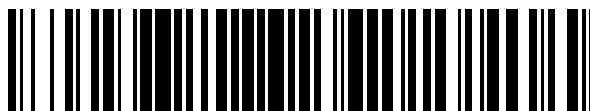


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 589**

51 Int. Cl.:
C07D 213/64 (2006.01)
C07D 213/65 (2006.01)
C07D 213/68 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09778756 .8**
96 Fecha de presentación: **29.09.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2350008**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.08.2011**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de piridinas sustituidas con trihalometoxi funcionalizadas**

30 Prioridad:
09.10.2008 EP 08166247

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.11.2012

73 Titular/es:
BAYER CROPSCIENCE AG (33.3%)
Alfred-Nobel-Straße 50
40789 Monheim, DE;
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (33.3%) y
UNIVERSITE DE STRASBOURG (33.3%)

72 Inventor/es:
PAZENOK, SERGII;
VORS, JEAN-PIERRE;
LEROUX, FRÉDÉRIC, R. y
MANTEAU, BAPTISTE

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 390 589 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

Procedimiento para la preparación de piridinas sustituidas con trihalometoxi funcionalizadas

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de trifluorometoxipiridinas funcionalizadas que comprende hacer reaccionar hidroxipiridinas con tiosfogeno en presencia de una base; hacer reaccionar los clorotioformiatos obtenidos con cloro elemental y, finalmente, convertir las triclorometoxipiridinas en trifluorometoxipiridinas.

10 El flúor como sustituyente en ingredientes activos desempeña una función significativa y cada vez más importante. En la actualidad, aproximadamente el 15 % de los pesticidas que aparecen en la 13ª edición de Pesticide Manual contienen al menos un átomo de flúor. El mayor grupo de pesticidas fluorados es el de los compuestos que contienen un grupo trifluorometilo (principalmente anillos aromáticos), seguido por los compuestos aromáticos que contienen un átomo de flúor aislado (uno y más). Solo cinco pesticidas contienen grupos OCF₃. Se estima que el número de compuestos fluorados actualmente en desarrollo representa del 35-50 % de todos los ingredientes activos en desarrollo como se describe en The pesticide manual, XIII edición; British crop protection council, 2003 o por Jeschke, P. ChemBioChem 2004, 5, 570-589.

15 La cloración de grupos metilo aromáticos y el intercambio con flúor se pueden usar para la preparación de arenos sustituidos con trifluorometoxi como se divulga en Yagupol'skii, L. M. Dokl. Akad. Nauk SSSR 1955, 105, 100-102.

20 El desplazamiento del halógeno más pesado por el más ligero se puede llevar a cabo con fluoruro de hidrógeno anhidro o con trifluoruro de antimonio en presencia de pentacloruro de antimonio como se describe en Yagupol'skii, L. M.; Orda, V. V. Zh. Obshch. Khim. 1964, 34, 1979-1984 o en Yarovenko, N. N.; Vasil'eva, A. S. Zh. Obshch. Khim. 1958, 28, 2502-2504.

La cloración de la cadena lateral funciona bien cuando se emplea pentacloruro de fósforo a 200 °C como es evidente a partir de Yagupol'skii, L. M.; Troitskaya, V. I. Zh. Obshch. Khim. 1961, 31, 915-924, o con cloro elemental, fotoestimulado en tetraclorometano a reflujo, descrito en Louw, R.; Franken, P. W. Chem. Ind. 1977, 127-128.

25 Cuando se calientan fenoles junto con tetraclorometano, fluoruro de hidrógeno anhidro y cantidades catalíticas de trifluoruro de boro hasta 150 °C se obtienen los correspondientes (trifluorometoxi)arenos como se describe en Feiring, A. E. J. Org. Chem. 1979, 44, 2907-2910 y en el documento US 4,157,344.

Usando cloro elemental, el más accesible, se pueden convertir fácilmente clorotioformiatos de arilo en triclorometil aril éteres, los precursores de (trifluorometoxi)arenos como se describe en Yarovenko, N. N.; Vasil'eva, A. S. Zh. Obshch. Khim. 1958, 28, 2502-2504.

30 Los compuestos anteriores también se obtienen cuando se trata con hexafluoruro de molibdeno como es evidente a partir de Mathey, F.; Bensoam, J. Tetrahedron Lett. 1973, 2253-2256.

Cuando se tratan formiatos de arilo con tetrafluoruro de azufre, se obtienen (trifluorometoxi)arenos con rendimientos que varían del 9 - 81 % como se describe en Sheppard, W. A. J. Org. Chem. 1964, 29, 1-11.

35 La fluoración con fluorodesulfuración oxidativa permite la conversión de ditiocarbonatos (xantogenatos) con un gran exceso de fluoruro de hidrógeno-piridina y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína en (trifluorometoxi)arenos con rendimientos de moderados a excelentes como se divulga en Kuroboshi, M.; Suzuki, K.; Hiyama, T. Tetrahedron Lett. 1992, 33, 4173-4176; Kanie, K.; Tanaka, Y.; Suzuki, K.; Kuroboshi, M.; Hiyama, T. Bull. Chem. Soc. Japan 2000, 73, 471-484; Kuroboshi, M.; Kanie, K.; Hiyama, T. Adv. Synth. Catal. 2001, 343, 235-250 y Shimizu, M.; Hiyama, T. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 214 - 231.

40 Las sales de O-(trifluorometil)dibenzofuranio convierten alcoholes y fenoles en los derivados sustituidos con trifluorometoxi correspondientes como se describe en Umemoto, T.; Ishihara, S. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 2156-2164; Umemoto, T.; Ishihara, S. Tetrahedron Lett. 1990, 31, 3579-3582; Umemoto, T.; Adachi, K.; Ishihara, S. J. Org. Chem. 2007, 72, 6905-6917 y Umemoto, T.; Adachi, K. J. Org. Chem. 1994, 59, 5692-5699.

45 Sin embargo, en la actualidad ningún procedimiento aplicable de forma general permite la preparación de trifluorometil éteres de piridina. Solo algunos compuestos muy específicos descritos en la bibliografía. En patentes, en su gran mayoría las estructuras genéricas están protegidas sin ningún detalle experimental.

50 Se ha preparado una piridina sustituida con 3-OCF₃ por fluoración con desulfuración oxidativa como se describe en Jiao, R.; Morriello, G.; Yang, L.; Goble, S. D.; Mills, S. G.; Pasternak, A.; Zhou, C.; Butora, G.; Kothandaraman, S.; Guiadeen, D.; Tang, C.; Moyes, C.; documento WO2003092586 (Merck & Co., Inc., USA; Merck Sharp & Dohme Limited).

Se ha preparado 2,3-dicloro-5-trifluorometoxipiridina de acuerdo con Fuss, A.; Koch, V. Synthesis 1990, 604-608 por condensación de la 3-hidroxi piridina correspondiente con ClCF₂H seguido por fotocloración y fluoración con SbF₃/SbCl₅.

Se prepararon OCF₃-pirimidinas y OCF₃-triazinas por una secuencia de cloración radicalica y posterior fluoración como se divulga en el documento EP-A-0445642. Se preparó una OCF₃-quinoxalona por reacción del fenol con difluorocarbano seguido por fluoración con HF/piridina como se describe en Morimoto, K.; Makino, K.; Sakata, G. J. Fluorine Chem. 1992, 59, 417-422.

5 Debido a la importancia de las estructuras heterocíclicas en ingredientes agroquímicos y al uso de átomos de flúor y grupos fluorados en general, la posibilidad de preparar OCF₃-heterociclos conducirá a nuevos ingredientes, hasta ahora desconocidos. Por ejemplo, la sustitución del anillo OCF₃-fenilo en Indoxacarb con un anillo de OCF₃-piridina puede conducir a compuestos más activos. En la actualidad no se conoce ningún acceso directo y de aplicación general a OCF₃-heterociclos.

10 Cualquier 2-, 3- o 4-hidroxipiridina no sustituida no proporciona la OCF₃-piridina deseada por fluoración con desulfuración oxidativa, por alquilación/fotocloración o por reacción con una fuente de difluorocarbano (Br₂CF₂, BrClCF₂, Cl₂CF₂) seguida por fluoración con HF/piridina.

La síntesis de 3-[fluoro(cloro)alcoxi]piridinas a partir de halo- o amino-3-hidroxipiridinas lo divulga A. Fuss and V. Koch en Synthesis, 1990, 604-608. Sin embargo, la síntesis descrita en dicho documento usa diferentes reactivos para transformar grupos hidroxilo en un grupo trihaloalcoxi.

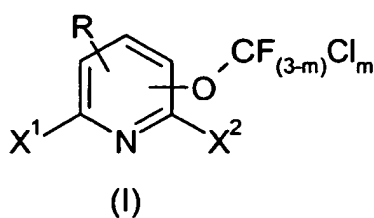
15 El documento WO 2006/055187 divulga la síntesis de 2-bromo-5-trifluorometoxipiridina (véase el ejemplo 99). Sin embargo, las etapas de reacción de acuerdo con la invención difieren del procedimiento descrito en este documento, puesto que en el procedimiento de la técnica anterior no se usa trifosgeno.

20 E.J. Blanz et al divulgan en J. Med. Chem. Vol. 13, 1970, 1124-1130 la síntesis de 2-metil-5-trifluorometoxipiridina. Ni los reaccionantes usados para la preparación ni el modelo de sustitución de la piridina obtenida se asemejan a la presente invención.

Existe una fuerte necesidad de un procedimiento de aplicación general para la preparación de bloques de construcción de 2-, 3- o 4-OCF₃-piridina.

25 Además, el concepto general comenzaría con un compuesto fácilmente disponible y contendría pocas etapas, permitiendo la síntesis de una diversidad de compuestos, dependiendo únicamente de la secuencia de reacción. Por tanto, todos los procedimientos que se basan en el uso de diferentes Freones (Br₂CF₂, BrClCF₂, Cl₂CF₂, ClCF₂H) deben ser abandonados puesto que estos compuestos son difíciles de obtener ya que son sustancias que producen un agotamiento de la capa de ozono (ODS).

30 El problema se ha solucionado de acuerdo con la presente invención por un procedimiento para la preparación de trihalometoxipiridinas funcionalizadas de fórmula (I)



en la que

X¹ y X² se selecciona cada uno individualmente de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, donde al menos uno de X¹ y X² es distinto de hidrógeno;

35 R se selecciona de hidrógeno, halógeno, grupos alquilo C₁₋₁₂-, cicloalquilo C₃₋₈-, alqueno C₂₋₁₂-, alquino C₂₋₁₂-, arilo C₆₋₁₄-, aril C₇₋₁₉-alquilo- o alquil C₇₋₁₉-arilo-, donde cada uno de los grupos alquilo-, cicloalquilo-, alqueno-, alquino-, arilo-, aralquilo- y alquirilo- puede estar sustituido con otros restos seleccionados del grupo que consiste en -R', -X, -OR', -SR', -NR'₂, -SiR'₃, -COOR', -CN y -CONR'₂, donde R' es hidrógeno o un resto alquilo C₁₋₁₂-

40 m es un número entero 0

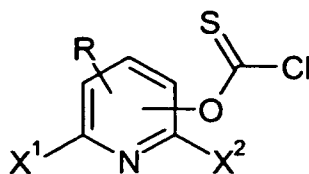
que comprende las siguientes etapas (A) a (C):

(A) hacer reaccionar hidroxipiridinas de acuerdo con la fórmula (II) con tiosfosgeno en presencia de una base



(II)

(B) hacer reaccionar clorotioformatos de fórmula (III) con cloro elemental;



(III)

5 (C) tratar las triclorometoxipiridinas de la fórmula (IV) con una fuente de fluoruro para obtener trihalometoxipiridinas de la fórmula (I)



(IV)

Se ha encontrado de forma sorprendente que los clorotioformatos de fórmula (III) solo se pueden formar en presencia de átomos de halógeno como grupos protectores.

La descloración se puede conseguir, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno.

10 Definiciones generales

En relación con la presente invención, el término halógeno (X) comprende, a no ser que se defina de otro modo, aquellos elementos que se eligen del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo, usándose preferentemente flúor, cloro y bromo, y usándose de forma particularmente preferente flúor y cloro.

15 Grupos sustituidos de forma apropiada pueden ser mono- o polisustituidos, siendo posible que los sustituyentes en polisustituciones sean iguales o distintos.

Los grupos alquilo sustituidos con uno o más átomos de halógeno (-X) se eligen, por ejemplo, de trifluorometilo (CF₃), difluorometilo (CHF₂), CF₃CH₂, ClCH₂, CF₃CCl₂ y CHF₂CCl₂.

20 Grupos alquilo en relación con la presente invención son, a no ser que se defina de otro modo, grupos hidrocarbonados lineales, ramificados o cíclicos que pueden presentar opcionalmente uno, dos o más heteroátomos elegidos de oxígeno, nitrógeno, fósforo y azufre. Además, los grupos alquilo de acuerdo con la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos adicionales seleccionados de grupos -R', halógeno (-X), alcoxi (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'₂), sililo (-SiR'₃), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo -(C=O)R') y amida (-CONR'₂), siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂, preferentemente un grupo alquilo C₂₋₁₀, de forma particularmente preferente un grupo alquilo C₃₋₈, que puede presentar uno o más heteroátomos elegidos de
25 nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre.

La definición de alquilo C₁₋₁₂ comprende el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo alquilo. De forma específica, esta definición comprende, por ejemplo, los significados metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 1,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, n-heptilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo y n-dodecilo.

30 La definición de grupos alquilo C₃₋₁₂ cíclicos comprende el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo alquilo cíclico. De forma específica, esta definición comprende, por ejemplo, los significados ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Grupos alqueno en relación con la presente invención son, a no ser que se defina de otro modo, grupos hidrocarbonados lineales, ramificados o cíclicos que comprenden al menos una insaturación (doble enlace) y pueden presentar opcionalmente uno, dos o más insaturaciones sencillas o dobles o uno, dos o más heteroátomos elegidos de oxígeno, nitrógeno, fósforo y azufre. Además, los grupos alqueno de acuerdo con la invención pueden estar

5 opcionalmente sustituidos con grupos adicionales seleccionados de grupos -R', halógeno (-X), alcoxi (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'₂), sililo (-SiR'₃), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo (-C(=O)R') y amida (-CONR'₂), siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂, preferentemente un grupo alquilo C₂₋₁₀, de forma particularmente preferente un grupo alquilo C₃₋₈, que puede presentar uno o más heteroátomos elegidos de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre.

10 La definición de alqueno C₂₋₁₂ comprende el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo alqueno. De forma específica, esta definición comprende, por ejemplo, los significados vinilo; alilo (2-propenilo), isopropenilo (1-metiletenilo); but-1-enilo (crotilo), but-2-enilo, but-3-enilo; hex-1-enilo, hex-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo, hex-5-enilo; hept-1-enilo, hept-2-enilo, hept-3-enilo, hept-4-enilo, hept-5-enilo, hept-6-enilo; oct-1-enilo, oct-2-enilo, oct-3-enilo, oct-4-enilo, oct-5-enilo, oct-6-enilo, oct-7-enilo; non-1-enilo, non-2-enilo, non-3-enilo, non-4-enilo,

15 non-5-enilo, non-6-enilo, non-7-enilo, non-8-enilo; dec-1-enilo, dec-2-enilo, dec-3-enilo, dec-4-enilo, dec-5-enilo, dec-6-enilo, dec-7-enilo, dec-8-enilo, dec-9-enilo; undec-1-enilo, undec-2-enilo, undec-3-enilo, undec-4-enilo, undec-5-enilo, undec-6-enilo, undec-7-enilo, undec-8-enilo, undec-9-enilo, undec-10-enilo; dodec-1-enilo, dodec-2-enilo, dodec-3-enilo, dodec-4-enilo, dodec-5-enilo, dodec-6-enilo, dodec-7-enilo, dodec-8-enilo, dodec-9-enilo, dodec-10-enilo, dodec-11-enilo; buta-1,3-dienilo, penta-1,3-dienilo.

20 Grupos alquino en relación con la presente invención son, a no ser que se defina de otro modo, grupos hidrocarbonados lineales, ramificados o cíclicos que comprenden al menos una insaturación doble (triple enlace) y pueden presentar opcionalmente uno, dos o más insaturaciones sencillas o dobles o uno, dos o más heteroátomos elegidos de oxígeno, nitrógeno, fósforo y azufre. Además, los grupos alquino de acuerdo con la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos adicionales seleccionados de grupos -R', halógeno (-X), alcoxi (-OR'),

25 tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'₂), sililo (-SiR'₃), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo (-C(=O)R') y amida (-CONR'₂), siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂ lineal, ramificado o cíclico que puede presentar uno o más heteroátomos elegidos de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre.

La definición de alquino C₂₋₁₂ comprende el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo alquino. De forma específica, esta definición comprende, por ejemplo, los significados etinilo (acetilenilo); prop-1-inilo y prop-2-inilo.

30

Grupos arilo en relación con la presente invención son, a no ser que se defina de otro modo, grupos hidrocarbonados aromáticos que pueden presentar uno, dos o más heteroátomos elegidos de oxígeno, nitrógeno, fósforo y azufre y pueden estar opcionalmente sustituidos por otros grupos elegidos de grupos -R', halógeno (-X),

35 alcoxi (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'₂), sililo (-SiR'₃), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo (-C(=O)R') y amida (-CONR'₂), siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂, preferentemente un grupo alquilo C₂₋₁₀, de forma particularmente preferente un grupo alquilo C₃₋₈, que puede presentar uno o más heteroátomos elegidos de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre.

La definición arilo C₅₋₁₄ comprende el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo alquilo que tiene de 5 a 14 átomos. De forma específica, esta definición comprende, por ejemplo, los significados

40 ciclopentadienilo, fenilo, cicloheptatrienilo, ciclooctatetraenilo, naftilo y antraceno.

La definición arilo C₅₋₁₄, preferentemente grupos arilo C₅₋₈ que presentan uno, dos o más heteroátomos elegidos de oxígeno, nitrógeno, fósforo y azufre se eligen, por ejemplo, del grupo que consiste en 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo y 1,3,4-triazol-2-ilo; 1-pirrolilo, 1-pirazolilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1-imidazolilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,3,4-triazol-1-ilo; 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 1,3,5-triazin-2-ilo y 1,2,4-triazin-3-ilo.

