

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 451**

51 Int. Cl.:

C07D 495/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.06.2015 PCT/EP2015/063942**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2015 WO15197534**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2015 E 15730183 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018 EP 3157930**

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

30 Prioridad:

23.06.2014 EP 14173397

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

01.03.2019

73 Titular/es:

**LEO PHARMA A/S (100.0%)
Industriparken 55
2750 Ballerup, DK**

72 Inventor/es:

**METZLER, BJØRN y
FALDT, ANDRÉ**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 702 451 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 compuestos intermedios para los mismos. Los compuestos son útiles como inhibidores de PDE4.

10 Antecedentes de la invención

El documento WO 2011/160632 describe compuestos heterocíclicos de benzodioxol y benzodioxepeno útiles como inhibidores de PDE4, así como también métodos adecuados para la preparación de estos.

15 El documento WO 2008/104175 describe compuestos heterocíclicos de benzodioxol y benzodioxepeno útiles como inhibidores de PDE4, así como también métodos adecuados para la preparación de estos.

El documento WO 2008/077404 describe acetofenonas sustituidas útiles como inhibidores de PDE4, así como también métodos adecuados para la preparación de estas.

20

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

25

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar métodos alternativos para la preparación de compuestos heterocíclicos de 1,3-benzodioxol del tipo descrito en WO 2011/160632, en la medida en que tales 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 y reactivos de partida, seguridad, previsibilidad, etc.

30

Breve descripción de la invención

Los presentes inventores encontraron que el método alternativo que se describe en la presente descripción proporciona ventajas sobre los métodos conocidos por un número reducido de etapas de reacciones, desde las 10 etapas anteriores hasta las 4 etapas actuales, por reducir la carga de trabajo con respecto a la síntesis de sustancias, un rendimiento químico y volumétrico global mejorado y facilidad del método de producción, ya que algunos compuestos intermedios no están aislados.

35

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

40

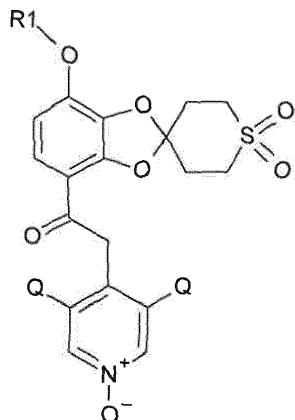
Además, dentro del alcance de la invención están los compuestos intermedios que se usan en el método anterior para preparar los compuestos de la fórmula (I) y los métodos para preparar dichos compuestos intermedios que comprenden una o más de las etapas anteriores como se indicó.

45

Descripción detallada de la invención

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

50



60

65

(I)

en donde R_1 se selecciona de CHF_2 y CF_3 , y Q se selecciona de cloro, bromo y flúor.

En el compuesto de la fórmula (I), R_1 es típicamente CHF_2 . Q se selecciona típicamente de cloro, bromo y flúor, preferentemente cloro, donde los Q son preferentemente los mismos. En una modalidad, ambas Q son cloro.

5

Definiciones

El término " C_{1-6} -alquilo" pretende indicar una cadena de hidrocarburo saturada, lineal o ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono, incluidos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo, isopentilo, neopentilo, pentilo terciario, hexilo e isohexilo. En algunas modalidades, " C_{1-6} -alquilo" es un grupo C_{1-4} -alquilo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario y butilo terciario. De la misma manera, " C_{1-3} alquil" incluye metil, etil, propil e isopropil.

10

El término "halogeno" pretende indicar uno de flúor, cloro, bromo y yodo. En una modalidad, el término "halógeno" designa flúor o cloro. En otra modalidad, el término "halógeno" designa cloro.

15

El término "arilo" pretende indicar un sistema de anillo carbocíclico aromático derivado de un hidrocarburo aromático mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno. El arilo además incluye sistemas de anillos bi-, tri- y policíclicos. Los ejemplos de restos de arilos preferidos 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.

20

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

25 Métodos de preparación

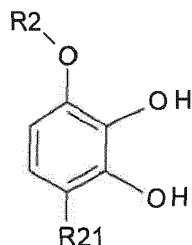
Parece que el método proporciona ventajas sobre los métodos conocidos al depender de materiales de partida baratos y la facilidad del método de producción, ya que algunos compuestos intermedios no están aislados y por el número reducido de etapas de reacción. Además, el rendimiento global se mejoró por un factor de 2,5.

30

Etapa (1)

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

35



40

45

(II)

en donde R_2 se selecciona de hidrógeno, C_{1-6} -alquilo y arilalquilo, R_{21} se selecciona de hidrógeno, $\text{C}(\text{O})\text{R}_{22}$ y $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{22}$, y R_{22} se seleccionan de hidrógeno y C_{1-6} -alquilo; con un compuesto de la fórmula (III)

50



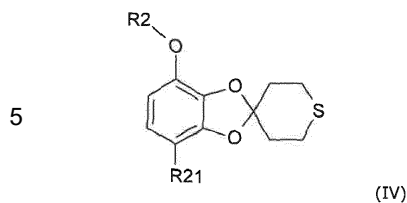
55

(III)

en donde " \times " representa un enlace simple, un enlace doble o dos enlaces simples, y cuando " \times " representa un enlace doble o dos enlaces simples, " \equiv " es un enlace simple, y cuando " \times " representa un enlace simple, " \equiv " es un enlace doble, R_3 representa oxígeno cuando " \times " representa un enlace doble y R_3 representa $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -alquilo cuando " \times " representa un enlace simple o dos enlaces simples; en presencia de un catalizador ácido para formar un compuesto de la fórmula (IV)

60

65



10

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

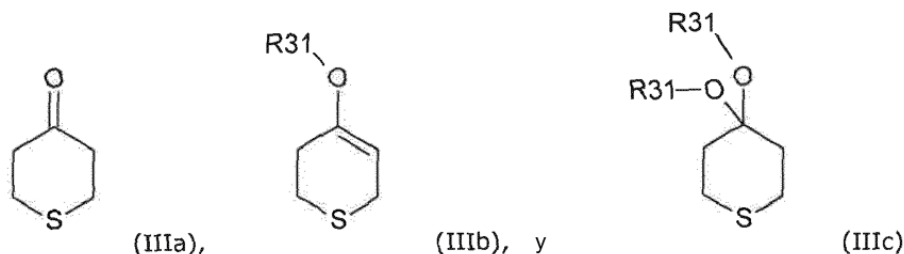
15

El catalizador ácido está típicamente como un mineral de silicato. El mineral de silicato se selecciona típicamente de Montmorillonita K10, Montmorillonita K30, Montmorillonita KSF, Zeolita HSZ-341NHA, Zeolita HSZ-331NHA, Zeolita HSZ-350HUA y Zeolita HSZ-360HUA. En una modalidad, el mineral de silicato se selecciona de Montmorillonita K10 y Zeolita HSZ-360HUA. En otra modalidad, el mineral de silicato es Montmorillonita K10.

20

El compuesto de la fórmula (III) se selecciona típicamente de

25



30

en donde R_{31} representa C_{1-6} -alquilo. En una modalidad, el compuesto de la fórmula (III) se selecciona de los compuestos de la fórmula (IIIa) y la fórmula (IIIb), en donde R_{31} representa metilo.

