(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 551 013**

(51) Int. Cl.:

C07C 67/32 (2006.01)
C07C 69/63 (2006.01)
C07C 68/02 (2006.01)
C07C 69/96 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2007** **E 07725655 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015** **EP 2029516**

(54) Título: **Procedimiento para la preparación de moléculas fluoradas**

(30) Prioridad:

08.06.2006 DE 102006027089

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.11.2015

(73) Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH (100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim am Rhein, DE

(72) Inventor/es:

GELLER, THOMAS y
LUI, NORBERT

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 551 013 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).

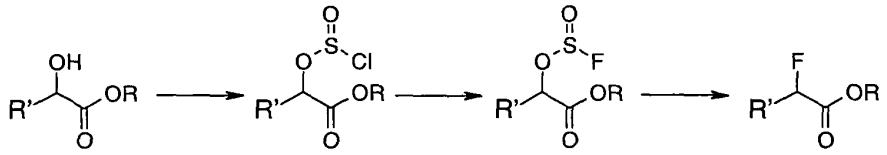
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de moléculas fluoradas

La invención se refiere al campo técnico de los procedimientos químicos para la preparación de compuestos que contienen flúor, más especialmente a los procedimientos para la preparación de ésteres de ácidos carboxílicos que contienen en posición α (alfa) un átomo de flúor como sustituyente.

Se sabe ya que los ésteres que contienen en posición α (alfa) un átomo de flúor como sustituyente pueden prepararse mediante la reacción de α-hidroxiésteres con cloruro de tionilo para dar el sulfito de cloro, la reacción del sulfito de cloro con una fuente de fluoruro para dar el sulfito de flúor y descomposición térmica posterior, dado el caso con amina o catalizador de piridina, (documento DE 1122505), véase el esquema 1:

Esquema 1



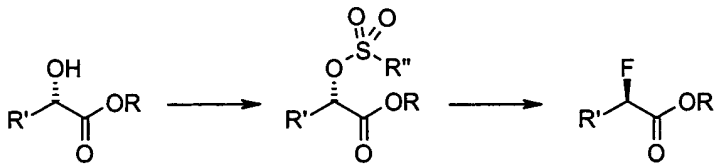
Mediante el uso de α-hidroxiésteres quirales, no racémicos puede usarse también esta reacción con realización de la reacción por lo demás igual, para preparar los productos objetivo como compuestos quirales, no racémicos (documentos WO-A-2006/037887, FR-A1-2876100). Los sulfitos de cloro de los α-hidroxiésteres necesarios según estos procedimientos pueden prepararse según procedimientos conocidos (por ejemplo los documentos EP-A-0056981, DE-A1-3102516).

Es desventajoso en este tipo de preparación la formación de SO_2 como gas de escape y la descomposición de los sulfitos de cloro observada como reacción secundaria para dar los correspondientes ésteres clorados en la posición α (por ejemplo el documento DE-A-3102516, usada allí como reacción principal).

Los ésteres clorados, debido a sus propiedades muy similares pueden separarse sólo difícilmente del producto objetivo.

Se sabe igualmente que pueden prepararse ésteres fluorados en la posición α también mediante reacción de α-hidroxiésteres para dar los correspondientes ésteres de ácidos sulfónicos y reacción posterior del éster de ácido sulfónico con una fuente de fluoruro (por ejemplo fluoruro de potasio) (por ejemplo el documento DE-A-4131242). Esta reacción puede usarse de manera enantioselectiva para la preparación de productos objetivo quirales, no racémicos cuando se usa el producto de partida en forma quiral, no racémica (véase el esquema 2 en el ejemplo de un éster enantiomérico fluorado en la posición α).

Esquema 2



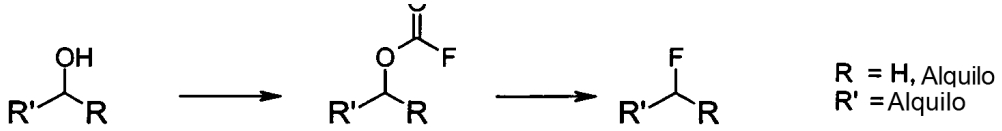
De manera condicionada por el alto peso molecular del grupo saliente se requiere manejar durante el procedimiento masas relativamente grandes para obtener al final un producto objetivo relativamente ligero. Por esto y por la mala biodegradabilidad de los grupos salientes se producen problemas a escala técnica.

Por el documento DE-A-3836855 se sabe que ésteres α-fluorados pueden obtenerse mediante desaminación de un aminoácido con nitrito de sodio en presencia de ácido fluorhídrico y piridina. Además se ha descrito en el documento DE-A-3836855 la apertura de anillo de un epóxido con una mezcla de HF y piridina, que tras oxidación y esterificación conduce igualmente a ésteres fluorados en la posición α. En los dos procedimientos son las cantidades usadas de ácido fluorhídrico y piridina relativamente altas, que dificulta su aplicabilidad técnica. Además, la desaminación en el caso de la preparación de productos quirales, no racémicos conduce sólo a excesos de enantiómeros no satisfactorios (menos del 60 %).

Además se conoce por Tetrahedron Lett., 2002, 43, 4275 - 4279 que los fluoroformiatos de alquilo pueden descomponerse térmicamente en presencia de fluoruro de hexabutilguanidinio para dar fluoroalcanos (véase esquema 3), discurriendo la reacción en gran parte de manera enantioselectiva. Los fluoroformiatos de alquilo

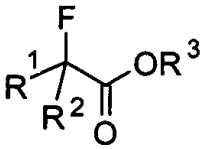
usados a este respecto pueden prepararse según J. Org. Chem. 1956,21, 1319-1320 o Tetrahedron Lett., 2002, 43, 4275 - 4279 mediante reacción de hidroxialcanos con fluorobromofosgeno, fluoroclorofosgeno, difluorofosgeno o fluoruro de potasio + radiación UV.

Esquema 3



Dado que los ésteres fluorados en la posición α, en particular en su forma quiral, no racémica, representan importantes productos intermedios para compuestos biológicamente activos, es deseable encontrar un modo de preparación que haga que puedan sintetizarse técnicamente los ésteres fluorados de manera sencilla.

Es objeto de la invención un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (IV), dado el caso en forma ópticamente activa,



(IV)

en la que

R^1 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_{24}), alquenilo (C_2-C_{24}), alquinilo (C_2-C_{24}), cicloalquilo (C_3-C_9), alquil(C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_9) o un resto de fórmula $-CO_2R^4$, $-(CH_2)_nCO_2R^4$, $-COR^4$, $-SOR^4$ o $-SO_2R^4$, en el que n significa un número entero de 0 a 12, o arilo, heterociclilo, fenil-alquilo (C_1-C_6) o heterociclil-alquilo (C_1-C_6), estando cada uno de los últimos 4 restos mencionados en el anillo no sustituidos o sustituidos con uno o varios restos del grupo halógeno, alquilo (C_1-C_{12}), alcoxilo (C_1-C_{12}), haloalquilo (C_1-C_{12}) y haloalcoxilo (C_1-C_{12}) y significando heterociclilo respectivamente un resto heterocíclico con 1 a 3 heteroátomos del grupo N, O y S,

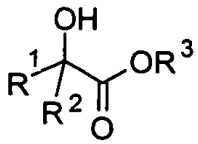
R^2 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_{24}), alquenilo (C_2-C_{24}), alquinilo (C_2-C_{24}), cicloalquilo (C_3-C_9), alquil(C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_9) o un resto de fórmula $-CO_2R^4$, $-(CH_2)_nCO_2R^4$, $-COR^4$, $-SOR^4$ o $-SO_2R^4$, en el que n significa un número entero de 0 a 12, o arilo dado el caso sustituido, preferentemente fenilo, que no está sustituido o está sustituido con uno o varios restos del grupo halógeno, alquilo (C_1-C_{12}), alcoxilo (C_1-C_{12}), haloalquilo (C_1-C_{12}) y haloalcoxilo (C_1-C_{12}),