45

Grupos arilalquilo (grupos aralquilo) en relación con la presente invención son, a no ser que se defina de otro modo, grupos alquilo sustituidos con grupos arilo que pueden presentar una cadena alqueno C₁₋₈ y pueden estar sustituidos en la cadena principal arilo o la cadena alqueno con uno o más heteroátomos elegidos de oxígeno, nitrógeno, fósforo y azufre y opcionalmente por otros grupos elegidos de grupos -R', halógeno (-X), alcoxi (-OR'),

50 tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'₂), sililo (-SiR'₃), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo (-C(=O)R') y amida (-CONR'₂), siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂, preferentemente un grupo alquilo C₂₋₁₀, de forma particularmente preferente un grupo alquilo C₃₋₈, que puede presentar uno o más heteroátomos elegidos de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre.

55

La definición grupo aralquilo C₇₋₁₉ comprende el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo arilalquilo con un total de 7 a 19 átomos en la cadena principal y cadena alqueno. Se da preferencia a los grupos aralquilo C₇₋₁₉ que comprenden 5 o 6 átomos de carbono o heteroátomos en la cadena principal arilo y 1 a 8

átomos de carbono en la cadena alquileo. De forma específica, esta definición comprende, por ejemplo, los significados bencilo y feniletilo.

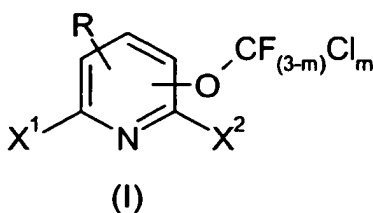
5 Grupos alquilarilo (grupos alcarilo) en relación con la presente invención son, a no ser que se defina de otro modo, grupos arilo sustituidos con grupos alquilo que pueden presentar una cadena alquileo C₁₋₈ y pueden estar
 10 sustituidos en la cadena principal arilo o en la cadena alquileo con uno o más heteroátomos elegidos de oxígeno, nitrógeno, fósforo y azufre y opcionalmente por otros grupos elegidos de grupos -R', halógeno (-X), alcoxi (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'₂), sililo (-SiR'₃), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo (-C(=O)R') y amida (-CONR'₂'), siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂, preferentemente un grupo alquilo C₂₋₁₀, de forma particularmente preferente un grupo alquilo C₃₋₈, que puede presentar uno o más heteroátomos elegidos de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre.

15 La definición grupo alquilarilo C₇₋₁₉ comprende el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo arilalquilo con un total de 7 a 19 átomos en la cadena principal y en la cadena alquileo. Se da preferencia a los grupos aralquilo C₇₋₁₉ que comprenden 5 o 6 átomos de carbono o heteroátomos en la cadena principal y 1 a 8 átomos de carbono en la cadena alquileo. De forma específica, esta definición comprende, por ejemplo, los significados toli-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dimetilfenilo.

Los grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, alquilarilo y aralquilo pueden presentar además uno o más heteroátomos que, a no ser que se defina de otro modo, se eligen de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. En este sentido, los heteroátomos reemplazan a los átomos de carbono indicados.

20 Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden existir, si es apropiado, como mezclas de diferentes formas isoméricas posibles, en particular de estereoisómeros, tales como, por ejemplo, isómeros E y Z, isómeros treo- y eritro, e isómeros ópticos, aunque, si fuera apropiado, también tautómeros. Ambos se divulgan y reivindican ambos isómeros E y Z, así como también los isómeros treo y eritro, y también los isómeros ópticos, cualquier mezcla de estos isómeros, y las posibles formas tautoméricas.

Las trihalometoxipiridinas funcionalizadas son compuestos de fórmula (I)



25 en la que

R se selecciona de hidrógeno, halógeno, grupos alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₄, aril C₇₋₁₉-alquilo o alquil C₇₋₁₉-arilo, donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, aralquilo y alquilarilo puede estar sustituido con otros restos seleccionados del grupo que consiste en -R', -X, -OR', -SR', -NR'₂, -SiR'₃, -COOR', -CN y -CONR'₂', donde R' es hidrógeno o un resto alquilo C₁₋₁₂

30 X¹ y X² se selecciona cada uno individualmente de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, donde al menos uno de X¹ y X² es distinto de hidrógeno;

m es un número entero 0

35 En una realización preferida de la presente invención

R se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

X¹ y X² se selecciona cada uno individualmente de hidrógeno, cloro o bromo, donde al menos uno de X¹ y X² es distinto de hidrógeno;

m es 0.

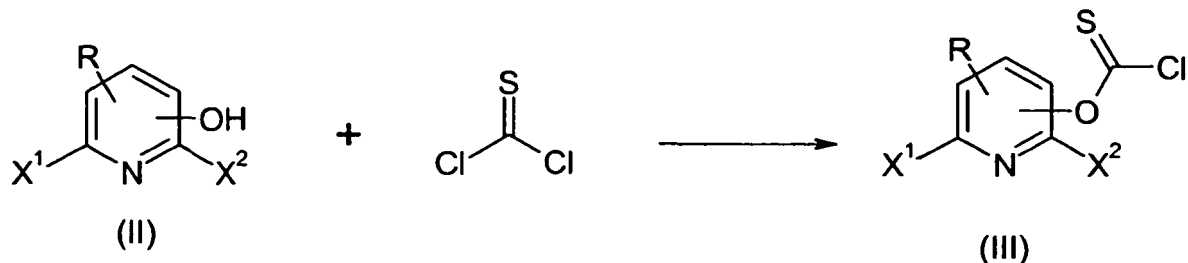
40 En una realización más preferente

R es hidrógeno;

X¹ y X² se selecciona cada uno individualmente de hidrógeno y cloro, donde al menos uno de X¹ y X² es distinto de hidrógeno;

m es 0.

La **Etapa (A)** comprende hacer reaccionar hidroxipiridinas de acuerdo con la fórmula (II) con tiofosgeno en presencia de una base de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 1



5 Esquema 1

La preparación de clorotioformatos de acuerdo con la etapa (A) la desarrollaron Yarovenko y Vasil'eva en anillos aromáticos. Algunos ejemplos describen la síntesis de tiocarbamatos en piridinas, pirimidinas y tiofenos, como se divulga en los documentos GB2122619, JP2000026432, JP2000026452, JP2000026464 y JP2000026419. Sin embargo, la literatura de patentes muestra solo piridinas funcionalizadas. La transformación no funciona con hidroxipiridinas no funcionalizadas como se muestra en los ejemplos comparativos.

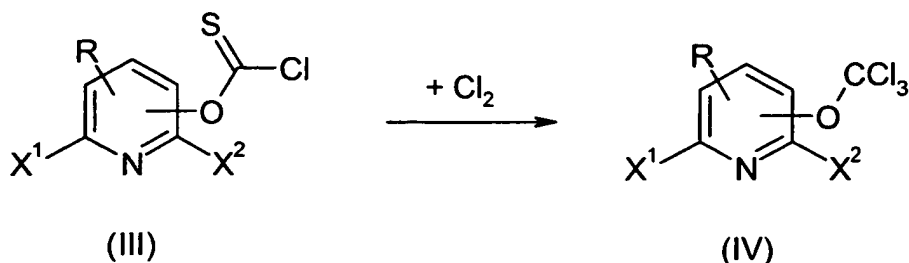
Se ha encontrado por parte de los autores de la presente invención que la reactividad y el rendimiento no se ven afectados siempre que se usen piridinas 2-, 6- o 2,6-dihalosustituidas. Cuando los átomos de halógeno se desplazan a la posición 3, 4 o 5, respectivamente, se produce la triclorometoxilación (etapas A y B) con menores rendimientos así como la formación de productos de dimerización. Sin embargo, la posterior trifluorometoxilación (etapa C) falla totalmente. Solo se obtienen trazas de compuestos sustituidos con clorodifluorometoxi.

En una realización preferida de la presente invención, se trata una clorohidroxipiridina de acuerdo con la fórmula (II) con tiofosgeno en presencia de base proporcionando el clorotioformato de fórmula (III).

En general, la etapa (A) se lleva a cabo en un disolvente, tal como cloroformo, a una temperatura que varía de -50 a 50 °C, preferentemente de -10 a 10 °C, lo más preferentemente de 0 °C a 5 °C, con una base.

20 Bases que son adecuadas de acuerdo con la presente invención son por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias tales como alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, cada una de las cuales puede ser alicíclica o de cadena abierta; sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de ácidos carboxílicos alifáticos y/o aromáticos, tales como acetatos, propionatos o benzoatos; carbonatos de metales alcalinos y alcalinotérreos, hidrógenocarbonatos, fosfatos, hidrógenofosfatos y/o hidróxidos; y alcóxidos metálicos, en particular alcóxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como metóxido sódico, metóxido potásico, etóxido sódico, metóxido de magnesio, etóxido de calcio, terc-butóxido sódico, terc-butóxido potásico o isoamilatos de metales alcalinos. La base es preferentemente un carbonato, hidróxido o fosfato de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio o cesio. Se da particular preferencia a NaOH, KOH, potasa y sosa.

30 La **Etapa (B)** comprende hacer reaccionar clorotioformatos de fórmula (III) con cloro elemental de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 2



Esquema 2

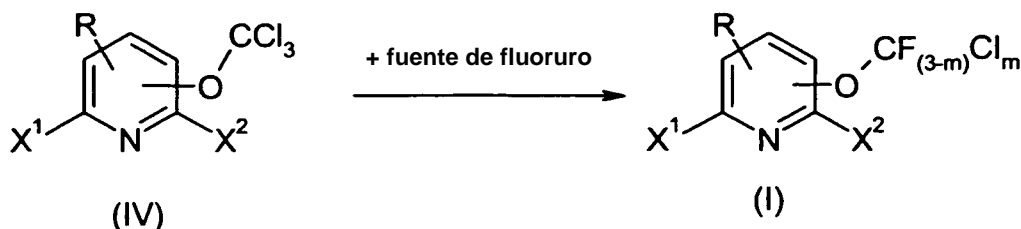
35 La conversión de clorotioformatos de acuerdo con la fórmula (III) en un grupo triclorometoxi de acuerdo con la etapa B (esquema 2) lo describieron Yarovenko y Vasil'eva en anillos aromáticos, pero nunca se ha aplicado a heterociclos, en particular no con piridinas. Es bien conocido que la cloración por radicales depende enormemente del sustrato.

En una realización preferente de la invención, el clorotioformato (III) se convierte inmediatamente en las

triclorometoxipiridinas de la fórmula (IV) mediante adición de cloro gas. Las reacciones se llevan a cabo en el mismo disolvente después de introducir un exceso de cloro gas sin aislar los clorotionoformatos (III).

La **Etapá (C)** comprende convertir las triclorometoxipiridinas de la fórmula (IV) en diclorofluorometoxi-, clorodifluorometoxi- o trifluorometoxipiridinas de la fórmula (I) por intercambio de cloro/flúor de acuerdo con el esquema 3 siguiente

5



Esquema 3

En la etapa de reacción C se tratan las triclorometoxipiridinas de la fórmula (IV) con una fuente de fluoruro, opcionalmente en presencia de un catalizador. El intercambio de átomos de cloro por átomos de flúor se describió por Hamprecht para la síntesis de derivados de pirimidina y triazina. Los precursores sustituidos con triclorometoxi se obtuvieron mediante cloración por radicales de los derivados metoxi correspondientes como se describe en los documentos EP-A-0445642, EP-A-469462, DE-A-4024755 DE-A-4007683 DE-A-4128441 y DE-A-4105518.

10

Sin embargo, esta técnica no se ha aplicado nunca a piridinas.

A continuación, se someten las triclorometoxipiridinas (IV) a una etapa de intercambio (C) de cloro/flúor que proporciona trifluorometoxipiridinas, difluoroclorometoxipiridinas o diclorofluorometoxipiridinas. De acuerdo con la invención, se usan entre 1 y 4 equivalentes, preferentemente entre 1 y 2 equivalentes de la fuente de fluoruro con respecto a los equivalentes de triclorometoxi. Opcionalmente, la etapa (C) se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador que proporcione de forma selectiva la formación de las trifluorometoxipiridinas. En una realización preferente, se usa SbF_3 como fuente de fluoruro y SbCl_5 como catalizador sin disolvente. Preferentemente, la relación entre SbF_3 y SbCl_5 varía en el intervalo de 2:1 a 20:1. Más preferentemente, la relación varía de 5:1 a 15:1 y, lo más preferentemente, es 13:1.

15

20

En otra realización más, la fuente de fluoruro en la reacción con las triclorometoxipiridinas (IV) se selecciona del grupo que consiste en HF, aducto de HF*piridina, aducto de HF*amina, KF, MoF_6 , CoF_3 , SbF_5 .

Catalizadores adecuados son todos los compuestos que aumenten la velocidad de reacción del intercambio cloro/flúor. En una realización preferente, el catalizador se selecciona de SbCl_5 y BF_3 .

25

En otra realización más, la etapa (C) de intercambio cloro/flúor se lleva a cabo en un disolvente, tal como sulfolano.

La etapa (C) de intercambio cloro/flúor se lleva a cabo a una temperatura que varía de 25 °C a 150 °C. Más preferentemente, en el intervalo de 120 °C a 150 °C.

Otro aspecto más de la invención es el uso de átomos de cloro en la posición alfa del anillo de piridina. La reactividad y el rendimiento de las etapas (A) y (B) del proceso no se ven afectadas cuando se reemplazan los átomos de Cl por átomos de Br o de F. Sin embargo, la etapa (C) de intercambio cloro/flúor solo se lleva a cabo satisfactoriamente en presencia de átomos de Cl en la posición alfa del anillo de piridina. Por tanto, con el fin de producir de forma selectiva trifluorometilpiridinas, es importante que las piridinas de acuerdo con la fórmula (IV) estén cloradas en la posición alfa al átomo de nitrógeno de la piridina, es decir, en al menos las posiciones 2 o 3, o en ambas.

30

35

Así, en una realización más preferente de la invención, la etapa (C) de intercambio de halógeno se lleva a cabo en presencia de al menos un átomo de cloro que protege las triclorometoxipiridinas de la fórmula (IV) ($X=\text{Cl}$).

Por otro lado, se ha encontrado por parte de los autores de la presente invención que si el intercambio cloro/flúor se lleva a cabo sin un catalizador, por ejemplo SbCl_5 , o con cantidades reducidas de este, por ejemplo, 0,02 a 0,1 equivalentes, si bien es cierto que con una cantidad reducida de SbF_3 , por ejemplo 0,5 a 1 equivalentes, esto puede proporcionar clorodifluorometoxipiridinas o diclorofluorometoxipiridinas.

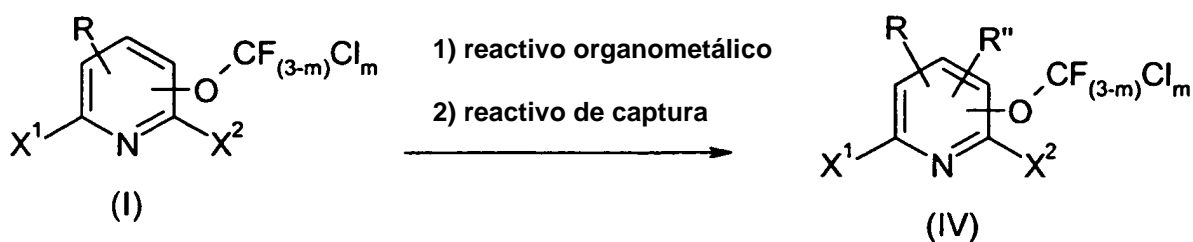
40

Las clorodifluorometoxi- y trifluorometoxipiridinas se pueden funcionalizar adicionalmente en cualquier posición vacante por medio de reacciones de metalación usando un compuesto organometálico o reacciones catalíticas usando catalizadores organometálicos de acuerdo con la **Etapá (D)** proporcionando derivados (V).

Un compuesto organometálico adecuado para el presente proceso deberá ser capaz de sufrir un intercambio

45

halógeno-metal o una metalación de las trifluorometoxipiridinas de la fórmula I. En una realización preferente, el compuesto organometálico se selecciona del grupo que consiste en reactivos de Grignard y reactivos de litación. Ejemplos de compuestos organometálicos adecuados son *n*-butil litio, *tert*-butil litio, fenil litio, cloruro de etilmagnesio, bromuro de etilmagnesio, cloruro de isopropilmagnesio, bromuro de isopropilmagnesio y complejos de "magnesato". Los complejos de magnesato son, por ejemplo, tri-*n*-butilmagnesato. En una realización preferente, la metalación se lleva a cabo en un disolvente no polar. Preferentemente, el disolvente se selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, ciclohexano, éter dietílico, éter *tert*-butil metílico, éter diisopropílico, benceno, tolueno, y mezclas de los mismos. Después de la metalación, los intermedios organometálicos son capturados con un electrófilo adecuado. En una realización preferente, electrófilos adecuados son hielo seco (dióxido de carbono), bromo, 1,2-dibromotetrafluoroetano, CBr₄, 1,2-dibromoetano, yodo, hexacloroetano, 1,1,2-tricloro-1,2,2-trifluoroetano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilpropionamida, bencenosulfonilazida, *para*-tolilsulfonilazida, etc.

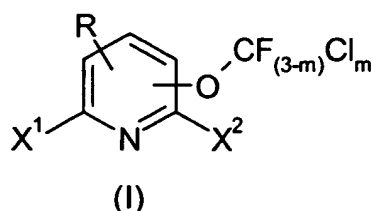


Esquema 4

15 En la fórmula (IV)

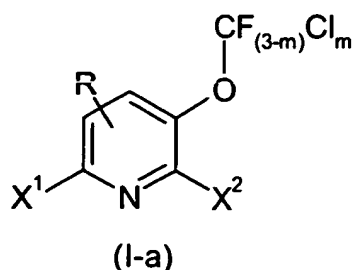
R'' se selecciona de halógeno, grupos -CHO, alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₄, aril C₇₋₁₉-alquilo o alquil C₇₋₁₉-arilo, donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, aralquilo y alquirilo puede estar sustituido con otros restos seleccionados del grupo que consiste en -R', -X, -OR', -SR', -NR'₂, -SiR'₃, -COOR', -CN y -CONR'₂, donde R' es hidrógeno o un resto alquilo C₁₋₁₂, o OR', -SR', -NR'₂, -SiR'₃, -COOR', -CN y -CONR'₂, donde R' es hidrógeno o un resto alquilo C₁₋₁₂.

En otra realización la presente invención se refiere a trihalometoxipiridinas funcionalizadas de fórmula (I)



en la que X¹, X², R y m son como se ha definido antes.

25 En una realización preferida la presente invención se refiere a 3-trihalometoxipiridinas funcionalizadas de fórmula (I-a).