35

La relación entre el mineral de silicato y el compuesto de la fórmula (II) puede influir en el tiempo de filtración. Por lo tanto, se prefiere típicamente tener una cantidad del mineral de 25 %-p/p a 500 %-p/p en comparación con el compuesto de la fórmula (II). En particular, la cantidad de mineral debe ser de al menos 50 %-p/p a 200 %-p/p.

40

La reacción se realiza típicamente en tolueno, benceno, 2-metil-THF (2-metiltetrahidrofurano), EtOAc (acetato de etilo), xilenos, heptano, octano, clorobenceno y diclorobenceno. En una modalidad, el solvente es tolueno.

45

La reacción se realiza típicamente a una temperatura superior a 80 °C para promover la reacción. Por lo tanto, se prefiere típicamente que la temperatura esté en el intervalo de 80-200 °C, como en el intervalo de 100-160 °C, especialmente a 110 °C. La reacción típicamente se deja proceder durante 4-96 horas, como 24-72 horas.

50

El compuesto resultante de la fórmula (IV) puede recuperarse por medios convencionales, conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, por filtración.

En una modalidad de la invención, el compuesto de la fórmula (II) es en donde R_2 se selecciona de hidrógeno o metilo y R_{21} se selecciona de hidrógeno, COCH_3 o COOH . En otra modalidad, el compuesto de la fórmula (II) es 2,3-dihidroxi-4-metoxiacetofenona.

En una modalidad de la invención, el compuesto de la fórmula (III) es tetrahydro-4H-thiopyran-4-ona.

55

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

Etapa (2a) y (2b)

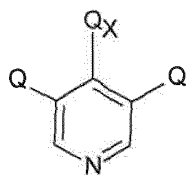
60

Las etapas de reacción (2a) y (2b) se realizan como una reacción en un solo recipiente que indica que el compuesto intermedio (VI) no está aislado.

En la etapa (2a), el compuesto enolato de la fórmula (IV) se hace reaccionar con un compuesto piridina de la fórmula (V)

65

5

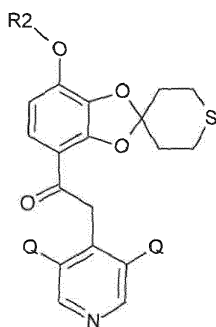


(V)

10

en donde Q es como se definió anteriormente y Q_x se selecciona de cloro, bromo, flúor y yodo para formar un compuesto intermedio de la fórmula (VI)

15



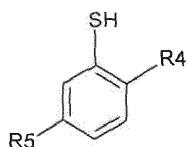
20

(VI)

25

en donde R₂ y Q son como se definió anteriormente; seguido de la desprotección en la etapa (2b), donde el compuesto intermedio de la fórmula (VI) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (VII)

30

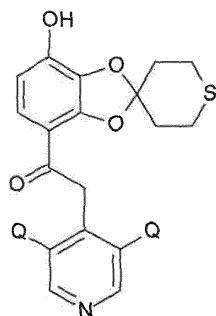


(VII)

35

en donde R₄ y R₅ representan independientemente C₁₋₆-alquilo, para formar un compuesto de la fórmula (VIII)

40



45

(VIII)

50

en donde Q se definió anteriormente.

55

El acoplamiento de piridina, etapa (2a), se realiza típicamente en un solvente polar aprótico, por ejemplo, que se selecciona de NMP (N-metilpirrolidona), DMF (N,N-dimetilformamida), DMI (1,3-dimetil-2-imidazolidinona), DMSO (dimetilsulfóxido), EtOAc (acetato de etilo), MeCN (acetonitrilo) y THF (tetrahidrofurano), y las mezclas del presente documento, en presencia de una base, por ejemplo, que se selecciona de terc-BuONa (terc-butóxido de sodio), terc-BuOK (terc-butóxido de potasio), terc-BuOLi (terc-butóxido de litio) K₂CO₃, Na₂CO₃, KHCO₃, NaHCO₃, Et₃N (trietilamina) y DIPEA (N,N-diisopropiletilamina). En una modalidad, el solvente aprótico se selecciona de DMF y NMP, en presencia de terc-BuONa como base. En una modalidad particular, el solvente aprótico es NMP y la base es terc-BuONa.

60

La base se usa generalmente en cantidades aproximadamente estequiométricas con respecto al compuesto de la fórmula (V), como cuando la relación equivalente (base)/(fórmula V) es de 1:1 a 3:1, por ejemplo, de 1,5:1 a 2:1, especialmente de 1,7:1 a 1,9:1.

65

La reacción (2a) se realiza típicamente a una temperatura superior a 0 °C e inferior a 15-20 °C, como en el intervalo de 5-10 °C.

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

La desprotección del grupo alquilo en la etapa (2b) puede realizarse mediante el uso de varios solventes, por ejemplo, que se seleccionan de NMP (N-metilpirrolidona), DMSO (dimetilsulfóxido), DMF (N,N-dimetilformamida), y las mezclas del presente documento, en presencia de una base, por ejemplo, que se selecciona de K_2CO_3 , Na_2CO_3 , $KHCO_3$, $NaHCO_3$, $CsCO_3$, TEA (trietanolamina), *tert*-BuOLi (terc-butóxido de litio) y DIPEA (N,N-diisopropiletilamina). En una modalidad, el solvente se selecciona de NMP, DMSO y DMF, en presencia de K_2CO_3 como base. En otra modalidad, el solvente es NMP y la base es K_2CO_3 .

La reacción se realiza típicamente a una temperatura en el intervalo de 50-120 °C, como en el intervalo de 70-100 °C. La reacción típicamente se deja proceder durante 2-36 horas, como 5-24 horas.

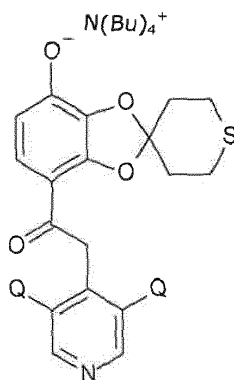
Pueden usarse varios reactivos de la fórmula (VII). En una modalidad de la invención, el compuesto de la fórmula (VII) es en donde R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de metilo terciario butilo. En otra modalidad, el compuesto de la fórmula (VII) es 5-terc-butil-2-metil tiofenol.

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

En una modalidad de la invención, el compuesto de la fórmula (VIII) es en donde Q se selecciona de cloro, bromo y flúor. En otra modalidad, el compuesto de la fórmula (VIII) es en donde Q es cloro.

Etapa (2c)

En la etapa (2c) el compuesto de la fórmula (VIII) se hace reaccionar con $N(Bu_4)^+OH^-$ acuoso para formar un compuesto de la fórmula (IX)



(IX)

en donde Q es como se definió anteriormente.

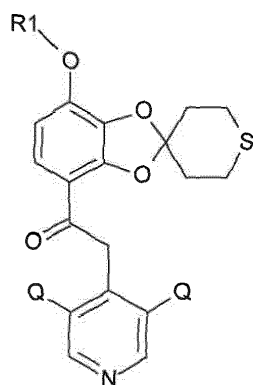
El compuesto crudo de la fórmula (VIII) puede disolverse, por ejemplo, en THF, tolueno o EtOAc antes de la adición de $N(Bu_4)^+OH^-$ acuoso. En una modalidad de la invención, el compuesto crudo de la fórmula (VIII) se disuelve en THF.