R^3 representa alquilo (C_1-C_{24}), alquenilo (C_2-C_{24}), alquinilo (C_2-C_{24}), cicloalquilo (C_3-C_9), alquil(C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_9), arilo, heterociclilo, fenil-alquilo (C_1-C_6) o heterociclil-alquilo (C_1-C_6), estando cada uno de los últimos 4 restos mencionados en el anillo no sustituidos o sustituidos con uno o varios restos del grupo halógeno, alquilo (C_1-C_{12}), alcoxilo (C_1-C_{12}), haloalquilo (C_1-C_{12}) y haloalcoxilo (C_1-C_{12}) y significando heterociclilo respectivamente un resto heterocíclico con 1 a 3 heteroátomos del grupo N, O y S,

R^4 representa alquilo (C_1-C_{24}), alquenilo (C_2-C_{24}), alquinilo (C_2-C_{24}), cicloalquilo (C_3-C_9), alquil(C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_9), arilo, heterociclilo, fenil-alquilo (C_1-C_6) o heterociclil-alquilo (C_1-C_6), estando cada uno de los últimos 4 restos mencionados en el anillo no sustituidos o sustituidos con uno o varios restos del grupo halógeno, alquilo (C_1-C_{12}), alcoxilo (C_1-C_{12}), haloalquilo (C_1-C_{12}) y haloalcoxilo (C_1-C_{12}) y significando heterociclilo respectivamente un resto heterocíclico con 1 a 3 heteroátomos del grupo N, O y S,

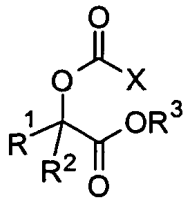
caracterizado porque

(a) un compuesto de fórmula (I)

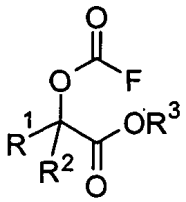


(I)

en la que R^1, R^2 y R^3 son tal como se definen en la fórmula (IV), se hace reaccionar con un compuesto de dihalocarbonilo o un equivalente del mismo para dar el compuesto de fórmula (II) [variante (a1)] o (III) [variante (a2)],



(II)



(III)

donde en las fórmulas (II) y (III)
R^1, R^2 y R^3 son tal como se definen en la fórmula (IV) y
X significa un átomo de halógeno del grupo Cl o Br,
y

(b) para el caso de que en la etapa (a) según la variante (a1) se haya obtenido el compuesto (II), el compuesto (II) se hace reaccionar con un reactivo de fluoración para dar el compuesto de la mencionada fórmula (III),

(c) el compuesto de fórmula (III) obtenido tras la etapa (a) o (b) se hace reaccionar térmicamente, dado el caso en presencia de un catalizador, con descarboxilación para dar el compuesto de la mencionada fórmula (IV).

En la fórmula (I) y todas las fórmulas siguientes, los restos alquilo también en los significados combinados tales como alcoxilo, haloalquilo y haloalcoxilo así como los correspondientes restos insaturados y/o sustituidos en la estructura principal de carbono pueden ser respectivamente de cadena lineal o ramificados.

La expresión “alquilo (C_1-C_4)” significa un modo de escritura para alquilo con uno a 4 átomos de carbono, es decir comprende los restos metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metilpropilo o terc-butilo. Los restos alquilo generales con un intervalo de átomos de C indicado más grande, por ejemplo “alquilo (C_1-C_6)” comprenden de manera correspondiente también restos alquilo de cadena lineal o ramificados con un número más alto de átomos de C, es decir de acuerdo con el ejemplo también los restos alquilo con 5 y 6 átomos de C.

Si no se indica de manera especial, en los restos de hidrocarburo tales como restos alquilo, alquenilo y alquinilo, también en restos combinados, se prefieren las estructuras principales de carbono inferiores, por ejemplo con 1 a 6 átomos de C o en caso de grupos insaturados con 2 a 6 átomos de C. Los restos alquilo, también en los significados combinados tales como alcoxilo, haloalquilo etc., significan por ejemplo metilo, etilo, n- o i-propilo, n-, i-, t- o 2-butilo, pentilos, hexilos, tales como n-hexilo, i-hexilo y 1,3-dimetilbutilo, heptilos, tales como n-heptilo, 1-metilhexilo y 1,4-dimetilpentilo; los restos alquenilo y alquinilo tienen el significado de los restos insaturados posibles que corresponden a los restos alquilo; alquenilo significa por ejemplo grupo vinilo, alilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-butenilo, pentenilo, 2-metilpentenilo o hexenilo, preferentemente alilo, 1-metilprop-2-en-1-ilo, 2-metil-prop-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-3-en-1-ilo, 1-metil-but-3-en-1-ilo o 1-metil-but-2-en-1-ilo. Alquenilo incluye en particular también restos de hidrocarburo de cadena lineal o ramificados con más de un doble enlace, tal como 1,3-butadienilo y 1,4-pentadienilo, sin embargo también restos alenilo o cumulenilo con uno o varios dobles enlaces acumulados, tales como por ejemplo alenilo (1,2-propadienilo), 1,2-butadienilo y 1,2,3-pentatrienilo;

Alquinilo significa por ejemplo propargilo, but-2-in-1-ilo, but-3-in-1-ilo, 1-metil-but-3-in-1-ilo. Alquinilo incluye en particular también restos de hidrocarburo de cadena lineal o ramificados con más de un triple enlace o también con uno o varios triples enlaces y uno o varios dobles enlaces, tal como por ejemplo 1,3-butatrienilo o 3-penten-1-in-1-ilo.

Alquilideno, por ejemplo también en la forma alquilideno (C_1-C_{10}), significa el resto de un alcano de cadena lineal o ramificado que está unido a través de un doble enlace, no estando determinada aún la posición del sitio de unión. En el caso de un alcano ramificado se tienen en cuenta naturalmente sólo posiciones en las que dos átomos de H pueden sustituirse por el doble enlace; los restos son por ejemplo $=CH_2$, $=CH-CH_3$, $=C(CH_3)-CH_3$, $=C(CH_3)-C_2H_5$ o $=C(C_2H_5)-C_2H_5$.

Cicloalquilo significa un sistema de anillo saturado, carbocíclico con preferentemente 3-8 átomos de C, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En el caso de cicloalquilo sustituido se incluyen sistemas cíclicos con sustituyentes, estando unidos los sustituyentes con un doble enlace al resto cicloalquilo, por ejemplo un grupo alquilideno tal como metilideno. En el caso de cicloalquilo sustituido se incluyen también sistemas alifáticos policíclicos, tales como por ejemplo biciclo[1.1.0]butan-1-ilo, biciclo[1.1.0]butan-2-ilo, biciclo[2.1.0]pentan-1-ilo, biciclo[2.1.0]pentan-2-ilo, biciclo[2.1.0]pentan-5-ilo, adamantan-1-ilo y adamantan-2-ilo.

Halógeno significa por ejemplo flúor, cloro, bromo o yodo. Haloalquilo, haloalquenilo y haloalquinilo significan alquilo, alquenilo o alquinilo parcial o completamente sustituido con átomos de halógeno iguales o distintos, preferentemente del grupo flúor, cloro y bromo, en particular del grupo flúor y cloro, por ejemplo monohaloalquilo (= monohalogenoalquilo), perhaloalquilo, CF_3, CHF_2, CH_2F, CF_3CF_2, CH_2FCHCl, CCl_3, $CHCl_2$, CH_2CH_2Cl; haloalcoxilo

es por ejemplo OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, CF_3CF_2O, OCH_2CF_3 y OCH_2CH_2Cl; lo correspondiente se aplica para haloalquenilo y otros restos sustituidos con halógeno.

Arilo significa un sistema aromático mono-, bi- o policíclico, por ejemplo fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, pentalenilo, fluorenilo y similares, preferentemente fenilo.