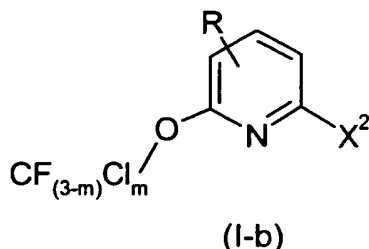


En una realización más preferida de la invención, m en la fórmula (I-a) es 0.

30 En una realización más preferente de la invención, las 3-trihalometoxipiridinas funcionalizadas de fórmula (I-a) se seleccionan del grupo que consiste en ácido 2-cloro-5-trifluorometoxi isonicotínico, ácido 3-trifluorometoxi isonicotínico, ácido 2-cloro-3-trifluorometoxi isonicotínico, 4-amino-2-cloro-3-trifluorometoxipiridina, 4-amino-3-trifluorometoxipiridina, 2-cloro-4-yodo-3-trifluorometoxipiridina, 2-bromo-3-trifluorometoxipiridina, ácido 3-trifluorometoxipicolínico, 2-cloro-5-trifluorometoxi-4-trimetilsililpiridina, ácido 6-cloro-3-trifluorometoxipicolínico, 2-

amino-3-trifluorometoxipiridina, 2-cloro-4-yodo-5-trifluorometoxipiridina, 2-cloro-6-yodo-5-trifluorometoxipiridina, 2,6-dicloro-4-yodo-5-trifluorometoxipiridina, 2-bromo-5-trifluorometoxipiridina, ácido 5-trifluorometoxipicolínico, 2-yodo-5-trifluorometoxipiridina, 2-amino-5-trifluorometoxipiridina, 2-cloro-3-trifluorometoxi-4-trimetilsilipiridina, ácido 6-cloro-5-trifluorometoxi picolínico.

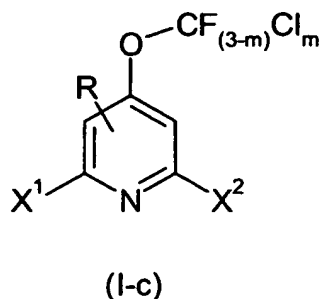
5 En otra realización, la presente invención se refiere a 2-trihalometoxipiridinas funcionalizadas de fórmula (I-b).



En una realización más preferida de la invención, m en la fórmula (I-b) es 0 y X² es Cl.

En una realización más preferente de la invención, las 2-trihalometoxipiridinas funcionalizadas de fórmula (I-b) se seleccionan del grupo que consiste en ácido 6-cloro-2-trifluorometoxinicotínico, ácido 2-trifluorometoxinicotínico, 5-amino-2-cloro-6-trifluorometoxipiridina, 3-amino-2-trifluorometoxipiridina, 2-cloro-5-yodo-6-trifluorometoxipiridina, 2-cloro-4-yodo-6-trifluorometoxipiridina, ácido 2-cloro-6-trifluorometoxi isonicotínico, ácido 2-trifluorometoxi isonicotínico, 4-amino-2-cloro-6-trifluorometoxipiridina, 4-amino-6-trifluorometoxipiridina, 2-cloro-6-trifluorometoxi-5-trimetilsilipiridina, 2-cloro-3-yodo-6-trifluorometoxipiridina, ácido 2-cloro-6-trifluorometoxinicotínico, ácido 6-trifluorometoxinicotínico, 3-amino-2-cloro-6-trifluorometoxipiridina, 3-amino-6-trifluorometoxipiridina, 3-bis-(trimetilsilil)amino-6-trifluorometoxipiridina, ácido 5-amino-2-trifluorometoxinicotínico, 2-bromo-6-trifluorometoxipiridina, ácido 6-trifluorometoxipicolínico, 2-amino-6-trifluorometoxipiridina.

En otra realización, la presente invención se refiere a 4-trihalometoxipiridinas funcionalizadas de fórmula (I-a).



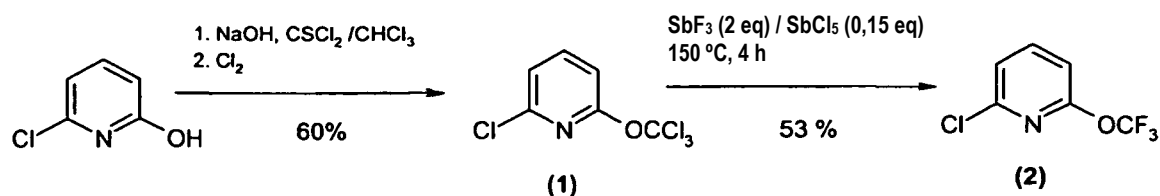
En una realización más preferida de la invención, m en la fórmula (I-c) es 0 y al menos uno de los restos X¹ y X² es cloro.

En una realización más preferente de la invención, las 3-trihalometoxipiridinas funcionalizadas de fórmula (I-a) es ácido 2-cloro-4-trifluorometoxinicotínico.

La presente invención se puede demostrar por los siguientes ejemplos sin quedar limitada a los mismos:

Ejemplos:

25 **-OCF₃ en posición 2:**



2-Cloro-6-triclorometoxipiridina (1)

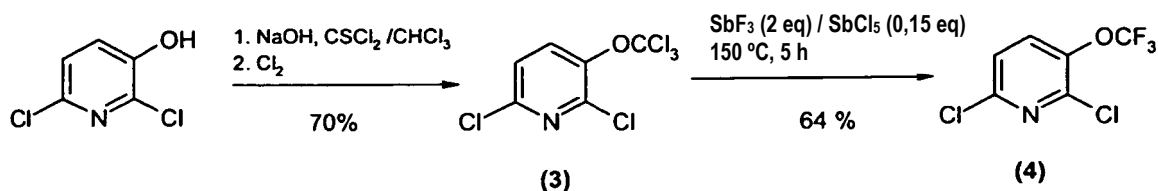
A 0 °C, se añade tiosfogeno (4,5 g, 3,0 ml, 39 mmol, 1 eq) en cloroformo (24 ml), gota a gota a una solución de 2-

cloro-6-hidroxipiridina (5,0 g, 39 mmol) en hidróxido sódico acuoso (5 %, 34 ml). La mezcla de reacción se agita intensamente durante 2 h a 0 °C antes de extraer con cloroformo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con ácido clorhídrico diluido (1 N, 20 ml) y agua (20 ml), se seca sobre sulfato sódico antes de filtrar. A 25 °C, se satura entonces el filtrado con cloro hasta que la mezcla de reacción comienza a calentarse. Después de 2 h a 25 °C, se añade otro exceso de cloro hasta que se obtiene una solución amarilla. Después de 24 h a 25 °C se retira el exceso de cloro por medio de una corriente de gas Ar y se evapora el disolvente. El aceite amarillo pálido se destila a vacío proporcionando 2-cloro-6-triclorometoxipiridina pura (1, 5,9 g, 23 mmol, 60 %) como cristales incoloros; p. eb. 80-82 °C / 100 Pa; p.f. 37-39 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,70 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 1 H). - RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 151,7, 148,8, 141,5, 122,2, 112,8, 112,5. - EM(IE): m/z = 246 [M⁺], 211 [M⁺-Cl].

2-Cloro-6-trifluorometoxipiridina (2)

Se añadió gota a gota 2-cloro-6-triclorometoxipiridina (1, 5,9 g, 23,8 mmol) a una mezcla fundida de SbF₃ (8,7 g, 47,7 mmol, 2,0 eq) y SbCl₅ (1,0 g, 0,45 ml, 3,6 mmol, 0,15 eq) a 120 °C y se agitó durante 3 h a 150 °C. El control por CG indicó el 100 % de conversión y desaparición del subproducto OCF₂Cl. La mezcla se enfrió entonces hasta 0 °C y se disolvió en diclorometano (100 ml). La solución se inactivó con solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato sódico (100 ml) y fluoruro potásico (20 %, 50 ml), la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se destiló el disolvente. El producto bruto se destiló a vacío proporcionando 2-cloro-6-trifluorometoxipiridina pura (2, 2,5 g, 10,1 mmol, 53 %) como un aceite incoloro; p. eb. 42-44 °C / 2000 Pa. - RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,67 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1 H). - RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 155,6, 149,3, 141,9, 122,2, 119,8 (q, J = 262 Hz), 111,8. - EM(IE): m/z = 197 [M⁺], 162 [M⁺-Cl].

-OCF₃ en posición 3:



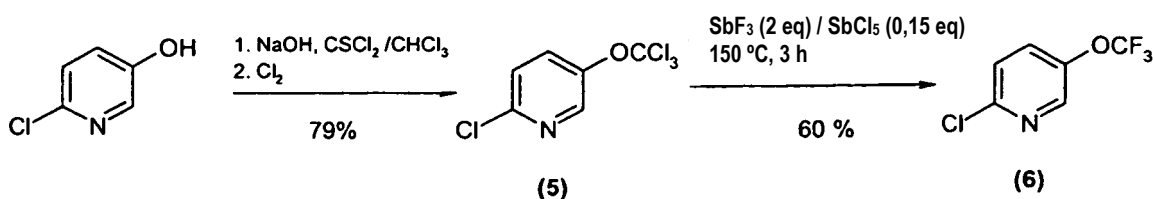
2,6-Dicloro-3-triclorometoxipiridina (3)

A 0 °C, se añade tiosfogeno (4,3 g, 2,9 ml, 36,6 mmol, 1 eq) en cloroformo (22 ml) gota a gota a una solución de 2,6-dicloro-3-hidroxipiridina (6,0 g, 36,6 mmol) en hidróxido sódico acuoso (5 %, 32 ml). La mezcla de reacción se agita intensamente durante 2 h a 0 °C antes de extraer con cloroformo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con ácido clorhídrico diluido (1 N, 20 ml) y agua (20 ml), se seca sobre sulfato sódico antes de filtrar. A 25 °C, se satura entonces el filtrado con cloro hasta que la mezcla de reacción comienza a calentarse. Después de 2 h a 25 °C, se añade otro exceso de cloro hasta que se obtiene una solución amarilla. Después de 24 h a 25 °C se retira el exceso de cloro por medio de una corriente de gas Ar y se evapora el disolvente. El aceite amarillo pálido se destila a vacío proporcionando 2,6-dicloro-3-triclorometoxipiridina pura (3, 7,1 g, 25,4 mmol, 70 %) como cristales incoloros; p. eb. 78-81 °C / 50 Pa; p.f. 41-43 °C.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 1 H). - RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 144,7, 143,4, 132,9, 123,6, 115,0, 112,2. - EM(IE): m/z = 281 [M⁺], 245 [M⁺-Cl].

2,6-Dicloro-3-trifluorometoxipiridina (4)

Se añade 2,6-dicloro-3-triclorometoxipiridina (3, 4,0 g, 14,3 mmol) gota a gota a una mezcla fundida de SbF₃ (5,2 g, 28,7 mmol, 2,0 eq) y SbCl₅ (0,6 g, 0,3 ml, 2,1 mmol, 0,15 eq) a 120 °C y se agita durante 5 h a 150 °C. El control por CG indicó el 100 % de conversión y desaparición del subproducto OCF₂Cl. La mezcla se enfría entonces hasta 0 °C y se disuelve en diclorometano (100 ml). La solución se inactiva con solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato sódico (100 ml) y fluoruro potásico (20 %, 50 ml), la fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico y se destila el disolvente. El producto bruto se destila a vacío proporcionando 2,6-dicloro-3-trifluorometoxipiridina pura (4, 2,2 g, 9,3 mmol, 64 %) como un aceite incoloro; p. eb. 65-66 °C / 2000 Pa. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 1 H). - RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 148,2, 144,5, 141,8, 133,3, 124,4, 120,7 (q, J = 261 Hz). - EM(IE): m/z = 231 [M⁺], 195 [M⁺-Cl].



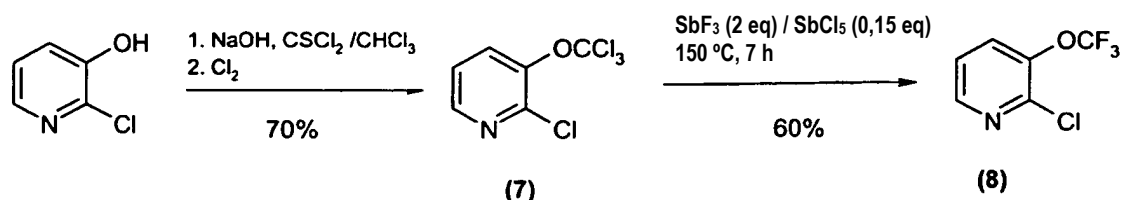
2-Cloro-5-triclorometoxipiridina (5)

A 0 °C, se añade tiosfogeno (4,3 g, 2,9 ml, 37 mmol, 1 eq) en cloroformo (22 ml) gota a gota a una solución de 2-cloro-5-hidroxipiridina (4,8 g, 37 mmol) en hidróxido sódico acuoso (5 %, 32 ml). La mezcla de reacción se agita intensamente durante 2 h a 0 °C antes de extraer con cloroformo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con ácido clorhídrico diluido (1 N, 20 ml) y agua (20 ml), se seca sobre sulfato sódico antes de filtrar. A 25 °C, el filtrado se saturó entonces con cloro hasta que la mezcla de reacción comienza a calentarse. Después de 2 h a 25 °C, se añade otro exceso de cloro hasta que se obtiene una solución amarilla. Después de 24 h a 25 °C se retira el exceso de cloro por medio de una corriente de gas Ar y la solución se evapora. El aceite amarillo pálido se destila a vacío proporcionando 2-cloro-5-triclorometoxipiridina pura (5, 7,1 g, 28,9 mmol, 79 %) como cristales incoloros; p. eb. 71-73 °C / 50 Pa; p.f. 38-41 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8,47 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,75 (dd, J = 8,7, 2,8 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1 H). - RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 149,4, 147,9, 144,2, 133,0, 125,2, 112,2. - EM(IE): m/z = 246 [M⁺], 211 [M⁺-Cl].

2-Cloro-5-trifluorometoxipiridina (6)

Se añade gota a gota 2-cloro-5-triclorometoxipiridina (5, 7,4 g, 30,0 mmol) a una mezcla fundida de SbF₃ (10,7 g, 60,0 mmol, 2,0 eq) y SbCl₅ (1,4 g, 0,6 ml, 4,6 mmol, 0,15 eq) a 120 °C y se agita durante 3 h a 150 °C. El control por CG indica el 100 % de conversión y desaparición del subproducto OCF₂Cl. La mezcla se enfría entonces hasta 0 °C y se disuelve en diclorometano (100 ml). La solución se inactiva con solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato sódico (100 ml) y fluoruro potásico (20 %, 50 ml), la fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico y se destila el disolvente. El producto bruto se destila a vacío proporcionando 2-cloro-5-trifluorometoxipiridina pura (6, 3,6 g, 18,0 mmol, 60 %) como un aceite incoloro; p. eb. 41-43 °C / 2000 Pa.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8,35 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 8,7 Hz, 1 H). - RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 149,3, 142,7, 140,1, 131,3, 125,1, 120,2 (q, J = 259 Hz). - EM(IE): m/z = 197 [M⁺], 162 [M⁺-Cl].



2-Cloro-3-triclorometoxipiridina (7)

A 0 °C, se añade gota a gota tiosfogeno (22,2 g, 14,8 ml, 0,19 mol, 1 eq) en cloroformo (115 ml) a una solución de 2-cloro-3-hidroxipiridina (25,0 g, 0,19 mol) en hidróxido sódico acuoso (5 %, 160 ml). La mezcla de reacción se agita intensamente durante 2 h a 0 °C antes de extraer con cloroformo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con ácido clorhídrico diluido (1 N, 100 ml) y agua (100 ml), se seca sobre sulfato sódico antes de filtrar. A 25 °C, se satura entonces el filtrado con cloro hasta que la mezcla de reacción comienza a calentarse. Después de 2 h a 25 °C, se añade otro exceso de cloro hasta que se obtiene una solución amarilla. Después de 24 h a 25 °C se retira el exceso de cloro por medio de una corriente de gas Ar y se evapora el disolvente. El aceite amarillo pálido se destila a vacío proporcionando 2-cloro-3-triclorometoxipiridina pura (7, 32,9 g, 0,13 mol, 70 %) como un aceite incoloro; p. eb. 78-80 °C / 400 Pa. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8,36 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1 H), 8,05 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J = 8,2, 4,7 Hz, 1 H). - RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 146,7, 146,5, 145,5, 131,0, 123,5, 112,0. -EM(IE): m/z = 246 [M⁺], 210 [M⁺-Cl].

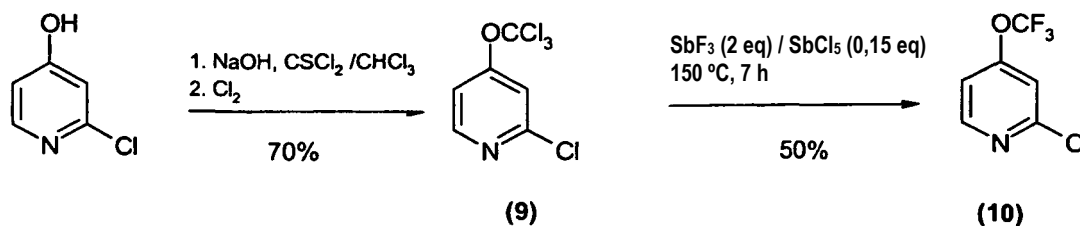
2-Cloro-3-trifluorometoxipiridina (8)

Se añade gota a gota 2-cloro-3-triclorometoxipiridina (7, 32,9 g, 0,13 mol) a una mezcla fundida de SbF₃ (46,5 g, 0,26 mol, 2,0 eq) y SbCl₅ (5,8 g, 2,5 ml, 19,5 mmol, 0,15 eq) a 120 °C y se agita durante 7 h a 150 °C. El control por CG indica el 100 % de conversión y desaparición del subproducto OCF₂Cl. La mezcla se enfría entonces hasta 0 °C y se disuelve en diclorometano (300 ml). La solución se inactiva con una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato sódico (300 ml) y fluoruro potásico (20 %, 150 ml), la fase acuosa se extrae con diclorometano

(2 x 150 ml). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico y se destila el disolvente. El producto bruto se destila a vacío proporcionando 2-cloro-3-trifluorometoxipiridina pura (**8**, 14,9 g, 75,6 mmol, 60 %) como un aceite incoloro; p. eb. 57-59 °C / 1900 Pa.