La mezcla resultante se calienta típicamente a una temperatura en el intervalo de 20-60 °C, como 45 °C, y la reacción típicamente se deja proceder durante 0,5-5 horas, como 1-2 horas que garantiza la formación de la sal.

El producto resultante se obtiene típicamente por precipitación suspendiendo primero el producto crudo de la fórmula (IX) en MTBE (metil-terc-butiléter) o heptano, agua y una sal (NaCl) durante 1-2 horas; posteriormente enfriando la mezcla a 0-20 °C, por ejemplo, 5 °C durante un período de 1-24 horas, como de 1-4 horas, lo que provoca que la sal TBA (tetrabutilamonio) precipite.

Etapa (3)

El compuesto de la fórmula (XI)



en donde R_1 y Q son como se definió anteriormente, pueden obtenerse mediante la alquilación del compuesto resultante de la fórmula (IX) al reaccionar con un reactivo de hidroclofluorocarbono, R_1Cl , en donde R_1 es como se definió anteriormente.

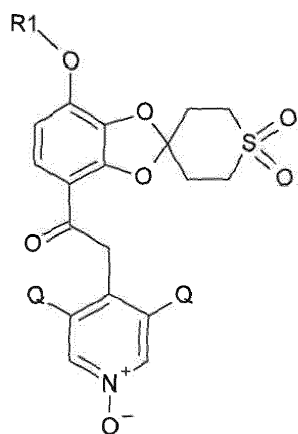
La alquilación se realiza mediante el uso de uno de los varios reactivos posibles, como varios gases de hidroclofluorocarbono a presión. En una modalidad, la reacción de alquilación se realiza mediante el uso de clorodifluorometano en un solvente polar aprótico, por ejemplo, que se selecciona de DMF (N,N-dimetilformamida), NMP (N-metilpirrolidona), DMI (1,3-dimetil-2-imidazolidinona), DMSO (dimetilsulfóxido), EtOAc (acetato de etilo), MeCN (acetonitrilo) y THF (tetrahidrofurano) y las mezclas del presente documento. En una modalidad preferida, el solvente aprótico se selecciona de DMF y NMP. En una modalidad particular, la reacción se realiza mediante el uso de clorodifluorometano en DMF.

La reacción se realiza típicamente a una temperatura en el intervalo de 40-120 °C, como en el intervalo de 50-70 °C. La reacción se deja proceder típicamente hasta que se completa.

El compuesto resultante de la fórmula (XI) puede recuperarse por medios convencionales, conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, por tratamiento acuoso seguido de precipitación y posterior filtración.

Etapa (4)

La oxidación del compuesto resultante de la fórmula (XI) se realiza para formar el compuesto de la fórmula (I)



en donde R_1 y Q son como se definió anteriormente, por reacción de dicho compuesto de la fórmula (XI) con un reactivo de oxidación.

El reactivo de oxidación se selecciona típicamente de PAA (ácido peracético) en AcOH (ácido acético), y H_2O_2 (aq) en ácido fórmico o ácido acético. En una modalidad preferida, el reactivo de oxidación es PAA en AcOH. En una modalidad, la cantidad de PAA que se usa en relación con (I) es típicamente de 3 a 6, especialmente de 4 eq. El reactivo de oxidación se añade lentamente durante un período de 1-8 horas, como 3-5 horas, manteniendo la temperatura en el intervalo de 20-100 °C, como en el rango de 25-50 °C, especialmente en el rango de 25-40 °C.

La reacción se realiza típicamente a una temperatura en el intervalo de 30-70 °C, como 35-45 °C, y se agita durante 3-24 horas, como 14-18 horas.

Purificación del compuesto de la fórmula (I)

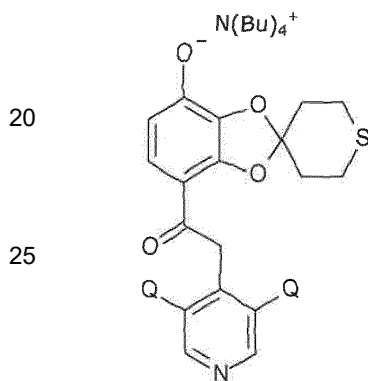
5 El producto crudo resultante de la fórmula (I) puede purificarse ventajosamente por cristalización, precipitación, cromatografía o similares.

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

10 Los compuestos intermedios

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

15 En una modalidad la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (IX)



30 (IX)

en donde Q se selecciona de cloro, bromo y flúor, preferentemente cloro, donde los Q son preferentemente los mismos. En una modalidad, ambas Q son cloro. En una modalidad, el compuesto intermedio de la fórmula (IX) es 2-(3,5-dicloropiridina-4-il)-1-(7-tetrabutilamonio óxido-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etana.

35

Experimentos

Métodos y reactivos

40 All chemicals and reagents used are available i.a. from Sigma Aldrich Chemicals.

HPLC:

45

Columna	Muestra	Flujo (ml/min)	Detector	Fase móvil (% vol./vol.)
Aeris Péptido 3.6 µm, XB-C18	10 µl/5 mg de muestra en 5 ml de eluyente	1.2	220 nm	Isocrático: 60 % H ₂ O, 40 % ACN, 0.1 % TFA

50 Ejemplo 1

Etapa (1): Preparación de 1-(7-metoxiespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il)etana

55 Se cargó un reactor con 2,3-dihidroxi-4-metoxiacetofenona (1,0 kg, 5,49 mol), tetrahidro-4H-tiopiran-4-ona (0,62 kg, 5,34 mol) y Montmorillonita K10 (0,5 kg) seguido de la adición de tolueno (12 l). La suspensión se calentó a reflujo aplicando 150 °C en el manto del reactor mientras el condensador se equipó con un equipo de tipo Dean-Stark para permitir la eliminación del agua que se forma por la reacción. El reflujo se mantuvo durante otras 24 a 72 horas o hasta que un control durante el proceso mostró >25 % de conversión (en base a la relación entre 2,3-dihidroxi-4-metoxiacetofenona y el compuesto del título %-área en HPLC). La 2,3-dihidroxi-4-metoxiacetofenona sin reaccionar se recuperó por filtración en caliente (eliminando el K10) de la mezcla de reacción, lavando tres veces la torta del filtro con tolueno caliente (2 l cada uno) y un lavado con EtOAc caliente (1 l). Los filtrados calientes combinados se enfriaron a 5 °C durante 2 a 3 horas, lo que provocó que la 2,3-dihidroxi-4-metoxiacetofenona sin reaccionar precipitara y se recogiera por filtración.

60

65 El líquido madre se agitó con agua (2,67 l) y 27,7 %-p/p de NaOH (0,44 kg) durante 30 minutos, se dejó separar durante 30 minutos. La fase acuosa se eliminó y la fase orgánica se agitó durante 30 minutos por segunda vez con agua fresca (2,67 l) y 27,7 %-p/p de NaOH (0,44 kg), se dejó separar durante 30 minutos antes de retirar la fase acuosa. La fase

orgánica se concentró todo lo posible en vacío aplicando de 65 °C a 75 °C en el manto del reactor. Cuando la destilación se hizo lenta, tuvo lugar la adición de EtOH (1,5 l) y la mezcla se concentró una vez más todo lo posible al vacío aplicando de 65 °C a 75 °C sobre el manto del reactor.