Un resto o anillo heterocíclico (heterociclilo) puede ser saturado, insaturado o heteroaromático; si no se define lo contrario, éste contiene preferentemente uno o varios, en particular 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo heterocíclico, preferentemente del grupo N, O, y S; preferentemente, éste es un resto heterocíclico alifático con 3 a 7 átomos de anillo o un resto heteroaromático con 5 o 6 átomos de anillo. El resto heterocíclico puede ser por ejemplo un resto o anillo heteroaromático (heteroarilo), tal como por ejemplo un sistema aromático mono-, bi- o policíclico, en el que al menos 1 anillo contiene uno o varios heteroátomos. Preferentemente, éste es un anillo heteroaromático con un heteroátomo del grupo N, O y S, por ejemplo piridilo, pirrolilo, tienilo o furilo; además preferentemente, éste es un correspondiente anillo heteroaromático con 2 o 3 heteroátomos, por ejemplo pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo y triazolilo. Además preferentemente, éste es un resto heterocíclico parcial o completamente hidrogenado con un heteroátomo del grupo N, O y S, por ejemplo oxiranilo, oxetanilo, oxolanilo (= tetrahidrofurilo), oxanilo, pirrolinilo, pirrolidilo o piperidilo.

Además preferentemente, éste es un resto heterocíclico parcial o completamente hidrogenado con 2 heteroátomos del grupo N, O y S, por ejemplo piperazinilo, dioxolanilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo y morfolinilo. Como sustituyentes para un resto heterocíclico sustituido se tienen en cuenta los sustituyentes mencionados a continuación, adicionalmente también oxo. El grupo oxo puede aparecer también en los heteroátomos de anillo que pueden existir en distintos estados de oxidación, por ejemplo en N y S.

Los ejemplos preferentes de heterociclilo son un resto heterocíclico con 3 a 6 átomos de anillo del grupo piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxiranilo, 2-oxetanilo, 3-oxetanilo, oxolanilo (= tetrahidrofurilo), pirrolidilo, piperidilo, en particular oxiranilo, 2-oxetanilo, 3-oxetanilo u oxolanilo, o es un resto heterocíclico con dos o tres heteroátomos, por ejemplo pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tienilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, piperazinilo, dioxolanilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo o morfolinilo.

Si un cuerpo base está sustituido “con uno o varios restos” de una enumeración de restos (= grupo) o de un grupo genéricamente definido de restos, entonces esto incluye respectivamente la sustitución simultánea con varios restos iguales y/o estructuralmente distintos.

Los restos sustituidos, tal como un resto arilo, fenilo, heterociclilo y heteroarilo sustituido, significan por ejemplo un resto sustituido derivado del cuerpo base no sustituido, significando los sustituyentes por ejemplo uno o varios, preferentemente 1, 2 o 3 restos del grupo halógeno, alcoxilo, alquiltio, hidroxilo, amino, nitro, carboxilo, ciano, azido, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, formilo, carbamoílo, mono- y dialquilaminocarbonilo, amino sustituido, tal como acilamino, mono- y dialquilamino, y alquilsulfinilo, alquilsulfonilo y alquilo, haloalquilo, alquiltioalquilo, alcoxi-alquilo, mono- y dialquil-aminoalquilo dado el caso sustituido e hidroxi-alquilo; en el término “restos sustituidos” tal como alquil sustituido etc. están incluidos como sustituyentes, adicionalmente a los restos que contienen hidrocarburo saturados mencionados, los correspondientes restos alifáticos y aromáticos insaturados, tales como alquenilo, alquinilo, alqueniloxilo, alquiniloxilo, fenilo, fenoxilo etc. dado el caso sustituidos.

Los sustituyentes mencionados a modo de ejemplo (“primer plano de sustituyentes”), siempre que contengan proporciones que contienen hidrocarburo, pueden estar además sustituidos allí dado el caso (“segundo plano de sustituyentes”), por ejemplo con uno de los sustituyentes, tal como se define éste para el primer plano de sustituyentes. Son posibles otros planos de sustituyentes correspondientes. Preferentemente se incluyen por el término “resto sustituido” sólo uno o dos planos de sustituyentes.

Preferentemente, los sustituyentes para los planos de sustituyentes son por ejemplo:

en restos con átomos de C se prefieren aquéllos con 1 a 6 átomos de C, preferentemente de 1 a 4 átomos de C, en particular 1 o 2 átomos de C. Se prefieren por regla general sustituyentes del grupo halógeno, por ejemplo flúor y cloro, alquilo (C_1-C_4), preferentemente metilo o etilo, haloalquilo (C_1-C_4), preferentemente trifluorometilo, alcoxilo (C_1-C_4), preferentemente metoxilo o etoxilo, haloalcoxilo (C_1-C_4), nitro y ciano. A este respecto se prefieren especialmente los sustituyentes metilo, metoxilo, flúor y cloro.

Fenilo dado el caso sustituido es preferentemente fenilo que está no sustituido o sustituido una o varias veces, preferentemente hasta tres veces con restos iguales o distintos del grupo halógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), haloalcoxilo (C_1-C_4) y nitro, por ejemplo o-, m- y p-tolilo, dimetilfenilos, 2-, 3- y 4-clorofenilo, 2-, 3- y 4-trifluoro- y -triclorofenilo, 2,4-, 3,5-, 2,5- y 2,3-diclorofenilo, o-, m- y p-metoxifenilo.

La fórmula (I) y fórmulas siguientes comprenden también todos los estereoisómeros y sus mezclas. Tales compuestos de fórmula (I) contienen uno o varios átomos de C asimétricos o también dobles enlaces que no están indicados de manera separada en las fórmulas generales (I). Los estereoisómeros posibles definidos por su forma espacial específica, tales como enantiómeros, diastereómeros, isómeros Z y E, están comprendidos todos por la fórmula (I) y pueden prepararse de manera dirigida en el modo de procedimiento enantioselectivo preferente, cuando

se usan sustancias de partida ópticamente activas.

Las longitudes de cadena preferentes para alquilo, alquenilo, alquinilo en los restos R^1, R^2, R^3 y R^4 son C_1-C_{12}, de manera especialmente preferente C_1-C_6, muy especialmente C_1-C_4.

El tamaño de anillo preferente para cicloalquilo en los R^1, R^2, R^3 y R^4 es C_3-C_7, en particular C_3-C_6.

Preferentemente

R^1 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_{12}), alquenilo (C_2-C_{12}), alquinilo (C_2-C_{12}), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil(C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6) o un resto de fórmula $-CO_2R^4$, $-(CH_2)_nCO_2R^4$, $-COR^4$, $-SOR^4$ o $-SO_2R^4$, en el que n significa un número entero de 0 a 12, o fenilo, heterociclilo con 3 a 6 átomos de anillo, fenil-alquilo (C_1-C_4) o heterociclil-alquilo (C_1-C_4), estando cada uno de los últimos 4 restos mencionados en el anillo no sustituidos o sustituidos con uno o varios restos del grupo halógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4) y haloalcoxilo (C_1-C_4) y significando heterociclilo respectivamente un resto heterocíclico con 1 a 3 heteroátomos del grupo N, O y S.

En particular

R^1 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil(C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6) o un resto de fórmula $-CO_2R^4$, $-(CH_2)_nCO_2R^4$, $-COR^4$, $-SOR^4$ o $-SO_2R^4$, en el que n significa un número entero de 0 a 12, o fenilo.

Muy especialmente R^1 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4).

Preferentemente

R^2 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_{12}), alquenilo (C_2-C_{12}), alquinilo (C_2-C_{12}), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil(C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6) o un resto de fórmula $-CO_2R^4$, $-(CH_2)_nCO_2R^4$, $-COR^4$, $-SOR^4$ o $-SO_2R^4$, en el que n significa un número entero de 0 a 12, o arilo dado el caso sustituido, preferentemente fenilo, que no está sustituido o está sustituido con uno o varios restos del grupo halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6) y haloalcoxilo (C_1-C_6).

En particular

R^2 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil(C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6) o un resto de fórmula $-CO_2R^4$, $-(CH_2)_nCO_2R^4$, $-COR^4$, $-SOR^4$ o $-SO_2R^4$, en el que n significa un número entero de 0 a 12, o fenilo.

Muy especialmente R^2 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4).

