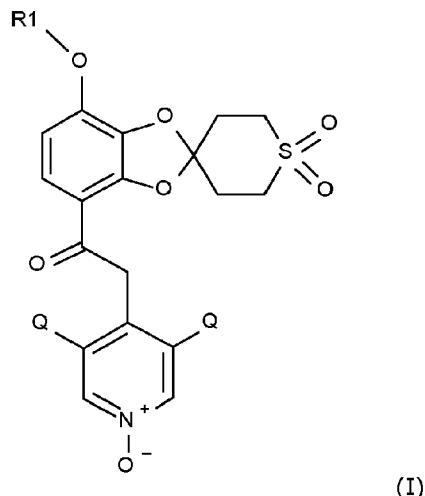
60 Se agitó hidróxido de sodio (301 g, 7.52 mol) con agua (2.0 l) y la solución resultante se enfrió con un baño de agua helada. Se añadieron 1-(7-hidroxiespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il)etanona (100.1 g, 0.3757 mol) y acetonitrilo (1.0 l). Se añadió lentamente bromodifluorofosfonato de dietilo (150.5 g, 0.5637 moles) durante aproximadamente 40 minutos a una temperatura de 15-20 °C en la mezcla de reacción. La agitación se continuó durante aproximadamente dos horas más a 15-20 °C. Se separaron las fases.

65 Se añadió 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 al vacío a 50 °C con una purga de aire. Rendimiento 108 g (91 %). La RMN cumplió con la RMN del producto de la etapa 3 en el ejemplo 1.

REIVINDICACIONES

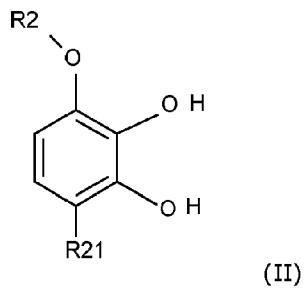
1. Un método para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



5

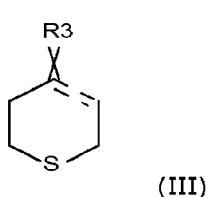
en el que R_1 se selecciona de CHF_2 y CF_3 , Q se selecciona entre cloro, bromo y flúor, cada una de las siguientes etapas comprende:

10 10 (1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



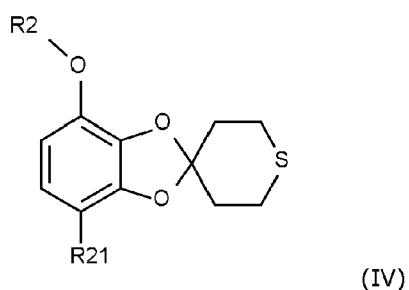
15

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



20

en el que “ \gtreqless ” representa un enlace simple, un enlace doble o dos enlaces simples, y cuando “ \gtreqless ” representa un enlace doble o dos enlaces simples, “ $=$ ” es un enlace simple y cuando “ \gtreqless ” representa un enlace simple, “ $=$ ” es un enlace doble; R_3 representa oxígeno cuando “ \gtreqless ” representa un doble enlace y R_3 representa alquilo OC_{1-6} cuando “ \gtreqless ” representa un enlace simple o dos enlaces simples; en presencia de un catalizador ácido para formar un compuesto de fórmula (IV)

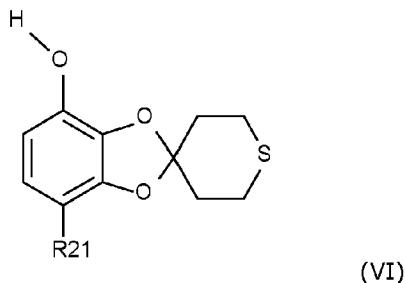


25

en el que R_2 y R_{21} es como se definió anteriormente;

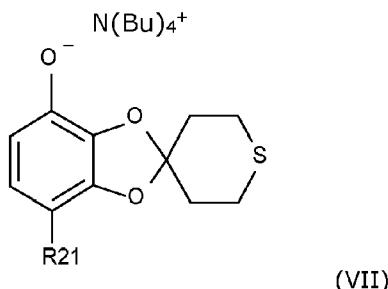
(2a) hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (IV) con un tiol aromático o alifático para formar un compuesto de fórmula (VI)