5 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 8,37$ (dd, $J = 4,7, 1,5$ Hz, 1 H), 7,68 (dt, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1 H), 7,41 (dd, $J = 8,1, 4,7$ Hz, 1 H). - RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 147,4, 144,9, 142,2, 130,8, 123,2, 120,2$ (q, $J = 260$ Hz). - EM(IE): $m/z = 197$ [M^+], 162 [$\text{M}^+ - \text{Cl}$].

OCF₃ en posición 4:



2-Cloro-4-triclorometoxipiridina (9)

10 A 0 °C, se añade gota a gota tiosfogeno (2,5 g, 1,7 ml, 21,5 mmol, 1 eq) en cloroformo (15 ml) a una solución de 2-cloro-4-hidroxipiridina (2,8 g, 21,5 mmol) en hidróxido sódico acuoso (5 %, 20 ml). La mezcla de reacción se agita intensamente durante 2 h a 0 °C antes de extraer con cloroformo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con ácido clorhídrico diluido (1 N, 20 ml) y agua (20 ml), se seca sobre sulfato sódico antes de filtrar. A 25 °C, se satura entonces el filtrado con cloro hasta que la mezcla de reacción comienza a calentarse. Después de 2 h a

15 25 °C, se añade otro exceso de cloro hasta que se obtiene una solución amarilla. Después de 24 h a 25 °C se retira el exceso de cloro por medio de una corriente de gas Ar y la solución se evapora. El aceite amarillo pálido se destila a vacío proporcionando 2-cloro-4-triclorometoxipiridina pura (**9**, 3,7 g, 15,0 mmol, 70 %) como un aceite incoloro; p. eb. 79-81 °C / 100 Pa. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 8,36$ (d, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 7,28 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 7,21 (dd, $J = 5,7, 2,1$ Hz, 1 H). - RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 159,3, 152,4, 150,8, 116,7, 115,9, 110,0$. - EM(IE): $m/z = 246$ [M^+], 211 [$\text{M}^+ - \text{Cl}$].

20

2-Cloro-4-trifluorometoxipiridina (10)

Se añadió gota a gota 2-cloro-4-triclorometoxipiridina (**9**, 3,5 g, 14,2 mmol) a una mezcla fundida de SbF_3 (5,0 g, 28,4 mmol, 2,0 eq) y SbCl_5 (635 mg, 0,27 ml, 2,1 mmol, 0,15 eq) a 120 °C y se agitó durante 7 h a 150 °C. El control por CG indicó el 100 % de conversión y desaparición del subproducto OCF_2Cl . La mezcla se enfrió entonces hasta 0 °C

25 y se disolvió en diclorometano (100 ml). La solución se inactivó con solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato sódico (100 ml) y fluoruro potásico (20 %, 75 ml), la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se destiló el disolvente. El producto bruto se destiló a vacío proporcionando 2-cloro-4-trifluorometoxipiridina pura (**10**, 1,4 g, 7,1 mmol, 50 %) como un aceite incoloro; p. eb. 39-41 °C / 2000 Pa.

30 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 8,30$ (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 7,36 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 7,24 (dd, $J = 5,4, 1,6$ Hz, 1 H). - RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 157,1, 152,2, 150,1, 114,8, 113,1, 120,3$ (q, $J = 260$ Hz). - EM(IE): $m/z = 197$ [M^+], 162 [$\text{M}^+ - \text{Cl}$].

Ejemplo de descloración

Ácido 3-trifluorometoxi isonicotínico

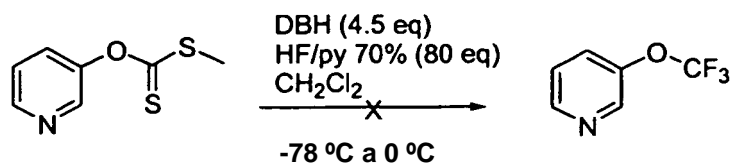
35 A 25 °C, se añade con agitación paladio (10 % sobre carbón, 200 mg) se añade con agitación a una solución de ácido 2-cloro-3-trifluorometoxi isonicotínico (660 mg, 2,7 mmol) y formiato amónico (290 mg, 4,6 mmol, 1,7 eq) en metanol (5 ml). La mezcla de reacción se agita durante 16 h a 55 °C antes de filtrar bajo succión y se evapora el filtrado. El residuo se reparte entre acetato de etilo (2 x 10 ml) y ácido clorhídrico 2,0 M (15 ml). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico antes de evaporarse proporcionando ácido 3-trifluorometoxi isonicotínico

40 puro (450 mg, 3,0 mmol, 81 %) como un polvo blanco; p.f. 181-183 °C.

RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz): $\delta = 8,42$ (d, $J = 4,9$ Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,46 (d, $J = 4,9$ Hz, 1 H). - RMN de ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz): $\delta = 164,0, 148,7, 144,5, 143,0, 134,0, 124,7, 120,4$ (q, $J = 258$ Hz). - EM(IE): $m/z = 206$ [M^+].

Ejemplo comparativo 1:

Intento de fluoración con desulfuración oxidativa de xantogenatos de piridina



La preparación de OCF₃ piridinas usando hidroxipiridinas no sustituidas aplicando la fluoración con desulfuración falla.

S-metil-O-piridin-3-ilcarbonoditioato (11)

- 5 A 0 °C, se añade 3-hidroxipiridina (980 mg, 10 mmol, 1 eq) en *N,N*-dimetilacetamida (10 ml) a una suspensión de hidruro sódico (60 %, 1,2 g, 30 mmol, 3 eq) en *N,N*-dimetilacetamida (10 ml). La mezcla de reacción se agita entonces intensamente 1 h a 25 °C y 30 min a 55 °C. A 0 °C, se añade disulfuro de carbono (3,8 g, 3 ml, 50 mmol, 5 eq) gota a gota y se deja que la mezcla de reacción alcance 25 °C durante 90 min. A 0 °C, se añade entonces yodometano (3,0 g, 1,3 ml, 20 mmol, 2 eq) gota a gota y se deja que la mezcla de reacción alcance 25 °C durante 30
- 10 min. La mezcla de reacción se filtra a través de gel de sílice con diclorometano y se evapora el disolvente. El producto bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/ciclohexano (1:4) como eluyente, que proporciona S-metil-O-piridin-3-ilcarbonoditioato puro (**11**, 1,35 g, 7,3 mmol, 73 %) como un aceite rojo intenso.

- 15 RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8,45 (dd, *J* = 4,7, 1,4 Hz, 1 H), 8,34 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 7,36 (ddd, *J* = 8,3, 1,4, 2,6 Hz, 1 H), 7,29 (dd, *J* = 8,3, 4,7 Hz, 1 H), 2,58 (s, 3 H). - RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 215,4, 151,2, 147,6, 144,1, 129,9, 123,9, 20,1. - EM(IE): *m/z* = 186 [M⁺].

S-metil-O-piridin-4-ilcarbonoditioato (12)

- 20 A 0 °C, se añade 4-hidroxipiridina (4,8 g, 50 mmol, 1 eq) en *N,N*-dimetilformamida (40 ml) a una suspensión de hidruro sódico (60 %, 8,0 g, 0,15 mol, 3 eq) en *N,N*-dimetilacetamida (40 ml). La mezcla de reacción se agita entonces intensamente 1 h a 25 °C y 30 min a 55 °C. A 0 °C, se añade disulfuro de carbono (18,9 g, 15 ml, 0,25 mol, 5 eq) gota a gota y se deja que la mezcla de reacción alcance 25 °C durante 16 h. A 0 °C, se añade entonces gota a gota yodometano (13,7 g, 6,0 ml, 0,1 mol, 2 eq) y se deja que la mezcla de reacción alcance 25 °C durante 60 min. Después de adición de hielo-agua (100 ml), el producto precipita. La mezcla se enfría durante la noche a 0 °C antes de filtrar. El producto bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/ciclohexano (1:4)
- 25 como eluyente que proporciona S-metil-O-piridin-4-ilcarbonoditioato puro (**12**, 7,4 g, 39,9 mmol, 80 %) como un polvo amarillo; p.f. 132-134 °C.

- RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8,53 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 6,24 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 2,72 (s, 3 H). - RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 202,3, 180,7, 135,4 (2 C), 118,1 (2 C), 21,6. - EM(IE): *m/z* = 186 [M⁺].

S-metil-O-piridin-2-ilcarbonoditioato (13)

- 30 A 0 °C, se añade 2-hidroxipiridina (4,8 g, 50 mmol, 1 eq) en *N,N*-dimetilformamida (40 ml) a una suspensión de hidruro sódico (60 %, 8,0 g, 0,15 mol, 3 eq) en *N,N*-dimetilacetamida (40 ml). La mezcla de reacción se agita entonces intensamente 1 h a 25 °C y 30 min a 55 °C. A 0 °C, se añade gota a gota disulfuro de carbono (18,9 g, 15 ml, 0,25 mol, 5 eq) y se deja que la mezcla de reacción alcance 25 °C durante 16 h. A 0 °C, se añade entonces gota a gota yodometano (13,7 g, 6,0 ml, 0,1 mol, 2 eq) y se deja que la mezcla de reacción alcance 25 °C durante 60 min.
- 35 Después de adición de agua (100 ml) la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico antes de evaporar el disolvente. El producto bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/ciclohexano (1 : 4) como eluyente que proporciona S-metil-O-piridin-2-ilcarbonoditioato puro (**13**, 1,9 g, 10 mmol, 20 %) como un polvo amarillo; p.f. 54-56 °C.

- 40 RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8,08 (ddd, *J* = 7,3, 1,9, 0,6 Hz, 1 H), 7,24 (ddd, *J* = 9,3, 6,5, 1,9 Hz, 1 H), 6,51 (ddd, *J* = 9,3, 1,0, 0,6 Hz, 1 H), 6,16 (ddd, *J* = 7,5, 6,5, 1,0 Hz, 1 H), 2,67 (s, 3 H). - RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 209,1, 161,0, 140,0, 134,9, 122,7, 106,6, 23,3. - C₇H₇NS₂O (185,27): calculado (%) C 45,33, H 3,78, N 7,55; hallado C 45,36, H 3,99, N 7,47.

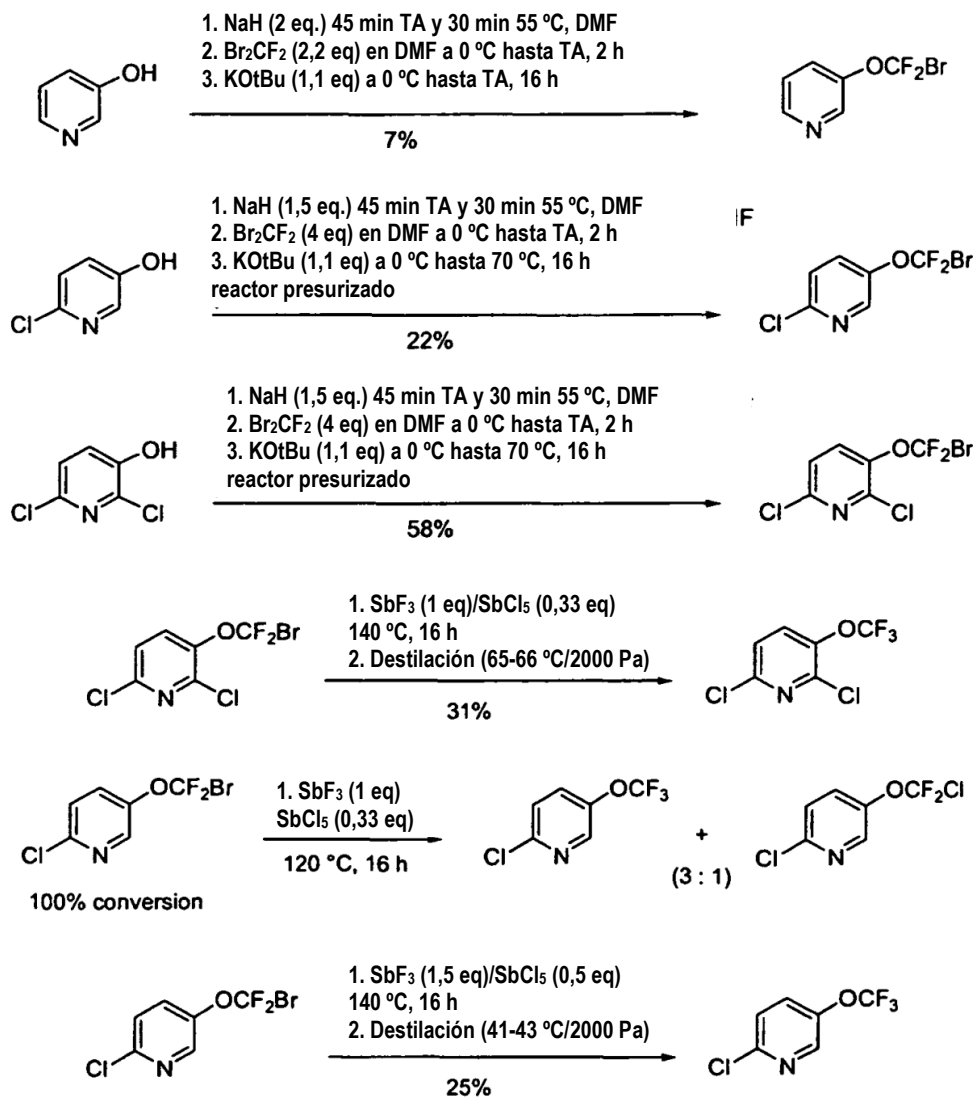
3-trifluorometoxipiridina (reacción fallida)

- 45 A -78 °C, se añade gota a gota fluoruro de hidrógeno en piridina (70 %, 80 ml, 0,8 mol, 80 eq) a una suspensión de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (12,8 g, 45 mmol, 4,5 eq) en diclorometano (60 ml). La mezcla se agita entonces intensamente durante 30 min a -78 °C antes de añadir gota a gota S-metil-O-piridin-3-ilcarbonoditioato (**11**, 1,85 g, 10 mmol) en diclorometano (40 ml). La mezcla de reacción se agita entonces intensamente a -5 °C durante 2 h antes de diluir con éter dietílico (40 ml) a esta temperatura y se inactiva con una solución fría de bicarbonato sódico y bisulfito sódico hasta que desaparece el color rojo. A 0 °C, el pH se ajusta hasta 10-11 con una solución de hidróxido
- 50

sódico (5,0 N) y se separan las fases. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico antes de evaporarse proporcionando un aceite amarillo bruto que no contiene ningún producto de acuerdo con RMN y análisis de masas.

Ejemplo comparativo 2:

Alquilación de hidroxipiridinas con freones:



5

La alquilación de hidroxipiridinas con fluorocarbonos funciona mejor con hidroxipiridinas cloradas. La posterior fluoración con SbF₃/SbCl₅ proporciona las OCF₃-piridinas deseadas. Sin embargo, estos freones ya no están disponibles puesto que son sustancias que producen un agotamiento de la capa de ozono (ODS).

3-(Bromodifluorometoxi)-piridina (14)

- 10 A 0 °C, se añade 3-hidroxipiridina (5 g, 52,6 mmol) en DMF (20 ml) a una suspensión de hidruro sódico (60 %, 4,2 g, 105 mmol, 2 eq) en DMF (20 ml). La mezcla de reacción se agita entonces intensamente durante 1 h a 25 °C y 30 min a 55 °C. A 0 °C, se añade gota a gota una solución de dibromodifluorometano (25,2 g, 11 ml, 115,6 mmol, 2,2 eq) en DMF (20 ml) y se deja que la mezcla de reacción alcance 25 °C durante 2 h. A 0 °C, se añade entonces en
- 15 varias porciones *tert*-butóxido potásico (6,3 g, 57,8 mmol, 1,1 eq) y se deja que la mezcla de reacción alcance 25 °C durante 16 h. Después de adición de agua (100 ml) la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico antes de evaporarse. El producto bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo / ciclohexano (5 : 95) como eluyente que proporciona 3-(bromodifluorometoxi)piridina pura (**14**, 840 mg, 3,7 mmol, 7 %) como un aceite rojo.

- 20 RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8,51 (dd, *J* = 4,7, 1,3 Hz, 2 H), 7,51 (ddd, *J* = 8,3, 4,7, 1,3 Hz, 1 H), 7,30 (dd, *J* = 8,3, 4,7 Hz, 1 H). - RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 148,5, 147,8, 143,4, 128,8, 124,1, 114,4 (t, *J* = 115 Hz). - EM(IE): *m/z* = 224 [M⁺], 144 [M⁺-Br].

3-(Bromodifluorometoxi)-2,6-dicloropiridina (15)

A 0 °C, se añade en varias porciones hidruro sódico (60 %, 1,8 g, 45,7 mmol, 1,5 eq) a una solución de 2,6-dicloro-3-hidroxipiridina (5,0 g, 30,5 mmol) en DMF (50 ml). La mezcla de reacción se agita entonces intensamente durante 1 h a 25 °C y 30 min a 55 °C. A 0 °C, se añade gota a gota una solución de dibromodifluorometano (25,7 g, 11,2 mmol, 4 eq) en DMF (10 ml) y se deja que la mezcla de reacción alcance 25 °C durante 2 h. A 0 °C, se añade entonces en varias porciones *terc*-butóxido potásico (3,6 g, 33,5 mmol, 1,1 eq) y la mezcla de reacción se agita intensamente durante 16 h a 70 °C en un reactor cerrado. Después de adición de agua (100 ml) la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con éter dietílico (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico antes de evaporarse. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo / ciclohexano (2 : 98) como eluyente que proporcionó 3-(bromodifluorometoxi)-2,6-dicloropiridina pura (**15**, 4,1 g, 17,7 mmol, 58 %) como un aceite amarillo pálido. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). - RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 148,1, 144,4, 143,2, 133,4, 124,3, 114,7 (t, *J* = 113 Hz). - EM(IE): *m/z* = 292 [M⁺], 212 [M⁺-Br].

2,6-Dicloro-3-trifluorometoxipiridina (4)

Se añade gota a gota 3-(bromodifluorometoxi)-2,6-dicloropiridina (**15**, 4,0 g, 13,7 mmol) a una mezcla fundida de SbF₃ (2,5 g, 13,7 mmol, 1 eq) y SbCl₅ (1,4 g, 0,6 ml, 4,5 mmol, 0,33 eq) a 120 °C y se agita durante 16 h a 140 °C. La mezcla se enfría entonces hasta 0 °C y se disuelve en diclorometano (50 ml). La solución se lava con soluciones acuosas saturadas de hidrógenocarbonato sódico y salmuera, la fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico antes de evaporarse. El producto bruto se destila a vacío proporcionando 2,6-dicloro-3-trifluorometoxipiridina pura (**4**, 1,0 g, 4,3 mmol, 31 %) como un aceite incoloro; p. eb. 65-66 °C / 2000 Pa. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H). - RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 148,2, 144,5, 141,8, 133,3, 120,7 (q, *J* = 261 Hz), 124,4. - EM(IE): *m/z* = 231 [M⁺], 195 [M⁺-Cl].