Preferentemente

R^3 representa alquilo (C_1-C_{12}), alquenilo (C_2-C_{12}), alquinilo (C_2-C_{12}), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil(C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6), fenilo, heterociclilo, fenil-alquilo (C_1-C_4) o heterociclil-alquilo (C_1-C_4), estando cada uno de los últimos 4 restos mencionados en el anillo no sustituidos o sustituidos con uno o varios restos del grupo halógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4) y haloalcoxilo (C_1-C_4) y significando heterociclilo respectivamente un resto heterocíclico con 1 a 3 heteroátomos del grupo N, O y S.

En particular

R^3 representa alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6) o alquil(C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6).

Muy especialmente R^3 representa alquilo (C_1-C_4).

Preferentemente

R^4 representa alquilo (C_1-C_{12}), alquenilo (C_2-C_{12}), alquinilo (C_2-C_{12}), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil(C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6), fenilo, heterociclilo, fenil-alquilo (C_1-C_4) o heterociclil-alquilo (C_1-C_4), estando cada uno de los últimos 4 restos mencionados en el anillo no sustituidos o sustituidos con uno o varios restos del grupo halógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4) y haloalcoxilo (C_1-C_4) y significando heterociclilo respectivamente un resto heterocíclico con 1 a 3 heteroátomos del grupo N, O y S.

En particular

R^4 representa alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6) o alquil(C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6).

Muy especialmente R^4 representa alquilo (C_1-C_4).

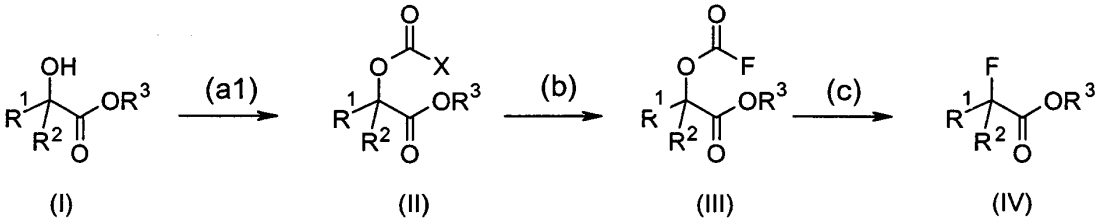
Se prefieren también procedimientos con compuestos, en los que se combinan dos o varias de las características preferentes mencionadas anteriormente.

A este respecto se prefieren especialmente los procedimiento con etapas enantioselectivas para la preparación de compuestos (IV) ópticamente activos.

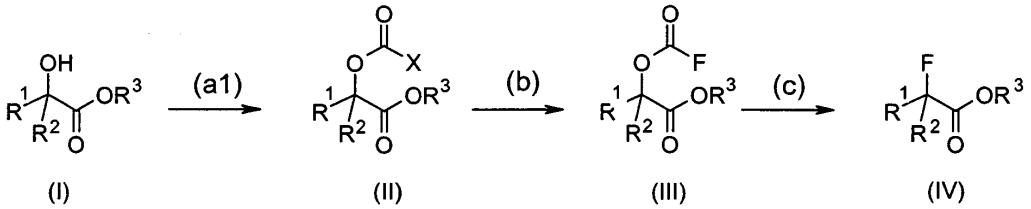
En la forma de realización preferente se preparan los ésteres fluorados de manera rápida y sin componentes secundarios ecológicamente complicados. Los reactivos usados conducen mediante su peso molecular relativamente bajo a flujos de masa bajos. El procedimiento de acuerdo con la invención representa por consiguiente una ampliación del estado de la técnica, dado que permite una preparación muy ventajosa de ésteres α-fluorados a partir de α-hidroxiésteres fácilmente accesibles. A partir de los procedimientos conocidos no podía esperarse que la preparación de acuerdo con la invención de compuestos de fórmula (IV) se consiguiera de manera eficaz y con el rendimiento y pureza altos, en particular en el caso de la preparación de compuestos quirales no racémicos. Esto vale también debido a las diferencias en las reactividades que con frecuencia son muy grandes como es sabido entre compuestos de flúor en comparación con compuestos de cloro y bromo.

El procedimiento para la preparación de los compuestos (IV) está constituido según una variante por las tres etapas (a1) + (b) + (c) (véase el esquema 4), según otra variante por las dos etapas (a2) + (c) (véase el esquema 5).

Esquema 4



Esquema 5



Es objeto de la invención también la combinación de las etapas de procedimiento (b) + (c) o el procedimiento (c), pudiéndose preparar los compuestos (II) o (III) usados entonces también de otra manera.

Son objeto de la invención también las etapas individuales (a2) y (b), los compuestos de fórmula (III) y las combinaciones (a1) + (b) y (a2) + (b).

Con respecto a la etapa de procedimiento (a), variantes (a1) y (a2):

Los ésteres de ácidos hidroxicarboxílicos de fórmula (I) se conocen en gran parte o pueden prepararse de manera análoga a procedimientos conocidos (véase por ejemplo el documento EP-A-0163435 y la bibliografía allí citada).

Su reacción para dar cloroformiatos de fórmula (II) (X = Cl) según la variante (a1) se ha descrito ya parcialmente (véase también el documento EP-A-0163435). Los cloroformiatos o bromoformiatos de fórmula (II) pueden prepararse mediante reacción de los compuestos (I) con un compuesto de dihalocarbonilo o un equivalente del mismo, pudiéndose usar como compuesto de dihalógeno o su equivalente por ejemplo fosgeno (Cl-CO-Cl), dibromuro de carbonilo (Br-CO-Br), cloruro-bromuro de carbonilo (Cl-CO; Br), difosgeno, trifosgeno, etc.

Los fluoroformiatos (III) de acuerdo con una de las reivindicaciones 11 y 12 y la preparación de fluoroformiatos (III) según la variante (a2) son nuevos. A diferencia de la variante (a1) se usan en la variante (a2) compuestos de dihalógeno que contienen flúor o sus equivalentes, por ejemplo difluoruro de carbonilo (F-CO-F), cloruro-fluoruro de carbonilo (F-CO-Cl), bromuro-fluoruro de carbonilo (F-CO-Br), etc.

La variante (a2) puede realizarse por lo demás en las condiciones de procedimiento, tal como se conocen de manera análoga para la variante (a1).

Se prefieren también las realizaciones de la variante (a1) y (a2) con conversión de compuestos de fórmula (I) ópticamente activos en compuestos de fórmula (II) o (III) ópticamente activos. La etapa de procedimiento (a) puede

realizarse por consiguiente de manera enantioselectiva, lo que es importante y ventajoso para la preparación de compuestos (IV) ópticamente activos según el procedimiento total.

Con respecto a la etapa de procedimiento (b):

La reacción de acuerdo con la invención de los haloformiatos de fórmula (II) con un agente de fluoración se realiza por regla general a temperaturas entre -15 ºC y 150 ºC, preferentemente entre -10 ºC y 100 ºC, de manera especialmente preferente entre 0 ºC y 50 ºC.

Como agente de fluoración pueden usarse reactivos de fluoración habituales, preferentemente compuestos a modo de sal, que contienen flúor, por ejemplo fluoruro de hidrógeno (HF) o mezclas o sales de fluoruro de hidrógeno con bases orgánicas tales como bases de amina orgánicas, por ejemplo piridina/fluoruro de hidrógeno, trietilamina/HF o tributilamina/HF. Son correspondientemente muy adecuados los fluoruros de metal alcalino tales como fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro de amonio, fluoruros de amonio o fosfonio sustituidos con restos orgánicos, preferentemente fluoruros de amonio o fosfonio cuaternario, tales como por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio o fluoruro de tetrafenilfosfonio. Preferentemente se usan piridina/fluoruro de hidrógeno, trietilamina/HF, NaF o KF.

Para la preparación de los compuestos de los fluoroformiatos de fórmula (III) se usa en la etapa (b) el reactivo de fluoración preferentemente de manera equimolar o en exceso. Convenientemente se usan por regla general por mol de producto de partida de fórmula (II) entre 1,0 y 10 equivalentes molares, preferentemente entre 1,0 y 1,6 equivalentes molares de reactivo de fluoración, en particular a este respecto un exceso estequiométrico de reactivo de fluoración. Por 1 equivalente molar se entiende a este respecto un mol de un reactivo de fluoración, que transfiere un mol de átomo de flúor por mol de reactivo. Correspondientemente significa 1 equivalente molar también medio mol de un reactivo de fluoración, que transfiere por mol de reactivo dos átomos de flúor (por ejemplo un fluoruro alcalinotérreo).