5 Cuando la destilación se hizo lenta, a la suspensión espesa resultante se le añadió EtOH (2 l) y se calentó a reflujo lo cual formó una solución transparente. La adición lenta de agua (1,5 l), a un ritmo que permitió mantener el reflujo, se siguió de un enfriamiento lento a 5 °C durante 10 horas que produjo una suspensión del compuesto del título. El producto se aisló por filtración y se lavó con una mezcla de agua (0,38 l) y EtOH (0,5 l) antes de que el material sólido amarillo del compuesto del título se secase al vacío a 40 °C. Esto produjo el compuesto del título (0,44 kg, 1,57 mol) con un rendimiento del 28
10 %.¹H NMR (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), 2,90 - 2,78 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,30 - 2,22 (m, 2H), 2,21 - 2,14 (m, 2H).

Etapas (2a) y (2b): Preparación de 2-(3,5-dicloropiridina-4-il)-1-(7-hidroxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona

15 En un reactor adecuado se colocó 1-(7-metoxiespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il)etanona (1,00 kg, 3,57 mol) y 3,4,5-tricloropiridina (1,04 kg, 5,70 mol) seguido de la adición de NMP (2,5 kg). La solución se agitó y se enfrió a -5 °C. En un recipiente separado se preparó una solución de terc-BuONa (1,03 kg, 10,7 mol) en NMP (2,5 kg) que se bombeó lentamente dentro del reactor mientras se mantenía la temperatura inferior a 15 °C durante la adición.

20 Después de completar la adición, la temperatura de reacción se mantuvo a 15 °C y la progresión se monitoreó por un control durante el proceso mediante el uso del HPLC. La reacción se consideró completa cuando > 98 % de la 1-(7-metoxiespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il)etanona se convirtió en 2-(3,5-dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopirano]-4-il)etanona (compuesto intermedio no aislado), en base a la relación de HPLC %-área de 1-(7-metoxiespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-tetrahidrotiopiran]-4-il)etanona y 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopirano]-4-il)etanona. En este punto, la mezcla de reacción puede conservarse hasta 2 días a 5 °C si es necesario.

30 A la mezcla de reacción se le añadió 5-terc-butil-2-metil tiofenol (1,03 kg, 5,70 mol) y K₂CO₃ (0,54 kg, 3,92 mol) y la mezcla se calentó a 80 °C. La reacción se consideró completa cuando > 85 % de la 2-(3,5-dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona se convirtió en el compuesto del título, en base a la relación de HPLC %-área de 2-(3,5-dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)tiopirano]-4-il)etanona y el compuesto del título.

35 La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C, se añadió hexano (5 l), 27,7 %-p/p de NaOH (0,35 l) y agua (5 l), seguido de agitación rápida durante 15 min a 30 min. Después de detener la agitación y que las fases se separaron, la fase acuosa se conservó mientras que la fase orgánica se descartó. A la fase acuosa se le añadió tolueno (0,8 l) y hexano (4,2 l) seguido de agitación rápida durante 15 min a 30 min, después de lo cual se detuvo la agitación y se dejó que las fases se separaran. La fase acuosa se conservó y se trató una vez más con tolueno (2 l) y hexano (3 l) con agitación rápida durante
40 15 min a 30 min, luego se detuvo la agitación y se dejó que las fases se separaran. La fase acuosa se conservó y se trató por tercera vez con tolueno (2,5 l) y hexano (2,5 l) con agitación rápida durante 15 min a 30 min, luego se detuvo la agitación y se dejó que las fases se separaran.

45 La fase acuosa se devolvió al reactor, se le añadió EtOAc (6 l), agua (2 l) y se le añadió AcOH (1,03 kg) lentamente. Una vez que se completó la adición de AcOH, se continuó la agitación durante otros 20 min a 30 min antes de detener la agitación y permitir separar las fases. La fase orgánica se transfirió a un tanque de almacenamiento y se conservó, mientras que la fase acuosa se devolvió al reactor, se añadió EtOAc (6 l), se calentó a 40 °C y se agitó durante 20 min a 30 min antes de detener la agitación y permitir separar las fases otra vez. La fase acuosa se eliminó a los desechos y la fase orgánica se transfirió en el tanque de almacenamiento se transfirió al reactor y se combinó.

50 Se agregó agua (4 l) a las fases orgánicas combinadas y se agitaron a 40 °C durante 20 min a 30 min antes de detener la agitación y permitir separar las fases. La fase acuosa se eliminó y a la fase orgánica se añadió una vez más agua (4 l) y NaCl (sat.) (4 l), seguido de agitación a 40 °C durante 20 min a 30 min antes de detener la agitación y permitir separar las fases. La fase acuosa se eliminó y la fase orgánica se concentró todo lo posible por vacío y calentamiento entre 50 °C y 60 °C. Cuando la destilación se hizo lenta, se añadió EtOAc (2 l) seguido por otra concentración al vacío para eliminar el agua todavía presente.

60 Al residuo se le añadió acetona (5,5 l) y la mezcla se calentó a reflujo y se aseguró la disolución completa. Mientras la solución estaba a reflujo, tuvo lugar una adición lenta de hexano (12,5 l) mientras el reflujo se mantuvo durante toda la adición. Una vez que se completó la adición, la mezcla de reacción se enfrió lentamente a temperatura ambiente durante un período de 5 horas a 8 horas y luego se enfrió adicionalmente a 0 °C durante un período de otras 5 horas a 8 horas.

65 El producto crudo se aisló por filtración, se lavó mediante el uso de una mezcla de acetona (1 l) y hexano (2 l), se secó al vacío a 40 °C. Esto produjo el compuesto del título (0,83 kg, 2,01 mol) como un sólido blanquecino a amarillento con un rendimiento del 56 %. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10,76 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 7,26 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 2,97 - 2,89 (m, 2H), 2,86 - 2,79 (m, 2H), 2,39 - 2,31 (m, 2H), 2,23 - 2,15 (m, 2H).