5-(Bromodifluorometoxi)-2-cloropiridina (16)

A 0 °C, se añade en varias porciones hidruro sódico (60 %, 1,5 g, 46,3 mmol, 1,5 eq) a una solución de 2-cloro-5-hidroxipiridina (4,0 g, 30,8 mmol) en DMF (50 ml). La mezcla de reacción se agita entonces intensamente durante 1 h a 25 °C y 30 min a 55 °C. A 0 °C, se añade gota a gota una solución de dibromodifluorometano (39,0 g, 17,0 mmol, 4 eq) en DMF (10 ml) y se deja que la mezcla de reacción alcance 25 °C durante 2 h. A 0 °C, se añade entonces en varias porciones *terc*-butóxido potásico (3,5 g, 33,8 mmol, 1,1 eq) y la mezcla de reacción se agita intensamente durante 16 h a 70 °C en un reactor cerrado. Después de adición de agua (100 ml) la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con éter dietílico (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico antes de evaporarse. El producto bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo / ciclohexano (2 : 98) como eluyente que proporciona 5-(bromodifluorometoxi)-2-cloropiridina pura (**16**, 1,7 g, 6,8 mmol, 22 %) como un aceite amarillo pálido. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8,27 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,7, 2,9 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H). -RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 149,4, 146,5, 143,1, 131,8, 125,1, 114,1 (t *J* = 311 Hz). - EM(IE): *m/z* = 258 [M⁺], 178 [M⁺-Cl].

2-Cloro-5-trifluorometoxipiridina (6)

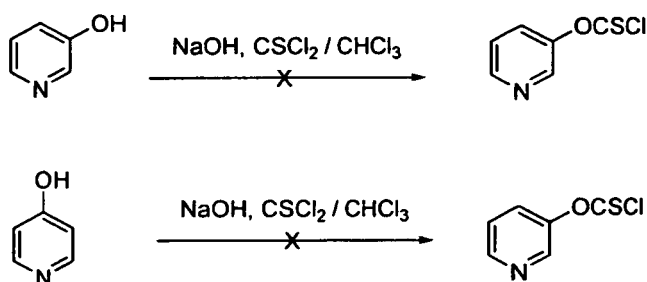
Se añade gota a gota 5-(bromodifluorometoxi)-2-cloropiridina (**16**, 2,0 g, 10,1 mmol) a una mezcla fundida de SbF₃ (2,77 g, 15,0 mmol, 1,5 eq) y SbCl₅ (1,5 g, 0,65 ml, 5,0 mmol, 0,5 eq) a 120 °C y se agita durante 16 h a 140 °C. La mezcla se enfría entonces hasta 0 °C y se disuelve en diclorometano (100 ml). La solución se lava con soluciones acuosas saturadas de hidrógenocarbonato sódico y salmuera, la fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico antes de evaporarse. El producto bruto se destila a vacío proporcionando 2-cloro-5-trifluorometoxipiridina pura (**6**, 0,5 g, 2,5 mmol, 25 %) como un aceite incoloro; p. eb. 41-43 °C / 2000 Pa.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8,35 (s, 1 H), 7,55 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H). -RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 149,3, 142,7, 140,1, 131,3, 120,2 (q, *J* = 259 Hz), 125,1. -EM(IE): *m/z* = 197 [M⁺], 162 [M⁺-Cl].

Ejemplo comparativo 3:

La formación de clorotionoformiatos falla con hidroxipiridinas no halogenadas:

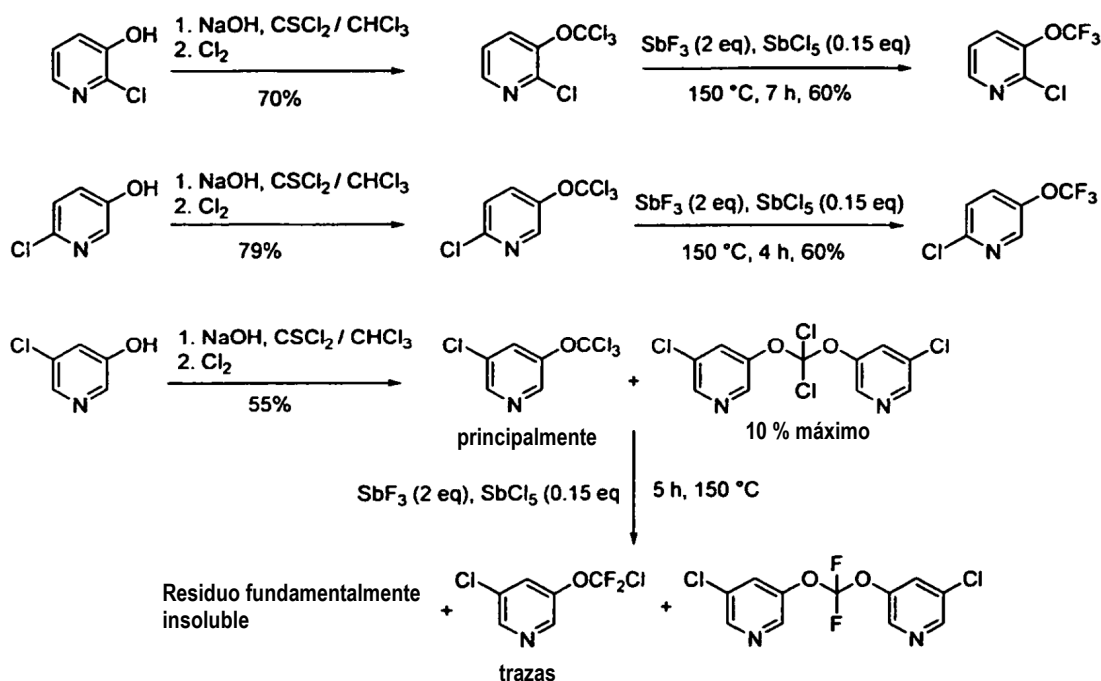
Intento de conversión de hidroxipiridinas no halogenadas en clorotionoformiatos



Ejemplo comparativo 4:

Un aspecto del procedimiento de acuerdo con la invención es el uso de halógeno, preferentemente átomos de cloro en la posición α del anillo de piridina. El ejemplo comparativo 4 muestra, que no se puede observar influencia sobre la reactividad y el rendimiento tanto si se usan piridinas 2-, 6- o 2,6-dicloro-sustituidas. Cuando se mueven los átomos de Cl a la posición 3, 4 o 5, respectivamente, la triclorometoxilación (etapas A y B) proporciona compuestos de fórmula II con rendimientos similares aparte de la formación de productos de dimerización. Sin embargo, la trifluorometoxilación de acuerdo con la etapa (C) falla totalmente. Solo se obtienen trazas de compuestos sustituidos con clorodifluorometoxi.

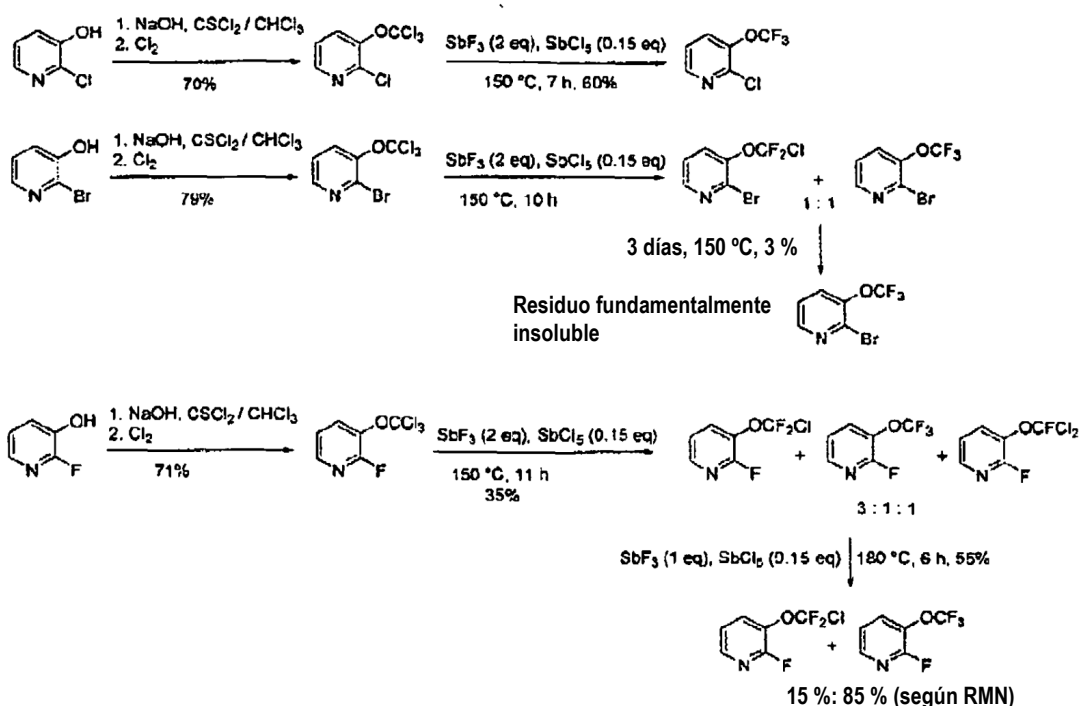
10 Esquema 5: Influencia de la posición de los átomos de cloro



Ejemplo comparativo 5:

Otro aspecto de la invención es el uso de átomos de cloro en la posición α del anillo de piridina. La reactividad y el rendimiento de las etapas (A) y (B) del proceso no se ven afectada cuando se reemplazan átomos de Cl por átomos de Br y F. Sin embargo, la etapa (C) del proceso solo funciona bien con átomos de Cl. En el caso de átomos de Br, se forman mezclas de productos OCF_2Cl - y OCF_3 -. En el caso de átomos de F, se obtienen mezclas de productos OCF_2Cl - y OCF_3 - y OCFCl_2 -.

Esquema 6: Influencia de la naturaleza de los átomos de halógeno



Ejemplos para (clorodifluorometoxi)piridinas -Ejemplos comparativos-

2-Metil-5-(clorodifluorometoxi)piridina

2-Metil-5-triclorometoxipiridina

- 5 A 0 °C, se añadió gota a gota tiosfeno (5,7 g, 3,9 ml, 48,0 mmol, 1 eq) en cloroformo (30 ml) a una solución de 3-cloro-5-hidroxipiridina (5,0 g, 48,0 mmol) en hidróxido sódico acuoso (5 %, 41 ml). La mezcla de reacción se agitó intensamente durante 2 h a 0 °C antes de extraer con cloroformo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con ácido clorhídrico diluido (1 N, 20 ml) y agua (20 ml) y se secan sobre sulfato sódico antes de filtrar. A 25 °C, el filtrado se saturó entonces con cloro hasta que la mezcla de reacción comenzó a calentarse. Después de 2 h a 25 °C, se añadió otro exceso de cloro hasta que se obtuvo una solución amarilla. Después de 24 h a 25 °C, se retiró el exceso de cloro por medio de una corriente de gas Ar y se evaporó la solución. El aceite bruto se destiló a vacío proporcionando 2-metil-5-triclorometoxipiridina pura (8,6 g, 38,4 mmol, 80 %) como cristales incoloros; p.f. 131-133 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8,56 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,89 (s, 3 H). - RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 153,1, 148,1, 139,5, 135,1, 128,9, 111,9, 19,3. - EM(IE): m/z = 224 [M⁺], 189 [M⁺-Cl].
- 10
- 15

2-Metil-5-(clorodifluorometoxi)piridina

- Se añadió gota a gota 2-metil-5-triclorometoxipiridina (6,0 g, 27,0 mmol) a una mezcla fundida de SbF₃ (4,7 g, 27,0 mmol, 1,0 eq) y SbCl₅ (0,8 g, 0,3 ml, 2,7 mmol, 0,1 eq) a 120 °C y se agitó durante 7 h a 150 °C. El control por CG indicó el 100 % de conversión. La mezcla se enfrió entonces hasta 0 °C y se disolvió en diclorometano (200 ml). La solución se neutralizó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (200 ml) y fluoruro potásico (20 %, 100 ml), la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se destiló el disolvente. El producto bruto se destiló a vacío proporcionando 2-metil-5-trifluorometoxipiridina pura (2,1 g, 10,8 mmol, 40 %) como un aceite incoloro; p. eb. 59-62 °C / 1700 Pa. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8,35 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 8,5, 1H), 2,49 (s, 3 H). - RMN de ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz): δ = -27,0. -RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 157,3, 145,0, 142,6, 129,3, 125,3 (t, J=290 Hz), 123,7, 23,8.
- 20
- 25

Ejemplos de funcionalización –no de acuerdo con la invención-

1. 3-OCF₃-piridina funcionalizada;

Ácido 2-cloro-5-triflorometoxi isonicotínico (17)

- 30 A 0 °C, se añadió gota a gota diisopropilamina (0,25 g, 0,35 ml, 2,5 mmol, 1 eq) a una solución de butil litio (1,56 M en hexano, 1,6 ml, 2,5 mmol, 1 eq) en THF (4 ml). A -78 °C, se añadió gota a gota una solución de 2-cloro-5-

trifluorometoxipiridina (**6**, 0,5 g, 2,5 mmol, 1 eq) en THF (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a esta temperatura. A continuación, la mezcla se vertió sobre un exceso de hielo seco recién picado y se dejó alcanzar 25 °C antes de tratar con una solución acuosa de hidróxido sódico (5 %, 5 ml). La fase acuosa resultante se recogió, se lavó con éter dietílico (2 ml) y se acidificó hasta pH 4 mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico (6 N, 1 ml) antes de extraer con acetato de etilo (3 x 3 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron los disolventes proporcionando ácido 2-cloro-5-trifluorometoxi isonicotínico puro (**17**, 0,46 g, 1,9 mmol, 75 %) como un polvo blanco; p.f. 150-152 °C.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8,45 (s, 1H), 7,84 (s, 1 H), 3,88 (s ancho, 1H). -RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -57,8. -RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 150,3, 144,9, 142,5, 137,1, 133,8, 126,1, 120,3 (q, J = 260 Hz). -EM(IQPA+): m/z = 241 [M^+], 197 [$\text{M}^+ - \text{CO}_2$].

Ácido 3-trifluorometoxi isonicotínico (**18**)

A 25 °C, se añadió paladio (10 % sobre carbón, 200 mg) con agitación a una solución de ácido 2-cloro-5-trifluorometoxi isonicotínico (**17**, 660 mg, 2,7 mmol) y formiato amónico (290 mg, 4,6 mmol, 1,7 eq) en metanol (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 55 °C antes de filtrar con succión y se evaporó el filtrado. El residuo se repartió entre acetato de etilo (2 x 10 ml) y ácido clorhídrico 2,0 M (15 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico antes de evaporarse proporcionando ácido 3-trifluorometoxi isonicotínico puro (**18**, 450 mg, 3,0 mmol, 81 %) como un polvo blanco; p.f. 181-183 °C.

RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz): δ = 8,42 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,41 (s, 1 H), 7,46 (d, J = 4,9 Hz, 1H). -RMN de ^{19}F ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 282 MHz): δ = -59,0. -RMN de ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz): δ = 164,0, 148,7, 144,5, 143,0, 134,0, 124,7, 120,4 (q, J = 258 Hz). -EMAR (IEP negativa) para $\text{C}_7\text{H}_3\text{F}_3\text{NO}_3$ [M^-]: calculado 206,0060; hallado 206,0033.

Ácido 2-cloro-3-trifluorometoxi isonicotínico (**19**)

A 0 °C, se añadió gota a gota diisopropilamina (1,2 g, 1,6 ml, 11,1 mmol, 1,1 eq) a una solución de butil litio (1,56 M en hexano, 7,1 ml, 11,1 mmol, 1,1 eq) en THF (15 ml). A -78 °C, se añadió gota a gota una solución de 2-cloro-3-trifluorometoxipiridina (**8**, 2,0 g, 10,1 mmol, 1 eq) en THF (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a esta temperatura. La mezcla se vertió entonces sobre un exceso de hielo seco recién picado antes de tratar con una solución acuosa de hidróxido sódico (5 %, 20 ml). La fase acuosa resultante se recogió, se lavó con éter dietílico (10 ml) y se acidificó hasta pH 4 mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico (6 N, 4 ml). Después de extracción con acetato de etilo (3 x 15 ml), las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico antes de evaporarse proporcionando ácido 2-cloro-3-trifluorometoxi isonicotínico puro (**19**, 1,7 g, 7,0 mmol, 70 %) como un polvo blanco; p.f. 157-159 °C. RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz): δ = 8,41 (d, J = 4,9 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 4,9 Hz, 1 H). -RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -57,3. -RMN de ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz): δ = 163,8, 148,4, 146,7, 138,9, 137,8, 123,9, 120,3 (q, J = 260 Hz). -EMAR (IQPA positiva) para $\text{C}_6\text{H}_3\text{ClF}_3\text{NO}$ [$\text{M} - \text{CO}_2$]: calculado 197,9928; hallado 197,9956. - $\text{C}_7\text{H}_3\text{ClF}_3\text{NO}_3$ (241): calculado (%) C 34,81, H 1,25, N 5,80; hallado C 34,38, H 1,46, N 5,83.

4-Amino-2-cloro-3-trifluorometoxipiridina (**20**)

A 0 °C, se añadió gota a gota diisopropilamina (1,2 g, 1,6 ml, 11,1 mmol, 1,1 eq) a una solución de butil litio (1,56 M en hexano, 7,1 ml, 11,1 mmol, 1,1 eq) en THF (15 ml). A -78 °C, se añadió gota a gota una solución de 2-cloro-3-trifluorometoxipiridina (**8**, 2,0 g, 10,1 mmol, 1 eq) en THF (5 ml) seguido después de 2 h por azida de bencenosulfonilo (2,8 g, 15,2 mmol, 1,5 eq). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara 25 °C antes de tratar con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron proporcionando un aceite rojo bruto de 4-azido-2-cloro-3-trifluorometoxipiridina. Este se disolvió en éter dietílico anhidro (90 ml) y se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (430 mg, 11,2 mmol, 1,1 eq) en éter dietílico (90 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h antes de tratar con agua (100 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico antes de evaporarse. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/ ciclohexano (1:4) como eluyente proporcionando 4-amino-2-cloro-3-trifluorometoxipiridina pura (**20**, 1,6 g, 7,5 mmol, 75 %) como cristales amarillos; p.f. 54-56 °C.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7,78 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 6,51 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 4,69 (s ancho, 2 H). -RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -57,0. -RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 171,2, 148,4, 147,0, 146,3, 120,9 (q, J = 260 Hz), 111,0. -EMAR (IEP positiva) para $\text{C}_6\text{H}_5\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$]: calculado 213,0037; hallado 213,0051. - $\text{C}_7\text{H}_3\text{ClF}_3\text{NO}_3$ (212): calculado (%) C 33,90, H 1,90, N 13,18; hallado C 33,45, H 2,10, N 13,40.