La reacción en la etapa (b) puede realizarse con o sin disolvente. Como disolvente en la reacción se usan preferentemente disolventes inertes, por ejemplo compuestos aromáticos alquilados, compuestos aromáticos halogenados, alcanos halogenados, amidas N,N-dialquiladas, pirrolidonas alquiladas, éteres, nitrilos, piridinas y sulfolano. Se prefieren especialmente clorobenceno, diclorobenceno, tricloro benceno, cloruro de metileno, cloroformo, sulfolano, dimetilacetamida, dimetilformamida, acetonitrilo, benzonitrilo y piridina. Se prefieren muy especialmente cloruro de metileno, piridina, sulfolano y dimetilacetamida.

La etapa de procedimiento (b) puede realizarse, como también todos los demás procedimientos de acuerdo con la invención, de manera conveniente a presión normal. Sin embargo es también posible trabajar a presión elevada o reducida, preferentemente entre 10 kPa y 1000 kPa. Opcionalmente pude añadirse en la etapa (b) un catalizador que cataliza especialmente el intercambio del halógeno X = Cl o Br en el compuesto (II) por flúor y a este respecto preferentemente aumenta la reactividad nucleófila del anión fluoruro en el medio de reacción. Los catalizadores adecuados son por ejemplo éteres corona (por ejemplo 18-[C]-6), polietilenglicoldialquiléteres, fluoruros de amonio cuaternario o fluoruros de fosfonio cuaternario o CsF.

Con respecto a la etapa de procedimiento (c):

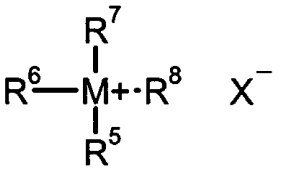
La reacción de acuerdo con la invención (descarboxilación) de los fluoroformiatos de fórmula (III) para dar los ésteres α-fluorados (IV) se realiza por regla general a temperaturas entre -15 ºC y 200 ºC, preferentemente entre 60 ºC y 200 ºC, de manera especialmente preferente 90 ºC y 180 ºC.

La descarboxilación puede realizarse sin otros aditivos o preferentemente en presencia de un catalizador o reactivo de descarboxilación, dado el caso en presencia de una fuente de fluoruro, tal como por ejemplo fluoruro de potasio o fluoruro de hidrógeno (designado conjuntamente en el presente documento también como “catalizador”).

Como catalizadores o reactivos de descarboxilación pueden usarse por ejemplo haluros alcalinos (por ejemplo KF, CsF o mezclas de éstos), piridinas y aminas terciarias aromáticas o heteroaromáticas, por ejemplo N,N-dimetilaminopiridina, o catalizadores de transferencia de fases o mezclas de éstos.

A los catalizadores de transferencia de fases pertenecen por ejemplo:

(A) compuestos de fosfonio o amonio cuaternarios de fórmula (V),



(V)

en la que

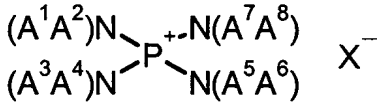
R^5, R^6, R^7 y R^8 independientemente entre sí representan alquilo C_1-C_{22}, respectivamente arilo o (alquil C_1-C_4)arilo dado el caso sustituido, teniendo arilo el significado fenilo o naftilo y significando los sustituyentes en cuestión halógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxilo C_1-C_4, nitro o ciano,

X^- significa un equivalente de un anión nucleófilo (por ejemplo Cl-, Br-, J-),

M^+ representa N o P,

o

(B) sales de amidofosfonio de fórmula (VI),



(VI)

en la que

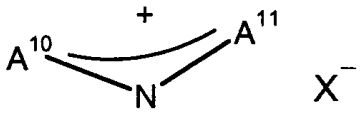
A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6, A^7 y A^8 independientemente entre sí representan alquilo C_1-C_{12} o alquenilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_4-C_8, arilo C_6-C_{12}, aralquilo C_7-C_{12}, o

A^1A^2, A^3A^4, A^5A^6 y A^7A^8 independientemente entre sí están unidos directamente o través de O o N-A^9 entre sí a un anillo de 3 a 7 miembros,

A^9 representa alquilo C_1-C_4,

X^- representa un anión nucleófilo (por ejemplo Cl^-, Br^-, J^-), o

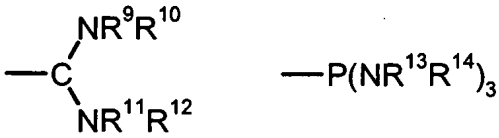
(C) compuestos de fórmula (VII),



(VII)

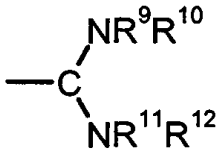
en la que

A^{10} y A^{11} independientemente entre sí representan uno de los siguientes restos



R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13} y R^{14} independientemente entre sí representan alquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_2-C_{10} o arilo C_6-C_{12} o

R^9R^{10}, $R^{11}R^{12}$, $R^{13}R^{14}$ por pares con los átomos de N unidos respectivamente están unidos directamente entre sí para dar un anillo saturado o insaturado de 3 a 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y por lo demás átomos de carbono, pudiendo representar el resto

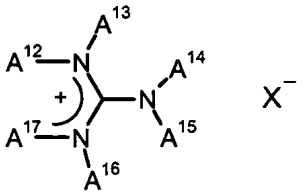


también un anillo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros, que contiene dos átomos de nitrógeno y por lo demás átomos de carbono,

X^- significa un equivalente de un anión nucleófilo (por ejemplo Cl^-, Br^-, J^-),

o

(D) sales de hexaalquilguanidinio de fórmula (VIII),



(VIII)

en la que

A^{12}, A^{13}, A^{14}, A^{15}, A^{16} y A^{17}	independientemente entre sí representan alquilo C_1-C_{12} o alquenilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_4-C_8, arilo C_6-C_{12}, aralquilo C_7-C_{12}, o
$A^{12}A^{13}$, $A^{14}A^{15}$ y $A^{16}A^{17}$	independientemente entre sí están unidos directamente o a través de O o N-A^{18} entre sí para dar un anillo de 3 a 7 miembros,
A^{18}	representa alquilo C_1-C_4,
X^-	un equivalente de un anión nucleófilo.

Preferentemente se usan N,N-dimetilaminopirimidina (DMAP), CsF, sales de tetraalquilamonio, sales de tetraarilfosfonio y las sales de hexaalquilguanidinio; se prefieren especialmente CsF, cloruros y bromuros de tetraalquilamonio.

Los compuestos mencionados se conocen por el experto como catalizadores de transferencia de fases.

Opcionalmente puede añadirse otro catalizador, tal como por ejemplo un éter corona (por ejemplo 18-[C]-6) o un polietilenglicoldialquiléter.

Se prefiere el modo de procedimiento enantioselectivo de la etapa (c) con uso de catalizadores o reactivos de descarboxilación. La diferencia de reactivos y catalizadores es sólo de manera práctica con respecto a las cantidades distintas que según esto son óptimas; las dos sustancias tienen en común que fomentan ("catalizan") la descarboxilación. Los catalizadores o reactivos de descarboxilación adecuados para el modo de procedimiento enantioselectivo son haluros alcalinos, preferentemente fluoruros tales como KF, CsF o mezclas de fluoruros, o aminas terciarias aromáticas o heteroaromáticas tales como aminopiridinas N-sustituidas, por ejemplo N,N-dimetilaminopiridina, o los denominados catalizadores de transferencia de fases o mezclas de éstos.

Para la preparación de los compuestos de fórmula (IV) se usa el reactivo de descarboxilación o el catalizador de descarboxilación por regla general en una proporción entre 0,005 mol y 6 mol, preferentemente entre 0,005 mol y 2 mol, de manera especialmente preferente en una proporción entre 0,01 mol y 2 mol por mol de compuesto de fórmula (III).