Etapa (2c): Preparación de 2-(3,5-dicloropiridina-4-il)-1-(7-tetrabutilamonio óxido-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona

5 La 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-(7-hidroxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro [1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona cruda (0,83 kg, 2,01 mol) se transfirió al reactor, se añadió THF (1,11 l) y se agitó hasta que se disolvió antes de la adición de N(Bu₄)⁺OH⁻ (1,83 kg) acuoso. La mezcla de reacción se calentó a 45 ° C y se agitó durante 1 hora a 2 horas asegurando la formación completa de sal. Al reactor se le añadió MTBE (4,15 l), agua (4,15 l) y NaCl (sat.) (1,25 l) bajo agitación vigorosa durante 1 hora a 2 horas seguido de un enfriamiento lento a 5 ° C durante un período de 1 hora a 4 horas, causando la precipitación de la sal TBA de 2-(3,5-dicloropiridina-4-il)-1-(7-hidroxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopirano]-4-il)etanona. La agitación se detuvo y las fases se separaron (tres fases), donde la fase acuosa se transfirió cuidadosamente a los desechos mientras se aseguró que la fase intermedia del compuesto del título se conservara en el reactor. Una vez que se completó la separación, se adicionó agua (2,08 kg) y se calentó a 35 ° C mientras se agitaba vigorosamente durante 1 hora a 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió lentamente a 5 ° C durante un período de 1 hora a 4 horas, causando la precipitación nuevamente de la sal TBA de 2-(3,5-dicloropiridina-4-il)-1-(7-hidroxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)tiopiran]-4-il)etanona y se detuvo la agitación para permitir que las fases se separaran. La fase acuosa se transfirió cuidadosamente a los desechos como antes y el contenido restante que contenía el producto se filtró y se lavó con MTBE (4,15 l) antes de secar al vacío a 40 ° C. El compuesto del título (1,26 kg, 1,93 mol) se aisló como un sólido blanquecino con un rendimiento total del 55 %. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (s, 2H), 6,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,76 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,24 - 3,08 (m, 8H), 2,91 - 2,82 (m, 2H), 2,82 - 2,74 (m, 2H), 2,23 - 2,13 (m, 2H), 2,11 - 1,99 (m, 2H), 1,67 - 1,44 (m, 8H), 1,31 (h, J = 7,4 Hz, 8H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 12H).

25 Etapa (3): Preparación de 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-(7-difluorometoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona

Un reactor que se conecta con un depurador lleno de DMF (aproximadamente 5 l) se cargó con 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-(7-tetrabutilamonio óxido-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopirano]-4-il)etanona (1,0 kg, 1,53 mol) seguido de la adición de DMF (12 l) y se agitó hasta completa disolución a temperatura ambiente. El reactor se cerró y se realizó la adición lenta de clorodifluorometano (1,32 kg, 15,3 mol) de tal manera que la presión nunca aumentó en más de 0,05 bar. Una vez que se completó la adición, el reactor se volvió a abrir permitiendo la ventilación a través del depurador y la temperatura se aumentó a 65 ° C en el reactor.

35 El progreso de la reacción se monitoreó mediante controles durante el proceso y se analizó por HPLC cada dos horas. La reacción se consideró completa cuando > 93 % del 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-(7-tetrabutilamonio óxido-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona se convirtió en el compuesto del título, en base a la relación de HPLC %-área de 2-(3,5-dicloropiridina-4-il)-1-(7-tetrabutilamonio óxido-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro [1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopirano]-4-il)etanona y el compuesto del título.

40 Cuando se completó la reacción, se añadió agua (1 l), 27,7 %-p/p de NaOH (50 ml) y MTBE (2 l) en ese orden y la mezcla se agitó eficientemente durante 30 min a 45 min. En este punto, se agregaron EtOAc (5 l) y más agua (10 l) y la mezcla se agitó durante otros 30 min a 45 min antes de detener la agitación y permitir separar las fases. La fase orgánica se conservó en un tanque de almacenamiento y la fase acuosa se devolvió al reactor. Al reactor se le añadió MTBE fresco (2 l), EtOAc (5 l) y la mezcla se agitó eficientemente durante 30 min a 45 min antes de detener la agitación y permitir separar las fases. La fase orgánica se mezcló con la fase orgánica previa en el tanque de almacenamiento y la fase acuosa se devolvió al reactor para una tercera extracción. Al reactor se le añadió MTBE fresco (2 l), EtOAc (5 l) y la mezcla se agitó eficientemente durante 30 min a 45 min antes de detener la agitación y permitir separar las fases.

50 La fase acuosa se descartó a los desechos, mientras que las fases orgánicas combinadas se devolvieron al reactor, se añadió agua (5 l) y se agitó eficientemente durante 30 min a 45 min antes de detener la agitación y permitir separar las fases. La fase acuosa se descartó a los desechos y se añadió agua fresca (5 l), seguido de una agitación eficiente durante 30 min a 45 min antes de detener la agitación y permitir separar las fases. La fase acuosa se descartó a los desechos y la fase orgánica se concentró todo lo posible mediante el uso de vacío y calentamiento a 50 ° C a 60 ° C. Cuando la destilación se hizo lenta, se añadió 2-PrOH (5 l) y la mezcla se calentó a reflujo mientras que la agitación garantiza una disolución completa, antes se añadió agua lentamente (1,7 l) a una velocidad que garantiza que la temperatura sea > 75 ° C. Una vez que se completó la adición, la mezcla se enfrió lentamente a 5 ° C durante un período de 5 horas a 12 horas, seguido de otras 3 horas de agitación a 5 ° C. El producto precipitado se aisló por filtración, se lavó con una mezcla de agua (2 l) y 2-PrOH (2 l), seguido de un segundo lavado con agua (4 l). Después de secar al vacío a 45 ° C, se aisló el compuesto del título (0,65 kg, 1,40 mol) como un material sólido blanquecino con un rendimiento del 92 %. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,67 (s, 2H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 72,9 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 2,98 - 2,89 (m, 2H), 2,88 - 2,80 (m, 2H), 2,43 - 2,36 (m, 2H), 2,30 - 2,18 (m, 2H).

60 Etapa (4): Preparación de 2-(3,-dicloro-1-óxido-piridina-4-il)-1-(7-difluorometoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran-1',1'-dióxido]-4-il)etanona

65

Se cargó un reactor con ácido acético (3,8 kg), 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-(7-difluorometoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-
 5 espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopirano]-4-il)etanona (1 kg, 2,2 mol) y se agitó brevemente para garantizar una
 suspensión homogénea. Se añadió lentamente ácido peracético (40 % en ácido acético, 1,65 kg; 8,67 mol; 4 eq.) durante
 un período de horas (3-5 horas), manteniendo la temperatura entre 25-40 °C, para controlar el aumento de la temperatura.
 La suspensión se vuelve homogénea durante la adición.

La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 14-18 horas. Se tomaron muestras de la mezcla de reacción (IPC,
 10 conversión: > 99 % = completado). La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se añadió lentamente una solución de
 Na₂S₂O₅ (0,42 kg, 2,21 mol) en agua (2,7 kg) mientras se mantuvo la temperatura inferior a 35 °C. Una vez que se
 completó la adición, la mezcla resultante se agitó durante otros 10-20 minutos antes de que se analizaran negativos para
 los residuos peróxidos. La adición de IPA (5,0 l) tuvo lugar y se calentó a 60 °C formando una mezcla homogénea que se
 15 filtró en blanco. A la solución filtrada se le añadió agua (15 kg) a una velocidad que mantiene una temperatura entre 55-
 60 °C. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante otros 30-60 minutos antes de enfriar a 5 °C con una rampa de
 enfriamiento de 5 °C/hora. La suspensión se agitó otras 2 horas a 5 °C antes de filtrar el producto.