5



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

10 (2b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VI) con $N(Bu)_4^+OH^-$ acuoso para formar un compuesto de fórmula (VII)



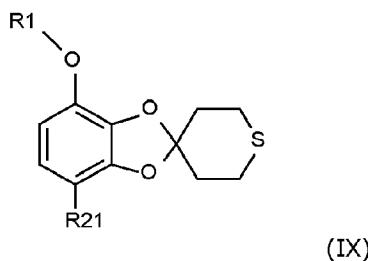
en el que R_{21} es como se definió anteriormente;

15

(3) alquilar el compuesto resultante de fórmula (VII) con un reactivo de hidroclorofluorocarbono,



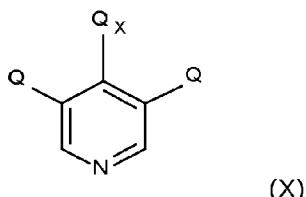
20 en el que R_1 es como se definió anteriormente, para formar un compuesto de fórmula (IX)



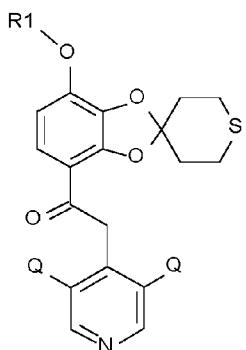
en el que R_1 y R_{21} son como se definieron anteriormente;

25

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



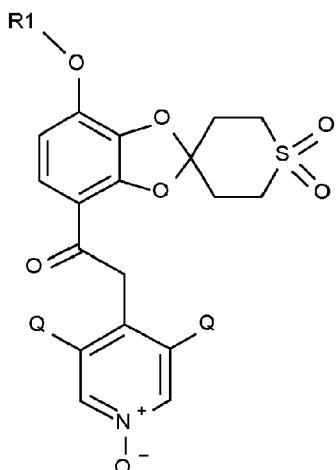
30 en el que Q es como se definió anteriormente y Q_x se selecciona entre cloro, bromo, fluoro y yodo para formar un compuesto de fórmula (XI):



(XI)

en el que R_1 y Q son como se definieron anteriormente; y

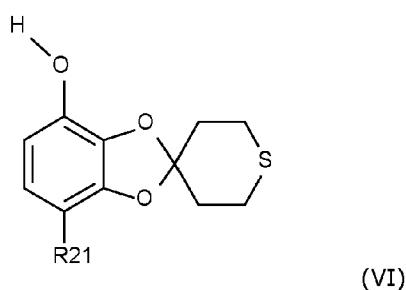
- 5 (5) oxidar el compuesto resultante de fórmula (XI) para preparar el compuesto de fórmula (I)



(I)

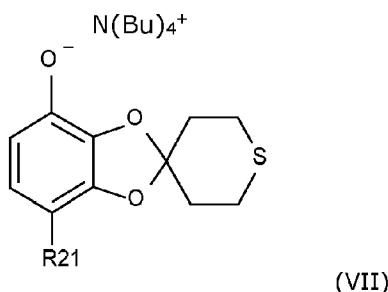
en el que R_1 y Q son como se definieron anteriormente.

- 10 2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la desprotección en la etapa (2a) se realiza en un disolvente, por ejemplo seleccionado entre NMP, DMSO, DMF, metanol, etanol y mezclas de los mismos, en presencia de una base.
- 15 3. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la reacción de la etapa (3) se lleva a cabo usando un hidroclorofluorocarbono en presencia de un disolvente polar.
- 20 4. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en la etapa (4) el acoplamiento se realiza en un disolvente polar, en presencia de una base,
- 20 5. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R_1 es CHF_2 .
- 25 6. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que todos Q y Q_x son cloro.
- 25 7. Un compuesto intermedio de fórmula (VI)



en el que R_{21} es $COCH_3$.

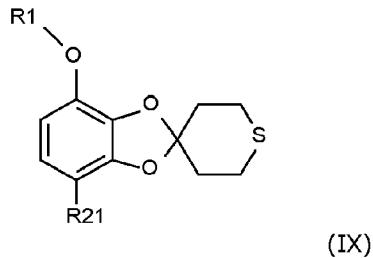
- 5 8. Un compuesto intermedio de fórmula (VII)



en el que R_{21} es $COCH_3$.