4-Amino-3-trifluorometoxipiridina (**21**)

A 25 °C, se añadió con agitación paladio (10 % sobre carbón, 470 mg) a una solución de 4-amino-2-cloro-3-trifluorometoxipiridina (**20**, 1,5 g, 7,0 mmol) y formiato amónico (880 mg, 14,0 mmol, 2 eq) en metanol (12 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 55 °C antes de filtrar con succión y se evaporó el disolvente. El residuo se repartió entre acetato de etilo (2 x 20 ml) y agua (30 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico antes de evaporarse. El aceite amarillo bruto se destiló a vacío proporcionando 4-amino-3-trifluorometoxipiridina pura (**21**, 1,0 g, 5,6 mmol, 80 %) como un aceite incoloro; p. eb. 110-114 °C / 1400 Pa. RMN

de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 8,19$ (s, 1 H), 8,05 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 4,41 (s ancho, 2 H). - RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): $\delta = -58,7$. - RMN de ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz): $\delta = 150,8$, 148,5, 143,5, 132,9, 120,8 (q, $J = 259$ Hz), 110,4. - $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ (178): calculado (%) C 40,46, H 2,83, N 15,73; hallado C 40,28, H 2,74, N 15,94.

2-Cloro-4-yodo-3-trifluorometoxipiridina (22)

- 5 A 0 °C, se añadió gota a gota diisopropilamina (0,6 g, 0,8 ml, 5,5 mmol, 1,1 eq) a una solución de butil litio (1,56 M en hexano, 3,5 ml, 5,5 mmol, 1,1 eq) en THF (8 ml). A -78 °C, se añadió gota a gota una solución de 2-cloro-3-trifluorometoxipiridina (**8**, 1,0 g, 5,0 mmol, 1 eq) en THF (3 ml) seguido después de 2 h por una solución de yoduro (1,3 g, 7,5 mmol, 1,5 eq) en THF (5 ml). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara 25 °C antes de tratar con una solución acuosa saturada de sulfato sódico (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico antes de evaporarse. El aceite oscuro bruto se destiló a vacío (p. eb. 78-81 °C / 1600 Pa) proporcionando 2-cloro-4-yodo-3-trifluorometoxipiridina pura (**22**, 1,0 g, 3,0 mmol, 62 %) como agujas incoloras; p.f. 40-43 °C.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7,88$ (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 7,69 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H). - RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): $\delta = -58,2$. - RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 153,4$, 147,7, 145,7, 144,1, 134,4, 120,7 (q, $J = 260$ Hz).

15 2-Bromo-3-trifluorometoxipiridina (23)

Una solución de 2-cloro-3-trifluorometoxipiridina (**8**, 4,0 g, 20,2 mmol) y bromotrimetilsilano (6,3 g, 5,4 ml, 40,4 mmol, 2 eq) en propionitrilo (20 ml) se calentó a reflujo durante 24 h. El control por CG indicó 100 % de conversión. La mezcla se destiló a vacío proporcionando 2-bromo-3-trifluorometoxipiridina pura (**23**, 3,9 g, 16,1 mmol, 80 %) como un aceite incoloro; p. eb. 63-67 °C / 1300 Pa .

- 20 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 8,38$ (dd, $J = 4,7$, 1,6 Hz, 1 H), 7,68 (d, $J = 8,1$, 1,6 Hz, 1 H), 7,34 (dd, $J = 8,1$, 4,7 Hz, 1 H). - RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): $\delta = -58,0$. - RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 147,8$, 144,8, 142,2, 130,5, 123,7, 120,3 (q, $J = 260$ Hz). - $\text{C}_6\text{H}_3\text{ClF}_3\text{NO}$ (241): calculado (%) C 29,78, H 1,25, N 5,79; hallado C 29,96, H 1,41, N 5,64.

Ácido 3-trifluorometoxipicolínico (24)

- 25 A -100 °C, se añadió gota a gota butil litio (1,56 M en hexano, 5,5 ml, 8,3 mmol, 1 eq) a una solución de 2-bromo-3-trifluorometoxipiridina (**23**, 2,0 g, 8,3 mmol) en tolueno seco (15 ml). Después de 2 h a -78 °C, la mezcla se vertió sobre un exceso de hielo seco recién picado antes de tratar con una solución acuosa de hidróxido sódico (5 %, 15 ml). La fase acuosa resultante se recogió, se lavó con éter dietílico (10 ml) y se acidificó hasta pH 4 mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico (6 N, 4 ml) antes de extraer con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron proporcionando ácido 3-trifluorometoxipicolínico puro (**24**, 1,1 g, 5,3 mmol, 64 %) como un polvo blanco; p.f. 84-87 °C.

- 30 RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz): $\delta = 8,54$ (d, $J = 4,5$ Hz, 1 H), 7,87 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,63 (dd, $J = 8,5$, 4,5 Hz, 1 H). -RMN de ^{19}F ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 282 MHz): $\delta = -58,7$ - RMN de ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz): $\delta = 164,5$, 147,5, 144,5, 143,4, 131,2, 127,6, 120,3 (q, $J = 260$ Hz). - $\text{C}_7\text{H}_4\text{F}_3\text{NO}_3$ (207): calculado (%) C 40,59, H 1,95, N 6,76; hallado C 40,21, H 2,17, N 6,97.

2-Cloro-5-trifluorometoxi-4-trimetilsililpiridina (25)

- 40 A 0 °C, se añadió gota a gota diisopropilamina (2,8 g, 3,9 ml, 27,8 mmol, 1,1 eq) a una solución de butil litio (1,56 M en hexano, 17,8 ml, 27,8 mmol, 1,1 eq) en THF (40 ml). A -78 °C, se añadió gota a gota una solución de 2-cloro-5-trifluorometoxipiridina (**6**, 5,0 g, 25,3 mmol, 1 eq) en THF (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a esta temperatura. Se añadió entonces clorotrimetilsilano (3,0 g, 3,5 ml, 27,8 mmol, 1,1 eq) y se dejó que la mezcla alcanzara 25 °C antes de ser neutralizada con agua (40 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 15 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico antes de evaporarse. El producto bruto se destiló a vacío proporcionando 2-cloro-5-trifluorometoxi-4-trimetilsililpiridina pura (**25**, 6,3 g, 23,2 mmol, 92 %) como un aceite incoloro; p. eb. 96-98 °C / 1400 Pa.

- 45 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 8,20$ (s, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 0,26 (s, 9 H). -RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 149,9$, 148,5, 146,2, 139,5, 130,0, 120,3 (q, $J = 260$ Hz), -1,9. - EM(IE): $m/z = 269$ [M^+].

Ácido 6-cloro-3-trifluorometoxi picolínico (26)

- 50 A 0 °C, se añadió gota a gota diisopropilamina (2,1 g, 2,9 ml, 20,5 mmol, 1,1 eq) a una solución de butil litio (1,56 M en hexano, 13,2 ml, 20,5 mmol, 1,1 eq) en THF (30 ml). A -78 °C, se añadió gota a gota una solución de 2-cloro-5-trifluorometoxi-4-trimetilsililpiridina (**25**, 5,0 g, 18,6 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a esta temperatura. A continuación, la mezcla se vertió sobre un exceso de hielo seco recién picado y se dejó alcanzar 25 °C antes de tratar con una solución acuosa de hidróxido sódico (5 %, 30 ml). La fase acuosa resultante se recogió, se lavó con éter dietílico (10 ml) y se acidificó hasta pH 4 mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico (6 N, 10 ml) antes de extraer con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron

sobre sulfato sódico y se evaporaron los disolventes. La cristalización del residuo en cloroformo proporcionó agujas incoloras de ácido 6-cloro-3-trifluorometoxipicolínico puro (**26**, 2,7 g, 11,3 mmol, 61 %); p.f. 93-96 °C.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7,72$ (dq, $J = 8,7, 1,3$ Hz, 1 H), 7,58 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H). - RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): $\delta = -58,2$ - RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 161,4, 148,1, 145,1, 139,6, 134,7, 130,0, 120,5$ (q, $J = 261$ Hz).

2-Amino-3-trifluorometoxipiridina (**27**)

Se introdujeron en tolueno seco (15 ml) 2-cloro-3-trifluorometoxipiridina (**8**, 1,0 g, 5,0 mmol), benzofenona imina (1,1 g, 6,0 mmol, 1,2 eq), KOTBu (0,85 g, 7,5 mmol, 1,5 eq), DPEphos (0,03 g, 0,05 mmol, 0,01 eq), Pd_2dba_3 (0,07 g, 0,1 mmol, 0,02 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó intensamente durante 2 h. El control por CG indicó el 100 % de conversión. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente antes de filtrar sobre Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se vertió en una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó entonces intensamente durante 16 h a temperatura ambiente. El control por CG de la fase orgánica indicó desaparición del reactivo de partida y formación de la difenilcetona. La fase acuosa se ajustó hasta pH 9-10 con hidróxido sódico al 5 % (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico antes de evaporarse proporcionando un polvo marrón bruto. La cristalización en ciclohexano proporcionó 2-amino-3-trifluorometoxipiridina pura (**27**, 0,40 g, 2,2 mmol, 44 %) como agujas incoloras; p.f. 69-71 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 8,00$ (dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz, 1 H), 7,39 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1 H), 6,68 (dd, $J = 8,0, 4,9$ Hz, 1 H), 4,84 (s ancho, 2 H). - RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): $\delta = -58,7$. - RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 151,8, 146,1, 133,1, 128,3, 120,8$ (q, $J = 259$ Hz), 113,8.

2-Cloro-4-yodo-5-trifluorometoxipiridina (**28**)

A 0 °C, se añadió gota a gota diisopropilamina (2,2 g, 3,1 ml, 22,2 mmol, 1,1 eq) a una solución de butil litio (1,56 M en hexano, 14,2 ml, 22,2 mmol, 1,1 eq) en THF (35 ml). A -78 °C, se añadió gota a gota una solución de 2-cloro-5-trifluorometoxipiridina (**6**, 4,0 g, 20,2 mmol, 1 eq) en THF (10 ml) seguido después de 2 h por una solución de yodo (5,7 g, 22,2 mmol, 1,1 eq) en THF (10 ml). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara 25 °C antes de tratar con una solución acuosa saturada de sulfito sódico (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico antes de evaporarse. El aceite oscuro bruto se destiló a vacío (p. eb. 95-97 °C / 1600 Pa) proporcionando 2-cloro-4-yodo-5-trifluorometoxipiridina pura (**28**, 5,8 g, 18,0 mmol, 89 %) como agujas incoloras; p.f. 85-87 °C.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 8,17$ (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H). - RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): $\delta = -58,0$. - RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 149,4, 146,6, 141,3, 134,9, 120,5$ (q, $J = 260$ Hz), 103,5.

2-Cloro-6-yodo-5-trifluorometoxipiridina (**29**)

A -78 °C, se añadió gota a gota una solución de LDA:diisopropilamina (0,6 g, 0,9 ml, 6,2 mmol, 2 eq) y butil litio (1,56 M en hexano, 4,0 ml, 6,2 mmol, 1,1 eq) en THF (6 ml) a una solución de 2-cloro-4-yodo-5-trifluorometoxipiridina (**28**, 1,0 g, 3,1 mmol) en THF (6 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a esta temperatura. A continuación, la mezcla se hidrolizó con una solución acuosa de ácido clorhídrico (5 %, 5 ml) antes de extraer con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron los disolventes. El aceite bruto se purificó por destilación a vacío (p. eb. 96-100 °C / 1600 Pa) proporcionando una mezcla (0,5 g, 1,55 mmol, 50 %) de 2-cloro-4-yodo-5-trifluorometoxipiridina (**28**) y 2-cloro-6-yodo-5-trifluorometoxipiridina (**29**) en una proporción 2:8 como un aceite amarillo pálido. A -78 °C, la mezcla se disolvió en THF (4 ml) y se añadió gota a gota BuLi (1,56M en hexano, 0,2 ml, 0,31 mmol, 0,2 eq). Después de 10 min a esta temperatura, esta se neutralizó con una solución acuosa de ácido clorhídrico (5 %, 5 ml) antes de extraer con éter dietílico (3 x 5 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron los disolventes. El aceite bruto se purificó por destilación a vacío (p. eb. 98-102 °C / 1600 Pa) proporcionando 2-cloro-6-yodo-5-trifluorometoxipiridina pura (**29**, 0,3 g, 0,93 mmol, 60 % comparativamente con la mezcla anterior, 30 % de rendimiento global) como un aceite amarillo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7,47$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H). - RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): $\delta = -57,8$. - RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 147,2, 145,6, 128,9, 124,2, 120,3$ (q, $J = 260$ Hz), 111,4.

2,6-Dicloro-4-yodo-5-trifluorometoxipiridina (**30**)

A 0 °C, se añadió gota a gota diisopropilamina (1,3 g, 1,9 ml, 13,3 mmol, 1,1 eq) a una solución de butil litio (1,56 M en hexano, 8,5 ml, 13,3 mmol, 1,1 eq) en THF (20 ml). A -78 °C, se añadió gota a gota una solución de 2,6-dicloro-3-trifluorometoxipiridina (**4**, 2,8 g, 12,1 mmol) en THF (10 ml) seguido después de 2 h por una solución de yodo (3,3 g, 13,3 mmol, 1,1 eq) en THF (10 ml). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara 25 °C antes de tratar con una solución acuosa saturada de sulfito sódico (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico antes de evaporarse. El aceite oscuro bruto se destiló a vacío (p. eb. 78-80 °C / 100 Pa) proporcionando 2,6-dicloro-4-yodo-5-trifluorometoxipiridina pura (**30**, 2,6 g, 7,3 mmol, 60 %) como un aceite incoloro que cristalizó en reposo. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 8,73$ (s, 1 H). -RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): $\delta = -54,9$. -RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 148,4, 144,4, 143,4, 134,1, 120,5$ (q, $J = 260$ Hz), 106,0.

2-Bromo-5-trifluorometoxipiridina (31)

Una solución de 2-cloro-5-trifluorometoxipiridina (**6**, 7,0 g, 35,4 mmol) y bromotrimetilsilano (10,8 g, 9,3 ml, 70,8 mmol, 2 eq) en propionitrilo (35 ml) se calentó a reflujo durante 24 h. El control por CG indicó el 100 % de conversión. La mezcla se destiló a vacío proporcionando 2-bromo-4-trifluorometoxipiridina pura (**31**, 7,0 g, 28,7 mmol, 81 %) como un aceite incoloro; p. eb. 63-66 °C / 1400 Pa.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8,34 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,7, 2,8 Hz, 1 H). - RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -58,8. - RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 145,6, 143,1, 139,2, 131,4, 129,0, 120,1 (q, J = 260 Hz). - $\text{C}_6\text{H}_3\text{BrF}_3\text{NO}$ (241): calculado (%) C 29,78, H 1,25, N 5,79; hallado C 29,96, H 1,41, N 5,64.

Ácido 5-trifluorometoxipicolínico (32)

A -100 °C, se añadió gota a gota butil litio (1,56 M en hexano, 5,5 ml, 8,3 mmol, 1 eq) a una solución 2-bromo-5-trifluorometoxipiridina (**31**, 2,0 g, 8,3 mmol) en tolueno seco (15 ml). Después de 2 h a -78 °C, la mezcla se vertió sobre un exceso de hielo seco recién picado antes de tratar con una solución acuosa de hidróxido sódico (5 %, 15 ml). La fase acuosa resultante se recogió, se lavó con éter dietílico (10 ml) y se acidificó hasta pH 4 mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico (6 N, 4 ml) antes de extraer con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron proporcionando ácido 5-trifluorometoxipicolínico puro (**32**, 1,0 g, 4,9 mmol, 60 %) como un polvo blanco; p.f. 123-125 °C.

RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz): δ = 8,56 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 8,19 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J = 8,6, 1,2 Hz, 1 H). - RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -59,3. - RMN de ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz): δ = 165,0, 148,3, 146,5, 141,8, 129,2, 126,3, 120,3 (q, J = 259 Hz). - $\text{C}_7\text{H}_4\text{F}_3\text{NO}_3$ (207): calculado (%) C 40,59, H 1,95, N 6,76; hallado C 40,34, H 2,21, N 6,71.

2-Yodo-5-trifluorometoxipiridina (33)

Se calentó a reflujo durante 24 h una suspensión de 2-cloro-5-trifluorometoxipiridina (**6**, 9,3 g, 47 mmol), clorotrimetilsilano (5,1 g, 6,1 ml, 47 mmol, 1 eq) y yodo sódico (21,3 g, 142 mmol, 3 eq) en propionitrilo (35 ml). El control por CG indicó el 100 % de conversión. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de agua destilada (100 ml) antes de extraer con éter dietílico (3 x 40 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución acuosa saturada de sulfito sódico (30 ml), se secó sobre sulfato sódico antes de evaporarse. El aceite oscuro bruto se destiló a vacío (90-93 °C / 2600 Pa) proporcionando 2-yodo-4-trifluorometoxipiridina pura (**33**, 6,7 g, 23,2 mmol, 4,9 %) como un aceite incoloro que cristalizó en reposo.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8,25 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,15 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1 H). - RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -58,9. - RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 146,3, 143,8, 135,7, 130,3, 120,1 (q, J = 259 Hz), 114,2.