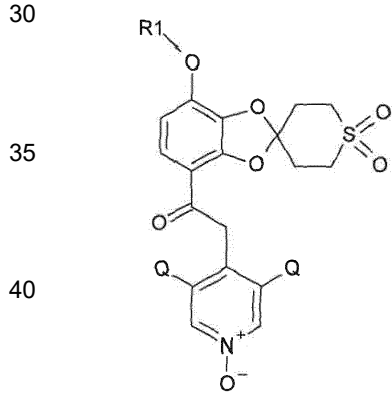
Los cristales se filtraron y se lavaron con agua (1,7 kg). La torta húmeda se devolvió al reactor y se disolvió completamente
 en EtOH (20,4 kg) cuando se calentó a reflujo. La solución transparente se enfrió a 70 °C, se sembró (10 gramos del
 compuesto del título del lote anterior) y luego se enfrió a 5 °C con una rampa de enfriamiento de 5 °C/hora. La suspensión
 se agitó a 5 °C no menos de 2 horas.

El producto se aisló por filtración, se lavó con EtOH/agua (2,0 kg de EtOH y 0,25 kg de agua) y se secó al vacío (45 °C,
 20 p<10 mbar). El rendimiento del compuesto del título fue de 0,8 kg (75 %), con una pureza de 98,5 %-área por HPLC. ¹H
 NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (s, 2H), 7,52 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,70 (t, J = 72,3 Hz, 1H), 4,49 (s,
 25 2H), 3,47 - 3,39 (m, 2H), 3,32 - 3,24 (m, 2H), 2,83 - 2,76 (m, 2H), 2,75 - 2,68 (m, 2H).

Cláusulas

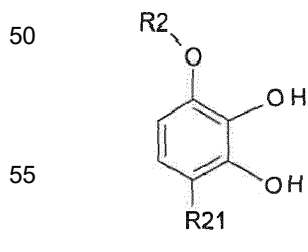
En vista de la descripción, los presentes inventores proporcionaron en particular:

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



45 en donde R₁ se selecciona de CHF₂ y CF₃, Q se selecciona de cloro, bromo y fluoro, que comprende cada una de las
 siguientes etapas:

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



60 en donde R₂ se selecciona de hidrógeno, C₁₋₆-alquilo y arilalquilo, R₂₁ se selecciona de hidrógeno, C(O)R₂₂ y C(O)OR₂₂,
 y R₂₂ se selecciona de hidrógeno y C₁₋₆-alquilo; con un compuesto de la fórmula (III)

65

5

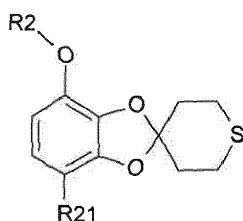


(III)

10

en donde " \times " representa un enlace simple, un enlace doble o dos enlaces simples, y cuando " \times " representa un enlace doble o dos enlaces simples, " \equiv " es un enlace simple, y cuando " \times " representa un enlace simple, " \equiv " es un enlace doble, R₃ representa oxígeno cuando " \times " representa un enlace doble y R₃ representa O-C₁₋₆-alquilo cuando " \times " representa un enlace simple o dos enlaces simples en presencia de un catalizador ácido para formar un compuesto de la fórmula (IV)

15

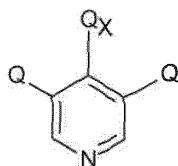


(IV)

20

en donde R₂ y R₂₁ son como se definió anteriormente;
(2a) hacer reaccionar el compuesto resultante de la fórmula (IV) con un compuesto de piridina de la fórmula (V)

25

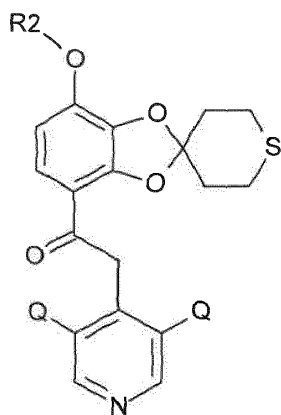


(V)

30

en donde Q es como se definió anteriormente y Q_x se selecciona de cloro, bromo, flúor y yodo para formar un compuesto intermedio de la fórmula (VI)

35



(VI)

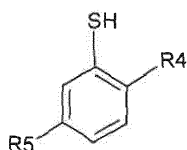
40

45

50

en donde R₂ y Q son como se definió anteriormente;
(2b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VI) con un compuesto de la fórmula (VII)

55

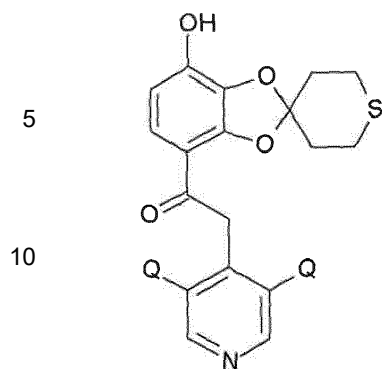


(VII)

60

en donde R₄ y R₅ representan C₁₋₆-alquilo, para formar un compuesto de la fórmula (VIII)

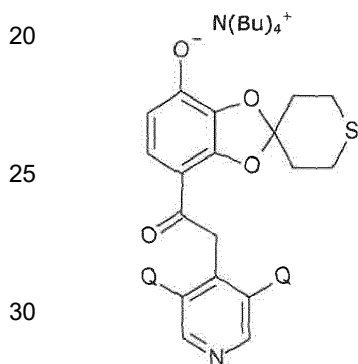
65



(VIII)

en donde Q se definió anteriormente;

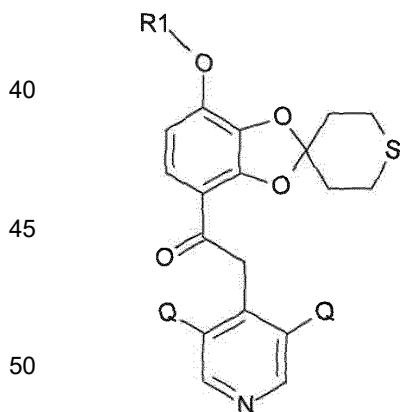
(2c) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VIII) con $N(\text{Bu})_4^+\text{OH}^-$ acuoso para formar un compuesto de la fórmula (IX)



(IX)

en donde Q es como se definió anteriormente; seguido por

(3) alquilación del compuesto resultante de la fórmula (IX) al reaccionar con un compuesto hidroclorofluorocarbonado, $\text{R}_1\text{-Cl}$, en donde R_1 es como se definió anteriormente, para formar un compuesto de la fórmula (XI)



(XI)

en donde R_1 y Q son como se definió anteriormente; y

(4) oxidación del compuesto resultante de la fórmula (XI) para preparar el compuesto de la fórmula (I) en donde R_1 y Q son como se definió anteriormente.

Cláusula 2. El método de acuerdo con la cláusula 1, en donde en la etapa (1), el catalizador ácido está como un mineral de silicato que se selecciona de Montmorillonita K10, Montmorillonita K30, Zeolita HSZ-350HUA y Zeolita HSZ-360HUA.

Cláusula 3. El método de acuerdo con la cláusula 2, en donde el mineral de silicato es Montmorillonita K10.

60 Cláusula 4. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas anteriores en donde la etapa (1) se realiza en un solvente que se selecciona de tolueno, benceno, 2-metil-THF, EtOAc, heptano o diclorobenceno.

Cláusula 5. El método de acuerdo con la cláusula 4, en donde el solvente es tolueno.