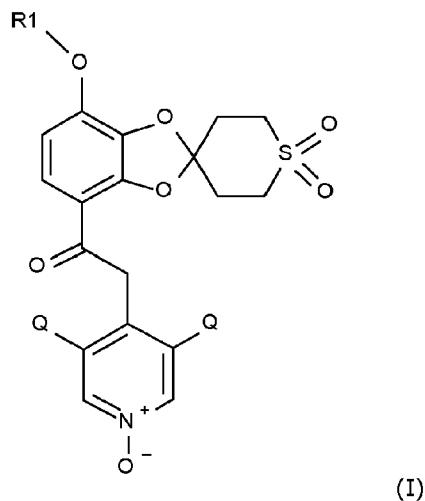
10

9. Un compuesto intermedio de fórmula (IX)



- 15 en el que R_1 se selecciona de CHF_2 y CF_3 y R_{21} es $COCH_3$.

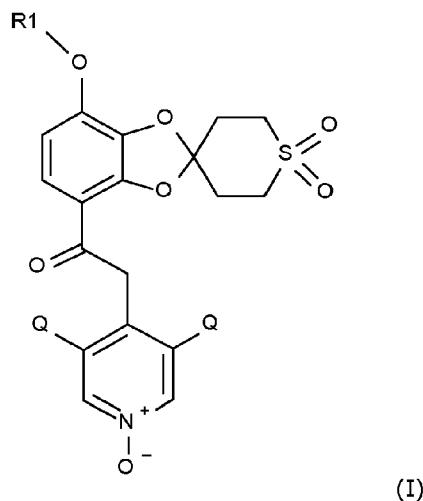
10. Un método para preparar un compuesto de fórmula (I)



20

en el que R_1 se selecciona de CHF_2 y CF_3 y Q se selecciona entre cloro, bromo y fluoro, que comprende cada una de las etapas (2a), (2b), (3) y (4) como se define en la reivindicación 1, y posteriormente la oxidación del compuesto resultante.

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

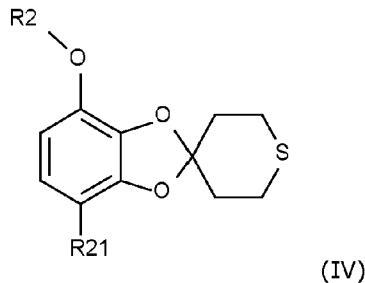


- 10 en el que R_1 se selecciona de CHF_2 y CF_3 , y Q se selecciona entre cloro, bromo y fluoro, que comprende cada una de las etapas: (2a), (2b+3) y (4), y posteriormente oxidación del compuesto resultante,

en el que:

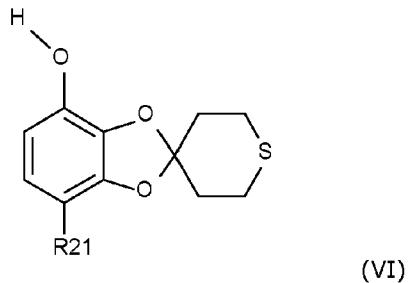
la etapa (2a) comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV)

15



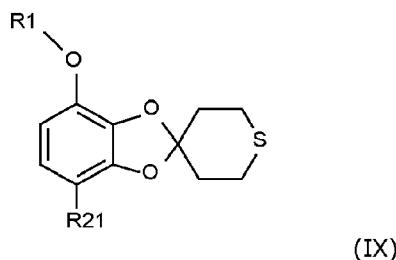
en el que R_2 se selecciona de alquilo C_{1-6} y arilalquilo, y R_{21} es $COCH_3$; con un tiol aromático o alifático para formar un compuesto de fórmula (VI)

20

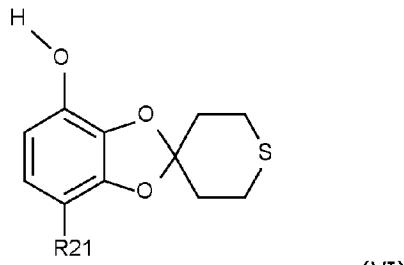


en el que R_{21} es como se definió anteriormente;