2-Amino-5-trifluorometoxipiridina (34)

Se introdujeron en tolueno seco (15 ml) 2-cloro-5-trifluorometoxipiridina (**6**, 1,0 g, 5,0 mmol), benzofenona imina (1,09 g, 6,0 mmol, 1,2 eq), NaOtBu (0,72 g, 7,5 mmol, 1,5 eq), DPEphos (0,03 g, 0,05 mmol, 0,01 eq), Pd_2dba_3 (0,07 g, 0,1 mmol, 0,02 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó intensamente durante 2 h. El control por CG indicó el 100 % de conversión. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente antes de filtrar sobre Celite y lavar con acetato de etilo. El filtrado se vertió en una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó entonces intensamente durante 16 h a temperatura ambiente. La CG de la fase orgánica indicó desaparición del reactivo de partida y formación de difenilcetona. La fase acuosa se ajustó hasta pH 9-10 con hidróxido sódico al 5 % (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico antes de evaporarse proporcionando un polvo amarillo bruto. La cristalización en hexano proporcionó pura 2-amino-5-trifluorometoxipiridina (**34**, 0,36 g, 2,0 mmol, 40 %) como agujas incoloras; p.f. 71-73 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7,91 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,23 (dd, J = 2,7, 8,9 Hz, 1 H), 6,39 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 4,49 (s ancho, 2 H). - RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -58,9 - RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 157,1, 141,4, 138,7, 131,6, 120,6 (q, J = 256 Hz), 108,7. - $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ (178): calculado (%) C 40,46, H 2,83, N 15,73; hallado C 40,46, H 2,90, N 16,02.

2-Cloro-3-trifluorometoxi-4-trimetilsililpiridina (35)

A 0 °C, se añadió gota a gota diisopropilamina (0,6 g, 0,8 ml, 5,6 mmol, 1,1 eq) a una solución de butil litio (1,14 M en hexano, 4,9 ml, 5,6 mmol, 1,1 eq) en THF (10 ml). A -78 °C, se añadió gota a gota una solución de 2-cloro-3-trifluorometoxipiridina (**8**, 1,0 g, 5,1 mmol, 1 eq) en THF (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a esta temperatura. Se añadió entonces clorotrimetilsilano (0,6 g, 0,7 ml, 5,6 mmol, 1,1 eq) y se dejó que la mezcla alcanzara 25 °C antes de ser neutralizada con agua (15 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico antes de evaporarse. El producto bruto se destiló a vacío proporcionando 2-cloro-3-trifluorometoxi-4-trimetilsililpiridina pura (**35**, 950 mg, 3,5 mmol, 69 %) como un aceite incoloro; p. eb. 93-96 °C / 1600 Pa.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 8,32$ (d, $J = 4,7$ Hz, 1 H), 7,36 (d, $J = 4,7$ Hz, 1 H), 0,39 (s, 9 H). - RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 149,7$, 147,9, 146,8, 145,9, 128,8, 120,5 (q, $J = 260$ Hz), -1,1.

Ácido 6-cloro-5-trifluorometoxipicolínico (36)

5 A 0 °C, se añadió gota a gota 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,3 g, 0,35 ml, 2,0 mmol, 1,1 eq) a una solución de butil litio (1,54 M en hexano, 1,3 ml, 2,0 mmol, 1,1 eq) en THF (3 ml). A -78 °C, se añadió gota a gota una solución de 2-cloro-3-trifluorometoxi-4-trimetilsililpiridina (**35**, 500 mg, 1,9 mmol, 1 eq) en THF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a esta temperatura. La mezcla se vertió entonces sobre un exceso de hielo seco recién picado antes de tratar con una solución acuosa de hidróxido sódico (5 %, 4 ml). La fase acuosa resultante se recogió, se lavó con éter dietílico (3 ml) y se acidificó hasta pH 4 mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico (6 N, 2 ml).
10 Después de extracción con acetato de etilo (3 x 3 ml), las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico antes de evaporarse. El aceite bruto se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 2,0 ml, 2,0 mmol, 1,1 eq) durante 20 h a 25 °C. La mezcla se neutralizó mediante adición de ácido clorhídrico (2N, 4 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 3 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico antes de evaporarse proporcionando ácido 6-cloro-5-trifluorometoxi picolínico (**36**, 310 mg, 1,27 mmol, 67 %) como un polvo blanco; p.f. 99-102 °C.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 8,13$ (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,74 (dq, $J = 8,3$, 1,4 Hz, 1 H). - RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): $\delta = -58,1$ - RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 163,4$, 145,5, 144,0, 143,9, 130,8, 124,7, 120,2 (q, $J = 263$ Hz). - $\text{C}_7\text{H}_3\text{ClF}_3\text{NO}_3$ (241): calculado (%) C 34,81, H 1,25, N 5,80; hallado C 34,56, H 1,49, N 5,47.

2-OCF₃-piridinas funcionalizadas

20 Ácido 6-cloro-2-trifluorometoxi nicotínico (37)

A 0 °C, se añadió gota a gota diisopropilamina (1,3 g, 1,8 ml, 12,6 mmol, 1 eq) a una solución de butil litio (1,56 M en hexano, 8,3 ml, 12,6 mmol, 1 eq) en THF (25 ml). A -100 °C, se añadió gota a gota una solución de 2-cloro-6-trifluorometoxipiridina (**2**, 2,5 g, 12,6 mmol, 1 eq) en THF (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a -85 °C. La mezcla se vertió entonces sobre un exceso de hielo seco recién picado antes de tratar con una solución acuosa de hidróxido sódico (5 %, 25 ml). La fase acuosa resultante se recogió, se lavó con éter dietílico (15 ml) y se acidificó hasta pH 4 mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico (6 N, 8 ml). Después de extracción con acetato de etilo (3 x 20 ml), las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico antes de evaporarse proporcionando ácido 6-cloro-2-trifluorometoxinicotínico puro (**37**, 1,9 g, 7,9 mmol, 69 %) como un polvo blanco; p.f. 139-142 °C.

30 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 8,32$ (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,29 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H). - RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): $\delta = -56,5$ - RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 167,5$, 154,2, 153,4, 145,3, 122,1, 119,3 (q, $J = 260$ Hz), 113,5. - $\text{C}_7\text{H}_3\text{ClF}_3\text{NO}_3$ (241): calculado (%) C 34,81, H 1,25, N 5,80; hallado C 34,88, H 1,32, N 5,78.

Ácido 2-trifluorometoxinicotínico (38)

35 A 25 °C, se añadió con agitación paladio (10 % sobre carbón, 450 mg) a una solución de ácido 6-cloro-2-trifluorometoxinicotínico (**37**, 1,5 g, 6,2 mmol) y formiato amónico (790 mg, 12,4 mmol, 2 eq) en metanol (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 55 °C antes de filtrar con succión y se evaporó el filtrado. El residuo se repartió entre acetato de etilo (2 x 20 ml) y ácido clorhídrico 2,0 M (30 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico antes de evaporarse proporcionando ácido 2-trifluorometoxinicotínico puro (**38**, 1,05 g, 5,0 mmol, 81 %) como un polvo blanco; p.f. 82-85 °C.

40 RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz): $\delta = 8,15$ (dd, $J = 4,6$, 1,9 Hz, 1 H), 7,92 (dd, $J = 7,6$, 1,9 Hz, 1 H), 7,24 (dd, $J = 7,6, 4,6$ Hz, 1 H). - RMN de ^{19}F ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 282 MHz): $\delta = -56,7$ - RMN de ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz): $\delta = 164,8$, 154,2, 150,3, 142,2, 120,4 (q, $J = 260$ Hz), 121,9, 117,6. - $\text{C}_7\text{H}_4\text{F}_3\text{NO}_3$ (207): calculado (%) C 40,59, H 1,95, N 6,76; hallado C 40,35, H 2,03, N 6,65.

5-Amino-2-cloro-6-trifluorometoxipiridina (39)

45 A 0 °C, se añadió gota a gota diisopropilamina (1,7 g, 2,4 ml, 16,7 mmol, 1,1 eq) a una solución de butil litio (1,56 M en hexano, 10,7 ml, 16,7 mmol, 1,1 eq) en THF (25 ml). A -78 °C, se añadió gota a gota una solución de 2-cloro-6-trifluorometoxipiridina (**2**, 3,0 g, 15,2 mmol, 1 eq) en THF (7 ml) seguido después de 2 h por azida de bencenosulfonilo (3,3 g, 18,2 mmol, 1,2 eq). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara 25 °C antes de tratar con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (30 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron proporcionando un aceite rojo bruto de 5-azido-2-cloro-6-trifluorometoxipiridina. Esta se disolvió en éter dietílico anhidro (100 ml) y se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (690 mg, 18,2 mmol, 1,2 eq) en éter dietílico (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h antes de tratar con agua (100 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 80 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico antes de evaporarse. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/ciclohexano (3:7) como eluyente proporcionando 5-amino-2-cloro-6-trifluorometoxipiridina pura (**39**, 2,3 g, 10,8 mmol, 71 %) como cristales amarillos; p.f. 42-45 °C.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 6,98$ (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,95 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 3,83 (s ancho, 2 H). -RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): $\delta = -56,5$ -RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 142,5$, 135,3, 131,1, 126,3, 122,7, 120,1 (q, $J = 262$ Hz). - $\text{C}_6\text{H}_4\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$ (212): calculado (%) C 33,90, H 1,90, N 13,18; hallado C 33,54, H 2,06, N 13,00.

3-Amino-2-trifluorometoxipiridina (40)

- 5 A 25 °C, se añadió con agitación paladio (10 % sobre carbón, 730 mg) a una solución de 5-amino-2-cloro-6-trifluorometoxipiridina (**39**, 1,6 g, 7,4 mmol) y formiato amónico (940 mg, 14,8 mmol, 2 eq) en metanol (12 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 55 °C antes de filtrar con succión y se evaporó el disolvente. El residuo se repartió entre acetato de etilo (2 x 20 ml) y agua (30 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico antes de evaporarse proporcionando 3-amino-2-trifluorometoxipiridina pura (**40**, 1,05 g, 5,9 mmol, 80 %) como un aceite amarillo.

10 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7,68$ (dd, $J = 4,6$, 1,7 Hz, 1 H), 7,09 (dd, $J = 7,8$, 1,7 Hz 1 H), 7,02 (dd, $J = 7,8$, 4,6 Hz, 1 H), 3,90 (s ancho, 2 H). - RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): $\delta = -56,2$ -RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 144,6$, 138,2, 132,2, 124,1, 122,4, 120,3 (q, $J = 262$ Hz). - $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ (178): calculado (%) C 40,46, H 2,83, N 15,73; hallado C 41,28, H 2,90, N 16,02.

15 2-Cloro-5-yodo-6-trifluorometoxipiridina (41)

- A 0 °C, se añadió gota a gota diisopropilamina (2,2 g, 3,1 ml, 22,2 mmol, 1,1 eq) a una solución de butil litio (1,56 M en hexano, 14,2 ml, 22,2 mmol, 1,1 eq) en THF (35 ml). A -78 °C, se añadió gota a gota una solución de 2-cloro-6-trifluorometoxipiridina (**2**, 4,0 g, 20,2 mmol, 1 eq) en THF (10 ml) seguido después de 2 h por una solución de yoduro (5,7 g, 22,2 mmol, 1,1 eq) en THF (10 ml). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara 25 °C antes de tratar con una solución acuosa saturada de sulfato sódico (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico antes de evaporarse. El aceite oscuro bruto se destiló a vacío (p. eb. 103-106 °C / 1600 Pa) proporcionando 2-cloro-5-yodo-6-trifluorometoxipiridina pura (**41**, 5,1 g, 15,7 mmol, 78 %) como agujas incoloras; p.f. 33-35 °C.

- 25 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 8,11$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H). - RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): $\delta = -57,1$ -RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 154,9$, 151,7, 148,8, 142,0, 123,3, 120,4 (q, $J = 264$ Hz).

2-Cloro-4-yodo-6-trifluorometoxipiridina (42)

- A 0 °C, se añadió gota a gota diisopropilamina (1,4 g, 1,9 ml, 13,6 mmol, 1,1 eq) a una solución de butil litio (1,56 M en hexano, 9,0 ml, 13,6 mmol, 1,1 eq) en THF (20 ml). A -78 °C, se añadió gota a gota una solución de 2-cloro-5-yodo-6-trifluorometoxipiridina (**41**, 4,0 g, 12,4 mmol, 1 eq) en THF (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a esta temperatura. Esta se neutralizó entonces con una solución de ácido clorhídrico (2N, 10 ml), se trató con una solución acuosa saturada hidrógenocarbonato sódico (30 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico antes de evaporarse. El aceite oscuro bruto se destiló a vacío (p. eb. 104-107 °C / 1600 Pa) proporcionando 2-cloro-4-yodo-6-trifluorometoxipiridina pura (**42**, 3,2 g, 10,9 mmol, 80 %) como un aceite incoloro; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7,66$ (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H), 7,34 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H). -RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): $\delta = -57,1$ - RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 155,1$, 149,4, 130,7, 120,3, 119,1 (q, $J = 262$ Hz), 108,3.

Ácido 2-cloro-6-trifluorometoxi isonicotínico (43)

- 40 A 0 °C, se añadió gota a gota butil litio (1,56 M en hexano, 4,0 ml, 6,2 mmol, 0,67 eq) a una solución de cloruro de butilmagnesio (2M en THF, 1,5 ml, 3,0 mmol, 0,33 eq) en THF (8 ml), seguido después de 10 min por una solución de 2-cloro-4-yodo-6-trifluorometoxipiridina (**42**, 3,0 g, 9,3 mmol, 1 eq) en THF (5 ml). Después de 10 min la mezcla de reacción se vertió sobre un exceso de hielo seco recién picado antes de tratar con una solución acuosa de hidróxido sódico (5 %, 15 ml). La fase acuosa resultante se recogió, se lavó con éter dietílico (10 ml) y se acidificó hasta pH 4 mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico (6 N, 5 ml). Después de extracción con acetato de etilo (3 x 10 ml), las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico antes de evaporarse proporcionando ácido 2-cloro-6-trifluorometoxi isonicotínico puro (**43**, 1,6 g, 6,6 mmol, 71 %) como un polvo blanco; p.f. 65-68 °C.

45 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 10,12$ (s ancho, 1 H), 7,88 (d, $J = 0,9$ Hz, 1 H), 7,56 (d, $J = 0,9$ Hz, 1 H). -RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): $\delta = -57,3$ - RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 167,6$, 156,3, 150,4, 143,0, 122,5, 120,2 (q, $J = 260$ Hz), 113,5. - $\text{C}_7\text{H}_3\text{ClF}_3\text{NO}_3$ (241): calculado (%) C 34,81, H 1,25, N 5,80; hallado C 34,64, H 1,55, N 5,76.

Ácido 2-trifluorometoxi isonicotínico (44)

- 50 A 25 °C, se añadió con agitación paladio (10 % sobre carbón, 330 mg) a una solución de ácido 2-cloro-6-trifluorometoxi isonicotínico (**43**, 1,1 g, 4,55 mmol) y formiato amónico (574 mg, 9,1 mmol, 2 eq) en metanol (8 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 55 °C antes de filtrar con succión y se evaporó el filtrado. El residuo se repartió entre acetato de etilo (2 x 15 ml) y ácido clorhídrico 2,0 M (20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico antes de evaporarse proporcionando ácido 2-trifluorometoxi isonicotínico puro (**44**, 760 mg, 3,7 mmol, 81 %) como un polvo blanco; p.f. 149-152 °C.

RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz): $\delta = 8,39$ (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), $7,77$ (dd, $J = 5,1, 1,0$ Hz, 1 H), $7,51$ (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H). - RMN de ^{19}F ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 282 MHz): $\delta = -57,6$ - RMN de ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz): $\delta = 164,9, 157,2, 148,4, 143,3, 121,8, 120,3$ (q, $J = 260$ Hz), $112,5$. - $\text{C}_7\text{H}_4\text{F}_3\text{NO}_3$ (207): calculado (%) C 40,59, H 1,95, N 6,76; hallado C 40,28, H 2,21, N 6,67.

5 4-Amino-2-cloro-6-trifluorometoxipiridina (45)

A -78 °C, se añadió gota a gota butil litio (1,56 M en hexano, 2,2 ml, 3,4 mmol, 1,1 eq) a una solución de 2-cloro-4-yodo-6-trifluorometoxipiridina (**42**, 1,0 g, 3,1 mmol) en THF (8 ml) seguido después de 10 min por azida de bencenosulfonilo (0,6 g, 3,4 mmol, 1,1 eq). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara 25 °C antes de tratar con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (10 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 8 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron proporcionando un aceite rojo bruto de 4-azido-2-cloro-6-trifluorometoxipiridina. Este se disolvió en éter dietílico anhidro (25 ml) y se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (130 mg, 3,4 mmol, 1,1 eq) en éter dietílico (25 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h antes de tratar con agua (10 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico antes de evaporarse. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/ciclohexano (1:9) como eluyente proporcionando 4-amino-2-cloro-6-trifluorometoxipiridina pura (**45**, 0,3 g, 1,4 mmol, 46 %) como un aceite amarillo.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 6,41$ (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), $6,07$ (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), $4,30$ (s ancho, 2 H). -RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): $\delta = -56,8$ -RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 157,4, 156,7, 149,7, 119,9$ (q, $J = 260$ Hz), $107,6, 96,0$. - $\text{C}_6\text{H}_4\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$ (212): calculado (%) C 33,90, H 1,90, N 13,18; hallado C 33,56, H 2,01, N 12,87.

20 4-Amino-6-trifluorometoxipiridina (46)

A 25 °C, se añadió con agitación paladio (10 % sobre carbón, 220 mg) a una solución de 4-amino-2-cloro-6-trifluorometoxipiridina (**45**, 600 mg, 2,8 mmol, 1 eq) y formiato amónico (350 mg, 5,6 mmol, 2 eq) en metanol (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 55 °C antes de filtrar con succión y se evaporó el filtrado. El residuo se repartió entre acetato de etilo (2 x 10 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico (4 %, 15 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico antes de evaporarse. El aceite bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/ciclohexano (2 : 8) como eluyente proporcionando 4-amino-6-trifluorometoxipiridina pura (**46**, 390 mg, 2,2 mmol, 79 %) como un aceite incoloro que cristalizó en reposo.

RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz): $\delta = 7,74$ (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), $6,54$ (dd, $J = 5,9, 1,9$ Hz, 1 H), $6,30$ (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H), $4,35$ (s ancho, 2 H). -RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): $\delta = -56,6$ - RMN de ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz): $\delta = 160,3, 158,9, 148,2, 121,5$ (q, $J = 260$ Hz), $109,7, 97,7$.