Cláusula 6. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde en la etapa (2a) el acoplamiento se realiza en un solvente polar aprótico, por ejemplo, que se selecciona de NMP, DMF, DMI, DMSO, EtOAc, MeCN y THF, y las mezclas del presente documento, en presencia de una base, por ejemplo, que se selecciona de terc-BuONa , terc-BuOK , K_2CO_3 , Na_2CO_3 , KHCO_3 , NaHCO_3 , Et_3N y DIPEA.

Cláusula 7. El método de acuerdo con la cláusula 6, en donde el solvente polar aprótico es NMP, y la base es terc-BuONa.

Cláusula 8. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas anteriores en donde la desprotección en la etapa (2b) se realiza en un solvente, por ejemplo, que se selecciona de NMP, DMSO, DMF y las mezclas del presente documento, en presencia de una base, por ejemplo, que se selecciona de K_2CO_3 , Na_2CO_3 , $KHCO_3$, $NaHCO_3$, $CsCO_3$, TEA y DIPEA.

5 Cláusula 9. El método de acuerdo con la cláusula 8 en donde el solvente es NMP y la base es K_2CO_3 .

Cláusula 10. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde la etapa (2c) se realiza en presencia de THF, tolueno o EtOAc.

Cláusula 11. El método de acuerdo con la cláusula 10 en donde el solvente es THF.

10 Cláusula 12. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde la reacción en la etapa (3) se realiza mediante el uso de un compuesto de hidroclofluorocarbono R_1-Cl en presencia de un solvente polar aprótico, por ejemplo, que se selecciona de DMF, NMP, DMI, DMSO, EtOAc y THF.

Cláusula 13. El método de acuerdo con la cláusula 12, en donde la reacción se realiza mediante el uso de clorodifluorometano en DMF.

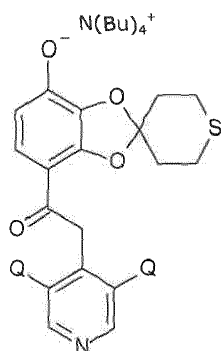
15 Cláusula 14. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas anteriores, en donde la reacción en la etapa (4) se realiza en presencia de ácido peracético en ácido acético o H_2O_2 (aq) en ácido fórmico o ácido acético.

Cláusula 15. El método de acuerdo con la cláusula 14, en donde la reacción se realiza mediante el uso de ácido peracético en ácido acético.

Cláusula 16. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas anteriores en donde R_1 es CHF_2 .

Cláusula 17. El método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas anteriores en donde todos los Q y Q_x son cloro.

20 Cláusula 18. Un compuesto intermedio de la fórmula (IX)

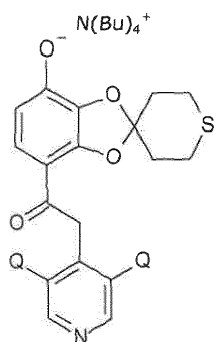


(IX)

en donde Q se selecciona de cloro, bromo y flúor.

Cláusula 19. El compuesto intermedio de acuerdo con la cláusula 18 el cual es 2-(3,5-dicloropiridina-4-il)-1-(7-tetrabutilamonio óxido-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona.

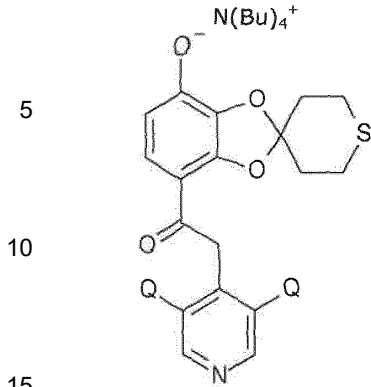
Cláusula 20. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (IX)



(IX)

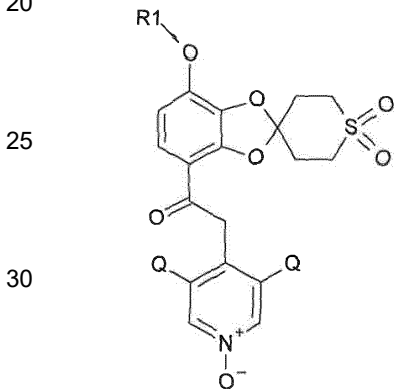
en donde Q se selecciona de cloro, bromo y flúor, que comprende las etapas (2a), (2b) y (2c) como se definió en la cláusula 1.

Cláusula 21. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (IX)



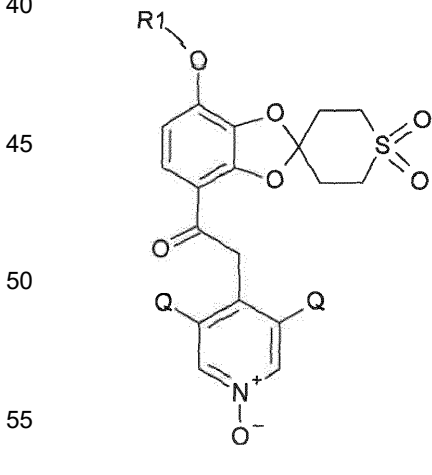
en donde Q se selecciona de cloro, bromo y flúor, que comprende las etapas (1), (2a), (2b) y (2c) como se definió en la cláusula 1.

Cláusula 22. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (I)



en donde R₁ se selecciona de CHF₂ y CF₃, y Q se selecciona de cloro, bromo y flúor, que comprende cada una de las etapas (1), (2a), (2b) y (2c) como se definió en la cláusula 1, seguido de la alquilación y posteriormente la oxidación del compuesto resultante.

Cláusula 23. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (I)



en donde R₁ se selecciona de CHF₂ y CF₃, y Q se selecciona de cloro, bromo y flúor, que comprende cada una de las etapas (1), (2a), (2b) y (2c), (3) y (4) como se definió en la cláusula 1.

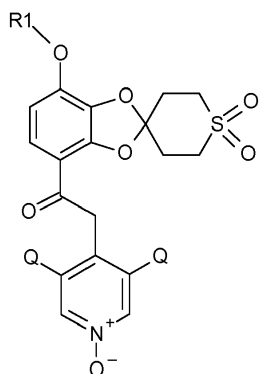
Reivindicaciones

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

5

10

15



(I)

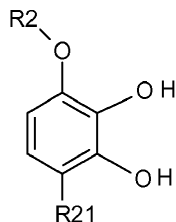
20

en donde R₁ se selecciona de CHF₂ y CF₃, Q se selecciona de cloro, bromo y flúor, que comprende cada una de las etapas:

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

25

30



(II)

35

en donde R₂ se selecciona de hidrógeno, C₁₋₆-alquilo y arilalquilo, R₂₁ se selecciona de hidrógeno, C(O)R₂₂ y C(O)OR₂₂, y R₂₂ se selecciona de hidrógeno y C₁₋₆-alquilo; con un compuesto de la fórmula (III)

40



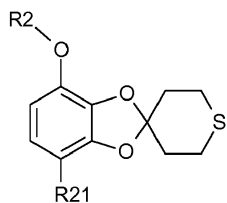
(III)

45

en donde ">" 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 enlace doble y R₃ representa O-C₁₋₆-alquilo cuando ">" representa un enlace simple o dos enlaces simples en presencia de un catalizador ácido para formar un compuesto de la fórmula (IV)