La reacción de descarboxilación puede realizarse con o sin disolvente. Como disolvente en la reacción se usan preferentemente disolventes del grupo de los compuestos aromáticos halogenados, alcanos halogenados, amidas N,N-dialquiladas, pirrolidonas N-alquiladas, éteres, piridinas, ésteres, nitrilos y sulfolano. Se prefieren especialmente clorobenceno, diclorobenceno, triclorobenceno, sulfolano y dimetilacetamida. Se prefieren muy especialmente clorobenceno, sulfolano, los propios productos de la reacción y dimetilacetamida.

Se prefiere también la reacción sin disolvente, sirviendo los productos de partida y los propios productos de la reacción como solubilizadores o disolventes.

Todos los procedimientos de acuerdo con la invención pueden realizarse de manera conveniente con presión normal. Sin embargo es también posible trabajar con presión elevada o reducida, por regla general entre 10 kPa y 1000 kPa.

En los siguientes ejemplos de realización, las indicaciones de cantidad (incluyendo las indicaciones de porcentaje) se refieren al peso, si no se define especialmente lo contrario.

Ejemplos 1 a 5

En cada caso 1,0 g de 2S-[(fluorocarbonil)oxi]propanoato de metilo se convirtió según las condiciones anotadas en la tabla 1 en el 2(R)-fluoropropionato de metilo. La temperatura expuesta indica la temperatura del baño promedio del medio de calentamiento. Las mezclas de reacción se realizaron sin destilación del producto. Las conversiones en el producto objetivo están anotadas en la tabla 1.

El producto 2(R)-fluoropropionato de metilo se caracterizó también por su espectro de RMN:

RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3CN): δ = 1,51 (dd, 3H, H-C3, J_1 = 23,9 Hz, J_2 = 6,8 Hz), 3,73 (s, 3H, metilo de éster), 5,06 (dq, 1 H, 48,3 Hz, J_2 = 6,9 Hz).

El exceso enantiomérico se determinó mediante cromatografía de gases en una fase de soporte quiral.

Tabla 1

N.º	Kat.	Kat. [eq]	KF [eq.]	T [ºC]	Konz [%]	t [h]	Lsgm	Conversión [%]	ee* [%]
1	DMAP	0,1	/	90	20	6	MCB	33	95
2	DMAP	0,1	/	90	/	6	/	48	88
3	DMAP	0,1	/	90	20	6	Producto	83	95
4	CsF	0,1	/	160	20	6	DMAA	42	96
5	18[C]6	0,05	2	120	20	6	DMAA	63	73

Abreviaturas en la tabla 1:
ee = exceso enantiomérico
* = exceso enantiomérico al final del tiempo de reacción;
Kat. = catalizador de descarboxilación
Kat [eq] = cantidad de catalizador en equivalentes molares con respecto al producto de partida
T = temperatura de reacción (temperatura promedio del medio de calentamiento)
Konz = concentración de producto de partida al inicio de la reacción
Lsgm = disolvente
Conversión = conversión de la reacción con respecto al producto de partida
DMAP = N,N-dimetilaminopiridina,
MCB = monoclorobenceno,
DMAA = dimetilacetamida,
18[C]6 = éter corona 18-corona-6

Ejemplos 6 a 10

En cada caso 1,0 g de 2-[(fluorocarbonil)oxi]propanoato de metilo racémico se convirtió según las condiciones anotadas en la tabla 2 en el 2-fluoropropionato de metilo racémico. La temperatura expuesta indica la temperatura del baño promedio del medio de calentamiento. Las mezclas de reacción se realizaron sin destilación del producto. Las conversiones en el producto objetivo están anotadas en la tabla 2.

El producto 2(R)-fluoropropionato de metilo se caracterizó también mediante su espectro de RMN: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3CN): δ = 1,51 (dd, 3H, H-C3, J_1 = 23,9 Hz, J_2 = 6,8 Hz), 3,73 (s, 3H, metilo de éster), 5,06 (dq, 1 H, 48,3 Hz, J_2 = 6,9 Hz).

Tabla 2

N.º	Kat.	[eq]	KF [eq.]	T [ºC]	Konz [%]	t [h]	Lsgm.	Conversión
6	HBGCl	0,1	/	90	40	6	DMAA	83
7	HBGCl	0,1	/	rfx.	40	6	THF	83
8	Bu_4NBr	0,1	/	90	20	6	DMAA	91
9	Bu4NBr	0,1	/	90	20	6	Xileno	91
10	Bu_4NCl	0,1	/	90	20	6	MCB	83

Abreviaturas en la tabla 2: véanse las abreviaturas en la tabla 1
Otras abreviaturas en la tabla 2:
HBGCl = cloruro de hexabutilguanidinio,
Bu_4NBr = bromuro de tetrabutilamonio,
Bu_4NCl = cloruro de tetrabutilamonio,
THF = tetrahidrofurano

Ejemplo 11

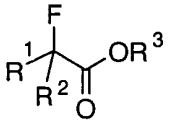
Se disolvieron 4,7 g de piridina en 10 ml de diclorometano y se mezclaron a temperatura ambiente con 1,9 g de complejo de piridina-HF (M = 99,11 g/mol). En esta mezcla se añadieron gota a gota 10 g de 2-[(clorocarbonil)oxi]propanoato de metilo (ee. 99 %) y se agitó la mezcla de reacción resultante durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se añadió la mezcla a ácido clorhídrico semiconcentrado, se separó la fase orgánica y se extrajo posteriormente la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. Se obtuvieron 7,8 g de 2-[(fluorocarbonil)oxi]propanoato de metilo con un contenido del 89 % (rendimiento: 77 %, ee: 99 %). Los análisis del exceso enantiomérico se realizaron por medio de CG quiral.
RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3CN): δ = 1,55 (dd, 3H, H-C3, J_1 = 7,1 Hz, J_2 = 1,6 Hz), 3,76 (s, 3H, metilo de éster), 5,12 (dq, 1H, J_1 = 7,6 Hz, J_2 = 1,1 Hz).

Ejemplo 12

Se añadieron gota a gota 11,2 g de 2'S-[(clorocarbonil)oxi]propanoato de 2-RS-etilhexilo a temperatura ambiente en una mezcla de 3,7 g de fluoruro de potasio y 0,56 g del éter corona 18-corona-6 en 25 g de cloruro de metileno. Tras agitar durante la noche se obtuvieron 9,2 g de 2'S-[(fluorocarbonil)oxi]propanoato de 2-RS-etilhexilo con un contenido del 82 % (rendimiento: 72 % de la teoría).
RMN-^{13}C (151 MHz, CD_3CN): δ = 11,2 (CH_3CH_2-), 14,3 (C6), 16,9 (C3'), 23,6 (C5), 24,3, 24,4 (CH_3CH_2-), 29,5 (C4), 30,9 (C3), 39,5 (C2), 68,7 (C1), 76,2 (C2'), 145,5 (COF, J = 1,9 Hz), 169,9 (C1').

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (IV), dado el caso en forma ópticamente activa,