30 2-Cloro-6-trifluorometoxi-5-trimetilsililpiridina (47)

A 0 °C, se añadió gota a gota diisopropilamina (0,9 g, 1,2 ml, 8,9 mmol, 1,1 eq) a una solución de butil litio (1,56 M en hexano, 5,7 ml, 8,9 mmol, 1,1 eq) en THF (15 ml). A -78 °C, se añadió gota a gota una solución de 2-cloro-6-trifluorometoxipiridina (**2**, 1,6 g, 8,1 mmol, 1 eq) en THF (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a esta temperatura. Se añadió entonces clorotrimetilsilano (1,0 g, 1,2 ml, 8,9 mmol, 1,1 eq) y se dejó que la mezcla alcanzara 25 °C antes de ser neutralizada con agua (20 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico antes de evaporarse. El producto bruto se destiló a vacío proporcionando 2-cloro-6-trifluorometoxi-5-trimetilsililpiridina pura (**47**, 1,5 g, 5,5 mmol, 68 %) como un aceite incoloro; p. eb. $89-93$ °C /1400 Pa.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7,78$ (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), $7,22$ (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), $0,34$ (s, 9 H). - RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 159,5, 149,8, 147,7, 147,3, 121,5, 120,4$ (q, $J = 260$ Hz), $-1,7$.

2-Cloro-3-yodo-6-trifluorometoxipiridina (48)

A 0 °C, se añadió gota a gota 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,4 g, 0,5 ml, 2,8 mmol, 1,1 eq) a una solución de butil litio (1,56 M en hexano, 1,8 ml, 2,8 mmol, 1,1 eq) en THF (6 ml). A -78 °C, se añadió gota a gota una solución de 2-cloro-6-trifluorometoxi-5-trimetilsililpiridina (**47**, 0,7 g, 2,6 mmol) en THF (3 ml) seguido después de 3 h por una solución de yodo (0,7 g, 2,8 mmol, 1,1 eq) en THF (5 ml). La mezcla se trató entonces con una solución acuosa saturada de sulfato sódico (5 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico antes de evaporarse. El aceite bruto se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 2,6 ml, 2,6 mmol, 1 eq) durante 20 h a 25 °C. La mezcla se neutralizó mediante adición de ácido clorhídrico (2N, 5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico antes de evaporarse. El aceite bruto se purificó por destilación a vacío ($50-51$ °C / 100 Pa) proporcionando 2-cloro-3-yodo-6-trifluorometoxipiridina pura (**48**, 550 mg, 1,7 mmol, 65 %) como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 8,11$ (s, $J = 8,3$ Hz, 1 H), $6,65$ (s, $J = 8,3$ Hz, 1 H). - RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): $\delta = -57,4$ - RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 154,3, 150,9, 129,7, 120,5, 118,2$ (q, $J = 260$ Hz), $111,5$.

55 Ácido 2-cloro-6-trifluorometoxinicotínico (49)

A 0 °C, se añadió gota a gota 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,84 g, 1,0 ml, 5,7 mmol, 1,1 eq) a una solución de butil litio (1,56 M en hexano, 3,65 ml, 5,7 mmol, 1,1 eq) en THF (10 ml). A -78 °C, se añadió gota a gota una solución de 2-cloro-6-trifluorometoxi-5-trimetilsililpiridina (**47**, 1,4 g, 5,2 mmol, 1 eq) en THF (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a esta temperatura. La mezcla se vertió entonces sobre un exceso de hielo seco recién picado
 5 antes de tratar con una solución acuosa de hidróxido sódico (5 %, 10 ml). La fase acuosa resultante se recogió, se lavó con éter dietílico (10 ml) y se acidificó hasta pH 4 mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico (6 N, 4 ml). Después de extracción con acetato de etilo (3 x 10 ml), las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico antes de evaporarse. El aceite bruto se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 5,7 ml, 5,7 mmol, 1,1 eq) durante 20 h a 25 °C. La mezcla se neutralizó mediante adición de ácido clorhídrico (2N, 10 ml) y se extrajo
 10 con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico antes de evaporarse proporcionando ácido 2-cloro-6-trifluorometoxinicotínico puro (**49**, 880 mg, 3,65 mmol, 70 %) como un polvo blanco; p.f. 135-138 °C.

RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz): δ = 8,44 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1 H). - RMN de ^{19}F ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 282 MHz): δ = -57,9 - RMN de ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz): δ = 164,9, 156,1, 147,9, 144,7, 125,5, 120,1 (q, J = 260 Hz), 110,8.

15 Ácido 6-trifluorometoxinicotínico (**50**)

A 25 °C, se añadió con agitación paladio (10 % sobre carbón, 334 mg) a una solución de ácido 2-cloro-6-trifluorometoxinicotínico (**49**, 835 mg, 3,45 mmol, 1 eq) y formiato amónico (435 mg, 6,9 mmol, 2 eq) en metanol (6 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 55 °C antes de filtrar con succión y se evaporó el filtrado. El residuo se repartió entre acetato de etilo (2 x 10 ml) y ácido clorhídrico 2,0 M (15 ml). Las fases orgánicas reunidas
 20 se secaron sobre sulfato sódico antes de evaporarse proporcionando ácido 6-trifluorometoxinicotínico puro (**50**, 580 mg, 2,8 mmol, 81 %) como un polvo blanco; p.f. 118-121 °C.

RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz): δ = 8,72 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,30 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1 H). - RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -57,1 - RMN de ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz): δ = 165,5, 159,2, 149,5, 141,8, 125,4, 120,2 (q, J = 260 Hz), 112,1.

25 3-Amino-2-cloro-6-trifluorometoxipiridina (**51**)

A 0 °C, se añadió gota a gota 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (5,2 g, 6,2 ml, 36,7 mmol, 1,1 eq) a una solución de butil litio (1,56 M en hexano, 23,5 ml, 36,7 mmol, 1,1 eq) en THF (60 ml). A -78 °C, se añadió gota a gota una solución de 2-cloro-6-trifluorometoxi-5-trimetilsililpiridina (**47**, 9,0 g, 33,4 mmol) en THF (20 ml) seguido después de 3 h por una
 30 solución de azida de bencenosulfonilo (6,7 g, 36,7 mmol, 1,1 eq). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara 25 °C antes de tratar con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (50 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 40 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron proporcionando un aceite rojo bruto de 3-azido-2-cloro-6-trifluorometoxipiridina. Este se disolvió en éter dietílico anhidro (250 ml) y se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,4 g, 37,0 mmol, 1,5 eq) en éter dietílico (250 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h antes de tratar con agua (100 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 50
 35 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico antes de evaporarse. El aceite bruto se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 34 ml, 33,4 mmol, 1 eq) durante 20 h a 25 °C. La mezcla se neutralizó mediante adición de hidróxido sódico (4 %, 100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico antes de evaporarse. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/ciclohexano (5 : 95) como eluyente proporcionando 3-amino-2-cloro-6-trifluorometoxipiridina pura (**51**, 4,5 g, 21,4 mmol, 64 %) como cristales amarillos; p.f. 58-61 °C. -RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,03 (s ancho, 2 H). -RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -57,2 - RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 146,0, 138,8, 132,8, 125,9, 120,2 (q, J = 257 Hz), 113,6.

3-Amino-6-trifluorometoxipiridina (**52**)

A 25 °C, se añadió con agitación paladio (10 % sobre carbón, 700 mg) a una solución de 3-amino-2-cloro-6-trifluorometoxipiridina (**51**, 1,3 g, 6,1 mmol, 1 eq) y formiato amónico (770 mg, 12,1 mmol, 2 eq) en metanol (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 55 °C antes de filtrar con succión y se evaporó el filtrado. El residuo se repartió entre acetato de etilo (2 x 30 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico (4 %, 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico antes de evaporarse proporcionando 3-amino-6-trifluorometoxipiridina pura (**52**, 920 mg, 5,2 mmol, 85 %) como cristales incoloros; p.f. 31-33 °C.

50 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7,66 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 6,97 (dd, J = 8,6, 2,9 Hz, 1 H), 6,76 (d, J = 8,6, 1 H), 3,55 (s ancho, 2 H). - RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -57,7 - RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 148,8, 141,6, 133,9, 125,8, 120,3 (q, J = 257 Hz), 114,3. - $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ (178): calculado (%) C 40,46, H 2,83, N 15,73; hallado C 40,00, H 2,92, N 15,37.

3-Bis(trimetilsilil)amino-6-trifluorometoxipiridina (**53**)

55 A -78 °C, se añadió gota a gota butil litio (1,56 M, 7,2 ml, 11,2 mmol, 2 eq) a una solución de 3-amino-6-trifluorometoxipiridina (**52**, 1,0 g, 5,6 mmol) en THF (12 ml) seguido después de 1 min por clorotrimetilsilano (1,4 ml, 11,2 mmol, 2 eq). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara 25 °C durante 2 h antes de filtrar sobre una

almohadilla de Celite. Se eliminó el disolvente y el aceite bruto se destiló a vacío (101-103 °C / 100 Pa) proporcionando 3 -bis(trimetilsilil)amino-6-trifluorometoxipiridina pura (**53**, 1,5 g, 4,6 mmol, 83 %) como un aceite incoloro.

5 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7,80 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,21 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 8,5, 1 H), 0,00 (s, 18 H). -RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 150,7, 146,3, 141,5, 139,1, 118,3 (q, J = 260 Hz), 110,8, 0,02.

Ácido 5-amino-2-trifluorometoxinicotínico (**54**)

10 A 0 °C, se añadió gota a gota diisopropilamina (0,5 g, 0,7 ml, 4,6 mmol, 1,1 eq) a una solución de butil litio (1,56 M en hexano, 3,0 ml, 4,6 mmol, 1 eq) en THF (10 ml). A -78 °C, se añadió gota a gota una solución de 3 -bis(trimetilsilil)amino-6-trifluorometoxipiridina (**53**, 1,4 g, 4,2 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a esta temperatura. La mezcla se vertió entonces sobre un exceso de hielo seco recién picado antes de tratar con una solución acuosa de hidróxido sódico (5 %, 10 ml). La fase acuosa resultante se recogió, se lavó con éter dietílico (5 ml) y se acidificó hasta pH 3 mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico (6 N, 3 ml). Después de extracción con acetato de etilo (4 x 5 ml), las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico antes de evaporarse proporcionando ácido 6-amino-2-trifluorometoxinicotínico puro (**54**, 450 mg, 2,9 mmol, 69 %) como un polvo blanco; p.f. 161-163 °C RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz): δ = 7,70 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 3,0, 1 H), 6,76 (d, J = 8,6, 1 H), 3,55 (s ancho, 2 H). -RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -56,4 - RMN de ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz): δ = 166,9, 146,0, 145,8, 136,8, 127,2, 121,5 (q, J = 260 Hz), 120,4. - $\text{C}_7\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ (222): calculado (%) C 37,89, H 2,27, N 12,61; hallado C 37,59, H 2,76, N 12,66.

2-Bromo-6-trifluorometoxipiridina (**55**)

20 Se calentó durante 3 días a 100 °C una solución de 2-cloro-6-trifluorometoxipiridina (**2**, 7,0 g, 35,4 mmol) en ácido bromhídrico (33 % en ácido acético, 100 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C antes de neutralizarse lentamente mediante adición de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (500 ml). Después de extracción con acetato de etilo (4 x 100 ml), las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico antes de evaporarse. El aceite bruto se destiló a vacío (67-69 °C / 1500 Pa) proporcionando 2-bromo-6-trifluorometoxipiridina pura (**2**, 4,2 g, 17,3 mmol, 48 %) como un aceite incoloro.

25 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7,58 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 7,7, 1 H), 6,92 (d, J = 8,0, 1 H). -RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -56,5 - RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 154,5, 141,0, 138,1, 125,1, 119,0 (q, J = 260 Hz), 110,1.

Ácido 6-trifluorometoxipicolínico (**56**)

30 A -78 °C, se añadió gota a gota butil litio (1,56 M en hexano, 0,8 ml, 1,2 mmol, 1 eq) a una solución 2-bromo-6-trifluorometoxipiridina (**55**, 0,3 g, 1,2 mmol) en tolueno seco (4 ml). Después de 40 min a -78 °C, la mezcla se vertió sobre un exceso de hielo seco recién picado antes de tratar con una solución acuosa de hidróxido sódico (5 %, 4 ml). La fase acuosa resultante se recogió, se lavó con éter dietílico (4 ml) y se acidificó hasta pH 3 mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico (6 N, 1 ml) antes de extraer con acetato de etilo (3 x 4 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron proporcionando ácido 6-trifluorometoxipicolínico puro (**56**, 150 mg, 0,7 mmol, 60 %) como un polvo blanco; p.f. 126-128 °C.

35 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8,10 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 8,00 (t, J = 7,8, 1 H), 7,25 (d, J = 8,1, 1 H). -RMN de ^{19}F ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 282 MHz): δ = -57,6 - RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 162,9, 155,4, 144,6, 142,6, 122,1, 120,4 (q, J = 260 Hz), 117,5.

2-Amino-6-trifluorometoxipiridina (**57**)

40 Se introdujeron en tolueno seco (6 ml) 2-bromo-6-trifluorometoxipiridina (**55**, 500 mg, 2,1 mmol), benzofenona imina (455 mg, 2,5 mmol, 1,2 eq), KOtBu (360 mg, 3,1 mmol, 1,5 eq), DPEphos (25 mg, 0,04 mmol, 0,02 eq), Pd_2dba_3 (60 mg, 0,08 mmol, 0,04 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó intensamente durante 2 h. El control por CG indicó 100 % de conversión. La mezcla se dejó alcanzar 25 °C antes de filtrar sobre Celite y lavar con acetato de etilo. El filtrado se vertió en una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó entonces intensamente durante 16 h a temperatura ambiente. La CG de la fase orgánica indicó desaparición del reactivo de partida y formación de difenilcetona. La fase acuosa se ajustó hasta pH 9-10 con hidróxido sódico al 5 % (7 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 x 5 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico antes de evaporarse. El aceite bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/ciclohexano (5 : 95) como eluyente proporcionando 2-amino-6-trifluorometoxipiridina pura (**57**, 150 mg, 0,8 mmol, 40 %) como un aceite amarillo.

50 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7,40 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,29 (d, J = 7,8, 1 H), 6,27 (d, J = 7,3, 1 H), 4,19 (s ancho, 2 H). - RMN de ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -56,7 - RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 157,6, 155,6, 141,2, 120,2 (q, J = 260 Hz), 105,8, 101,2. - $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ (178): calculado (%) C 40,46, H 2,73, N 15,73; hallado C 40,74, H 3,12, N 16,10.

55

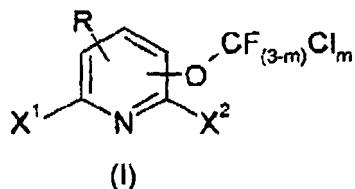
4-OCF₃-piridina funcionalizada**Ácido 2-cloro-4-trifluorometoxinicotínico (58)**

5 A 0 °C, se añadió gota a gota diisopropilamina (1,0 g, 1,4 ml, 9,7 mmol, 1,1 eq) a una solución de butil litio (1,42 M en hexano, 6,8 ml, 9,7 mmol, 1,1 eq) en THF (25 ml). A -78 °C, se añadió gota a gota una solución de 2-cloro-4-trifluorometoxipiridina (**10**, 1,7 g, 8,8 mmol, 1 eq) en THF (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a esta temperatura. La mezcla se vertió entonces sobre un exceso de hielo seco recién picado antes de tratar con una solución acuosa de hidróxido sódico (5 %, 25 ml). La fase acuosa resultante se recogió, se lavó con éter dietílico (15 ml) y se acidificó hasta pH 4 mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico (6 N, 8 ml). Después de extracción con acetato de etilo (3 x 20 ml), las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. La cristalización en una mezcla 3:1 de hexanos y acetato de etilo proporcionó ácido 2-cloro-4-trifluorometoxi nicotínico puro (**58**, 1,7 g, 7,0 mmol, 80 %) como cristales incoloros; p.f. 111-114 °C.

10 RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 9,29 (s ancho, 1 H), 8,51 (d, J = 5,9 Hz, 1 H), 7,21 (dq, J = 5,9, 2,0 Hz, 1 H). -
15 RMN de ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz): δ = -57,7 - RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 165,1, 154,4, 151,5, 149,6, 122,1, 119,9 (q, J = 261 Hz), 112,2. - C₇H₃ClF₃NO₃ (241): calculado (%) C 34,81, H 1,25, N 5,80; hallado C 34,68, H 1,56, N 5,90.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de trihalometoxipiridinas funcionalizadas de fórmula (I)



5 en la que

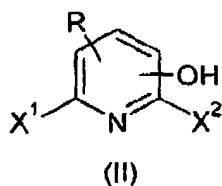
X¹ y X² se selecciona cada uno individualmente de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, donde al menos uno de X¹ y X² es distinto de hidrógeno;

10 R se selecciona de hidrógeno, halógeno, grupos alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₄, aril C₇₋₁₉-alquilo o alquil C₇₋₁₉-arilo, donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, aralquilo y alquirilo puede estar sustituido con otros restos seleccionados del grupo que consiste en -R', -X, -OR', -SR', -NR'₂, -SiR'₃, -COOR', -CN y -CONR'₂, donde R' es hidrógeno o un resto alquilo C₁₋₁₂

m es 0,

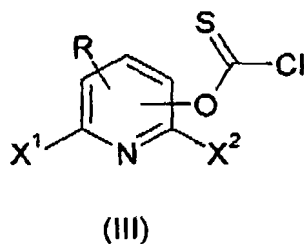
que comprende las siguientes etapas (A) a (C):

(A) hacer reaccionar hidroxipiridinas de acuerdo con la fórmula (II) con tiofosgeno en presencia de una base

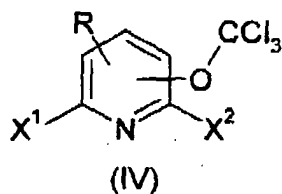


15

(B) hacer reaccionar clorotioformatos de fórmula (III) con cloro elemental;



(C) tratar las triclorometoxipiridinas de la fórmula (IV) con una fuente de fluoruro para obtener trihalometoxipiridinas de la fórmula (I)



20

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el sustituyente halo es cloro.

3. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que la fuente de fluoruro en la etapa (C) de intercambio cloro/flúor se selecciona de SbF_3 , HF, aducto de HF*piridina, aducto de HF*amina, KF, MoF_6 , CoF_3 , SbF_5 .
- 5 4. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la etapa (C) se lleva a cabo en presencia de un catalizador.
5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el catalizador es SbCl_5 o BF_3 .
6. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la etapa (C) de intercambio cloro/flúor se lleva a cabo sin disolvente alguno.
- 10 7. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la etapa (C) de intercambio cloro/flúor se lleva a cabo en sulfolano.
8. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la relación entre la fuente de fluoruro y el catalizador está en el intervalo de 2:1 a 20:1.