- 25 la etapa (2b+3) comprende obtener el compuesto de fórmula (IX),



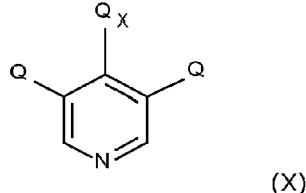
en el que R_1 y R_{21} son como se definieron anteriormente, a partir del compuesto de fórmula (VI),



5

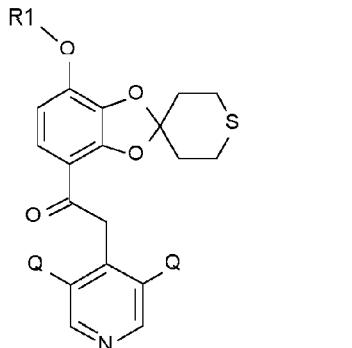
en el que R_{21} se definió anteriormente, sin formar la sal intermedia de fórmula (VII), usando una fuente de difluorocarbeno en un disolvente polar en presencia de una base,

- 10 opcionalmente en el que la fuente de difluorocarbeno se selecciona entre clorodifluoroacetato de sodio, bromodifluorometilfosfonato de dietilo, clorodifluorometilfenilsulfona y 2-cloro-2,2-difluoroacetofenona; y la etapa (4) comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IX) con un compuesto de piridina de fórmula (X)



15

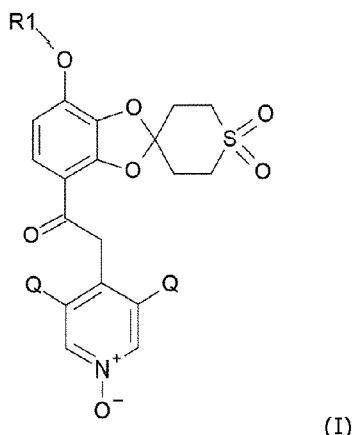
en donde Q es como se definió anteriormente y Q_X se selecciona entre cloro, bromo, fluoro y yodo para formar un compuesto de fórmula (XI);



20

en el que R_1 y Q son como se definieron anteriormente.

- 25 12. Un método de acuerdo con la reivindicación 11 para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



en el que R_1 se selecciona de CHF_2 y CF_3 , Q se selecciona entre cloro, bromo y flúor, que comprende cada una de las etapas (2a), (2b+3) y (4) como se define en la reivindicación 11, y posteriormente la oxidación del compuesto resultante.

- 5 13. El método de acuerdo con las reivindicaciones 11 o 12, en el que la reacción en la etapa (2b+3) se realiza:
- 10 a. en un disolvente seleccionado entre N-metilpirolidona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, etanol, metanol, agua y mezclas de los mismos;
- 15 b. en una mezcla de agua y N,N-dimetilformamida;
- 20 c. en presencia de una base seleccionada de K_2CO_3 , Na_2CO_3 , $KHCO_3$, $NaHCO_3$, $CsCO_3$, trietilamina, terc-butóxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, N,N-diisopropiletilamina, KOH, NaOH y LiOH; o
- 25 d. a una temperatura en el rango de 0-120 °C.
- 20 14. El método de acuerdo con las reivindicaciones 11 a 13, en el que en la etapa (4) el acoplamiento se realiza en un disolvente polar, en presencia de una base,
- opcionalmente en el que el disolvente polar se selecciona de N,N-dimetilformamida, N-metilpirolidona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y tetrahidrofurano, mezclas de los mismos, y
- 25 opcionalmente en el que la base se selecciona de tert-BuOK, tert-BuOLi, tert-BuONa, metóxido de sodio o potasio, etóxido de sodio o potasio, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , $KHCO_3$, $NaHCO_3$, Et_3N y N,N-diisopropiletilamina.
- 15 15. El método de acuerdo con las reivindicaciones 11 a 14, en el que R_1 es CHF_2 .
- 30 16. El método de acuerdo con las reivindicaciones 11 a 15, en el que todos Q y Q_x son cloro.