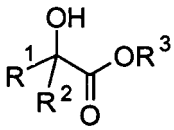
(IV)

en la que

R^1 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_{24}), alquenilo (C_2-C_{24}), alquinilo (C_2-C_{24}), cicloalquilo (C_3-C_9), alquil(C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_9) o un resto de fórmula $-CO_2R^4$, $-(CH_2)_nCO_2R^4$, $-COR^4$, $-SOR^4$ o $-SO_2R^4$, en donde n significa un número entero de 0 a 12, o arilo, heterociclilo, fenil-alquilo (C_1-C_6) o heterociclil-alquilo (C_1-C_6), estando cada uno de los últimos 4 restos mencionados en el anillo no sustituidos o sustituidos con uno o varios restos del grupo de halógeno, alquilo (C_1-C_{12}), alcoxilo (C_1-C_{12}), haloalquilo (C_1-C_{12}) y haloalcoxilo (C_1-C_{12}) y significando heterociclilo respectivamente un resto heterocíclico con 1 a 3 heteroátomos del grupo N, O y S,
R^2 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_{24}), alquenilo (C_2-C_{24}), alquinilo (C_2-C_{24}), cicloalquilo (C_3-C_9), alquil(C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_9) o un resto de fórmula $-CO_2R^4$, $-(CH_2)_nCO_2R^4$, $-COR^4$, $-SOR^4$ o $-SO_2R^4$, en donde n significa un número entero de 0 a 12, o arilo dado el caso sustituido, preferentemente fenilo, que está no sustituido o sustituido con uno o varios restos del grupo de halógeno, alquilo (C_1-C_{12}), alcoxilo (C_1-C_{12}), haloalquilo (C_1-C_{12}) y haloalcoxilo (C_1-C_{12}),
R^3 representa alquilo (C_1-C_{24}), alquenilo (C_2-C_{24}), alquinilo (C_2-C_{24}), cicloalquilo (C_3-C_9), alquil(C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_9), arilo, heterociclilo, fenil-alquilo (C_1-C_6) o heterociclil-alquilo (C_1-C_6), estando cada uno de los últimos 4 restos mencionados en el anillo no sustituidos o sustituidos con uno o varios restos del grupo de halógeno, alquilo (C_1-C_{12}), alcoxilo (C_1-C_{12}), haloalquilo (C_1-C_{12}) y haloalcoxilo (C_1-C_{12}) y significando heterociclilo respectivamente un resto heterocíclico con 1 a 3 heteroátomos del grupo N, O y S,
R^4 representa alquilo (C_1-C_{24}), alquenilo (C_2-C_{24}), alquinilo (C_2-C_{24}), cicloalquilo (C_3-C_9), alquil(C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_9), arilo, heterociclilo, fenil-alquilo (C_1-C_6) o heterociclil-alquilo (C_1-C_6), estando cada uno de los últimos 4 restos mencionados en el anillo no sustituidos o sustituidos con uno o varios restos del grupo de halógeno, alquilo (C_1-C_{12}), alcoxilo (C_1-C_{12}), haloalquilo (C_1-C_{12}) y haloalcoxilo (C_1-C_{12}) y significando heterociclilo respectivamente un resto heterocíclico con 1 a 3 heteroátomos del grupo N, O y S,

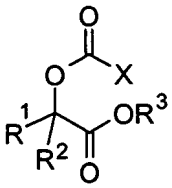
caracterizado porque

(a) un compuesto de fórmula (I)

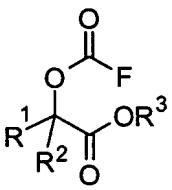


(I)

en la que R^1, R^2 y R^3 son tal como se definen en la fórmula (IV),
se hace reaccionar con un compuesto de dihalocarbonilo o un equivalente del mismo para dar el compuesto de fórmula (II) [variante (a1)] o (III) [variante (a2)],



(II)



(III)

donde en las fórmulas (II) y (III)
R^1, R^2 y R^3 son tal como se definen en la fórmula (IV) y
X significa un átomo de halógeno del grupo de Cl o Br,
y
(b) para el caso de que en la etapa (a) según la variante (a1) se haya obtenido el compuesto (II), el compuesto (II) se hace reaccionar con un reactivo de fluoración para dar el compuesto de la mencionada fórmula (III),
(c) el compuesto obtenido tras las etapas (a) o (b) de fórmula (III) se hace reaccionar térmicamente, dado el caso en presencia de un catalizador, con descarboxilación para dar el compuesto de la mencionada fórmula (IV).

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** en la fórmula (IV)

R^1 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_{12}), alquenilo (C_2-C_{12}), alquinilo (C_2-C_{12}), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil(C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6) o un resto de fórmula $-CO_2R^4$, $-(CH_2)_nCO_2R^4$, $-COR^4$, $-SOR^4$ o $-SO_2R^4$, en donde n significa un número entero de 0 a 12, o fenilo, heterociclilo con 3 a 6 átomos de anillo, fenil-alquilo (C_1-C_4) o heterociclil-alquilo (C_1-C_4), estando cada uno de los últimos 4 restos mencionados en el anillo no sustituidos o sustituidos con uno o varios restos del grupo de halógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4) y haloalcoxilo (C_1-C_4) y significando heterociclilo respectivamente un resto heterocíclico con 1 a 3 heteroátomos del grupo N, O y S,
R^2 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_{12}), alquenilo (C_2-C_{12}), alquinilo (C_2-C_{12}), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil(C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6) o un resto de fórmula $-CO_2R^4$, $-(CH_2)_nCO_2R^4$, $-COR^4$, $-SOR^4$ o $-SO_2R^4$, en donde n significa un número entero de 0 a 12, o arilo dado el caso sustituido, preferentemente fenilo, que está no sustituido o sustituido con uno o varios restos del grupo de halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6) y haloalcoxilo (C_1-C_6),
R^3 representa alquilo (C_1-C_{12}), alquenilo (C_2-C_{12}), alquinilo (C_2-C_{12}), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil(C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6), fenilo, heterociclilo, fenil-alquilo (C_1-C_4) o heterociclil-alquilo (C_1-C_4), estando cada uno de los últimos 4 restos mencionados en el anillo no sustituidos o sustituidos con uno o varios restos del grupo de halógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4) y haloalcoxilo (C_1-C_4) y significando heterociclilo respectivamente un resto heterocíclico con 1 a 3 heteroátomos del grupo N, O y S, y
R^4 representa alquilo (C_1-C_{12}), alquenilo (C_2-C_{12}), alquinilo (C_2-C_{12}), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil(C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6), fenilo, heterociclilo, fenil-alquilo (C_1-C_4) o heterociclil-alquilo (C_1-C_4), estando cada uno de los últimos 4 restos mencionados en el anillo no sustituidos o sustituidos con uno o varios restos del grupo de halógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4) y haloalcoxilo (C_1-C_4) y significando heterociclilo respectivamente un resto heterocíclico con 1 a 3 heteroátomos del grupo N, O y S.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque** en la fórmula (IV)

R^1 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil(C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6) o un resto de fórmula $-CO_2R^4$, $-(CH_2)_nCO_2R^4$, $-COR^4$, $-SOR^4$ o $-SO_2R^4$, en donde n significa un número entero de 0 a 12, o fenilo,
R^2 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil(C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6) o un resto de fórmula $-CO_2R^4$, $-(CH_2)_nCO_2R^4$, $-COR^4$, $-SOR^4$ o $-SO_2R^4$, en donde n significa un número entero de 0 a 12, o fenilo,
R^3 representa alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6) o alquil(C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6) y
R^4 representa alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6) o alquil(C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6).

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** para la descarboxilación térmica en la etapa (c) se usa una amina terciaria aromática o heteroaromática, un catalizador de transferencia de fases y/o una fuente de fluoruro.

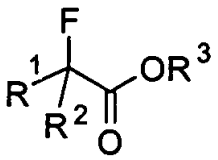
5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** la descarboxilación en la etapa (c) se realiza a temperaturas entre 60 ºC y 200 ºC.

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** las reacciones se realizan usando un producto de partida quiral, no racémico y en la etapa (c) se realiza de manera enantioselectiva la descarboxilación en presencia de un catalizador o reactivo de descarboxilación del grupo de DMAP, KF, CsF, cloruros de tetralquilamonio, cloruros de tetralquilfosfonio, cloruros de hexaalquilguanidinio, fluoruros de hexaalquilguanidinio y mezclas de los compuestos del grupo mencionado anteriormente.

7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** el disolvente en la etapa (c) es un compuesto aromático halogenado, una amida N,N-dialquilada, sulfolano o un éster.

8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** en la etapa (c) se usa de 0,005 mol a 6 mol de reactivo/catalizador de descarboxilación por mol de compuesto de fórmula (III).

9. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (IV), dado el caso en forma ópticamente activa,



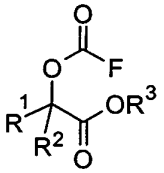
(IV)

en la que

R^1 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_{24}), alquenilo (C_2-C_{24}), alquinilo (C_2-C_{24}), cicloalquilo (C_3-C_9), alquil(C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_9) o un resto de fórmula $-CO_2R^4$, $-(CH_2)_nCO_2R^4$, $-COR^4$, $-SOR^4$ o $-SO_2R^4$, en donde n significa un número entero de 0 a 12, o arilo, heterociclilo, fenil-alquilo (C_1-C_6) o heterociclil-alquilo (C_1-C_6), estando cada uno de los últimos 4 restos mencionados en el anillo no sustituidos o sustituidos con uno o varios restos del grupo de halógeno, alquilo (C_1-C_{12}), alcoxilo (C_1-C_{12}), haloalquilo (C_1-C_{12}) y haloalcoxilo (C_1-C_{12}) y significando heterociclilo respectivamente un resto heterocíclico con 1 a 3 heteroátomos del grupo N, O y S,
R^2 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_{24}), alquenilo (C_2-C_{24}), alquinilo (C_2-C_{24}), cicloalquilo (C_3-C_9), alquil(C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_9) o un resto de fórmula $-CO_2R^4$, $-(CH_2)_nCO_2R^4$, $-COR^4$, $-SOR^4$ o $-SO_2R^4$, en donde n significa un número entero de 0 a 12, o arilo dado el caso sustituido, preferentemente fenilo, que está no sustituido o sustituido con uno o varios restos del grupo de halógeno, alquilo (C_1-C_{12}), alcoxilo (C_1-C_{12}), haloalquilo (C_1-C_{12}) y haloalcoxilo (C_1-C_{12}),
R^3 representa alquilo (C_1-C_{24}), alquenilo (C_2-C_{24}), alquinilo (C_2-C_{24}), cicloalquilo (C_3-C_9), alquil(C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_9), arilo, heterociclilo, fenil-alquilo (C_1-C_6) o heterociclil-alquilo (C_1-C_6), estando cada uno de los últimos 4 restos mencionados en el anillo no sustituidos o sustituidos con uno o varios restos del grupo de halógeno, alquilo (C_1-C_{12}), alcoxilo (C_1-C_{12}), haloalquilo (C_1-C_{12}) y haloalcoxilo (C_1-C_{12}) y significando heterociclilo respectivamente un resto heterocíclico con 1 a 3 heteroátomos del grupo N, O y S,
R^4 representa alquilo (C_1-C_{24}), alquenilo (C_2-C_{24}), alquinilo (C_2-C_{24}), cicloalquilo (C_3-C_9), alquil(C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_9), arilo, heterociclilo, fenil-alquilo (C_1-C_6) o heterociclil-alquilo (C_1-C_6), estando cada uno de los últimos 4 restos mencionados en el anillo no sustituidos o sustituidos con uno o varios restos del grupo de halógeno, alquilo (C_1-C_{12}), alcoxilo (C_1-C_{12}), haloalquilo (C_1-C_{12}) y haloalcoxilo (C_1-C_{12}) y significando heterociclilo respectivamente un resto heterocíclico con 1 a 3 heteroátomos del grupo N, O y S,

caracterizado porque

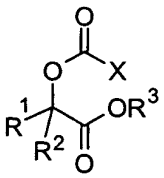
(c) un compuesto de fórmula (III)



(III)

donde en la fórmula (III) R^1, R^2 y R^3 son tal como se definen en la fórmula (IV), se hace reaccionar térmicamente, dado el caso en presencia de un catalizador, con descarboxilación para dar el compuesto de la mencionada fórmula (IV).

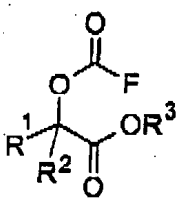
10. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (IV), dado el caso en forma ópticamente activa, **caracterizado porque** un compuesto de fórmula (II),



(II)

en la que R^1, R^2 y R^3 son tal como se definen en la fórmula (IV) según la reivindicación 1 y
X significa un átomo de halógeno del grupo de Cl o Br,

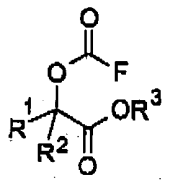
se hace reaccionar con un reactivo de fluoración para dar el compuesto de fórmula (III)



(III)

donde en la fórmula (III) R^1, R^2 y R^3 son tal como se definen en la mencionada fórmula (IV)
y el compuesto (III) obtenido se hace reaccionar térmicamente, dado el caso en presencia de un catalizador, con descarboxilación para dar el compuesto de la mencionada fórmula (IV).

11. Compuestos de fórmula (III), dado el caso en forma ópticamente activa,



(III)

en la que

R^1 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_{24}), alquenilo (C_2-C_{24}), alquinilo (C_2-C_{24}), cicloalquilo (C_3-C_9), alquil(C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_9) o un resto de fórmula $-CO_2R^4$, $-(CH_2)_nCO_2R^4$, $-COR^4$, $-SOR^4$ o $-SO_2R^4$, en donde n significa un número entero de 0 a 12, o arilo, heterociclilo, fenil-alquilo (C_1-C_6) o heterociclil-alquilo (C_1-C_6), estando cada uno de los últimos 4 restos mencionados en el anillo no sustituidos o sustituidos con uno o varios restos del grupo de halógeno, alquilo (C_1-C_{12}), alcoxilo (C_1-C_{12}), haloalquilo (C_1-C_{12}) y haloalcoxilo (C_1-C_{12}) y significando heterociclilo respectivamente un resto heterocíclico con 1 a 3 heteroátomos del grupo N, O y S,

R^2 representa alquilo (C_1-C_{24}), alquenilo (C_2-C_{24}), alquinilo (C_2-C_{24}), cicloalquilo (C_3-C_9), alquil(C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_9) o un resto de fórmula $-CO_2R^4$, $-(CH_2)_nCO_2R^4$, $-COR^4$, $-SOR^4$ o $-SO_2R^4$, en donde n significa un número entero de 0 a 12, o arilo dado el caso sustituido, preferentemente fenilo, que está no sustituido o sustituido con uno o varios restos del grupo de halógeno, alquilo (C_1-C_{12}), alcoxilo (C_1-C_{12}), haloalquilo (C_1-C_{12}) y haloalcoxilo (C_1-C_{12}),

R^3 representa alquilo (C_1-C_{24}), alquenilo (C_2-C_{24}), alquinilo (C_2-C_{24}), cicloalquilo (C_3-C_9), alquil(C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_9), arilo, heterociclilo, fenil-alquilo (C_1-C_6) o heterociclil-alquilo (C_1-C_6), estando cada uno de los últimos 4 restos mencionados en el anillo no sustituidos o sustituidos con uno o varios restos del grupo de halógeno, alquilo (C_1-C_{12}), alcoxilo (C_1-C_{12}), haloalquilo (C_1-C_{12}) y haloalcoxilo (C_1-C_{12}) y significando heterociclilo respectivamente un resto heterocíclico con 1 a 3 heteroátomos del grupo N, O y S,

R^4 representa alquilo (C_1-C_{24}). alquenilo (C_2-C_{24}), alquinilo (C_2-C_{24}), cicloalquilo (C_3-C_9), alquil(C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_9), arilo, heterociclilo, fenil-alquilo (C_1-C_6) o heterociclil-alquilo (C_1-C_6), estando cada uno de los últimos 4 restos mencionados en el anillo no sustituidos o sustituidos con uno o varios restos del grupo halógeno, alquilo (C_1-C_{12}), alcoxilo (C_1-C_{12}), haloalquilo (C_1-C_{12}) y haloalcoxilo (C_1-C_{12}) y significando heterociclilo respectivamente un resto heterocíclico con 1 a 3 heteroátomos del grupo N, O y S.

12. Compuestos de fórmula (III) según la reivindicación 11, **caracterizados porque**

R^1 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil(C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6) o un resto de fórmula $-CO_2R^4$, $-(CH_2)_nCO_2R^4$, $-COR^4$, $-SOR^4$ o $-SO_2R^4$, en donde n significa un número entero de 0 a 12, o fenilo,

R^2 representa alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil(C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6) o un resto de fórmula $-CO_2R^4$, $-(CH_2)_nCO_2R^4$, $-COR^4$, $-SOR^4$ o SO_2R^4, en donde n significa un número entero de 0 a 12, o fenilo,

R^3 representa alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6) o alquil(C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6) y

R^4 representa alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6) o alquil(C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6),

preferentemente compuestos quirales, no racémicos de la mencionada fórmula (III).