50

55



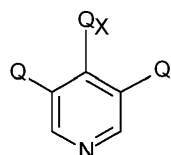
(IV)

en donde R₂ y R₂₁ son como se definió anteriormente;

(2a) hacer reaccionar el compuesto resultante de la fórmula (IV) con un compuesto de piridina de la fórmula (V)

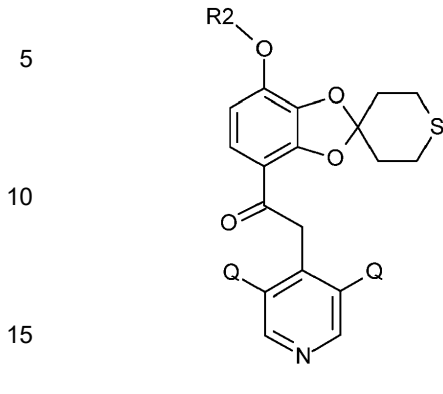
60

65

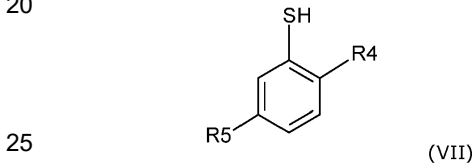


(V)

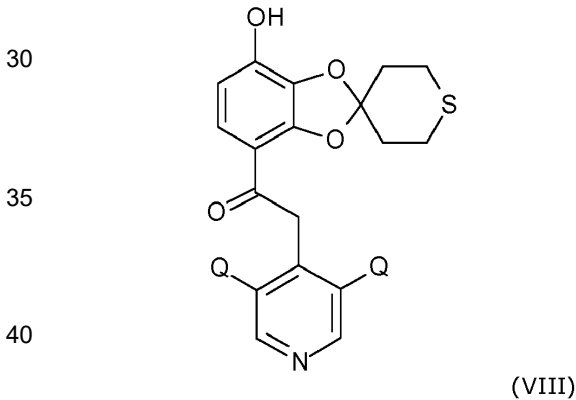
en donde Q es como se definió anteriormente y Q_x se selecciona de cloro, bromo, flúor y yodo para formar un compuesto intermedio de la fórmula (VI)



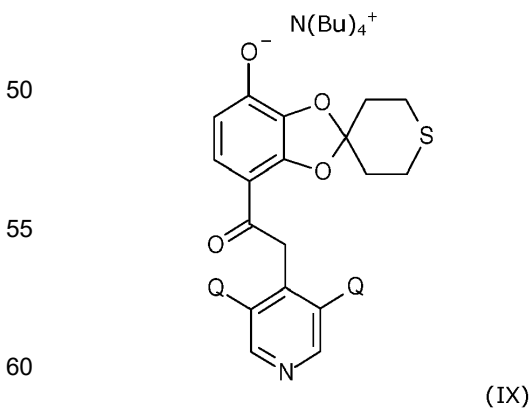
en donde R₂ y Q son como se definió anteriormente;
(2b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VI) con un compuesto de la fórmula (VII)



en donde R₄ y R₅ representan C₁₋₆-alquilo, para formar un compuesto de la fórmula (VIII)

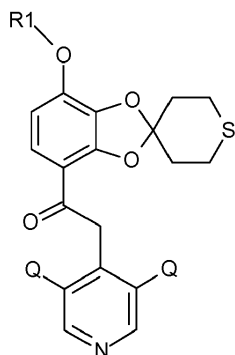


en donde Q se definió anteriormente;
(2c) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VIII) con N(Bu₄)⁺OH⁻ acuoso para formar un compuesto de la fórmula (IX)



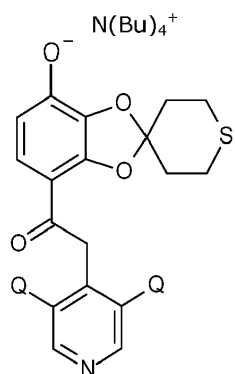
en donde Q es como se definió anteriormente; seguido por la alquilación y posteriormente la oxidación del compuesto resultante para preparar el compuesto de la fórmula (I) en donde R₁ y Q son como se definió anteriormente.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la alquilación y posteriormente la oxidación son:
 (3) alquilación del compuesto resultante de la fórmula (IX) al reaccionar con un compuesto hidroclorofluorocarbonado, $R_1\text{-Cl}$, en donde R_1 es como se definió anteriormente, para formar un compuesto de la fórmula (XI)



(XI)

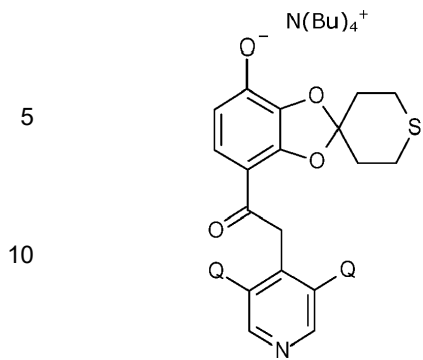
- en donde R_1 y Q son como se definió anteriormente; y
 (4) oxidación del compuesto resultante de la fórmula (XI) para preparar el compuesto de la fórmula (I) en donde R_1 y Q son como se definió anteriormente.
3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde en la etapa (1), el catalizador ácido está como un mineral de silicato Montmorillonita K10.
4. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde en la etapa (2a) el acoplamiento se realiza en un solvente polar aprótico en presencia de una base.
5. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la desprotección en la etapa (2b) se realiza en un solvente, por ejemplo, que se selecciona de NMP, DMSO, DMF y las mezclas del presente documento, en presencia de una base.
6. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 2-5, en donde la reacción en la etapa (3) se realiza mediante el uso de un hidroclorofluorocarbono en presencia de un solvente polar aprótico.
7. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 2-6, en donde la reacción en la etapa (4) se realiza mediante el uso del ácido peracético en ácido acético.
8. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R_1 es CHF_2 .
9. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde todas las Q y Q_x son cloro.
10. Un compuesto intermedio de la fórmula (IX)



(IX)

en donde Q se selecciona de cloro, bromo y flúor.

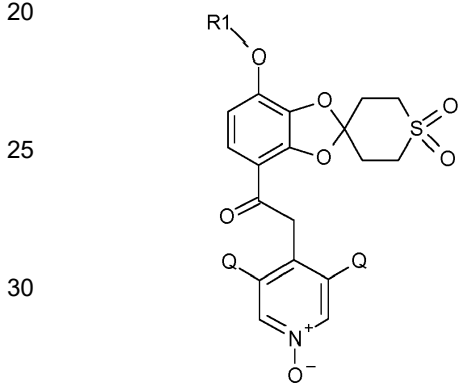
11. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (IX)



(IX)

15 en donde Q se selecciona de cloro, bromo y flúor, que comprende las etapas (2a), (2b) y (2c) como se definió en la reivindicación 1.

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



(I)

35 en donde R_1 se selecciona de CHF_2 y CF_3 , y Q se selecciona de cloro, bromo y flúor, que comprende cada una de las etapas (1), (2a), (2b) y (2c), (3) y (4) como se definió en la reivindicación 1 y 2.